

Den här texten är endast avsedd som ett dokumentationshjälpmedel och har ingen rättslig verkan. EU-institutionerna tar inget ansvar för innehållet. De autentiska versionerna av motsvarande rättsakter, inklusive ingresserna, publiceras i Europeiska unionens officiella tidning och finns i EUR-Lex. De officiella texterna är direkt tillgängliga via länkarna i det här dokumentet

► **B** **EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) 2019/6**
 av den 11 december 2018
om veterinärmedicinska läkemedel och om upphävande av direktiv 2001/82/EG
 (Text av betydelse för EES)
 (EUT L 4, 7.1.2019, s. 43)

Ändrad genom:

		Officiella tidningen		
		nr	sida	datum
► <u>M1</u>	Kommissionens delegerade förordning (EU) 2021/805 av den 8 mars 2021	L 180	3	21.5.2021
► <u>M2</u>	Kommissionens delegerade förordning (EU) 2023/183 av den 23 november 2022	L 26	7	30.1.2023



EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) 2019/6

av den 11 december 2018

om veterinärmedicinska läkemedel och om upphävande av direktiv
2001/82/EG

(Text av betydelse för EES)

KAPITEL 1

SYFTE, TILLÄMPNINGSOMRÅDE OCH DEFINITIONER

Artikel 1

Syfte

I denna förordning fastställs regler för utsläppande på marknaden, tillverkning, import, export, tillhandahållande, distribution, farmakovigilans, kontroll och användning av veterinärmedicinska läkemedel.

Artikel 2

Tillämpningsområde

1. Denna förordning ska tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som har tillverkats på industriell väg eller med hjälp av en industriell process och som är avsedda att släppas ut på marknaden.
2. Artiklarna 94 och 95 ska, förutom på de läkemedel som avses i punkt 1 i denna artikel, även tillämpas på aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel.
3. Artiklarna 94, 105, 108, 117, 120, 123 och 134 ska, förutom på de läkemedel som avses i punkt 1 i den här artikeln, även tillämpas på inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkas av patogener och antigener som erhållits från ett eller flera djur i en epidemiologisk enhet, och som används för behandling av detta djur eller dessa djur i samma epidemiologiska enhet eller för behandling av ett eller flera djur i en enhet med ett bekräftat epidemiologiskt samband.
4. Genom undantag från punkterna 1 och 2 i denna artikel ska endast artiklarna 55, 56, 94, 117, 119, 123, 134 och avsnitt 5 i kapitel IV tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som har godkänts i enlighet med artikel 5.6.
5. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel ska artiklarna 5–15, 17–33, 35–54, 57–72, 82–84, 95, 98, 106, 107, 110, 112–116, 128, 130 och 136 inte tillämpas på homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som registrerats i enlighet med artikel 86.
6. Kapitel VII ska, förutom på de läkemedel som avses i punkt 1 i denna artikel, även tillämpas på
 - a) substanser som har anabola, antiinfektiösa, antiparasitära, antiinflammatoriska, hormonella, narkotiska eller psykotropa egenskaper och kan användas till djur,
 - b) veterinärmedicinska läkemedel som bereds på apotek, eller av en person som har tillstånd att göra detta enligt nationell rätt, enligt ett veterinärrecept utskrivet för ett visst djur eller en liten grupp djur (nedan kallad *magistral beredning*), och

▼B

- c) veterinärmedicinska läkemedel som bereds på apotek enligt indikationerna i en farmakopé och som ska lämnas ut direkt till slutanvändaren (nedan kallad *officinell beredning*). Sådana officinella beredningar ska vara receptbelagda när de är avsedda för livsmedelsproducerande djur.

7. Denna förordning ska inte tillämpas på

- a) veterinärmedicinska läkemedel som innehåller autologa eller allogena celler eller vävnader som inte har genomgått en industriell process,
- b) veterinärmedicinska läkemedel baserade på radioaktiva isotoper,
- c) fodertillsatser enligt definitionen i artikel 2.2 a i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1831/2003 ⁽¹⁾,
- d) veterinärmedicinska läkemedel avsedda för forskning och utveckling, och
- e) fodertillsatser och mellanprodukter enligt definitionen i artikel 3.2 a och b i förordning (EU) 2019/4.

8. Denna förordning ska, utom när det gäller förfarandet för centraliserat godkännande för försäljning, inte påverka nationella bestämmelser om avgifter.

9. Ingenting i denna förordning ska hindra en medlemsstat från att på sitt territorium behålla eller införa någon som helst kontrollåtgärd som den finner lämplig när det gäller narkotika och psykotropa ämnen.

Artikel 3

Lagkonflikt

1. Om ett veterinärmedicinskt läkemedel som avses i artikel 2.1 i denna förordning även omfattas av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 528/2012 ⁽²⁾ eller förordning (EG) nr 1831/2003 och det föreligger en konflikt mellan den här förordningen och förordning (EU) nr 528/2012 eller förordning (EG) nr 1831/2003 ska den här förordningen ha företräde.

2. Vid tillämpningen av punkt 1 i denna artikel får kommissionen genom genomförandeakter anta beslut om huruvida en viss produkt eller produktgrupp ska anses vara ett veterinärmedicinskt läkemedel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

Artikel 4

Definitioner

I denna förordning avses med

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1831/2003 av den 22 september 2003 om fodertillsatser (EUT L 268, 18.10.2003, s. 29).

⁽²⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 528/2012 av den 22 maj 2012 om tillhandahållande på marknaden och användning av biocidprodukter (EUT L 167, 27.6.2012, s. 1).

▼B

1. *veterinärmedicinskt läkemedel*: varje substans eller kombination av substanser som uppfyller minst ett av följande villkor:
 - a) Den tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att behandla eller förebygga sjukdom hos djur.
 - b) Den är avsedd att användas på eller administreras till djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.
 - c) Den är avsedd att användas på djur i diagnossyfte.
 - d) Den är avsedd för avlivning av djur.
2. *substans*: ett ämne av något av följande ursprung:
 - a) Humant.
 - b) Animaliskt.
 - c) Vegetabiliskt.
 - d) Kemiskt.
3. *aktiv substans*: substans eller blandning av substanser som är avsedd att användas i tillverkningen av ett veterinärmedicinskt läkemedel och som när det används vid framställningen av ett läkemedel blir en aktiv substans i läkemedlet.
4. *hjälpämne*: beståndsdel som ingår i ett veterinärmedicinskt läkemedel utöver en eller aktiv substans eller förpackningsmaterial.
5. *immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel som administreras till djur för att framkalla aktiv eller passiv immunitet eller för att diagnosticera djurens immunstatus.
6. *biologiskt veterinärmedicinskt läkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel där en ingående aktiv substans är en biologisk substans.
7. *biologisk substans*: substans som framställs eller extraheras från en biologisk källa, och för vilken en kombination av fysikalisk-kemisk-biologisk testning och kunskap om produktionsprocessen och kontrollen av denna krävs för dess karakterisering och kvalitetsbestämning.
8. *veterinärmedicinskt referensläkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i enlighet med artiklarna 44, 47, 49, 52, 53 eller 54 som avses i artikel 5.1, på grundval av en ansökan inlämnad i enlighet med artikel 8.
9. *generiskt veterinärmedicinskt läkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som ett veterinärmedicinskt referensläkemedel och vars bioekvivalens med detta referensläkemedel har påvisats.
10. *homeopatiskt veterinärmedicinskt läkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel som framställts av stamberedningar enligt en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som används officiellt i medlemsstaterna.

▼B

11. *antimikrobiell resistens*: mikroorganismers förmåga att överleva eller växa vid en sådan koncentration av en antimikrobiell substans som vanligen är tillräcklig för att hämma tillväxten av eller döda mikroorganismer av samma art.
12. *antimikrobiellt medel*: substans som har direkt effekt på mikroorganismer och används för behandling eller förebyggande av infektioner eller infektionssjukdomar, inbegripet antibiotika, antivirala medel, antimykotika och medel mot protozoer.
13. *antiparasitära medel*: substans som dödar eller avbryter utvecklingen av parasiter och som används i syfte att behandla eller förebygga en infektion, ett angrepp eller en sjukdom som orsakas eller överförs av parasiter, inbegripet repellerande medel.
14. *antibiotika*: substans med direkt effekt på bakterier, vilken används för behandling eller förebyggande av infektioner eller infektionssjukdomar.
15. *metafylax*: administrering av ett läkemedel till en grupp djur efter det att en klinisk sjukdom har diagnostiserats i en del av gruppen, i syfte att behandla de kliniskt sjuka djuren och begränsa spridningen av sjukdomen till djur i nära kontakt och i riskzonen och som redan kan vara subkliniskt infekterade.
16. *profylax*: administrering av ett läkemedel till ett djur eller en grupp djur innan kliniska tecken på sjukdom uppträder, i syfte att förebygga uppkomsten av en sjukdom eller en infektion.
17. *klinisk prövning*: studie som syftar till att under fältförhållanden undersöka ett veterinärmedicinskt läkemedels säkerhet eller effekt vid normal djurhållning eller som del av normal veterinärmedicinsk praxis, för att erhålla ett godkännande för försäljning eller en ändring av ett godkännande för försäljning.
18. *preklinisk studie*: studie som inte omfattas av definitionen av klinisk prövning och som syftar till att undersöka ett veterinärmedicinskt läkemedels säkerhet eller effekt för att erhålla ett godkännande för försäljning eller en ändring av ett godkännande för försäljning.
19. *nytta/riskförhållande*: utvärdering av ett veterinärmedicinskt läkemedels positiva effekter i förhållande till följande risker med det läkemedlet:
 - a) Varje risk i samband med det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt med avseende på människors eller djurs hälsa.
 - b) Varje risk för oönskade miljöeffekter.
 - c) Varje risk för utveckling av resistens.
20. *gängse benämning*: den internationella generiska benämning för en substans som rekommenderats av Världshälsoorganisationen (WHO), eller, om en sådan inte finns, den allmänt använda benämningen.
21. *det veterinärmedicinska läkemedlets benämning*: antingen ett påhittat namn som inte riskerar att förväxlas med den gängse benämningen, eller en gängse eller vetenskaplig benämning som åtföljs av ett varumärke eller namnet på innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼B

22. *styrka*: halten aktiva substanser i ett veterinärmedicinskt läkemedel uttryckt i mängd per dosenhet, volymenhet eller viktenhet beroende på läkemedelsform.
23. *behörig myndighet*: myndighet som en medlemsstat har utsett i enlighet med artikel 137.
24. *märkning*: uppgifter på läkemedelsbehållaren eller den yttre förpackningen.
25. *läkemedelsbehållare*: behållare eller förpackning av annat slag som befinner sig i direkt kontakt med det veterinärmedicinska läkemedlet.
26. *yttre förpackning*: förpackning som läkemedelsbehållaren placeras i.
27. *bipacksedel*: dokumentation om ett veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller information om hur läkemedlet ska användas för att vara säkert och effektivt.
28. *tillstånd om tillgång*: originalhandling som är undertecknad av dataägaren eller av dennes företrädare, där det anges att informationen får användas till förmån för sökanden i förhållande till de behöriga myndigheterna, Europeiska läkemedelsmyndighetens, inrättad genom förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) eller kommissionen för tillämpningen av denna förordning.
29. *begränsad marknad*: marknad för en av följande läkemedelstyper:
 - a) Veterinärmedicinska läkemedel för att behandla eller förebygga sällan förekommande eller geografiskt begränsade sjukdomar.
 - b) Veterinärmedicinska läkemedel för andra djurslag än nötkreatur, får för köttproduktion, grisar, kycklingar, hundar och katter.
30. *farmakovigilans*: vetenskap och verksamhet som rör detektering, bedömning, förståelse och förebyggande av misstänkta biverkningar eller andra problem med anknytning till ett läkemedel.
31. *master file för systemet för farmakovigilans*: detaljerad beskrivning av det system för farmakovigilans som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända veterinärmedicinska läkemedel.
32. *kontroll*: alla uppgifter som en behörig myndighet utför för att kontrollera efterlevnaden av denna förordning.
33. *veterinärrecept*: dokument som utfärdats av en veterinär för ett veterinärmedicinskt läkemedel eller ett humanläkemedel för användning på djur.
34. *karenstid*: den tid som under normala användningsbetingelser minst måste förflyta från det att det veterinärmedicinska läkemedlet senast administreras till djur till dess att livsmedel framställs från sådana djur, för att det ska säkerställas att dessa livsmedel inte innehåller rests substanser i sådana halter som är skadliga för folkhälsan.
35. *utsläppande på marknaden*: tillhandahållande för första gången av ett veterinärmedicinskt läkemedel på hela unionsmarknaden eller i en eller flera medlemsstater, beroende på vad som är tillämpligt.

▼B

36. *partihandel*: all verksamhet som utgörs av anskaffning, innehav, tillhandahållande eller export av veterinärmedicinska läkemedel, med eller utan vinstsyfte, med undantag för tillhandahållande i detaljistledet med veterinärmedicinska läkemedel till allmänheten.
37. *vattenlevande djurslag*: djurslag som avses i artikel 4.3 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/429 ⁽³⁾,
38. *livsmedelsproducerande djur*: livsmedelsproducerande djur enligt definitionen i artikel 2 b i förordning (EG) nr 470/2009.
39. *ändring*: en förändring av villkoren för ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel som avses i artikel 36.
40. *marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel*: varje form av framställning som görs i samband med veterinärmedicinska läkemedel för att främja tillhandahållande, distribution, försäljning, förskrivning eller användning av veterinärmedicinska läkemedel och som omfattar tillhandahållande av prover och sponsring.
41. *signalhantering*: process för aktiv övervakning av farmakovigilansdata om veterinärmedicinska läkemedel för att bedöma dessa farmakovigilansdata och avgöra om nytta/risikförhållandet har förändrats för de veterinärmedicinska läkemedlen i fråga, i syfte att upptäcka risker för folkhälsan, djurhälsan eller miljöskyddet.
42. *potentiellt allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön*: en situation där det finns en betydande sannolikhet att en allvarlig fara till följd av användning av ett veterinärmedicinskt läkemedel kommer att påverka människors eller djurs hälsa eller miljön.
43. läkemedel för ny veterinärmedicinsk terapi:
- a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som är särskilt utformat för genterapi, regenerativ medicin, vävnadsteknik, terapi med blodprodukter, fagterapi,
 - b) ett veterinärmedicinskt läkemedel som framställts genom nanoteknik, eller
 - c) någon annan terapi som ses som ett nytt fält inom veterinärmedicinen.
44. *epidemiologisk enhet*: en epidemiologisk enhet enligt definitionen i artikel 4.39 i förordning (EU) 2016/429.

⁽³⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/429 av den 9 mars 2016 om överförbara djursjukdomar och om ändring och upphävande av vissa akter med avseende på djurhälsa ("djurhälsolag") (EUT L 84, 31.3.2016, s. 1).



KAPITEL II

GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING – ALLMÄNNA BESTÄMMELSER OCH REGLER FÖR ANSÖKNINGAR

Avsnitt 1

Allmänna bestämmelser

Artikel 5

Godkännande för försäljning

1. Ett veterinärmedicinskt läkemedel får släppas ut på marknaden endast om en behörig myndighet eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, har beviljat ett godkännande för försäljning för den produkten i enlighet med artikel 44, 47, 49, 52, 53 eller 54.
2. Ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska gälla utan tidsbegränsning.
3. Beslut om att bevilja, inte bevilja, avslå, upphäva eller införa en ändring i ett godkännande för försäljning ska offentliggöras.
4. Ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska endast beviljas en sökande som är etablerad i unionen. Kravet på att vara etablerad i unionen ska också gälla innehavare av godkännande för försäljning.
5. Ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel avsett för ett eller fler livsmedelsproducerande djurslag får endast beviljas om den farmakologiskt aktiva substansen tillåts i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 och akter som antagits på grundval av den förordningen med avseende på det berörda djurslaget.
6. När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda för djur som endast är avsedda som sällskapsdjur: djur i akvarium eller dammar, akvariefiskar, burfåglar, brevduvor, terrariedjur, smågnagare, illrar och kaniner, får medlemsstaterna medge undantag från denna artikel, förutsatt att dessa veterinärmedicinska läkemedel inte är receptbelagda och att alla nödvändiga åtgärder vidtas i medlemsstaten för att förebygga obehörig användning av dessa veterinärmedicinska läkemedel till andra djur.

Artikel 6

Inlämning av ansökan om godkännande för försäljning

1. Ansökningar om godkännande för försäljning ska lämnas in till den behöriga myndigheten om de avser ett godkännande för försäljning i enlighet med något av följande förfaranden:
 - a) Det nationella förfarandet enligt artiklarna 46 och 47.
 - b) Det decentraliserade förfarandet enligt artiklarna 48 och 49.
 - c) Förfarandet för ömsesidigt erkännande enligt artiklarna 51 och 52.
 - d) Förfarandet för efterföljande erkännande enligt artikel 53.
2. Ansökningar om godkännande för försäljning ska lämnas in till läkemedelsmyndigheten om de avser godkännande för försäljning i enlighet med det förfarande för centraliserat godkännande för försäljning som fastställs i artiklarna 42–45.

▼B

3. De ansökningar som avses i punkterna 1 och 2 ska göras elektroniskt och lämnas in i det format som läkemedelsmyndigheten tillhandahåller.
4. Sökanden ska ansvara för att de uppgifter och handlingar som lämnats in är korrekta med avseende på dennes ansökan.
5. Senast 15 dagar efter att ansökan tagits emot ska den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, underrätta sökanden om huruvida alla uppgifter och handlingar som krävs enligt artikel 8 har lämnats och om ansökan är giltig.
6. Om den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, anser att ansökan är ofullständig ska den underrätta sökanden om detta och fastställa en tidsfrist för när sökanden måste lämna de uppgifter och handlingar som saknas. Om sökanden inte lämnar de uppgifter och handlingar som saknas inom den fastställda tidsfristen ska ansökan anses ha återtagits.
7. Om sökanden inte lämnat en fullständig översättning av de handlingar som krävs inom sex månader efter att ha mottagit de uppgifter som avses i artikel 49.7, 52.8 eller 53.2 ska ansökan anses ha återtagits.

*Artikel 7***Språk**

1. Språket eller språken i produktresumén och uppgifterna på märkningen och på bipacksedeln ska, såvida inte medlemsstaten beslutar annat, vara ett eller flera officiella språk i den medlemsstat i vilken det veterinärmedicinska läkemedlet tillhandahålls på marknaden.
2. Veterinärmedicinska läkemedel får märkas på flera språk.

*Avsnitt 2***Dokumentationskrav***Artikel 8***Uppgifter som ska lämnas tillsammans med ansökan**

1. En ansökan om godkännande för försäljning ska innehålla följande:
 - a) Uppgifter enligt bilaga I.
 - b) Teknisk dokumentation som krävs för att styrka det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt i enlighet med kraven i bilaga II.
 - c) En sammanfattning av master file för systemet för farmakovigilans.
2. Om ansökan gäller ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt läkemedel ska dessutom följande lämnas utöver de uppgifter, teknisk dokumentation och sammanfattning som anges i punkt 1:

▼B

- a) Dokumentation om de direkta eller indirekta riskerna för folk- eller djurhälsan eller miljön vid användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på djur.
- b) Information om riskreducerande åtgärder för att begränsa utvecklingen av antimikrobiell resistens till följd av det veterinärmedicinska läkemedlets användning.

3. Om ansökan gäller ett veterinärmedicinskt läkemedel som är avsett för livsmedelsproducerande djur och som innehåller farmakologiskt aktiva substanser som inte är tillåtna i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 och akter som antagits på grundval av den förordningen för de berörda djurslagen, ska det utöver den information, tekniska dokumentation och sammanfattning som anges i punkt 1 i denna artikel lämnas ett intyg på att en giltig ansökan om fastställande av MRL-värden har lämnats till läkemedelsmyndigheten i enlighet med den förordningen.

4. Punkt 3 i denna artikel ska inte tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel avsedda för hästdjur som, i den identitetshandling som gäller under hästdjurets hela livstid som avses i artikel 114.1 c i förordning (EU) 2016/429 och i akter som antagits på grundval av den förordningen, har förklarats inte vara avsedda att slaktas för att använda som livsmedel, och om de aktiva substanser som ingår i dessa veterinärmedicinska läkemedel inte är tillåtna i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 eller med akter som antagits på grundval av den förordningen.

5. Om ansökan gäller ett veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer i den mening som avses i artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG⁽⁴⁾ ska ansökan utöver den information, tekniska dokumentation och sammanfattning som anges i punkt 1 i den här artikeln åtföljas av

- a) en kopia av de behöriga myndigheternas skriftliga medgivande till avsiktlig utsättning av de genetiskt modifierade organismerna i miljön i forsknings- och utvecklingssyfte i enlighet med del B i direktiv 2001/18/EG,
- b) fullständig teknisk dokumentation till stöd för de uppgifter som krävs i bilagorna III och IV till direktiv 2001/18/EG,
- c) en miljöriskbedömning enligt principerna i bilaga II till direktiv 2001/18/EG, och
- d) resultaten från alla undersökningar som gjorts i forsknings- eller utvecklingssyfte.

6. Om ansökan lämnas in i enlighet med det nationella förfarande som anges i artiklarna 46 och 47 ska sökanden, utöver den information, tekniska dokumentation och sammanfattning som anges i punkt 1 i den här artikeln, lämna en försäkran om att denne inte har ansökt om godkännande för försäljning för samma veterinärmedicinska läkemedel i en annan medlemsstat eller i unionen och, om så är tillämpligt, att inget sådant godkännande för försäljning har beviljats för samma veterinärmedicinska läkemedel i en annan medlemsstat eller i unionen.

⁽⁴⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG (EGT L 106, 17.4.2001, s. 1).



Avsnitt 3

Kliniska prövningar

Artikel 9

Kliniska prövningar

1. En ansökan om tillstånd för en klinisk prövning ska lämnas in i enlighet med tillämplig nationell rätt till en behörig myndighet i den medlemsstat där den kliniska prövningen ska genomföras.
2. Kliniska prövningar ska godkännas på villkor att de livsmedelsproducerande djur som används i de kliniska prövningarna eller produkter som framställts av dem inte kommer in i näringskedjan, såvida inte en lämplig karenstid har fastställts av den behöriga myndigheten.
3. Senast 60 dagar efter att den behöriga myndigheten tagit emot en giltig ansökan ska den bevilja eller avslå den kliniska prövningen.
4. De kliniska prövningarna ska genomföras med beaktande av VICH:s (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) internationella riktlinjer för god klinisk sed.
5. Data från kliniska prövningar ska lämnas tillsammans med ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med dokumentationskravet i artikel 8.1 b.
6. Data från kliniska prövningar som genomförs utanför unionen får beaktas vid bedömningen av en ansökan om godkännande för försäljning endast om prövningarna har utformats, genomförts och avrapporterats i enlighet med VICH:s internationella riktlinjer för god klinisk sed.

Avsnitt 4

Märkning och bipacksedel

Artikel 10

Märkning av det veterinärmedicinska läkemedlets behållare

1. På läkemedelsbehållaren ska följande information finnas och, såvida inte annat följer av artikel 11.4, ingen annan information:
 - a) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn följt av dess styrka och läkemedelsform.
 - b) En deklaration av de aktiva substanserna med angivande av såväl art som mängd per dosenheter eller, beroende på administreringssätt, för en bestämd volym eller viktenhet med användning av de gängse benämningarna.
 - c) Satsnummer, föregånget av ordet ”Lot”.
 - d) Namn, företagsnamn eller logotypnamn för innehavaren av godkännandet för försäljning.
 - e) Djurslag som läkemedlet är avsett för.
 - f) Utgångsdatum, i formatet ”mm/åååå” föregånget av förkortningen ”Exp.”.
 - g) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.

▼B

h) Administreringsväg.

i) I förekommande fall karenstid, även om karenstiden är noll.

2. Den information som avses i punkt 1 i denna artikel ska vara lätt läsbar och lättförståelig i skrift eller i form av förkortningar och piktogram som är gemensamma för hela unionen, i enlighet med förteckningen i artikel 17.2.

3. Utan hinder av punkt 1 får en medlemsstat besluta att det på läkemedelsbehållaren för ett veterinärmedicinskt läkemedel som görs tillgängligt på dess territorium ska läggas en identifikationskod till den information som krävs enligt punkt 1.

*Artikel 11***Märkning av det veterinärmedicinska läkemedlets yttre förpackning**

1. På den yttre förpackningen ska följande information, och ingen annan information, finnas:

- a) Den information som avses i artikel 10.1.
- b) Mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller antalet förpackningsenheter med det veterinärmedicinska läkemedlet.
- c) En varning om att läkemedlet ska förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- d) En varning om att det veterinärmedicinska läkemedlet är ”endast för behandling av djur”.
- e) Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 14.4, en rekommendation om att bipacksedeln bör läsas.
- f) Om det gäller ”homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel”, en uppgift om detta.
- g) Om det gäller veterinärmedicinska läkemedel som inte är receptbelagda, indikation eller indikationer.
- h) Numret på godkännandet för försäljning.

2. En medlemsstat får besluta att, på den yttre förpackningen för ett veterinärmedicinskt läkemedel som görs tillgängligt på dess territorium, en identifikationskod ska läggas till den information som krävs enligt punkt 1. En sådan kod får användas för att ersätta numret på godkännandet för försäljning som avses i punkt 1 h.

3. Den informationen som avses i punkt 1 i denna artikel ska vara lätt läsbar och lättförståelig i skrift eller i form av förkortningar och piktogram som är gemensamma för hela unionen, i enlighet med förteckningen i artikel 17.2.

4. Om det inte finns någon yttre förpackning, ska all den information som avses i punkterna 1 och 2 finnas på läkemedelsbehållaren.

*Artikel 12***Märkning av små behållare för veterinärmedicinska läkemedel**

1. Genom undantag från artikel 10 ska följande information, och ingen annan information, finnas på läkemedelsbehållare som är för små för att den information som avses i den artikeln på ett läsbart sätt ska kunna finnas på dem:

- a) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.

▼B

- b) Mängduppgifter för de aktiva substanserna.
 - c) Satsnummer, föregånget av ordet ”Lot”.
 - d) Utgångsdatum, i formatet ”mm/åååå” föregånget av förkortningen ”Exp.”.
2. De behållare som avses i punkt 1 i denna artikel ska ha en yttre förpackning som innehåller den information som krävs enligt artikel 11.1, 11.2 och 11.3.

*Artikel 13***Ytterligare information på läkemedelsbehållare eller yttre förpackning för veterinärmedicinska läkemedel**

Genom undantag från artiklarna 10.1, 11.1 och 12.1 får medlemsstaterna på sina territorier, och på begäran från sökanden, tillåta en sådan sökande att på läkemedelsbehållaren eller den yttre förpackningen för ett veterinärmedicinskt läkemedel lägga till ytterligare användbar information som är förenlig med produktresumén, och som inte utgör marknadsföring för ett veterinärmedicinskt läkemedel.

*Artikel 14***Det veterinärmedicinska läkemedlets bipacksedel**

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska göra en bipacksedel lätt tillgänglig för varje veterinärmedicinskt läkemedel. Den bipacksedeln ska innehålla minst följande information:
 - a) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för innehavaren av godkännandet för försäljning och för tillverkaren, och i tillämpliga fall innehavarens företrädare.
 - b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn följt av dess styrka och läkemedelsform.
 - c) Den eller de aktiva substansernas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
 - d) Djurslag som läkemedlet är avsett för, dosering för varje djurslag, administreringssätt och administreringsväg samt, om så är nödvändigt, anvisning om hur läkemedlet ska administreras korrekt.
 - e) Indikationer för användning.
 - f) Kontraindikationer och biverkningar.
 - g) I förekommande fall karenstiden, även om karenstiden är noll.
 - h) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.
 - i) Upplysningar som är viktiga för säkerhet eller hälsoskydd, däribland särskilda försiktighetsåtgärder som ska iakttas vid användningen samt andra varningar.
 - j) Uppgifter om de system för insamling som avses i artikel 117 vilka är tillämpliga på det berörda veterinärmedicinska läkemedlet.
 - k) Numret på godkännandet för försäljning.
 - l) Kontaktuppgifter till innehavaren av godkännandet för försäljning eller dennas företrädare, beroende på vad som är lämpligt, för rapportering av misstänkta biverkningar.
 - m) Klassificering av det veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 34.

▼B

2. Bipacksedeln får innehålla ytterligare upplysningar om distribution, innehav eller nödvändiga försiktighetsåtgärder i överensstämmelse med godkännandet för försäljning, under förutsättning att dessa upplysningar inte är av reklamkaraktär. Dessa ytterligare upplysningar ska vara klart åtskilda från den information som avses i punkt 1.

3. Bipacksedelns text ska vara klart, läsbart och lättförståeligt skriven och utformad så att den är begriplig för allmänheten. Medlemsstaterna får besluta att den ska tillhandahållas på papper eller elektroniskt eller båda delarna.

4. Genom undantag från punkt 1 får den information som krävs i enlighet med denna artikel, som ett alternativ, tillhandahållas på det veterinärmedicinska läkemedlets förpackning.

*Artikel 15***Allmänt krav om produktinformation**

Den information som förtecknas i artiklarna 10–14 ska överensstämma med produktresumén enligt artikel 35.

*Artikel 16***Bipacksedel för registrerade homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel**

Genom undantag från artikel 14.1 ska bipacksedeln för homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som registrerats i enlighet med artikel 86 åtminstone innehålla följande information:

- a) Det vetenskapliga namnet på stamberedningen eller stamberedningarna åtföljt av spädningsgraden, med användning av symbolerna i *Europeiska farmakopén* eller de farmakopéer som används officiellt i medlemsstaterna.
- b) Namn eller företagsnamn på och stadigvarande adress eller säte för innehavaren av registreringen samt, i tillämpliga fall, tillverkaren.
- c) Administreringsätt och vid behov administreringsväg.
- d) Läkemedelsform.
- e) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.
- f) De djurslag som läkemedlet är avsett för och, i tillämpliga fall, dosering för vart och ett av de djurslagen.
- g) Om så är nödvändigt, en särskild varningstext beträffande det homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet.
- h) Registreringsnummer.
- i) Karenstid, i tillämpliga fall.
- j) Uppgiften ”homeopatiskt veterinärmedicinskt läkemedel”.



Artikel 17

Genomförandebefogenheter avseende detta avsnitt

1. Kommissionen ska, när så är lämpligt, genom genomförandeakter fastställa enhetliga bestämmelser om den identifikationskod som avses i artiklarna 10.3 och 11.2. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
2. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta en förteckning över de för hela unionen gemensamma förkortningar och piktogram som ska användas vid tillämpning av artiklarna 10.2 och 11.3. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
3. Kommissionen ska genom genomförandeakter fastställa enhetliga bestämmelser om storleken på de små behållare som avses i artikel 12. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

Avsnitt 5

Särskilda krav för generiska veterinärmedicinska läkemedel, veterinärmedicinska hybridläkemedel och veterinärmedicinska kombinationsläkemedel och för ansökningar som bygger på informerat samtycke och bibliografiska data

Artikel 18

Generiska veterinärmedicinska läkemedel

1. Genom undantag från artikel 8.1 b ska inte en ansökan om godkännande för försäljning av ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel behöva innehålla dokumentation om säkerhet och effekt om samtliga följande villkor är uppfyllda:
 - a) Biotillgänglighetsstudier har visat det generiska veterinärmedicinska läkemedlets bioekvivalens med det veterinärmedicinska referensläkemedlet eller en motivering ges till varför sådana studier inte har genomförts.
 - b) Ansökan uppfyller kraven i bilaga II.
 - c) Sökanden påvisar att ansökan gäller ett generikum till ett veterinärmedicinskt referensläkemedel, och för vilket skyddsperioden för den tekniska dokumentation som anges i artiklarna 39 och 40 har löpt ut eller kommer att löpa ut inom mindre än två år.
2. Om ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedels aktiva substans består av salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isomerer, komplex eller derivat som skiljer sig från den aktiva substans som används i det veterinärmedicinska referensläkemedlet, ska det anses vara samma

▼B

aktiva substans som den som används i det veterinärmedicinska referensläkemedlet, såvida de inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet eller effekt. Om de har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet eller effekt ska sökanden lämna kompletterande uppgifter som ger belägg för säkerheten eller effekten hos de olika salterna, estrarna eller derivaten av den godkända aktiva substansen i det veterinärmedicinska referensläkemedlet.

3. Om det för ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel presenteras flera perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning ska de anses vara samma läkemedelsform.

4. Om det veterinärmedicinska referensläkemedlet inte är godkänt i den medlemsstat där ansökan rörande det generiska veterinärmedicinska läkemedlet lämnas in, eller om ansökan lämnas in i enlighet med artikel 42.4 och i de fall det veterinärmedicinska referensläkemedlet är godkänt i en medlemsstat, ska sökanden ange i ansökan i vilken medlemsstat det veterinärmedicinska referensläkemedlet har godkänts.

5. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, får begära information om det veterinärmedicinska referensläkemedlet av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där referensläkemedlet är godkänt. Denna information ska lämnas senast 30 dagar efter att begäran tagits emot.

6. Produktresumén för det generiska veterinärmedicinska läkemedlet ska i allt väsentligt likna produktresumén för det veterinärmedicinska referensläkemedlet. Detta krav gäller dock inte de delar av produktresumén för det veterinärmedicinska referensläkemedlet som rör indikationer eller läkemedelsformer som fortfarande omfattas av patentlagstiftning vid den tidpunkt då det generiska veterinärmedicinska läkemedlet godkänns.

7. En behörig myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, får begära att sökanden lämnar farmakovigilansdata om de potentiella riskerna för miljön med det generiska veterinärmedicinska läkemedlet när godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska referensläkemedlet beviljades före den 1 oktober 2005.

*Artikel 19***Veterinärmedicinska hybridläkemedel**

1. Genom undantag från artikel 18.1 ska resultat från lämpliga prekliniska studier eller kliniska prövningar krävas i de fall det veterinärmedicinska läkemedlet inte har alla de egenskaper som ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel har, av en eller flera av följande orsaker:

▼B

- a) Det generiska veterinärmedicinska läkemedlets aktiva substans eller substanser, indikationer för användning, styrka, läkemedelsform eller administreringsväg har ändrats i förhållande till det veterinärmedicinska referensläkemedlet.
- b) Biotillgänglighetsstudier kan inte användas för att påvisa bioekvivalens med det veterinärmedicinska referensläkemedlet.
- c) Råmaterialet eller tillverkningsprocessen skiljer sig mellan det biologiska veterinärmedicinska läkemedlet och det biologiska veterinärmedicinska referensläkemedlet.

2. De prekliniska studierna eller de kliniska prövningarna för ett veterinärmedicinskt hybridläkemedel får utföras med satser av det veterinärmedicinska referensläkemedel som godkänts i unionen eller i ett tredjeland.

Sökanden ska visa att det veterinärmedicinska referensläkemedel som har godkänts i ett tredjeland har godkänts i enlighet med krav motsvarande dem som fastställts i unionen för det veterinärmedicinska referensläkemedlet och att de är i så hög grad lika att de kan ersätta varandra i de kliniska prövningarna.

*Artikel 20***Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel**

Genom undantag från artikel 8.1 b ska det, i fråga om veterinärmedicinska läkemedel som innehåller aktiva substanser som används i godkända veterinärmedicinska läkemedel, inte föreligga krav på att tillhandahålla uppgifter om säkerhet och effekt avseende varje enskild aktiv substans.

*Artikel 21***Ansökan som bygger på informerat samtycke**

Genom undantag från artikel 8.1 b behöver en sökande av godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel inte tillhandahålla teknisk dokumentation om kvalitet, säkerhet och effekt, om den sökande, i form av ett tillstånd om tillgång, visar tillstånd att använda den dokumentation som lämnats in med avseende på det redan godkända veterinärmedicinska referensläkemedlet.

*Artikel 22***Ansökan som bygger på bibliografiska data**

1. Genom undantag från artikel 8.1 b behöver sökanden inte tillhandahålla dokumentation om säkerhet och effekt om sökanden kan visa en väletablerad veterinärmedicinsk användning av det veterinärmedicinska läkemedlets aktiva substanser i unionen under minst tio år, en dokumenterad effekt och en godtagbar säkerhetsnivå.

2. Ansökan ska uppfylla kraven i bilaga II.



Avsnitt 6

Godkännanden för försäljning som gäller en begränsad marknad och särskilda omständigheter

Artikel 23

Ansökningar som gäller en begränsad marknad

1. Genom undantag från artikel 8.1 b ska sökanden inte åläggas att tillhandahålla heltäckande dokumentation om säkerhet eller effekt som krävs enligt bilaga II, förutsatt att följande villkor är uppfyllda:

- a) Fördelarna för djur- eller folkhälsan av att det veterinärmedicinska läkemedlet blir tillgängligt på marknaden uppväger risken med att viss dokumentation ännu inte har lämnats.
- b) Sökanden lämnar bevis på att det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett för en begränsad marknad.

2. Om ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel har beviljats i enlighet med denna artikel ska produktresumén tydligt ange att endast en begränsad bedömning av säkerhet eller effekt har genomförts därför att fullständiga uppgifter om säkerhet eller effekt saknas.

Artikel 24

Giltighet för ett godkännande för försäljning som gäller en begränsad marknad och förfarande för omprövning av detta

1. Genom undantag från artikel 5.2 ska ett godkännande för försäljning som gäller en begränsad marknad vara giltigt under en period på fem år.

2. Innan den giltighetsperiod på fem år som avses i punkt 1 i denna artikel löper ut ska godkännanden för försäljning som beviljats för en begränsad marknad i enlighet med artikel 23 omprövas efter en ansökan från innehavaren av godkännandet för försäljning. Den ansökan ska inbegripa en uppdaterad bedömning av nytta/riskförhållandet.

3. Innehavaren av ett godkännande för försäljning som beviljats för en begränsad marknad ska lämna en ansökan om omprövning till den behöriga myndighet som utfärdade godkännandet eller till läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, senast sex månader innan den giltighetsperiod på fem år som avses i punkt 1 i denna artikel löper ut. Ansökan om omprövning ska begränsas till att visa att de villkor som avses i artikel 23.1 fortfarande är uppfyllda.

4. När en ansökan om omprövning har lämnats in ska godkännandet för försäljning som gäller en begränsad marknad fortsätta att vara giltigt tills den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, fattat ett beslut.

5. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma ansökningar om omprövning och om en förlängning av giltighetstiden för godkännandet för försäljning.

På grundval av den bedömningen ska den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, om nytta/riskförhållandet fortfarande är positivt, förlänga giltighetstiden för godkännandet för försäljning med ytterligare perioder om fem år.

▼B

6. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, får när som helst bevilja ett godkännande för försäljning utan tidsbegränsning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts för en begränsad marknad, förutsatt att innehavaren av godkännandet för försäljning som gäller en begränsad marknad lämnar in de uppgifter om säkerhet eller effekt som avses i artikel 23.1, som saknas.

*Artikel 25***Ansökningar i undantagsfall**

Genom undantag från artikel 8.1 b får en sökande i undantagsfall som rör djur- eller folkhälsan lämna in en ansökan som inte uppfyller alla kraven i det ledet, om nyttan för djur- eller folkhälsan av att det berörda veterinärmedicinska läkemedlet omedelbart blir tillgängligt på marknaden uppväger den risk som följer av att viss dokumentation om kvalitet, säkerhet eller effekt inte har tillhandahållits. I sådana fall ska sökanden vara skyldig att visa att det på objektiva och verifierbara grunder inte går att tillhandahålla viss dokumentation om kvalitet, säkerhet och/eller effekt som krävs i enlighet med bilaga II.

*Artikel 26***Villkor för ett godkännande för försäljning i undantagsfall**

1. I de undantagsfall som avses i artikel 25 kan ett godkännande för försäljning beviljas förutsatt att ett eller flera av följande krav ställs på innehavaren av godkännandet för försäljning:

- a) Villkor eller begränsningar ska införas, särskilt när det gäller det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet.
- b) De behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska underrättas om alla eventuella biverkningar i samband med det veterinärmedicinska läkemedlets användning.
- c) Det ska genomföras studier efter att läkemedlet godkänts.

2. Om ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel har beviljats i enlighet med denna artikel ska produktresumén tydligt ange att endast en begränsad bedömning av kvalitet, säkerhet eller effekt har genomförts därför att fullständiga uppgifter om kvalitet, säkerhet eller effekt saknas.

*Artikel 27***Giltighet för ett godkännande för försäljning i undantagsfall och förfarande för omprövning av godkännandet**

1. Genom undantag från artikel 5.2 ska ett godkännande för försäljning i undantagsfall vara giltigt under en period på ett år.

2. Innan den giltighetstid på ett år som avses i punkt 1 i denna artikel löper ut ska godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med artiklarna 25 och 26 omprövas efter en ansökan från innehavaren av godkännandet för försäljning. Den ansökan ska inbegripa en uppdaterad bedömning av nytta/riskförhållandet.

▼B

3. En innehavare av ett godkännande för försäljning i undantagsfall ska lämna en ansökan om omprövning till den behöriga myndighet som utfärdade godkännandet eller till läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, senast tre månader innan den giltighetstid på ett år som avses i punkt 1 löper ut. Den ansökan ska visa att de särskilda omständigheterna med koppling till djur- eller folkhälsan fortfarande föreligger.

4. När en ansökan om omprövning har lämnats in ska godkännandet för försäljning fortsätta att vara giltigt tills den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, fattat ett beslut.

5. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma ansökan.

På grundval av den bedömningen ska den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, om nytta/risikförhållandet fortfarande är positivt, förlänga giltighetstiden för godkännandet för försäljning med ett år.

6. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, får när som helst bevilja ett godkännande för försäljning utan tidsbegränsning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i enlighet med artiklarna 25 och 26, förutsatt att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in de uppgifter om kvalitet, säkerhet eller effekt som avses i artikel 25, som saknas.

Avsnitt 7

Handläggning av ansökningar och grund för beviljande av godkännande för försäljning

Artikel 28

Handläggning av ansökningar

1. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, som ansökan lämnats till i enlighet med artikel 6 ska

- a) kontrollera att de data som lämnats uppfyller kraven i artikel 8,
- b) bedöma det veterinärmedicinska läkemedlet på grundval av den dokumentation som lämnats om kvalitet, säkerhet och effekt,
- c) utarbeta en slutsats om nytta/risikförhållandet för det veterinärmedicinska läkemedlet.

2. Vid handläggningen av ansökningar om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer som avses i artikel 8.5 i denna förordning ska läkemedelsmyndigheten genomföra nödvändiga samråd med de organ som inrättats av unionen eller medlemsstaterna i enlighet med direktiv 2001/18/EG.



Artikel 29

Förfrågningar till laboratorier under handläggningen av ansökningar

1. Den behöriga myndighet eller läkemedelsmyndighet, beroende på vad som är tillämpligt, som handlägger ansökan får begära att sökanden till Europeiska unionens referenslaboratorium, ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som en medlemsstat har utsett, lämnar prov som är nödvändiga för att

- a) analysera det veterinärmedicinska läkemedlet, dess utgångsmaterial och vid behov mellanprodukter eller andra beståndsdelar för att säkerställa att de kontrollmetoder som används av tillverkaren och som beskrivs i ansökningshandlingarna är tillfredsställande,
- b) när det gäller veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur, kontrollera att den analytiska detektionsmetod som sökanden föreslagit för kontroll av reduktion av restmarkörer är tillfredsställande och lämplig för att upptäcka resthalter, särskilt sådana som överstiger det MRL-värde för farmakologiskt aktiva substanser som kommissionen fastställt i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009, samt för offentlig kontroll av djur och produkter av animaliskt ursprung, i enlighet med förordning (EU) 2017/625.

2. Tidsfristerna i artiklarna 44, 47, 49, 52 och 53 ska inte börja löpa förrän de prover som begärts i enlighet med punkt 1 i denna artikel har lämnats.

Artikel 30

Information om tillverkare i tredjeländer

Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, som ansökan lämnats till i enlighet med artikel 6 ska, under hela det förfarande som föreskrivs i artiklarna 88, 89 och 90, förvisa sig om att tillverkarna av veterinärmedicinska läkemedel från tredjeländer är i stånd att tillverka det berörda veterinärmedicinska läkemedlet eller utföra kontrollundersökningar enligt de metoder som beskrivits i den dokumentation som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8.1. En behörig myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, får anmoda den relevanta myndigheten att lägga fram upplysningar som ger visshet om att tillverkarna av veterinärmedicinska läkemedel kan bedriva den verksamhet som avses i denna artikel.

Artikel 31

Kompletterande information från sökanden

Om den dokumentation som lämnats till stöd för ansökan är otillräcklig ska, beroende på vad som är tillämpligt, den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten som ansökan lämnats till i enlighet med artikel 6 underrätta sökanden om detta. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska begära att sökanden lämnar kompletterande information inom en viss tid. I sådant fall ska tidsfristerna i artiklarna 44, 47, 49, 52 och 53 inte börja löpa förrän den kompletterande informationen har lämnats.

▼B*Artikel 32***Återtagande av ansökningar**

1. Sökanden kan återta en ansökan om ett godkännande för försäljning som lämnats till den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, när som helst innan det beslut som avses i artikel 44, 47, 49, 52 eller 53 har fattats.
2. Om sökanden återtar en ansökan om godkännande för försäljning som lämnats till den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, innan den handläggning av ansökan som avses i artikel 28 har slutförts, ska sökanden, beroende på vad som är tillämpligt, informera den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten som ansökan lämnats till i enlighet med artikel 6 om skälen till detta.
3. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska, tillsammans med protokollet eller yttrandet, beroende på vad som är tillämpligt, offentliggöra uppgiften att ansökan återtagits, efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

*Artikel 33***Resultat av bedömningen**

1. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, som handlägger ansökan i enlighet med artikel 28 ska utarbeta en utredningsrapport respektive ett yttrande. I händelse av en positiv bedömning av ansökan om godkännande för försäljning ska utredningsrapporten eller yttrandet innehålla följande:
 - a) En produktresumé med de uppgifter som föreskrivs i artikel 35.
 - b) Uppgifter om eventuella villkor eller begränsningar som ska gälla för tillhandahållande eller säker och effektiv användning av det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet, inklusive klassificeringen av ett veterinärmedicinskt läkemedel i enlighet med artikel 34.
 - c) Texten till märkningen och bipacksedeln som avses i artiklarna 10–14.
2. I händelse av en negativ bedömning ska den utredningsrapporten eller det yttrande som avses i punkt 1 innefatta en motivering av dess slutsatser.

*Artikel 34***Klassificering av veterinärmedicinska läkemedel**

1. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, ska, vid beviljande av ett godkännande för försäljning som avses i artikel 5.1, klassificera följande veterinärmedicinska läkemedel som receptbelagda:
 - a) Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller narkotika eller psykotropa substanser, eller substanser som ofta används vid olaglig tillverkning av dessa droger eller substanser, inklusive dem som omfattas av FN:s allmänna narkotikakonvention från 1961, ändrad genom protokollet från 1972, och 1971 års FN-konvention om psykotropa ämnen, FN-konventionen från 1988 mot olaglig hantering av narkotika och psykotropa ämnen eller unionslagstiftningen om narkotikaprekursorer.

▼B

- b) Veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda för livsmedelsproducerande djur.
- c) Antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel.
- d) Veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda för behandling av sjukdomsprocesser som kräver en på förhand ställd exakt diagnos eller vars användning kan ha effekter som förhindrar eller försvårar efterföljande diagnostiska eller terapeutiska åtgärder.
- e) Veterinärmedicinska läkemedel som används för att avliva djur.
- f) Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans som har varit godkänd i mindre än fem år i unionen.
- g) Immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.
- h) Utan att det påverkar tillämpningen av rådets direktiv 96/22/EG ⁽⁵⁾, veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans med hormonell och tyreostatisk verkan eller betaantagonister.

2. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, får, utan hinder av punkt 1 i denna artikel, klassificera ett veterinärmedicinskt läkemedel som receptbelagt om det narkotikaklassificerats i enlighet med nationell rätt, eller om produktresumén som avses i artikel 35 innehåller särskilda försiktighetsåtgärder.

3. Genom undantag från punkt 1 får den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, välja att klassificera ett veterinärmedicinskt läkemedel som receptfritt om samtliga följande villkor är uppfyllda, vilket emellertid inte ska gälla för de veterinärmedicinska läkemedel som avses i punkt 1 a, c, e och h:

- a) Administreringen av det veterinärmedicinska läkemedlet är begränsat till läkemedelsformer som kan användas utan någon särskild kunskap eller färdighet.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlet utgör ingen direkt eller indirekt risk, inte ens vid felaktig administrering, för det eller de djur som behandlas eller för andra djur, och inte heller för den som administrerar läkemedlet eller för miljön.
- c) Det veterinärmedicinska läkemedlets produktresumé innehåller inga uppgifter om potentiella allvarliga biverkningar vid korrekt användning.
- d) Varken det veterinärmedicinska läkemedlet eller någon annan produkt som innehåller samma aktiva substans har tidigare föranlett omfattande rapportering av biverkningar.
- e) Det finns inga hänvisningar i produktresumén till kontraindikationer avseende användning av den berörda produkten i kombination med andra veterinärmedicinska läkemedel som vanligen används utan recept.

⁽⁵⁾ Rådets direktiv 96/22/EG av den 29 april 1996 om förbud mot användning av vissa ämnen med hormonell och tyreostatisk verkan samt av β -agonister vid animalieproduktion och om upphävande av direktiv 81/602/EEG, 88/146/EEG och 88/299/EEG (EGT L 125, 23.5.1996, s. 3).

▼B

- f) Det finns ingen risk för folkhälsan med hänsyn till resthalter i livsmedel som framställs av behandlade djur, inte ens vid felaktig användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.
- g) Det finns ingen risk för folk- eller djurhälsan vad gäller utveckling av resistens mot substanser, inte ens vid felaktig användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som innehåller sådana substanser.

*Artikel 35***Produktresumé**

1. Den produktresumé som avses i artikel 28.1 a ska innehålla följande information, i nedan angiven ordningsföljd:

- a) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform, samt, i förekommande fall, en förteckning över de namn som läkemedlet godkänts med i olika medlemsstater.
- b) Kvalitativ och kvantitativ sammansättning för aktiv substans eller aktiva substanser och kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar, med angivande av substansernas eller övriga beståndsdelars gängse benämning eller kemiska beteckning och deras kvantitativa sammansättning om den informationen behövs för korrekt administrering av det veterinärmedicinska läkemedlet.
- c) Kliniska uppgifter:
 - i) Djurslag som läkemedlet är avsett för.
 - ii) Indikationer för användningen för varje djurslag läkemedlet är avsett för.
 - iii) Kontraindikationer.
 - iv) Särskilda varningar.
 - v) Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning, inklusive framför allt särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning på de djurslag läkemedlet är avsett för, särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas av den som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur och särskilda försiktighetsåtgärder till skydd för miljön.
 - vi) Frekvens och allvarlighetsgrad för biverkningar.
 - vii) Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning.
 - viii) Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.
 - ix) Administreringsväg och dosering.
 - x) Symptom på överdosering samt, i tillämpliga fall, akuta åtgärder och antidoter i händelse av överdosering.
 - xi) Särskilda begränsningar för användning.

▼B

- xii) Särskilda villkor för användning, inklusive restriktioner för användningen av antimikrobiella och antiparasitära veterinärmedicinska läkemedel, för att begränsa risken för utveckling av resistens.
 - xiii) I förekommande fall karenstider, även om dessa karenstider är noll.
- d) Farmakologiska uppgifter:
- i) Anatomisk terapeutisk kemisk veterinärkod (ATC-veterinärkod)
 - ii) Farmakodynamik.
 - iii) Farmakokinetik.
- Om det rör sig om ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel ska immunologiska uppgifter ges i stället för uppgifterna i leden i, ii och iii.
- e) Farmaceutiska uppgifter.
- i) Betydande inkompatibilitet.
 - ii) Hållbarhet, i tillämpliga fall, efter rekonstitution av läkemedlet eller efter att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.
 - iii) Särskilda förvaringsanvisningar.
 - iv) Läkemedelsbehållare (art och sammansättning).
 - v) Krav på att använda retursystem för veterinärmedicinska läkemedel för bortskaffandet av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller avfall som härrör från användningen av sådana läkemedel samt, i förekommande fall, ytterligare försiktighetsåtgärder för bortskaffande som farligt avfall av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller avfall som härrör från användningen av sådana läkemedel.
- f) Namn på innehavaren av godkännandet för försäljning.
- g) Nummer på godkännandet för försäljning.
- h) Datum för första godkännande för försäljning.
- i) Datum för senaste översyn av produktresumén.
- j) I tillämpliga fall, när det gäller de veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 23 eller artikel 25, texten
- i) ”godkännande för försäljning har beviljats för en begränsad marknad och bedömningen grundar sig därför på anpassade dokumentationskrav”, eller
 - ii) ”godkännande för försäljning i undantagsfall har beviljats och bedömningen grundar sig därför på anpassade dokumentationskrav”.
- k) Uppgifter om vilka av de system för insamling som avses i artikel 117 som är tillämpliga på det berörda veterinärmedicinska läkemedlet.
- l) Klassificering av det veterinärmedicinska läkemedlet som avses i artikel 34 för varje medlemsstat där det godkännts.

▼B

2. I fråga om generiska veterinärmedicinska läkemedel kan man utelämna de delar av produktresumén för det veterinärmedicinska referensläkemedlet som rör indikationer eller läkemedelsformer som är patent-skyddade i en medlemsstat vid tidpunkten för det generiska veterinärmedicinska läkemedlets utsläppande på marknaden.

*Artikel 36***Beslut om att bevilja godkännande för försäljning**

1. Beslut om att bevilja godkännande för försäljning som avses i artikel 5.1 ska fattas på grundval av dokumentation som utarbetats i enlighet med artikel 33.1 och ska innehålla de eventuella villkoren för utsläppande på marknaden av det veterinärmedicinska läkemedlet samt produktresumén (nedan kallade *villkor för godkännande för försäljning*).

2. Om ansökan gäller ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt läkemedel får den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, begära att innehavaren av godkännandet för försäljning genomför studier efter att läkemedlet godkänts, för att säkerställa att nytta/riskförhållandet förblir positivt, mot bakgrund av att det kan utvecklas antimikrobiell resistens.

*Artikel 37***Beslut om att avslå godkännande för försäljning**

1. Beslut om att inte bevilja godkännande för försäljning, av det slag som avses i artikel 5.1, ska fattas på grundval av den dokumentation som tagits fram i enlighet med artikel 33.1 och ska vederbörligen motiveras och innefatta grunderna för avslaget.

2. Ett godkännande för försäljning ska avslås om ett av följande villkor är uppfyllda:

- a) Ansökan följer inte detta kapitel.
- b) Nytt/riskförhållandet för det veterinärmedicinska läkemedlet är negativt.
- c) Sökanden har inte lämnat tillräcklig information om det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt.
- d) Det veterinärmedicinska läkemedlet är ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt läkemedel som är avsett att användas som prestationshöjande medel för att främja de behandlade djurens tillväxt eller öka deras avkastning.
- e) Den föreslagna karenstiden är för kort för att garantera livsmedels-säkerheten, eller den har inte styrkts tillräckligt.
- f) Risken för folkhälsan i händelse av utveckling av antimikrobiell eller antiparasitär resistens är större än det veterinärmedicinska läkemedlets fördelar för djurhälsan.

▼B

- g) sökanden har inte på ett tillfredsställande sätt dokumenterat att läkemedlet är tillräckligt effektivt för det djurslag som det är avsett för.
 - h) Det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitativa eller kvantitativa sammansättning överensstämmer inte med den som anges i ansökan.
 - i) Riskerna för folkhälsan eller djurhälsan eller för miljön har inte åtgärdats i tillräcklig grad. eller
 - j) Den aktiva substansen i det veterinärmedicinska läkemedlet uppfyller kriterierna för att anses persistent, bioackumulerande och toxiskt eller mycket persistent och mycket bioackumulerande, och den veterinärmedicinska produkten är avsedd för livsmedelsproducerande djur, om det inte visas att den aktiva substansen är nödvändig för att förebygga eller kontrollera en allvarlig risk mot djurhälsan.
3. Ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt läkemedel ska inte beviljas godkännande för försäljning om det antimikrobiella medlet uteslutande är avsett för behandling av vissa infektioner hos människor i enlighet med punkt 5.
4. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147 för att komplettera denna förordning genom att fastställa kriterier för bestämning av vilka antimikrobiella medel som uteslutande ska användas för behandling av vissa infektioner hos människor, så att dessa medels effekt på människor bevaras.
5. Kommissionen ska genom genomförandakter ange vilka antimikrobiella medel eller grupper av antimikrobiella medel som uteslutande ska användas för behandling av vissa infektioner hos människor. Dessa genomförandakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
6. Kommissionen ska, när den antar de akter som avses i punkterna 4 och 5, beakta vetenskaplig rådgivning från läkemedelsmyndigheten, från Efsa och från andra relevanta unionsbyråer.

A v s n i t t 8**Skydd av teknisk dokumentation***Artikel 38***Skydd av teknisk dokumentation**

1. Utan att det påverkar tillämpningen av de krav och skyldigheter som fastställs i direktiv 2010/63/EU får sådan teknisk dokumentation om kvalitet, säkerhet och effekt som ursprungligen lämnats i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller om ändring av ett godkännande inte hänvisas till av andra som ansöker om godkännande för försäljning eller om ändring av villkoren för godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel, utom i något av följande fall:
- a) Skyddsperioden för teknisk dokumentation enligt artiklarna 39 och 40 i denna förordning har löpt ut eller kommer att löpa ut inom mindre än två år.
 - b) Sökandena har fått ett skriftligt medgivande i form av ett intyg om tillgång till dokumentationen i fråga.
2. Skyddet av den tekniska dokumentationen enligt punkt 1 (nedan kallat *skydd av teknisk dokumentation*) ska också gälla i de medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet inte är godkänt eller inte längre är godkänt.

▼B

3. Ett godkännande för försäljning eller ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning som skiljer sig från ett godkännande för försäljning som tidigare beviljats samma innehavare av godkännande endast i fråga om de djurslag läkemedlet är avsett för, eller styrka, läkemedelsform, administreringsväg eller utformning ska, vid tillämpningen av reglerna om skydd av teknisk dokumentation, anses vara samma godkännande för försäljning som det som tidigare beviljats samma innehavare av godkännande.

*Artikel 39***Skyddsperioder för teknisk dokumentation**

1. Skyddsperioden för teknisk dokumentation ska vara
 - a) tio år för veterinärmedicinska läkemedel för nötkreatur, får för köttproduktion, grisar, kycklingar, hundar och katter,
 - b) fjorton år för antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel för nötkreatur, får för köttproduktion, grisar, kycklingar, hundar och katter innehållande en antimikrobiell aktiv substans som inte har varit aktiv substans i ett veterinärmedicinskt läkemedel som var godkänt i unionen vid den tidpunkt då ansökan lämnades in,
 - c) arton år för veterinärmedicinska läkemedel för bin,
 - d) fjorton år för veterinärmedicinska läkemedel för andra djurslag än de som anges i leden a och c.
2. Skyddet av teknisk dokumentation ska gälla från och med den dag då godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet beviljades i enlighet med artikel 5.1.

*Artikel 40***Förlängning av skyddsperioderna för teknisk dokumentation samt ytterligare skyddsperioder**

1. Om det första godkännandet för försäljning beviljas för fler än ett av de djurslag som avses i artikel 39.1 a eller b, eller om en ändring godkänns i enlighet med artikel 67 för att utöka godkännandet för försäljning till ett annat djurslag som avses i artikel 39.1 a eller b, ska den skyddsperiod som föreskrivs i artikel 39 förlängas med ett år för varje ytterligare djurslag, förutsatt att, om det gäller en ändring, ansökan om ändring lämnades in minst tre år innan de skyddsperioder som föreskrivs i artikel 39.1 a eller b upphört att gälla.
2. Om det första godkännandet för försäljning beviljas för fler än ett av de djurslag som avses i artikel 39.1 d, eller om en ändring godkänns i enlighet med artikel 67 för att utöka godkännandet för försäljning till ett annat djurslag som inte avses i artikel 39.1 a ska den skyddsperiod som föreskrivs i artikel 39 förlängas med fyra år, förutsatt att, om det gäller en ändring, ansökan om ändring lämnades in minst tre år innan de skyddsperioder som föreskrivs i artikel 39.1 d upphört att gälla.
3. Skyddsperioden för teknisk dokumentation enligt artikel 39 för det första godkännandet för försäljning, förlängd med eventuella ytterligare skyddsperioder till följd av ändringar eller nya godkännanden som hör till samma godkännande för försäljning, ska vara högst arton år.

▼B

4. Om den som ansöker om godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel eller av en ändring av villkoren i ett godkännande för försäljning lämnar in en ansökan i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 om fastställande av ett MRL-värde, tillsammans med undersökningar av säkerheten och kontroll av rests substanser och prekliniska studier samt kliniska prövningar under ansökningsförfarandet, får andra sökande inte hänvisa till resultaten av dessa undersökningar, studier, kontroller och prövningar i kommersiellt syfte under en period på fem år från beviljandet av det godkännande för försäljning som de utfördes för. Förbudet mot att använda dessa resultat gäller inte om de andra sökande har fått ett intyg om tillgång avseende dessa undersökningar, kontroller, studier och prövningar.

5. Om en ändring av villkoren i ett godkännande för försäljning godkänts i enlighet med artikel 67 och innefattar en ändring av läkemedelsform, administreringsväg eller dosering, som av läkemedelsmyndigheten eller de behöriga myndigheterna som avses i artikel 66 bedöms ha påvisat:

a) minskad antimikrobiell eller antiparasitär resistens, eller

b) bättre nytta/risikförhållande för det veterinärmedicinska läkemedlet,

ska resultaten av de berörda prekliniska studierna eller kliniska prövningarna vara skyddade under fyra år.

Förbudet mot att använda dessa resultat gäller inte om de andra sökande har fått ett intyg om tillgång avseende dessa studier.

Artikel 41

Patenträttigheter

Genomförandet av sådana tester, studier och prövningar som är nödvändiga för ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med artikel 18 ska inte anses strida mot patenträttigheter eller tilläggsskydd för veterinärmedicinska läkemedel och humanläkemedel.

KAPITEL III

FÖRFARANDET FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avsnitt 1

Godkännande för försäljning som är giltigt i hela unionen (nedan kallat *centraliserat godkännande för försäljning*)

Artikel 42

Tillämpningsområde för förfarandet för centraliserat godkännande för försäljning

1. Centraliserade godkännanden för försäljning ska vara giltiga i hela unionen.

▼B

2. Förfarandet för centraliserat godkännande för försäljning ska tillämpas på följande veterinärmedicinska läkemedel:

- a) Veterinärmedicinska läkemedel som utvecklats med någon av följande biotekniska processer:
 - i) Rekombinant DNA-teknik.
 - ii) Styrda genuttryck som kodar för proteiner som är biologiskt aktiva i prokaryoter och eukaryoter, inklusive transformerade däggdjursceller.
 - iii) Hybridomteknik och metoder baserade på monoklonala antikroppar.
- b) Veterinärmedicinska läkemedel som i första hand är avsedda att användas som prestationshöjande medel för att främja de behandlade djurens tillväxt eller öka deras avkastning.
- c) Veterinärmedicinska läkemedel innehållande en aktiv substans som inte är godkänd som ett veterinärmedicinskt läkemedel i unionen vid tiden för ansökan.
- d) Biologiska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av bearbetade allogena vävnader eller celler.
- e) Veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi.

3. Punkt 2 d och e ska inte tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som består enbart av blodkomponenter.

4. När det gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än dem som avses i punkt 2 får ett centraliserat godkännande för försäljning beviljas om det inte har beviljats något annat godkännande för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet i unionen.

*Artikel 43***Ansökan om centraliserat godkännande för försäljning**

1. En ansökan om centraliserat godkännande för försäljning ska lämnas till läkemedelsmyndigheten. Ansökan ska åtföljas av den avgift läkemedelsmyndigheten tar ut för att handlägga ansökan.
2. I ansökan om centraliserat godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska ett och samma namn användas för det veterinärmedicinska läkemedlet i hela unionen.

*Artikel 44***Förfarande för centraliserat godkännande för försäljning**

1. Läkemedelsmyndigheten ska bedöma den ansökan som avses i artikel 43. Läkemedelsmyndigheten ska, som en följd av bedömningen, utarbeta ett yttrande med de uppgifter som avses i artikel 33.
2. Läkemedelsmyndigheten ska avge det yttrande som avses i punkt 1 senast 210 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan. I undantagsfall får tidsfristen förlängas med högst 90 dagar, om det krävs särskild expertis.

▼B

3. När en ansökan lämnas in om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel som är av stort intresse, särskilt för djurhälsan och när det rör sig om terapeutiska innovationer, får sökanden begära ett snabbare bedömningsförfarande. En sådan begäran ska vara vederbörligen motiverad. Om läkemedelsmyndigheten godtar begäran ska tidsfristen på 210 dagar minskas till 150 dagar.

4. Läkemedelsmyndighetens ska översända yttrandet till sökanden. Sökanden får inom 15 dagar från mottagandet av yttrandet skriftligen begära att läkemedelsmyndigheten omprövar yttrandet. I sådana fall ska artikel 45 tillämpas.

5. Om sökanden inte framställt någon skriftlig begäran i enlighet med punkt 4 ska läkemedelsmyndigheten utan dröjsmål översända sitt yttrande till kommissionen.

6. Kommissionen får begära klargöranden av läkemedelsmyndigheten avseende yttrandets innehåll, och i sådana fall ska läkemedelsmyndigheten besvara begäran inom 90 dagar.

7. Sökanden ska, i enlighet med artikel 7, till läkemedelsmyndigheten insända de erforderliga översättningarna av produktresumén, bipacksedeln och märkningen inom den tidsgräns som fastställs av läkemedelsmyndigheten, men senast den dag då utkastet till beslut översänts till de behöriga myndigheterna i enlighet med punkt 8 i den här artikeln.

8. Senast 15 dagar efter att läkemedelsmyndighetens yttrande tagits emot ska kommissionen utarbeta ett utkast till beslut i fråga om ansökan. Om utkastet till beslut tillstyrker ett godkännande för försäljning, ska det åtföljas av läkemedelsmyndighetens yttrande utarbetat i enlighet med punkt 1. Om utkastet till beslut inte följer läkemedelsmyndighetens yttrande ska kommissionen bifoga en utförlig förklaring av skälen till avvikelserna. Kommissionen ska översända utkastet till beslut till medlemsstaternas behöriga myndigheter och till sökanden.

9. Kommissionen ska genom genomförandakter fatta ett beslut på grundval av sitt utkast till beslut att bevilja eller avslå ett centraliserat godkännande för försäljning i enlighet med detta avsnitt och på grundval av läkemedelsmyndighetens yttrande. Dessa genomförandakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

10. Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra sitt yttrande efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

*Artikel 45***Omprövning av läkemedelsmyndighetens yttrande**

1. Om sökanden begär en omprövning av läkemedelsmyndighetens yttrande i enlighet med artikel 44.4 ska denne utförligt redovisa skälen för denna begäran till läkemedelsmyndigheten inom 60 dagar från mottagandet av yttrandet.

2. Läkemedelsmyndigheten ska ompröva sitt yttrande inom 90 dagar från mottagandet av de utförligt redovisade skälen för begäran. Skälen till de slutsatserna ska, med tillhörande motiveringar, bifogas dess yttrande och utgöra en integrerad del av detta.

3. Senast 15 dagar efter att ha omprövat sitt yttrande ska läkemedelsmyndigheten översända det till kommissionen och sökanden.

▼B

4. Efter det förfarande som anges i punkt 3 i den här artikeln ska artiklarna 44.6–44.10 tillämpas.

Avsnitt 2

Godkännande för försäljning som är giltigt i en enda medlemsstat (nedan kallat *nationellt godkännande för försäljning*)

Artikel 46

Tillämpningsområde för nationellt godkännande för försäljning

1. En ansökan om nationellt godkännande för försäljning ska lämnas till den behöriga myndigheten i den medlemsstat för vilken godkännandet är tillämpligt. Den behöriga myndigheten ska bevilja ett nationellt godkännande för försäljning i enlighet med detta avsnitt och tillämpliga nationella bestämmelser. Ett nationellt godkännande för försäljning ska vara giltigt endast i den medlemsstat vars behöriga myndighet beviljade det.

2. Nationella godkännanden för försäljning ska inte beviljas för veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av artikel 42.2, eller för vilka ett nationellt godkännande har beviljats, eller för vilka en ansökan om ett nationellt godkännande för försäljning är under behandling i en annan medlemsstat vid tidpunkten för ansökan.

Artikel 47

Förfarande för nationellt godkännande för försäljning

1. Förfarandet för beviljande av eller avslag på ansökan om ett nationellt godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska vara slutfört senast 210 dagar efter att en giltig ansökan lämnats in.

2. Den behöriga myndigheten ska utarbeta en utredningsrapport med de uppgifter som avses i artikel 33.

3. Den behöriga myndigheten ska offentliggöra utredningsrapporten efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

Avsnitt 3

Godkännande för försäljning som är giltigt i flera medlemsstater (nedan kallat *decentraliserat godkännande för försäljning*)

Artikel 48

Tillämpningsområde för decentraliserat godkännande för försäljning

1. Decentraliserade godkännanden för försäljning ska beviljas av de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där sökanden vill erhålla ett godkännande för försäljning (nedan kallade *berörda medlemsstater*) i enlighet med detta avsnitt. Dessa decentraliserade godkännanden ska vara giltiga i dessa medlemsstater.

▼B

2. Decentraliserade godkännanden för försäljning ska inte beviljas för sådana veterinärmedicinska läkemedel för vilka det beviljats ett nationellt godkännande för försäljning vid tidpunkten för ansökan om ett decentraliserat godkännande för försäljning, eller för vilka en ansökan om sådant godkännande är anhängig vid denna tidpunkt eller som omfattas av artikel 42.2.

Artikel 49

Förfarande för decentraliserat godkännande för försäljning

1. En ansökan om decentraliserat godkännande för försäljning ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat som sökanden valt för att utarbeta en utredningsrapport och handla i enlighet med detta avsnitt (nedan kallad *referensmedlemsstat*), samt till de behöriga myndigheterna i övriga berörda medlemsstater.

2. I ansökan ska de berörda medlemsstaterna förtecknas.

3. Om sökanden anger att en eller flera av de berörda medlemsstaterna inte längre ska anses som berörda medlemsstater ska de behöriga myndigheterna i dessa medlemsstater förse den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten och de behöriga myndigheterna i övriga berörda medlemsstater med alla uppgifter som de anser relevanta och som avser återtagandet av ansökan.

4. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska utarbeta en utredningsrapport inom 120 dagar från mottagandet av en giltig ansökan, med de uppgifter som avses i artikel 33, och ska översända det till de berörda myndigheterna i berörda medlemsstater och till sökanden.

5. Senast 90 dagar efter att ha tagit emot den utredningsrapport som avses i punkt 4 ska de behöriga myndigheterna i övriga berörda medlemsstater granska protokollet och meddela den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten huruvida de har några invändningar mot den, på grund av att det veterinärmedicinska läkemedlet skulle utgöra en allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska översända utredningsrapporten från den granskningen till de behöriga myndigheterna i berörda medlemsstater och till sökanden.

6. På begäran av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten eller i den behöriga myndigheten i någon av de berörda medlemsstaterna ska samordningsgruppen sammankallas för att granska utredningsrapporten inom den period som avses i punkt 5.

7. Om utredningsrapporten är positivt och ingen behörig myndighet underrättat den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om några invändningar mot det, som avses i punkt 5, ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten notera att det råder enighet, avsluta förfarandet och utan onödigt dröjsmål underrätta sökanden och de behöriga myndigheterna i samtliga medlemsstater om detta. De behöriga myndigheterna i den berörda medlemsstaten ska bevilja ett godkännande för försäljning i enlighet med utredningsrapporten inom 30 dagar efter att de mottagit uppgiften om enighet från den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, dels fullständiga översättningarna av produktresumén, märkningen och bipacksedeln från sökanden.

▼B

8. Om utredningsrapporten är negativt och ingen av de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna har underrättat den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om några invändningar mot den, enligt vad som fastställs i punkt 5, ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten notera att ansökan om godkännande för försäljning avslagits, avsluta förfarandet och utan onödigt dröjsmål underrätta sökanden och de behöriga myndigheterna i samtliga medlemsstater om detta.

9. Om en behörig myndighet i en berörd medlemsstat underrättar den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om en invändning mot utvärderingsrapporten i enlighet med punkt 5 i denna artikel ska förfarandet som avses i artikel 54 tillämpas.

10. Om den behöriga myndigheten i en berörd medlemsstat i något skede av förfarandet för decentraliserat godkännande för försäljning åberopar de skäl som avses i artikel 110.1 för att förbjuda det veterinärmedicinska läkemedlet ska den medlemsstaten inte längre anses vara en berörd medlemsstat.

11. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska offentliggöra utredningsrapporten efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

*Artikel 50***Begäran från sökanden om omprövning av utredningsrapporten**

1. Sökanden får inom 15 dagar från mottagandet av den utredningsrapport som avses i artikel 49.5 skriftligen hos den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten begära att samordningsgruppen ska ompröva utredningsrapporten. I sådana fall ska sökanden inför den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten utförligt redovisa skälen till en begäran inom 60 dagar från mottagandet av den utredningsrapporten. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska utan dröjsmål översända den begäran tillsammans med de utförligt redovisade skälen för den till samordningsgruppen.

2. Inom 60 dagar från mottagandet av de utförliga skälen till begäran om omprövning av utredningsrapporten ska samordningsgruppen ompröva utredningsrapporten. Skälen till samordningsgruppens slutsatser ska, med tillhörande motiveringar, bifogas utredningsrapporten och bilda en integrerad del av detta.

3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska, inom 15 dagar efter omprövningen av utredningsrapporten, översända utredningsrapporten till sökanden.

4. Efter det förfarande som avses i punkt 3 i denna artikel ska artikel 49.7, 49.8, 49.10 och 49.11 tillämpas.

*Avsnitt 4***Ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning***Artikel 51***Tillämpningsområde för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning**

Ett nationellt godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel, som beviljats i enlighet med artikel 47, ska erkännas i andra medlemsstater i enlighet med förfarandet i artikel 52.

*Artikel 52***Förfarande för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning**

1. En ansökan om ömsesidigt erkännande av ett nationellt godkännande för försäljning ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat som, i enlighet med artikel 47 beviljade det nationella godkännandet (nedan kallad *referensmedlemsstat*) och till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där sökanden söker erhålla ett godkännande för försäljning (nedan kallade *berörda medlemsstater*).
2. I ansökan om ömsesidigt erkännande ska de berörda medlemsstaterna förtecknas.
3. Ansökan om ömsesidigt erkännande av det nationella godkännandet för försäljning får lämnas in tidigast sex månader efter att ett beslut har fattats om att bevilja det nationella godkännandet för försäljning.
4. Om sökanden anger att en eller flera av de berörda medlemsstaterna inte längre ska anses som berörda medlemsstater ska de behöriga myndigheterna i dessa medlemsstater förse den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten och de behöriga myndigheterna i övriga berörda medlemsstater med alla uppgifter som de anser relevanta och som avser återtagandet av ansökan.
5. De behöriga myndigheterna i referensmedlemsstaten ska utarbeta en uppdaterad utredningsrapport med de uppgifter som avses i artikel 33 för det veterinärmedicinska läkemedlet inom 90 dagar från mottagandet av en giltig ansökan om ömsesidigt erkännande och översända det till de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna och till sökanden.
6. Senast 90 dagar efter att ha tagit emot den uppdaterade utredningsrapport som avses i punkt 5 ska de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna granska den och meddela den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten huruvida de har några invändningar mot den, på grund av att det veterinärmedicinska läkemedlet utgör en allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska översända utredningsrapporten från den granskningen till de behöriga myndigheterna i berörda medlemsstater och till sökanden.
7. På begäran av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten eller de behöriga myndigheterna i någon av de berörda medlemsstaterna ska samordningsgruppen sammankallas för att granska utredningsrapporten inom den period som avses i punkt 6.
8. Om ingen behörig myndighet i en berörd medlemsstat underrättat den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om någon invändning mot det uppdaterade utredningsrapport som avses i punkt 6, ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten notera att enighet råder, avsluta förfarandet och utan onödigt dröjsmål underrätta sökanden och de behöriga myndigheterna i samtliga medlemsstater om detta. De behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna ska bevilja ett godkännande för försäljning i enlighet med den uppdaterade utredningsrapporten inom 30 dagar efter att de mottagit både uppgiften om enighet från den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, och fullständiga översättningar av produktresumén, märkningen och bipacksedeln från sökanden.

▼B

9. Om en behörig myndighet i en berörd medlemsstat underrättar den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om en invändning mot den uppdaterade utredningsrapporten i enlighet med punkt 6 i denna artikel, ska det förfarande som avses i artikel 54 tillämpas.

10. Om den behöriga myndigheten i en berörd medlemsstat i något skede av förfarandet för ömsesidigt erkännande åberopar de skäl som avses i artikel 110.1 för att förbjuda det veterinärmedicinska läkemedlet ska den medlemsstaten inte längre anses vara en berörd medlemsstat.

11. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska offentliggöra utredningsrapporten efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

Avsnitt 5

Efterföljande erkännande inom ramen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och förfarandet för decentraliserat godkännande för försäljning

Artikel 53

Efterföljande erkännande av ett godkännande för försäljning av ytterligare berörda medlemsstater

1. Efter att ha slutfört ett decentraliserat förfarande enligt artikel 49 eller ett förfarande för ömsesidigt erkännande enligt artikel 52 för beviljande av ett godkännande för försäljning får innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en ansökan om godkännande för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet till de behöriga myndigheterna i ytterligare berörda medlemsstater och till den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, enligt vad som avses i artikel 49 eller 52, beroende på vad som är tillämpligt, i enlighet med förfarandet i denna artikel. Förutom de uppgifter som avses i artikel 8 ska ansökan innehålla följande:

- a) En förteckning över alla beslut om beviljande, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännande för försäljning som avser det veterinärmedicinska läkemedlet.
- b) Uppgifter om de ändringar som införts efter beviljandet av godkännandet för försäljning, som skett antingen enligt det decentraliserade förfarandet i artikel 49.7 eller förfarandet för ömsesidigt erkännande i artikel 52.8.
- c) En sammanfattande rapport om farmakovigilansdata.

2. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten som avses i artikel 49 eller 52, beroende på vad som är tillämpligt, ska inom 60 dagar översända till de behöriga myndigheterna i de ytterligare berörda medlemsstaterna beslutet om att bevilja godkännande för försäljning och alla eventuella ändringar av detta, och ska, inom denna tidsrymd, utarbeta och översända en uppdaterad utredningsrapport om detta godkännande för försäljning och eventuella ändringar, beroende på vad som är tillämpligt, och underrätta sökanden om detta.

3. Den behöriga myndigheten i varje ytterligare berörd medlemsstat ska bevilja ett godkännande för försäljning i enlighet med den uppdaterade utredningsrapport som avses i punkt 2 inom 60 dagar efter att de mottagit både de uppgifter och de data som avses i punkt 1 och de fullständiga översättningarna av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.

▼B

4. Genom undantag från punkt 3 i denna artikel ska den behöriga myndigheten i en ytterligare berörd medlemsstat, om den har skäl att avslå ansökan om godkännande för försäljning på grund av att ett godkännande skulle kunna innebära en potentiellt allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön, senast inom 60 dagar efter att ha mottagit både de uppgifter och de data som avses i punkt 1 och den uppdaterade utredningsrapport som avses i punkt 2 i denna artikel, framföra sina invändningar och översända en utförlig redogörelse för sina skäl till den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, enligt vad som avses i artikel 49 eller 52, beroende på vad som är tillämpligt, samt till de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna som avses i dessa artiklar, och till sökanden.

5. I händelse av invändningar från den behöriga myndigheten i en ytterligare berörd medlemsstat i enlighet med punkt 4 ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten vidta lämpliga åtgärder för att nå fram till en överenskommelse med anledning av invändningarna. De behöriga myndigheterna i referensmedlemsstaten och i den ytterligare berörda medlemsstaten ska göra sitt yttersta för att uppnå en överenskommelse om vilka åtgärder som ska vidtas.

6. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska bereda sökanden möjlighet att muntligen eller skriftligen framföra sin syn på den invändning som gjorts av den behöriga myndigheten i en ytterligare berörd medlemsstat.

7. Om, efter åtgärder vidtagna av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, en överenskommelse nås av de behöriga myndigheterna i referensmedlemsstaten och i de medlemsstater som redan beviljat ett godkännande för försäljning och de behöriga myndigheterna i de ytterligare berörda medlemsstaterna, ska de behöriga myndigheterna i de ytterligare berörda medlemsstaterna bevilja ett godkännande för försäljning i enlighet med punkt 3.

8. Om den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten inte kunnat nå en överenskommelse med de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna och ytterligare berörda medlemsstater senast inom 60 dagar från den dag då de invändningar som avses i punkt 4 i denna artikel framfördes ska den hänvisa ansökan, tillsammans med den uppdaterade utredningsrapport som avses i punkt 2 i denna artikel och invändningarna från de behöriga myndigheterna i de ytterligare berörda medlemsstaterna till samordningsgruppen, i enlighet med översynsförfarandet i artikel 54.

Avsnitt 6

Översynsförfarande

Artikel 54

Översynsförfarande

1. Om den behöriga myndigheten i en berörd medlemsstat, i enlighet med artikel 49.5, 52.6, 53.8 eller 66.8, gör en invändning som avses i de artiklarna mot utredningsrapporten respektive mot den uppdaterade utredningsrapporten, ska den utan dröjsmål utförligt redogöra för skälen till varje sådan invändning för den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, för de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna och

▼B

för sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska omedelbart översända denna redogörelse till samordningsgruppen.

2. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska vidta alla lämpliga åtgärder för att inom 90 dagar från mottagandet av invändningen nå en överenskommelse med anledning av invändningen.

3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska bereda sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att muntligen eller skriftligen framföra sin syn på den invändning som gjorts.

4. Om de behöriga myndigheter som avses i artiklarna 49.1, 52.1, 53.1 och 66.1 uppnår en överenskommelse ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten avsluta förfarandet och underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om detta. De behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna ska bevilja eller ändra ett godkännande för försäljning.

5. Om de behöriga myndigheter som avses i artiklarna 49.1, 52.1, 53.1 och 66.1 enhälligt kommer fram till att godkännande för försäljning eller om en ansökan om ändring ska avslås, då ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten avsluta förfarandet och underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om detta, samt ange skälen för avslaget. De behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna ska därefter avslå ansökan om godkännande för försäljning eller ansökan om ändring.

6. Om de behöriga myndigheter som avses i artiklarna 49.1, 52.1, 53.1 och 66.1 inte kan enas ska samordningsgruppen tillhandahålla kommissionen den utredningsrapport som avses i artiklarna 49.5, 52.6, 53.2 och 66.3, tillsammans med uppgifter om vad meningsskiljaktigheterna handlat om, vilket ska ske senast inom 90 dagar efter den dag då den invändning som avses i punkt 1 i den här artikeln framförts.

7. Inom 30 dagar efter mottagandet av den rapport och de uppgifter som avses i punkt 6 ska kommissionen utarbeta ett utkast till beslut i fråga om ansökan. Kommissionen ska översända utkastet till beslut till de behöriga myndigheterna och till sökanden eller till innehavaren av godkännandet för försäljning.

8. Kommissionen får be om klargöranden från de behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten. Fristen i punkt 7 ska börja löpa först när klargörandena tillhandahållits.

▼B

9. Vid tillämpningen av förfarandet för arbetsdelning vid ändringar som ska bedömas i enlighet med förfarandet i artikel 66 ska hänvisningar i denna artikel till en behörig myndighet i referensmedlemsstaten uppfattas som hänvisningar till en behörig myndighet som det överenskommits om i enlighet med artikel 65.3, och hänvisningar till berörda medlemsstater såsom hänvisningar till relevanta medlemsstater.

10. Kommissionen ska genom genomförandeakter fatta ett beslut att bevilja, ändra, avslå eller upphäva ett godkännande för försäljning eller att avslå en ansökan om en ändring. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

*KAPITEL IV***ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****Avsnitt 1****Unionens produktdatabas***Artikel 55***Unionens databas om veterinärmedicinska läkemedel**

1. Läkemedelsmyndigheten ska inrätta och, i samarbete med medlemsstaterna, underhålla en unionsdatabas om veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad *produktdatabas*).

2. Produktdatabasen ska innehålla åtminstone följande information:

a) För veterinärmedicinska läkemedel som godkänts i unionen av kommissionen och de behöriga myndigheterna:

- i) namn på det veterinärmedicinska läkemedlet,
- ii) aktiv substans eller aktiva substanser, och styrka, i det veterinärmedicinska läkemedlet,
- iii) produktresumé,
- iv) bipacksedel,
- v) utredningsrapport,
- vi) förteckningar över de platser där det veterinärmedicinska läkemedlet tillverkas,
- vii) datum för utsläppande på marknaden av det veterinärmedicinska läkemedlet i en medlemsstat.

b) För homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som registrerats i unionen av de behöriga myndigheterna i enlighet med kapitel V:

- i) namn på det homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet,
- ii) bipacksedel, och
- iii) förteckningar över de platser där det registrerade homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet tillverkas.

c) Veterinärmedicinska läkemedel som får användas i en medlemsstat i enlighet med artikel 5.6.

▼B

d) Årliga försäljningsvolym och uppgifter om tillgängligheten för varje veterinärmedicinskt läkemedel.

3. Kommissionen ska, genom genomförandeakter, anta nödvändiga åtgärder och praktiska arrangemang för:

a) de tekniska specifikationerna för produkt databasen, inklusive mekanismen för elektroniskt datautbyte för utbyten med befintliga nationella system och formatet vid elektronisk inlämning,

b) de praktiska arrangemangen för hur produkt databasen ska fungera, framför allt för att säkerställa skyddet av affärshemligheter och säkerheten vid informationsutbyte,

c) utförliga specifikationer av vilken information som ska inkluderas, uppdateras och delas i produkt databasen och av vem,

d) den beredskapsplanering som ska tillämpas om någon av produkt databasens funktioner inte är tillgänglig,

e) i förekommande fall, vilka data som ska tas med i produkt databasen, förutom den information som avses i punkt 2 i denna artikel.

Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

*Artikel 56***Tillgång till produkt databasen**

1. De behöriga myndigheterna, läkemedelsmyndigheten och kommissionen ska ha fullständig tillgång till informationen i produkt databasen.

2. Innehavarna av godkännanden för försäljning ska ha fullständig tillgång till den information i produkt databasen som rör deras godkännanden för försäljning.

3. Allmänheten ska ha tillgång till information i produkt databasen, utan möjlighet att ändra informationen däri, som gäller förteckningen över veterinärmedicinska läkemedel, produktresuméer, bipacksedlar och, efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har tagits bort av den behöriga myndigheten, utredningsrapporter.

*Avsnitt 2***Medlemsstaternas insamling av uppgifter och det ansvar som åvilar innehavarna av godkännande för försäljning***Artikel 57***Insamling av uppgifter om antimikrobiella läkemedel som används på djur**

1. Medlemsstaterna ska samla in relevanta och jämförbara uppgifter om försäljningsvolym och användning av antimikrobiella läkemedel som används på djur, för att särskilt möjliggöra direkt eller indirekt

▼B

bedömning av användningen av dessa produkter på livsmedelsproducerande djur på gårdsnivå, i enlighet med denna artikel och inom de tidsgränser som fastställs i punkt 5.

2. Medlemsstaterna ska översända sammanställda data om försäljningsvolym och användning av antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel till läkemedelsmyndigheten, uppdelade efter djurslag och typ av sådana läkemedel, vilket ska ske i enlighet med punkt 5 och inom de tidsfrister som avses där. Läkemedelsmyndigheten ska samarbeta med medlemsstaterna och andra unionsbyråer för att analysera uppgifterna och ska offentliggöra en årsrapport. Läkemedelsmyndigheten ska ta hänsyn till dessa uppgifter när den antar eventuella relevanta riktlinjer och rekommendationer.

3. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147, för att komplettera denna artikel, genom att fastställa kraven när det gäller:

- a) för vilka typer av antimikrobiella läkemedel som används på djur som uppgifter ska samlas in,
- b) den kvalitetssäkring som medlemsstaterna och läkemedelsmyndigheten ska införa för att säkerställa uppgifternas kvalitet och jämförbarhet, och
- c) reglerna för metoderna för insamling av uppgifter om användningen av antimikrobiella läkemedel som används på djur samt för metoden för överföringen av dessa uppgifter till läkemedelsmyndigheten.

4. Kommissionen ska genom genomförandakter fastställa formatet för de uppgifter som ska samlas in i enlighet med denna artikel. Dessa genomförandakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

5. Medlemsstaterna får tillämpa en stegvis progression avseende de skyldigheter som fastställs i denna artikel, så att

- a) uppgifter inom två år från den 28 januari 2022 ska insamlas för åtminstone de arter och kategorier som finns med i kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU ⁽⁶⁾ i dess version av den 11 december 2018,
- b) uppgifter inom fem år från den 28 januari 2022 ska insamlas för alla livsmedelsproducerande djurslag,
- c) uppgifter inom åtta år från den 28 januari 2022 ska insamlas för andra djur som föds upp eller hålls.

6. Ingenting i punkt 5 c ska uppfattas som en skyldighet att samla in uppgifter från fysiska personer som håller sällskapsdjur.

Artikel 58

Det ansvar som innehavarna av godkännanden för försäljning har

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ansvara för saluföringen av sina veterinärmedicinska läkemedel. Att det utses en företrädare ska inte leda till att innehavaren av godkännandet för försäljning fräntas sitt juridiska ansvar.

⁽⁶⁾ Kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU av den 12 november 2013 om övervakning och rapportering av antimikrobiell resistens hos zoonotiska och kommensala bakterier (EUT L 303, 14.11.2013, s. 26).

▼B

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, inom sitt ansvarsområde, säkerställa en lämplig och fortlöpande försörjning med sina veterinärmedicinska läkemedel.
3. Efter att ett godkännande för försäljning har beviljats ska innehavaren av godkännandet för försäljning, med avseende på de tillverknings- och kontrollmetoder som nämnts i ansökan om det godkännandet, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och införa de ändringar som kan krävas för att det veterinärmedicinska läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras enligt allmänt vedertagna vetenskapliga metoder. Införandet av sådana ändringar ska omfattas av förfarandena i avsnitt 3 i detta kapitel.
4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att produktresumén, bipacksedeln och märkningen uppdateras i enlighet med det aktuella kunskapsläget inom vetenskapen.
5. Innehavaren av godkännandet för försäljning får inte släppa ut generiska veterinärmedicinska läkemedel och veterinärmedicinska hybridläkemedel på marknaden förrän skyddsperioden för teknisk dokumentation om det veterinärmedicinska referensläkemedlet enligt artiklarna 39 och 40 har löpt ut.
6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i produkt databasen registrera datumen för utsläppande av sina godkända veterinärmedicinska läkemedel på marknaden, uppgifter om tillgången till varje veterinärmedicinskt läkemedel i varje relevant medlemsstat samt, i förekommande fall, datum för eventuella tillfälliga återkallanden eller upphävanden av ifrågavarande godkännanden för försäljning.
7. På begäran av de behöriga myndigheterna ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla dem prover i de mängder som krävs för att innehavarens veterinärmedicinska läkemedel som släppts ut på unionsmarknaden ska kunna kontrolleras.
8. På begäran av en behörig myndighet ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla teknisk expertis för att underlätta tillämpningen av analysmetoden för att påvisa rests substanser av de veterinärmedicinska läkemedlen vid Europeiska unionens referenslaboratorium som utsetts enligt förordning (EU) 2017/625.
9. På begäran av en behörig myndighet eller läkemedelsmyndigheten ska innehavaren av godkännandet för försäljning inom den tidsgräns som fastställs i den begäran, lämna uppgifter som visar att nytta/riskförhållandet fortfarande är positivt.
10. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utan dröjsmål underrätta antingen den behöriga myndighet som beviljat detta godkännande eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, om förbud eller begränsningar som införts av en behörig myndighet eller av en myndighet i ett tredjeland, och om annan ny information, också från den signalhantering som utförts i enlighet med artikel 81, som skulle kunna påverka bedömningen av nyttan och riskerna med det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga.
11. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, inom den tidsgräns som fastställs, ge den behöriga myndigheten, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, alla uppgifter om försäljningsvolymen för det berörda veterinärmedicinska läkemedlet som innehavaren har tillgång till.
12. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i produkt databasen registrera de årliga försäljningsvolymerna för vart och ett av dess veterinärmedicinska läkemedel.

▼B

13. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utan dröjsmål underrätta antingen den behöriga myndighet som beviljat detta godkännande eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, om alla åtgärder som innehavaren har för avsikt att vidta för att upphöra med försäljningen av ett veterinärmedicinskt läkemedel, vilket ska ske innan sådana åtgärder vidtas och åtföljas av en motivering till åtgärderna.

*Artikel 59***Små och medelstora företag**

Medlemsstaterna ska, i enlighet med sin nationella rätt, vidta lämpliga åtgärder för rådgivning till små och medelstora företag om hur de ska uppfylla kraven i denna förordning.

*Avsnitt 3***Ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning***Artikel 60***Ändringar**

1. Kommissionen ska genom genomförandeakter fastställa en förteckning över sådana ändringar som inte kräver en bedömning. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

2. När kommissionen antar de genomförandeakter som avses i punkt 1 ska den ta hänsyn till

- a) behovet av en vetenskaplig bedömning av förändringarna för att fastställa risken för folkhälsan eller djurhälsan eller för miljön,
- b) om förändringarna inverkar på det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt,
- c) om förändringarna medför endast en smärre förändring av produktresumén,
- d) om förändringarna är av administrativ natur.

*Artikel 61***Ändringar som inte kräver någon bedömning**

1. Om en ändring är upptagen i den förteckning som upprättats i enlighet med artikel 60.1 ska innehavaren av godkännandet för försäljning registrera ändringen, inklusive, beroende på vad som är tillämpligt, produktresumén, märkningen eller bipacksedeln på de språk som avses i artikel 7, i produkt databasen inom 30 dagar efter att ändringen har genomförts.

2. Vid behov ska de behöriga myndigheterna eller, om det veterinärmedicinska läkemedlet har godkänts genom förfarandet för centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen, genom genomförandeakter, ändra godkännandet för försäljning i enlighet med den registrerade ändring som avses i punkt 1 i denna artikel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

▼B

3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten eller, när det gäller ändring av villkoren i ett nationellt godkännande för försäljning, den behöriga myndigheten i den relevanta medlemsstaten, eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, ska underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning och de behöriga myndigheterna i de relevanta medlemsstaterna om huruvida ändringen godkänts eller ändringsansökan avslagits, genom att registrera uppgifter om detta i produkt databasen.

*Artikel 62***Ansökningar om ändringar som kräver en bedömning**

1. Om en ändring inte är upptagen i den förteckning som upprättats i enlighet med artikel 60.1 ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in ansökan om en ändring som kräver en bedömning till den behöriga myndighet som beviljat godkännandet för försäljning eller till läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt. Ansökningarna ska göras elektroniskt.

2. Ansökan enligt punkt 1 ska innehålla

- a) en beskrivning av ändringen,
- b) uppgifter som avses i artikel 8, som är relevanta för ändringen,
- c) närmare uppgifter om de godkännanden för försäljning som påverkas av ansökan,
- d) om ändringen leder till följdändringar av villkoren för samma godkännande för försäljning, en beskrivning av dessa följdändringar,
- e) om ändringen rör godkännanden för försäljning som beviljats enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande eller förfarandet för decentraliserat godkännande, en förteckning över de medlemsstater som beviljade dessa godkännanden för försäljning.

*Artikel 63***Följdförändringar av produktinformationen**

Om en ändring leder till följdförändringar av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln ska de förändringarna anses vara en del av ändringen vid granskningen av ansökan om en ändring.

*Artikel 64***Sammanslagning av ändringar**

Om en innehavare av ett godkännande för försäljning ansöker om flera ändringar som inte är upptagna i den förteckning som upprättats i enlighet med artikel 60.1 avseende samma godkännande för försäljning, eller om en ändring som inte förekommer i den förteckningen avseende flera olika godkännanden för försäljning, får den innehavaren av ett godkännande för försäljning lämna in en ansökan för alla ändringar.



Artikel 65

Förfarandet för arbetsdelning

1. När en innehavare av ett godkännande för försäljning ansöker om en eller flera ändringar som är identiska i alla relevanta medlemsstater, som inte förekommer i den förteckning som upprättats i enlighet med artikel 60.1 avseende flera godkännanden för försäljning som innehas av samma innehavare av ett godkännande för försäljning och som har beviljats av olika behöriga myndigheter eller kommissionen, ska den innehavaren av ett godkännande för försäljning lämna in en identisk ansökan till behöriga myndigheter i alla relevanta medlemsstater och till läkemedelsmyndigheten, om en ändring av ett centralt godkänt veterinärmedicinskt läkemedel ingår.
2. Om något av de godkännanden för försäljning som avses i punkt 1 i denna artikel är ett centraliserat godkännande för försäljning ska läkemedelsmyndigheten bedöma ansökan i enlighet med förfarandet i artikel 66.
3. Om inget av de godkännanden för försäljning som avses i punkt 1 i den här artikeln är ett centraliserat godkännande för försäljning ska samordningsgruppen komma överens om att ge en av de behöriga myndigheter som har beviljat godkännandena för försäljning i uppdrag att bedöma ansökan i enlighet med förfarandet i artikel 66.
4. Kommissionen får, genom genomförandeakter, anta nödvändiga arrangemang för att förfarandet för arbetsdelning ska fungera. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

Artikel 66

Förfarandet för ändringar som kräver en bedömning

1. Om en ansökan om en ändring uppfyller kraven i artikel 62 ska den behöriga myndigheten, läkemedelsmyndigheten, den behöriga myndighet som man kommit överens om i enlighet med artikel 65.3 eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, beroende på vad som är tillämpligt, inom 15 dagar bekräfta att den har tagit emot en giltig ansökan.
2. Om ansökan är ofullständig ska den behöriga myndigheten, läkemedelsmyndigheten, den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, beroende på vad som är tillämpligt, begära att innehavaren av godkännandet för försäljning inom en rimlig tidsfrist tillhandahåller de uppgifter och handlingar som saknas.
3. Den behöriga myndigheten, läkemedelsmyndigheten, den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma ansökan och utarbeta antingen en utredningsrapport om eller ett yttrande över ändringen, i enlighet med artikel 33. Utredningsrapporten eller yttrandet ska utarbetas senast 60 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan. Om bedömningen av en ansökan kräver mer tid på grund av dess komplexitet får den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, förlänga denna period till 90 dagar. I sådana fall ska den relevanta behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, informera innehavaren av godkännandet för försäljning om detta.

▼B

4. Inom den tidsfrist som anges i punkt 3 får den relevanta behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar kompletterande information inom en viss tid. Förfarandet ska skjutas upp tills den begärda informationen har lämnats.

5. Om det yttrande som avses i punkt 3 har utarbetats av läkemedelsmyndigheten ska läkemedelsmyndigheten översända det till kommissionen och till innehavaren av godkännandet för försäljning.

6. Om det yttrande som avses i punkt 3 i denna artikel har utarbetats av läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 65.2 ska läkemedelsmyndigheten översända det till samtliga behöriga myndigheter i de relevanta medlemsstaterna samt till kommissionen och innehavaren av godkännandet för försäljning.

7. Om den utredningsrapport som avses i punkt 3 i denna artikel har utarbetats av den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, ska den översändas till de behöriga myndigheterna i alla relevanta medlemsstater och till innehavaren av godkännandet för försäljning.

8. Om en behörig myndighet inte godtar den utredningsrapport som avses i punkt 7 i denna artikel som den mottagit, ska det översynsförfarande som anges i artikel 54 tillämpas.

9. Om inte annat följer av det förfarande som föreskrivs i punkt 8, om det är tillämpligt, ska den utredningsrapporten som avses i punkt 3 utan dröjsmål översändas till innehavaren av godkännandet för försäljning.

10. Innehavaren av godkännandet för försäljning får inom 15 dagar från mottagandet av yttrandet eller utredningsrapporten skriftligen begära att den behöriga myndigheten, läkemedelsmyndigheten, den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, beroende på vad som är tillämpligt, omprövar yttrandet eller utredningsrapporten. En utförlig redovisning av skälen till begäran om omprövning ska översändas till den behöriga myndigheten, läkemedelsmyndigheten, den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, beroende på vad som är tillämpligt, senast 60 dagar efter att yttrandet eller utredningsrapporten tagits emot.

11. Den behöriga myndigheten, läkemedelsmyndigheten, den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, beroende på vad som är tillämpligt, ska inom 60 dagar från mottagandet av skälen för begäran om omprövning, ompröva de punkter i yttrandet eller utredningsrapporten som anges i begäran om omprövning från innehavaren av godkännandet för försäljning och anta ett omprövat yttrande eller utredningsrapport. Skälen till slutsatserna ska bifogas yttrandet eller utredningsrapporten från omprövningen.

*Artikel 67***Åtgärder för att avsluta förfarandena för ändringar som kräver en bedömning**

1. Senast 30 dagar efter att förfarandet enligt artikel 66 har slutförts och efter att de fullständiga översättningarna av produktresumén, märkningen och bipacksedeln mottagits från innehavaren av godkännandet för försäljning ska den behöriga myndigheten, kommissionen eller de

▼B

behöriga myndigheterna i de medlemsstater som förtecknats i enlighet med artikel 62.2 e, beroende på vad som är tillämpligt, antingen ändra godkännandet för försäljning eller avslå ansökan om ändring, enligt vad som förutsätts i det yttrande eller den utredningsrapport som avses i artikel 66 och underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning om skälen till avslaget.

2. Om det rör sig om ett centraliserat godkännande för försäljning ska kommissionen utarbeta ett utkast till beslut i fråga om ändringen. Om utkastet till beslut inte följer läkemedelsmyndighetens yttrande ska kommissionen tillhandahålla en utförlig förklaring av skälen till detta. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta ett beslut om att ändra godkännandet för försäljning eller avslå ansökan om ändring. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

3. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, ska utan dröjsmål underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning om att godkännandet har ändrats.

4. Den behöriga myndigheten, kommissionen, läkemedelsmyndigheten eller de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som förtecknats i enlighet med artikel 62.2 e ska, beroende på vad som är tillämpligt, uppdatera produkt databasen i enlighet med detta.

*Artikel 68***Genomförande av ändringar som kräver en bedömning**

1. Innehavaren av ett godkännande för försäljning får inte genomföra en ändring som kräver en bedömning förrän en behörig myndighet eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, har ändrat beslutet om godkännande för försäljning i enlighet med den ändringen, fastställt en tidsfrist för genomförandet och underrättat innehavaren av godkännandet för försäljning om detta, i enlighet med artikel 67.3.

2. På begäran av en behörig myndighet eller kommissionen ska en innehavare av ett godkännande för försäljning utan dröjsmål lämna all information om genomförandet av en ändring.

*Avsnitt 4***Harmonisering av produktresuméerna för nationellt godkända läkemedel***Artikel 69***Omfånget av harmoniseringen av produktresuméer för ett veterinärmedicinskt läkemedel**

En harmoniserad produktresumé ska utarbetas i enlighet med förfarandet i artiklarna 70 och 71 för

▼B

- a) veterinärmedicinska referensläkemedel, som har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform och för vilka godkännande för försäljning beviljats i olika medlemsstater i enlighet med artikel 47 till samma innehavare av godkännande för försäljning,
- b) generiska veterinärmedicinska läkemedel och veterinärmedicinska hybridläkemedel.

*Artikel 70***Förfarande för harmonisering av produktresumén för de veterinärmedicinska referensläkemedlen**

1. De behöriga myndigheterna ska årligen ge samordningsgruppen en förteckning över veterinärmedicinska referensläkemedel med tillhörande produktresuméer, som beviljats godkännande för försäljning i enlighet med artikel 47, om den behöriga myndigheten anser att deras produktresuméer bör omfattas av harmoniseringsförfarandet.
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning får ansöka om harmoniseringsförfarandet för produktresuméer för ett veterinärmedicinskt referensläkemedel genom att till samordningsgruppen översända förteckningen över olika namn på detta veterinärmedicinska läkemedel samt de olika produktresuméer för vilka ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med artikel 47 i olika medlemsstater.
3. Samordningsgruppen ska, med beaktande av de förteckningar som tillhandahållits av medlemsstaterna i enlighet med punkt 1 eller eventuella ansökningar från en innehavare av godkännande för försäljning i enlighet med punkt 2, årligen sammanställa och offentliggöra en förteckning över de veterinärmedicinska referensläkemedel vilkas produktresuméer ska omfattas av harmoniseringsförfarandet, och utse en referensmedlemsstat för varje veterinärmedicinskt referensläkemedel som berörs av förfarandet.
4. När samordningsgruppen sammanställer förteckningen över de veterinärmedicinska referensläkemedel vilkas produktresuméer ska omfattas av harmoniseringsförfarandet får den besluta att prioritera sitt arbete med harmonisering av produktresuméer, varvid hänsyn ska tas till läkemedelsmyndighetens rekommendationer om vilken klass eller grupp av veterinärmedicinska referensläkemedel som ska harmoniseras för att skydda människors eller djurs hälsa eller miljön, inklusive begränsningsåtgärder för att förebygga miljörisker.
5. På begäran av den behöriga myndigheten i den referensmedlemsstat som avses i punkt 3 i denna artikel ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla samordningsgruppen en sammanfattning som anger skillnaderna mellan produktresuméerna, samt sitt förslag till en harmoniserad produktresumé, bipacksedel och märkning i enlighet med artikel 7, och styrkt av de lämpliga befintliga uppgifter som översänts i enlighet med artikel 8 och som är relevant för det berörda harmoniseringsförslaget.

▼B

6. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska, inom 180 dagar efter mottagandet av de uppgifter som avses i punkt 5, i samråd med innehavaren av godkännandet för försäljning granska den dokumentation som inlämnats i enlighet med punkt 5, utarbeta en rapport och översända denna till samordningsgruppen och till innehavaren av godkännandet för försäljning.

7. När den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten tagit emot rapporten ska den, förutsatt att samordningsgruppen enhälligt godtar produktresumén, registrera att en överenskommelse nåtts, avsluta förfarandet, underrätta innehavaren av godkännande för försäljning om detta och till samma innehavare av godkännande för försäljning översända den harmoniserade produktresumén.

8. Innehavaren av godkännande för försäljning ska till de behöriga myndigheterna i varje relevant medlemsstat översända nödvändiga översättningar av produktresumé, bipacksedel och märkning, vilket ska ske i enlighet med artikel 7 och inom den tidsgräns som uppställts av samordningsgruppen.

9. Efter att en överenskommelse nåtts i enlighet med punkt 7 ska de behöriga myndigheterna i varje relevant medlemsstat ändra godkännandet för försäljning enligt överenskommelsen, inom 30 dagar efter mottagandet av de översättningar som avses i punkt 8.

10. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska vidta alla lämpliga åtgärder för att nå fram till en överenskommelse inom samordningsgruppen innan man inleder det förfarande som avses i punkt 11.

11. Om ingen överenskommelse nås på grund av bristande enighet, till förmån för en harmoniserad produktresumé, trots de ansträngningar som avses i punkt 10 i denna artikel, ska det förfarande för hänskjutande i unionens intresse som avses i artiklarna 83 och 84 tillämpas.

12. För att bibehålla den uppnådda nivån på harmoniseringen av produktresuméer ska alla framtida ändringar av de berörda godkännandena för marknadsföring följa förfarandet för ömsesidigt erkännande.

Artikel 71

Förfarande för harmonisering av produktresumén för generiska veterinärmedicinska läkemedel och veterinärmedicinska hybridläkemedel

1. När det förfarande som avses i artikel 70 har avslutats och överenskommelse nåtts om en harmoniserad produktresumé för ett veterinärmedicinskt referensläkemedel ska innehavaren av godkännande för försäljning av ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel, inom 60 dagar efter de behöriga myndigheternas beslut i varje medlemsstat och i enlighet med artikel 62, ansöka om harmonisering av följande avsnitt i produktresumén för det ifrågavarande generiska veterinärmedicinska läkemedlet, beroende på vad som är tillämpligt:

- a) Djurslag som läkemedlet är avsett för.
- b) Kliniska uppgifter som avses i artikel 35.1 c.
- c) Karenstid.

▼B

2. Om godkännande för försäljning beviljats för ett veterinärmedicinskt hybridläkemedel med stöd av kompletterande prekliniska studier eller kliniska prövningar ska, genom undantag från punkt 1, de relevanta avsnitt i produktresumén som avses i punkt 1 inte anses som föremål för harmonisering.

3. Innehavarna av godkännande för försäljning för generiska veterinärmedicinska läkemedel och veterinärmedicinska hybridläkemedel ska säkerställa att produktresuméerna för deras produkter i allt väsentligt liknar produktresuméerna för de veterinärmedicinska referensläkemedlen.

*Artikel 72***Dokumentation om miljösäkerhet och miljöriskbedömning av vissa veterinärmedicinska läkemedel**

Den förteckning som avses i artikel 70.1 får inte innehålla något veterinärmedicinskt referensläkemedel som godkänts före den 1 oktober 2005 och som konstaterats vara potentiellt miljöskadligt, och som inte varit föremål för en miljöriskbedömning.

Om det veterinärmedicinska referensläkemedlet godkänts före den 1 oktober 2005 och har konstaterats vara potentiellt miljöskadligt och inte har varit föremål för en miljöriskbedömning, ska den behöriga myndigheten anmoda innehavaren av godkännande för försäljning att uppdatera den relevanta dokumentationen om miljösäkerhet, som avses i artikel 8.1 b, varvid hänsyn ska tas till den översyn som avses i artikel 156, och, i tillämpliga fall, till miljöriskbedömningen av generiska varianter av sådana referensläkemedel.

A v s n i t t 5**F a r m a k o v i g i l a n s***Artikel 73***Unionens system för farmakovigilans**

1. Medlemsstaterna, kommissionen, läkemedelsmyndigheten och innehavarna av godkännanden för försäljning ska tillsammans inrätta och underhålla ett system för farmakovigilans inom unionen, med uppgift att övervaka godkända veterinärmedicinska läkemedels säkerhet och effektivitet, för att säkerställa en fortlöpande bedömning av nytta/riskförhållandet.

2. De behöriga myndigheterna, läkemedelsmyndigheten och innehavarna av godkännanden för försäljning ska vidta nödvändiga åtgärder för att tillgängliggöra sätt att rapportera följande misstänkta biverkningar och uppmuntra till att de rapporteras:

- a) Alla ogynnsamma och oavsedda reaktioner hos djur på ett veterinärmedicinskt läkemedel.
- b) Alla iakttagelser av utebliven effekt för ett veterinärmedicinskt läkemedel efter att det administrerats till ett djur, antingen det skett i enlighet med produktresumén eller inte.

▼B

- c) Alla miljöincidenter som iakttagits efter administreringen av ett veterinärmedicinskt läkemedel till ett djur.
- d) Alla skadliga reaktioner på ett veterinärmedicinskt läkemedel hos människor som exponerats för det.
- e) Alla förekomster av en farmakologiskt aktiv substans eller en markör för restmängd i en produkt av animaliskt ursprung, som överstiger de högsta tillåtna resthalterna enligt förordning (EG) nr 470/2009 efter att den fastställda karenstiden iakttagits.
- f) Alla misstänkta fall av att ett smittämne överförts via ett veterinärmedicinskt läkemedel.
- g) Alla ogynnsamma och oavsedda reaktioner hos ett djur på ett humanläkemedel.

*Artikel 74***Unionens databas för farmakovigilans**

1. Läkemedelsmyndigheten ska, i samarbete med medlemsstaterna, upprätta och underhålla en unionsdatabas för farmakovigilans för rapportering om och registrering av misstänkta biverkningar som avses i artikel 73.2 (nedan kallad *databasen för farmakovigilans*), där det också ska ingå uppgifter om sakkunniga personer med ansvar för farmakovigilans som avses i artikel 77.8, referensnumren i master file för systemet för farmakovigilans, resultaten av signalhanteringen och resultatet av inspektionerna av farmakovigilans i enlighet med artikel 126.
2. Databasen för farmakovigilans ska sammankopplas med den produkt-databas som avses i artikel 55.
3. Läkemedelsmyndigheten ska tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen utarbeta funktionsspecifikationer för databasen för farmakovigilans.
4. Läkemedelsmyndigheten ska se till att den information som rapporteras till databasen för farmakovigilans laddas upp och görs tillgänglig i enlighet med artikel 75.
5. Systemet för databasen för farmakovigilans ska inrättas som ett nätverk för databearbetning som gör det möjligt att överföra data mellan medlemsstater, kommissionen, läkemedelsmyndigheten och innehavarna av godkännanden för försäljning för att säkerställa att alternativ för riskhantering och eventuella lämpliga åtgärder kan övervägas som avses i artiklarna 129, 130 och 134, i händelse av en varning avseende farmakovigilansdata.

*Artikel 75***Tillgång till databasen för farmakovigilans**

1. De behöriga myndigheterna ska ha fullständig tillgång till databasen för farmakovigilans.

▼B

2. Innehavarna av godkännanden för försäljning ska ha tillgång till databasen för farmakovigilans så de kan komma åt uppgifter om de veterinärmedicinska produkter för vilka de innehar ett godkännande för försäljning, liksom också andra icke-konfidentiella uppgifter om veterinärmedicinska produkter för vilka de inte innehar ett godkännande för försäljning, i den omfattning som behövs för att fullgöra de skyldigheter avseende farmakovigilans som avses i artiklarna 77, 78 och 81.

3. Allmänheten ska ha tillgång till följande information i databasen för farmakovigilans, utan möjlighet att ändra informationen i denna:

- a) Antalet, och, senast inom två år från den 28 januari 2022, incidensen av misstänkta biverkningar som rapporterats varje år, uppdelat på veterinärmedicinskt läkemedel, djurslag och typ av misstänkt biverkning.
- b) De resultat av den signalhantering som avses i artikel 81.1 och utförs av innehavaren av godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel eller grupper av veterinärmedicinska läkemedel.

*Artikel 76***Rapportering och registrering av misstänkta biverkningar**

1. De behöriga myndigheterna ska i databasen för farmakovigilans registrera alla misstänkta biverkningar som rapporterats till dem och som ägt rum på deras medlemsstats territorium, senast 30 dagar efter att de fått rapporten om biverkningen.

2. Innehavarna av godkännanden för försäljning ska i databasen för farmakovigilans registrera alla misstänkta biverkningar som rapporterats till dem och som ägt rum i unionen eller ett tredjeland i samband med deras godkända veterinärmedicinska läkemedel, eller som offentliggjorts i den vetenskapliga litteraturen senast 30 dagar efter att de fått rapporten om den misstänkta biverkningen.

3. Läkemedelsmyndigheten får anmoda innehavaren av godkännande för försäljning av centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel eller nationellt godkända veterinärmedicinska läkemedel, såvida dessa omfattas av ett hänskjutande i unionens intresse som avses i artikel 82, att samla in specifika farmakovigilansdata som tillägg till dem som förtecknas i artikel 73.2 och att utföra studier efter utsläppandet på marknaden. Läkemedelsmyndigheten ska ingående redogöra för skälen till begäran, ange en lämplig tidsfrist och underrätta de behöriga myndigheterna om detta.

4. De behöriga myndigheterna får anmoda innehavaren av ett godkännande för försäljning för nationellt godkända veterinärmedicinska läkemedel att samla in specifika farmakovigilansdata för att komplettera dem som förtecknas i artikel 73.2 och att utföra övervakningsstudier efter att läkemedlet släppts ut på marknaden. Den behöriga myndigheten ska ingående redogöra för skälen till begäran, fastställa en lämplig tidsfrist och underrätta övriga behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten.



Artikel 77

Det ansvar som innehavaren av godkännandet för försäljning har för farmakovigilans

1. Innehavarna av godkännande för försäljning ska inrätta och upprätthålla ett system för insamling, sammanställning och utvärdering av uppgifter om misstänkta biverkningar som berör deras godkända veterinärmedicinska läkemedel så att de kan fullgöra sitt ansvar för farmakovigilans (nedan kallat *system för farmakovigilans*).
2. Innehavaren av godkännande för försäljning ska ha en eller flera master files för systemet för farmakovigilans med en ingående beskrivning av systemet för farmakovigilans av innehavarens godkända veterinärmedicinska läkemedel. Innehavaren av godkännande för försäljning får för varje veterinärmedicinskt läkemedel inte ha mer än en master file för systemet för farmakovigilans.
3. Innehavaren av godkännande för försäljning ska utse ett lokalt eller regionalt ombud som tar emot rapporter om misstänkta biverkningar, som kan kommunicera på språket eller språken i den ifrågasvarande medlemsstaten.
4. Innehavare av godkännanden för försäljning ska ansvara för farmakovigilans av de veterinärmedicinska läkemedel som de fått godkända för försäljning och ska fortlöpande och med lämpliga medel utvärdera nytta/risikoförhållandet för dem, och vid behov vidta lämpliga åtgärder.
5. Innehavaren av godkännande för försäljning ska följa god praxis för farmakovigilans av veterinärmedicinska läkemedel.
6. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta nödvändiga åtgärder avseende god praxis för farmakovigilans av veterinärmedicinska läkemedel, liksom också om formatet för och innehållet i master file för systemet för farmakovigilans och sammanfattningen av den. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
7. Om innehavaren av ett godkännande för försäljning har lagt ut farmakovigilansen på en tredje part ska detta ingående beskrivas i master file för systemet för farmakovigilans.
8. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utse en eller flera sakkunniga personer med ansvar för farmakovigilans för utförandet av de uppgifter som föreskrivs i artikel 78. Dessa sakkunniga personer ska vara bosatta och verksamma i unionen och ska ha lämplig sakkunskap och hela tiden stå till förfogande för innehavaren av godkännande för försäljning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utse endast en sakkunnig person för varje master file för systemet för farmakovigilans.
9. De uppgifter, som anges i artikel 78, som den sakkunniga personen med ansvar för farmakovigilans har fått läggas ut på en tredje part på de villkor som fastställs i punkt 8 i denna artikel. I så fall ska villkoren för detta ingående beskrivas i avtalet och tas med i master file för systemet för farmakovigilans.

▼B

10. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska på grundval av bedömningen av farmakovigilansdata vid behov utan dröjsmål inlämna en ansökan om ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 62.

11. Innehavaren av godkännandet för försäljning får inte offentligt tillkännage information om farmakovigilansen av sina veterinärmedicinska läkemedel utan att först eller samtidigt anmäla sin avsikt att göra det till den behöriga myndighet som har beviljat godkännandet för försäljning eller till läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska säkerställa att information till allmänheten presenteras objektivt och inte är vilseledande.

*Artikel 78***Sakkunnig person som ansvarar för farmakovigilansen**

1. Den sakkunniga person som ansvarar för farmakovigilansen som avses i artikel 77.8 ska säkerställa att följande uppgifter utförs:

- a) Utarbeta och uppdatera master file för systemet för farmakovigilans.
- b) Tilldela referensnummer i master file för systemet för farmakovigilans och anmäla det till produkt databasen.
- c) Meddela de behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, om verksamhetsstället.
- d) Inrätta och underhålla ett system som garanterar att alla misstänkta biverkningar som innehavaren av godkännandet för försäljning fått kännedom om samlas in och registreras så att de är tillgängliga på minst en plats i unionen.
- e) Sammanställa den rapport om misstänkta biverkningar som avses i artikel 76.2, utvärdera dem vid behov och registrera dem i databasen för farmakovigilans.
- f) Se till att varje begäran från de behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten om sådan kompletterande information som är nödvändig för att bedöma nytta/risikförhållandet för ett veterinärmedicinskt läkemedel besvaras fullständigt och utan dröjsmål.
- g) Ge de behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, all annan information som är relevant för att påvisa en ändring av nytta/risikförhållandet för ett veterinärmedicinskt läkemedel, t.ex. information om övervakningsstudier efter att läkemedlet släppts ut på marknaden.
- h) Använda den signalhantering som avses i artikel 81 och se till att alla åtgärder vidtagits för att de ansvarsuppgifter som avses i artikel 77.4 ska kunna utföras.
- i) Övervaka systemet för farmakovigilans och vid behov se till att en plan för förebyggande eller korrigerande åtgärder upprättas och genomförs, och, om så krävs, se till att ändringar görs i master file för systemet för farmakovigilans.

▼B

- j) Se till att all personal som arbetar för innehavaren av godkännandet för försäljning och deltar i arbetet med farmakovigilans ges fortlöpande utbildning.
 - k) Informera om alla lagstiftningsåtgärder som vidtas i ett tredjeland och hänför sig till farmakovigilansdata till de behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten, senast 21 dagar efter att ha fått sådan information.
2. Den sakkunniga person som avses i artikel 77.8 ska vara kontaktperson för innehavaren av godkännandet för försäljning i frågor som gäller inspektioner av farmakovigilansen.

*Artikel 79***De behöriga myndigheternas och läkemedelsmyndighetens ansvar för farmakovigilans**

1. De behöriga myndigheterna ska fastställa de förfaranden som är nödvändiga för att man ska kunna utvärdera de resultat av den signalhantering som registrerats i databasen för farmakovigilans i enlighet med artikel 81.2, jämte alla misstänkta biverkningar som rapporterats till dem, varjämte de ska överväga alternativ för riskhantering samt vidta eventuella lämpliga åtgärder avseende godkännandena för försäljning enligt artiklarna 129, 130 och 134.
2. De behöriga myndigheterna får ålägga veterinärer och annan hälso- och sjukvårdspersonal särskilda krav för rapporteringen av misstänkta biverkningar. Läkemedelsmyndigheten får ordna möten eller ett nätverk för veterinärer eller annan hälso- och sjukvårdspersonal, om det uppstår ett specifikt behov av insamling, sammanställning eller analys av specifika farmakovigilansdata.
3. De behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra all viktig information om biverkningar i samband med användningen av ett veterinärmedicinskt läkemedel. Detta ska ske i rimlig tid, genom vilken som helst allmänt tillgänglig kommunikationskanal, varvid innehavaren av godkännande för försäljning på förhand eller samtidigt ska underrättas.
4. De behöriga myndigheterna ska med hjälp av kontroller och inspektioner enligt artiklarna 123 och 126 verifiera att innehavarna av godkännanden för försäljning uppfyller kraven på farmakovigilans enligt detta avsnitt.
5. Läkemedelsmyndigheten ska fastställa nödvändiga förfaranden för att utvärdera misstänkta biverkningar som rapporterats till läkemedelsmyndigheten i samband med centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel, och rekommendera riskhanteringsåtgärder för kommissionen. Kommissionen ska vidta eventuella lämpliga åtgärder avseende godkännandena för försäljning enligt artiklarna 129, 130 och 134.
6. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, får när som helst anmoda innehavaren av godkännandet för försäljning att lämna in en kopia av master file för systemet för farmakovigilans. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den kopian senast inom sju dagar efter att begäran har mottagits.



Artikel 80

Den behöriga myndighetens delegering av uppgifter

1. En behörig myndighet får delegera alla uppgifter som den åläggs som avses i artikel 79 till en behörig myndighet i en annan medlemsstat, om denna lämnat skriftligt samtycke.
2. Den delegerande behöriga myndigheten ska skriftligen informera kommissionen, läkemedelsmyndigheten och övriga behöriga myndigheter om den delegering som avses i punkt 1 och offentliggöra denna information.

Artikel 81

Signalhantering

1. Innehavare av godkännanden för försäljning ska genomföra en signalhantering för veterinärmedicinska läkemedel, vid behov med beaktande av uppgifter om försäljning och andra relevanta farmakovigilansdata som de rimligen kan förväntas vara medvetna om och som kan vara användbara för den signalhanteringen. Dessa uppgifter kan omfatta vetenskapliga uppgifter som inhämtats från vetenskapliga litteraturomgångar.
2. Om resultatet av signalhanteringen pekar på en ändring av nytta/risikförhållandet eller en ny risk ska innehavarna av godkännanden för försäljning utan dröjsmål och senast inom 30 dagar underrätta de behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, och vidta nödvändiga åtgärder i enlighet med artikel 77.10.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, minst en gång om året, registrera alla resultat av signalhanteringen, inklusive en slutsats om nytta/risikförhållandet, och, i tillämpliga fall, hänvisningar till relevant vetenskaplig litteratur, av i databasen för farmakovigilans.

När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 42.2 c ska innehavaren av godkännandet för försäljning i databasen för farmakovigilans registrera alla resultat av signalhanteringen, inklusive en slutsats om nytta/risikförhållandet, och, i tillämpliga fall, hänvisningar till relevant vetenskaplig litteratur så ofta som anges i godkännandet för försäljning.

3. De behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten får besluta att utföra en riktad signalhantering för ett visst veterinärmedicinskt läkemedel eller en grupp med veterinärmedicinska läkemedel.
4. Vid tillämpning av punkt 3 ska läkemedelsmyndigheten och samordningsgruppen dela på uppgifterna med anknytning till den riktade signalhanteringen och ska gemensamt för varje veterinärmedicinskt läkemedel eller grupp med veterinärmedicinska läkemedel utse en behörig myndighet eller läkemedelsmyndigheten till ansvarig för sådan riktad signalhanteringsprocess (nedan kallad *ansvarig myndighet*).

▼B

5. När en ansvarig myndighet utses ska läkemedelsmyndigheten och samordningsgruppen beakta en rättvis fördelning av uppgifter och undvika dubbelarbete.

6. Om de behöriga myndigheterna eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, anser att det behövs uppföljningsåtgärder, ska de vidta nödvändiga åtgärder som avses i artiklarna 129, 130 och 134.

Avsnitt 6**Hänskjutande i unionens intresse***Artikel 82***Tillämpningsområde för förfarandet för hänskjutande i unionens intresse**

1. I de fall unionens intressen berörs, särskilt intressen som rör folk- eller djurhälsan eller miljön och gäller veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet eller effekt, får innehavaren av godkännandet för försäljning, en eller flera av de behöriga myndigheterna i en eller flera medlemsstater eller kommissionen hänskjuta en fråga till läkemedelsmyndigheten för tillämpning av förfarandet i artikel 83 kan tillämpas. Det ska tydligt anges vad problemet gäller.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning, den berörda behöriga myndigheten eller kommissionen ska informera övriga parter om detta.

3. De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna och innehavarna av godkännanden för försäljning ska till läkemedelsmyndigheten vidarebefordra, på dess begäran, alla tillgängliga uppgifter som rör hänskjutandet i unionens intresse.

4. Läkemedelsmyndigheten får begränsa hänskjutandet i unionens intresse till vissa delar av villkoren för godkännandet för försäljning.

*Artikel 83***Förfarande för hänskjutande i unionens intresse**

1. Läkemedelsmyndigheten ska på sin webbplats offentliggöra information om att ett hänskjutande har gjorts i enlighet med artikel 82 och ska uppmana berörda parter att lämna synpunkter.

2. Läkemedelsmyndigheten ska be den kommitté som avses i artikel 139 att behandla den hänskjutna frågan. Kommittén ska avge ett motiverat yttrande senast 120 dagar efter det att frågan hänsköts till den. Kommittén får förlänga den tiden med högst 60 dagar, och ska beakta synpunkter från de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning.

3. Innan kommittén avger sitt yttrande ska den ge de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning möjlighet att lämna klarlägganden inom en angiven tid. Kommittén får förlänga tidsfristen i punkt 2 för att ge de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning tid att utarbeta sina klarlägganden.

4. Kommittén ska utse en av sina ledamöter som rapportör vid behandlingen av en fråga. Kommittén får utse oberoende experter för rådgivning i särskilda frågor. När kommittén utser sådana experter ska den definiera deras uppdrag och ange när deras uppdrag ska vara avslutade.

▼B

5. Senast 15 dagar efter att kommitténs yttrande antagits ska läkemedelsmyndigheten översända det till medlemsstaterna, kommissionen och de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet, tillsammans med en utredningsrapport avseende ett eller flera veterinärmedicinska läkemedel och skälen till kommitténs slutsatser.

6. Inom 15 dagar efter att ha mottagit kommitténs yttrande får innehavaren av godkännandet för försäljning skriftligen underrätta myndigheten om sin önskan att begära en omprövning av det yttrandet. I så fall ska innehavaren av godkännandet för försäljning utförligt redovisa skälen till sin begäran om omprövning för läkemedelsmyndigheten inom 60 dagar efter det att yttrandet mottagits.

7. Inom 60 dagar efter mottagandet av en begäran som avses i punkt 6 ska kommittén ompröva sitt yttrande. Skälen till slutsatserna ska bifogas den utredningsrapport som avses i punkt 5.

*Artikel 84***Beslut till följd av hänskjutandet i unionens intresse**

1. Inom 15 dagar efter mottagandet av det yttrande som avses i artikel 83.5, och i enlighet med de förfaranden som avses i artikel 83.6 och 83.7, ska kommissionen utarbeta ett utkast till beslut. Om utkastet till beslut inte överensstämmer med läkemedelsmyndighetens yttrande, ska kommissionen även ge en utförlig förklaring av skälen till denna skiljaktighet i en bilaga till det utkastet till beslut.

2. Kommissionen ska översända utkastet till beslut till medlemsstaterna.

3. Kommissionen ska genom genomförandeakter fatta ett beslut om hänskjutandet i unionens intresse. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2. Om inte annat anges i anmälan om hänskjutandet i enlighet med artikel 82 ska kommissionens beslut tillämpas på de veterinärmedicinska läkemedel som hänskjutandet gäller.

4. Om de veterinärmedicinska läkemedel som hänskjutandet gäller har godkänts i enlighet med det nationella förfarandet, förfarandet för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarandet ska kommissionens beslut som avses i punkt 3 rikta sig till alla medlemsstater och för kännedom meddelas de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning.

5. De behöriga myndigheterna och de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning ska vidta nödvändiga åtgärder avseende godkännandena för försäljning av de berörda veterinärmedicinska läkemedlen för att följa det kommissionsbeslut som avses i punkt 3 i denna artikel senast 30 dagar efter att det delgivits, såvida det inte anges någon annan tidsfrist i det beslutet. Sådana åtgärder ska i förekommande fall omfatta en begäran till innehavaren av godkännandet för försäljning om att lämna in en ansökan om ändring som avses i artikel 62.1.

6. När hänskjutandet gäller centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel ska ett beslut som avses i punkt 3 rikta sig till innehavaren av godkännandet för försäljning och ska även meddela medlemsstaterna detta.

7. Nationellt godkända veterinärmedicinska läkemedel som har varit föremål för ett hänskjutningsförfarande ska omfattas av ett förfarande för ömsesidigt erkännande.



KAPITEL V

HOMEOPATISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Artikel 85

Homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel

1. Homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som uppfyller villkoren i artikel 86 ska registreras i enlighet med artikel 87.
2. Homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som inte uppfyller villkoren i artikel 86 ska omfattas av artikel 5.

Artikel 86

Registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel

1. Ett homeopatiskt veterinärmedicinskt läkemedel som uppfyller samtliga följande villkor ska registreras:
 - a) Läkemedlets administreringsväg beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som används officiellt i medlemsstaterna.
 - b) Spädningsgraden är tillräcklig för att garantera att läkemedlet är säkert, och det får inte innehålla mer än en del på 10 000 av modertinkturen.
 - c) Ingen terapeutisk indikation förekommer i märkningen eller i någon därtill relaterad information.
2. Medlemsstaterna får fastställa förfaranden för registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel utöver dem som fastställs i detta kapitel.

Artikel 87

Ansökan om och förfarande för registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel

1. Följande handlingar ska ingå i ansökan om registrering av ett homeopatiskt veterinärmedicinskt läkemedel:
 - a) Det vetenskapliga namnet, eller ett annat namn som anges i en farmakopé, på den homeopatiska stamberedningen eller stamberedningarna, tillsammans med ett omnämnande av administreringsväg, läkemedelsform och spädningsgrad som ska registreras.
 - b) Dokumentation som beskriver hur stamberedningen eller stamberedningarna framställs och kontrolleras och som styrker dess homeopatiska användning med stöd av en adekvat bibliografi; i fråga om homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller biologiska substanser ska dessutom en beskrivning lämnas av de åtgärder som vidtagits för att säkerställa att produkten är fri från patogena organismer.
 - c) Tillverknings- och kontrolljournal för varje läkemedelsform och en beskrivning av metoden för spädnings och potentiering.
 - d) Tillverkningsstillstånd för det berörda homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet.

▼B

- e) Kopior av eventuella registreringsbevis som utfärdats för samma homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel i andra medlemsstater.
 - f) Den text som ska finnas på bipacksedeln, den yttre förpackningen och läkemedelsbehållaren för de homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som ska registreras.
 - g) Uppgifter om stabiliteten hos det homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet.
 - h) I fråga om homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda för livsmedelsproducerande djurslag, ska de aktiva substanserna vara de farmakologiskt verksamma ämnen som är tillåtna i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 och rättsakter som antagits på grundval av den förordningen.
2. En ansökan om registrering får omfatta en serie homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel i samma läkemedelsform och som härrör från samma stamprodukt.
 3. Den behöriga myndigheten får fastställa villkoren för att det registrerade homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet ska få tillhandahållas.
 4. Förfarandet för registrering av ett homeopatiskt veterinärmedicinskt läkemedel ska vara slutfört inom 90 dagar från inlämnandet av en giltig ansökan.
 5. En innehavare av en registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel ska ha samma skyldigheter som en innehavare av ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 2.5.
 6. En registrering av ett homeopatiskt veterinärmedicinskt läkemedel ska endast beviljas en sökande som är etablerad inom unionen. Kravet på att vara etablerad i unionen ska också gälla innehavare av registreringar.

*KAPITEL VI***TILLVERKNING, IMPORT OCH EXPORT***Artikel 88***Tillverkningstillstånd**

1. Det ska krävas ett tillverkningstillstånd för att få utföra något av följande:
 - a) tillverka veterinärmedicinska läkemedel även om de är avsedda endast för export,
 - b) delta i någon del av processen för att tillverka ett veterinärmedicinskt läkemedel eller för att färdigställa det, vilket även innefattar bearbetning, hopsättning, paketering och ompackning, märkning och ommärkning, lagring, sterilisering, testning eller frisläppande av det för tillhandahållande, som ett led i den processen, eller
 - c) importera veterinärmedicinska läkemedel.
2. Trots vad som sägs i punkt 1 i denna artikel kan medlemsstaterna besluta att det inte krävs något tillverkningstillstånd för beredning, uppdelning och ändring av förpackning eller utformning av veterinärmedicinska läkemedel när dessa procedurer utförs uteslutande i samband med detaljhandel direkt till allmänheten i enlighet med artiklarna 103 och 104.

▼B

3. Om punkt 2 tillämpas ska bipacksedeln bifogas varje uppdelad del, och satsnummer och utgångsdatum tydligt anges.
4. De behöriga myndigheterna ska registrera de tillverkningstillstånd som de har beviljat i den databas om tillverkning och partihandel som skapats i enlighet med artikel 91.
5. Tillverkningstillstånd ska vara giltiga i hela unionen.

*Artikel 89***Ansökan om tillverkningstillstånd**

1. En ansökan om ett tillverkningstillstånd ska lämnas in till en behörig myndighet i den medlemsstat där tillverkningen sker.
2. En ansökan om tillverkningstillstånd ska innehålla åtminstone följande:
 - a) Uppgifter om de veterinärmedicinska läkemedel som ska tillverkas eller importeras.
 - b) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för sökanden.
 - c) Uppgifter om de läkemedelsformer som ska tillverkas eller importeras.
 - d) Uppgifter om den tillverkningsanläggning där de veterinärmedicinska läkemedlen ska tillverkas eller importeras.
 - e) En försäkran om att sökanden uppfyller kraven i artiklarna 93 och 97.

*Artikel 90***Förfarande för beviljande av tillverkningstillstånd**

1. Innan den behöriga myndigheten beviljar ett tillverkningstillstånd ska den göra en inspektion av tillverkningsanläggningen.
2. Den behöriga myndigheten får anmoda sökanden att lämna ytterligare uppgifter utöver dem som lämnats i ansökan i enlighet med artikel 89. I de fall den behöriga myndigheten utnyttjar den möjligheten ska tidsfristen i punkt 4 i denna artikel upphävas eller börja löpa först när sökanden har lämnat de kompletterande uppgifterna.
3. Ett tillverkningstillstånd ska gälla endast för den tillverkningsanläggning och de läkemedelsformer som angetts i ansökan som avses i artikel 89.
4. Medlemsstaterna ska fastställa förfaranden för beviljande eller nekande av tillverkningstillstånd. Sådana förfaranden ska inte överstiga 90 dagar från det att den behöriga myndigheten mottagit en ansökan om tillverkningstillstånd.
5. Ett tillverkningstillstånd kan vara villkorat, med krav på att sökanden ska vidta åtgärder eller införa särskilda förfaranden inom en viss tid. Om ett tillverkningstillstånd har beviljats med villkor, ska det tillfälligt återkallas eller upphävas om kraven inte uppfylls.

*Artikel 91***Databas över tillverkning och partihandel**

1. Läkemedelsmyndigheten ska inrätta och upprätthålla en unionsdatabas över tillverkning, import och partihandel (nedan kallad *databas över tillverkning och partihandel*).
2. Databasen över tillverkning och partihandel ska innehålla information om behöriga myndigheters beviljande, tillfälligt återkallande eller upphävande av alla tillstånd för tillverkning och partihandel, intyg om god tillverkningssed och registreringar av tillverkare, importörer och distributörer av aktiva substanser.
3. I databasen över tillverkning och partihandel ska de behöriga myndigheterna registrera information om tillverknings- och partihandels-tillstånd som beviljats och intyg som utfärdats i enlighet med artiklarna 90, 94 och 100, tillsammans med information om de importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som registrerats i enlighet med artikel 95.
4. Läkemedelsmyndigheten ska tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen utarbeta funktionsspecifikationer, inklusive formatet för elektronisk inlämning av uppgifter, för databasen över tillverkning och partihandel.
5. Läkemedelsmyndigheten ska se till att den information som lämnas till databasen över tillverkning och partihandel sammanställs och görs tillgänglig och att informationen delas.
6. De behöriga myndigheterna ska ha fullständig tillgång till databasen över tillverkning och partihandel.
7. Allmänheten ska ha tillgång till information i databasen över tillverkning och partihandel utan möjlighet att ändra informationen däri.

*Artikel 92***Begäran om ändring av tillverkningstillstånd**

1. Om innehavaren av ett tillverkningstillstånd begär en ändring av tillståndet ska förfarandet för att granska begäran inte pågå längre än 30 dagar från den dag då den behöriga myndigheten tar emot begäran. I motiverade fall, t.ex. om en inspektion behöver göras, kan den behöriga myndigheten förlänga den perioden till 90 dagar.
2. Den begäran som avses i punkt 1 ska innehålla en beskrivning av den begärda ändringen.
3. Inom den tidsfrist som anges i punkt 1 får den behöriga myndigheten begära att innehavaren av tillverkningstillståndet lämnar kompletterande information inom en viss tid och får besluta att göra en inspektion. Förfarandet ska skjutas upp tills den begärda informationen har lämnats.
4. Den behöriga myndigheten ska bedöma den begäran som avses i punkt 1, informera innehavaren av tillverkningstillståndet om resultatet av bedömningen och i förekommande fall ändra tillverkningstillståndet och uppdatera databasen över tillverkning och partihandel.



Artikel 93

Skyldigheter för innehavaren av ett tillverkningstillstånd

1. Innehavaren av ett tillverkningstillstånd ska
 - a) förfoga över ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen, teknisk utrustning och testanläggningar för den verksamhet som anges i dennes tillverkningstillstånd,
 - b) ha tillgång till minst en sakkunnig person som avses i artikel 97 och försäkra sig om att den sakkunniga personen är verksam i enlighet med den artikeln,
 - c) möjliggöra för den sakkunniga person som avses i artikel 97 att fullgöra sina åligganden, särskilt genom att ge tillgång till alla handlingar och lokaler som behövs samt ställa den tekniska utrustning och de testanläggningar som behövs till dennes förfogande,
 - d) minst 30 dagar i förväg meddela den behöriga myndigheten om den sakkunniga person som avses i artikel 97 byts ut eller, i fall det inte går att meddela i förväg på grund av ett oväntat utbyte, omedelbart underrätta den behöriga myndigheten,
 - e) ha tillgång till personal som uppfyller de rättsliga kraven i den relevanta medlemsstaten både i fråga om tillverkning och kontroll,
 - f) medge att företrädare för medlemsstatens behöriga myndighet när som helst bereds tillträde till innehavarens lokaler,
 - g) föra utförliga register över alla veterinärmedicinska läkemedel som innehavaren av ett tillverkningstillstånd tillhandahåller i enlighet med artikel 96 och bevara prover av varje sats,
 - h) endast tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel till partihandlare av veterinärmedicinska läkemedel,
 - i) omedelbart underrätta den behöriga myndigheten och innehavaren av godkännandet för försäljning om innehavaren av ett tillverkningstillstånd får uppgifter om att veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av dennes tillverkningstillstånd är, eller misstänks vara, förfälskade, oberoende av om dessa veterinärmedicinska läkemedel distribuerades inom den lagliga försörjningskedjan eller på olagligt sätt, inbegripet olaglig försäljning genom informationssamhällets tjänster,
 - j) följa god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel och som utgångsmaterial endast använda aktiva substanser som tillverkas i enlighet med god tillverkningssed för aktiva substanser och distribuerats i enlighet med god distributionssed för aktiva substanser,
 - k) kontrollera att varje tillverkare, distributör eller importör inom unionen från vilken innehavaren av ett tillverkningstillstånd erhåller aktiva substanser är registrerad hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där tillverkaren, distributören eller importören är etablerad, i enlighet med artikel 95,
 - l) utföra revisioner på grundval av en riskbedömning av de tillverkare, distributörer och importörer från vilka innehavaren av ett tillverkningstillstånd erhåller aktiva substanser.

▼B

2. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta åtgärder avseende god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel och aktiva substanser som används som utgångsmaterial, som avses i punkt 1 j i denna artikel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

*Artikel 94***Intyg om god tillverkningsed**

1. Senast 90 dagar efter en inspektion ska den behöriga myndigheten utfärda ett intyg om god tillverkningsed för tillverkaren för den berörda tillverkningsanläggningen, om inspektionen visar att tillverkaren uppfyller kraven i denna förordning och den genomförandeakt som avses i artikel 93.2.

2. Om en inspektion som avses i punkt 1 i denna artikel leder till slutsatsen att tillverkaren inte följer god tillverkningsed, ska denna uppgift införas i den databas över tillverkningsed och partihandel som avses i artikel 91.

3. Resultaten av en inspektion av en tillverkare ska vara giltiga i hela unionen.

4. En behörig myndighet, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten får begära att en tillverkare som är etablerad i ett tredjeland underkastar sig en inspektion som avses i punkt 1, utan att det påverkar tillämpningen av eventuella överenskommelser mellan unionen och ett tredjeland.

5. Importörer av veterinärmedicinska läkemedel ska, innan dessa läkemedel levereras till unionen, säkerställa att den tillverkare som är etablerad i ett tredjeland har ett intyg om god tillverkningsed som utfärdats av en behörig myndighet eller, om tredjelandet är part i en överenskommelse som ingåtts mellan unionen och tredjelandet, att det finns en motsvarande bekräftelse.

*Artikel 95***Importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser, som är etablerade i unionen**

1. Importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel, som är etablerade i unionen, ska registrera sin verksamhet hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de är etablerade och ska följa god tillverkningsed eller, i tillämpliga fall, god distributionssed.

2. Registreringsblanketten för registrering av verksamheten hos den behöriga myndigheten ska minst innehålla

- a) namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte,
- b) de aktiva substanser som ska importeras, tillverkas eller distribueras,
- c) särskilda uppgifter om lokalerna och den tekniska utrustningen.

▼B

3. De importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som avses i punkt 1 ska lämna in registreringsblanketten till den behöriga myndigheten minst 60 dagar innan den avsedda verksamheten inleds. De importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som var verksamma före den 28 januari 2022 ska senast den 29 mars 2022 lämna in registreringsblanketten till den behöriga myndigheten.

4. Den behöriga myndigheten får, på grundval av en riskbedömning, besluta att göra en inspektion. Om den behöriga myndigheten inom 60 dagar efter det att den mottagit registreringsblanketten meddelar att en inspektion kommer att göras får verksamheten inte inledas innan den behöriga myndigheten har meddelat att verksamheten får inledas. I det fallet ska den behöriga myndigheten göra inspektionen och delge de importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som avses i punkt 1 resultaten av inspektionen senast 60 dagar efter det att den meddelat sin avsikt att göra inspektionen. Om den behöriga myndigheten inom 60 dagar efter det att den mottagit registreringsblanketten inte har meddelat att en inspektion kommer att göras får verksamheten inledas.

5. De importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som avses i punkt 1 ska årligen rapportera de förändringar som ägt rum i fråga om de uppgifter som lämnats på registreringsblanketten till den behöriga myndigheten. Varje förändring som kan påverka kvaliteten på, eller säkerheten när det gäller, de aktiva substanser som tillverkas, importeras eller distribueras ska omedelbart rapporteras.

6. De behöriga myndigheterna ska föra in de uppgifter som lämnas i enlighet med punkt 2 i denna artikel och artikel 132 i den databas över tillverkning och partihandel som avses i artikel 91.

7. Denna artikel ska inte påverka tillämpningen av artikel 94.

8. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta åtgärder avseende god distributionssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

*Artikel 96***Registerföring**

1. Innehavaren av ett tillverkningstillstånd ska registrera följande uppgifter i fråga om alla veterinärmedicinska läkemedel som den tillhandahåller:

- a) Transaktionsdatum.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn och, i förekommande fall, nummer på godkännandet för försäljning samt läkemedelsform och styrka, beroende på vad som är lämpligt.
- c) Levererad mängd.
- d) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för mottagaren.
- e) Satsnummer.
- f) Utgångsdatum.

▼B

2. De register som avses i punkt 1 ska hållas tillgängliga för inspektion av de behöriga myndigheterna i ett år efter tillverkningsattsens utgångsdatum eller i minst fem år från registreringen, beroende på vilket som är längre.

*Artikel 97***Sakkunnig person med ansvar för tillverkning och frisläppande av tillverkningsatser**

1. Innehavaren av tillverkningsstillståndet ska stadigvarande ha tillgång till minst en sakkunnig person som uppfyller kraven i denna artikel, med särskild uppgift att svara för de åligganden som anges i denna artikel.

2. Den sakkunniga personen som avses i punkt 1 ska inneha en universitetsexamen inom en eller flera av följande vetenskapliga discipliner: farmaci, humanmedicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi eller biologi.

3. Den sakkunniga person som avses i punkt 1 ska ha minst två års praktisk erfarenhet hos ett eller flera företag som är godkända tillverkare, inom kvalitetssäkring av läkemedel, kvalitativ analys av läkemedel, kvantitativ analys av aktiva substanser och sådan kontroll som är nödvändig för att säkerställa kvaliteten på veterinärmedicinska läkemedel.

Den praktiska erfarenheten som krävs enligt första stycket får minskas med ett år om universitetsutbildningen omfattar minst fem år, och med ett och ett halvt år om universitetsutbildningen omfattar minst sex år.

4. Innehavaren av tillverkningsstillståndet får, om den är en fysisk person, själv åta sig de uppgifter som avses i punkt 1 om innehavaren uppfyller de krav som avses i punkterna 2 och 3.

5. Den behöriga myndigheten får fastställa lämpliga administrativa förfaranden för att verifiera att en sakkunnig person uppfyller de krav som avses i punkterna 2 och 3.

6. Den sakkunniga person som avses i punkt 1 ska säkerställa att alla tillverkningsatser av de veterinärmedicinska läkemedlen har tillverkats i enlighet med god tillverkningssed och testats i enlighet med villkoren för godkännandet för försäljning. Den sakkunniga personen ska utarbeta en kontrollrapport om detta. Sådana kontrollrapporter ska vara giltiga i hela unionen.

7. Om de veterinärmedicinska läkemedlen är importerade ska den sakkunniga person som avses i punkt 1 se till att varje importerad tillverkningsatts i unionen har genomgått en fullständig kvalitativ och en kvantitativ analys av åtminstone alla aktiva substanser, och alla andra tester som krävs för att säkerställa det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet i enlighet med kraven i godkännandet för försäljning och att tillverkningsatsen har tillverkats i enlighet med god tillverkningssed.

▼B

8. Den sakkunniga person som avses i punkt 1 ska föra register över varje frisläppt tillverkningsatts. Dessa register ska hållas aktuella i takt med produktionen och vara tillgängliga för den behöriga myndigheten i ett år efter tillverkningsattsens utgångsdatum eller i minst fem år från registreringen, beroende på vilket som är längre.

9. Om veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats i unionen exporteras och sedan importeras tillbaka till unionen från ett tredjeland ska punkt 6 tillämpas.

10. Om veterinärmedicinska läkemedel importeras till unionen från tredjeländer med vilka unionen har träffat överenskommelser om tillämpning av standarder för god tillverkningsedd som minst motsvarar dem som fastställs i enlighet med artikel 93.2 och det ges belägg för att de tester som avses i punkt 6 i den här artikeln har gjorts i exportlandet, får den sakkunniga personen utarbeta den kontrollrapport som avses i punkt 6 i den här artikeln utan att de nödvändiga tester som avses i punkt 7 i den här artikeln har gjorts, såvida inte den behöriga myndigheten i den importerande medlemsstaten beslutar annorlunda.

*Artikel 98***Intyg om veterinärmedicinska läkemedel**

1. På begäran av en tillverkare eller en exportör av veterinärmedicinska läkemedel, eller av myndigheterna i ett importerande tredjeland, ska den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten intyga att

- a) tillverkaren har ett tillverkningsstillstånd,
- b) tillverkaren har ett intyg om god tillverkningsedd som avses i artikel 94, eller
- c) det berörda veterinärmedicinska läkemedlet har beviljats ett godkännande för försäljning i den medlemsstaten eller, om det gäller en begäran till läkemedelsmyndigheten, att det har beviljats ett centraliserat godkännande för försäljning.

2. När den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, utfärdar sådana intyg ska de ta hänsyn till relevanta rådande administrativa överenskommelser med avseende på innehållet i och formatet på sådana intyg.

*KAPITEL VII***TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING****Avsnitt 1****Partihandel***Artikel 99***Partihandelstillstånd**

1. Den som vill bedriva partihandel med veterinärmedicinska läkemedel ska ha ett tillstånd för partihandel.

2. Innehavare av ett partihandelstillstånd ska vara etablerade i unionen.

▼B

3. Partihandelstillstånd ska vara giltiga i hela unionen.
4. Medlemsstaterna får besluta att leveranser av små mängder veterinärmedicinska läkemedel från en detaljhandlare till en annan i samma medlemsstat inte ska omfattas av kravet på ett partihandelstillstånd.
5. Genom undantag från punkt 1 ska en innehavare av ett tillverkningstillstånd inte vara skyldiga att ha ett partihandelstillstånd för de veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av tillverkningstillståndet.
6. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta åtgärder avseende god distributionssed för veterinärmedicinska läkemedel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

*Artikel 100***Ansökan om och förfarande för partihandelstillstånd**

1. En ansökan om partihandelstillstånd ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där partihandlaren har sin eller sina lokaler.
2. Sökanden ska styrka i ansökan att följande krav är uppfyllda:
 - a) Sökanden har tillgång till personal med teknisk kompetens och i synnerhet minst en person som utsetts till ansvarig och som uppfyller de villkor som fastställs i nationell rätt.
 - b) Sökanden har ändamålsenliga och tillräckliga lokaler i enlighet med de krav som fastställts av den relevanta medlemsstaten för lagerhållning och hantering av veterinärmedicinska läkemedel.
 - c) Sökanden har en plan som garanterar att ett läkemedel dras tillbaka eller återkallas från marknaden efter beslut av de behöriga myndigheterna eller kommissionen eller i samarbete med tillverkaren eller innehavaren av godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga.
 - d) Sökanden har ett lämpligt system för registerföring som garanterar att kraven i artikel 101 uppfylls.
 - e) Sökanden har en försäkran om att denne uppfyller de krav som avses i artikel 101.
3. Medlemsstaterna ska fastställa förfaranden för att bevilja, avslå, tillfälligt återkalla, upphäva eller ändra tillstånd för partihandel.
4. De förfaranden som avses i punkt 3 får inte pågå längre än 90 dagar från den dag, i tillämpliga fall, då den behöriga myndigheten tar emot ansökan i enlighet med nationell rätt.
5. Den behöriga myndigheten ska
 - a) informera sökanden om resultatet av utvärderingen,

▼B

- b) bevilja, avslå eller ändra tillstånd för partihandel, och
- c) föra in relevant information om tillståndet i den databas över tillverkning och partihandel som avses i artikel 91.

*Artikel 101***Partihandlarnas skyldigheter**

1. Partihandlare får endast erhålla veterinärmedicinska läkemedel från innehavare av ett tillverkningstillstånd eller från andra innehavare av partihandelstillstånd.
2. En partihandlare får endast tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel till personer som har tillstånd att bedriva detaljhandel i en medlemsstat i enlighet med artikel 103.1, andra partihandlare av veterinärmedicinska läkemedel och andra personer eller enheter i enlighet med nationell rätt.
3. Innehavaren av ett partihandelstillstånd ska stadigvarande ha tillgång till minst en person som är ansvarig för partihandeln.
4. Partihandlare ska inom sitt ansvarsområde, säkerställa en lämplig och fortlöpande försörjning med veterinärmedicinska läkemedel till de personer som har tillstånd att tillhandahålla det i enlighet med artikel 103.1, så att djurhälsobehoven i den relevanta medlemsstaten tillgodoses.
5. En partihandlare ska följa sådan god distributionssed för veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 99.6.
6. Partihandlare ska omedelbart underrätta den behöriga myndigheten och, i förekommande fall, innehavaren av godkännandet för försäljning, om veterinärmedicinska läkemedel som de tar emot eller erbjuder som de identifierar som eller misstänker vara förfälskade.
7. En partihandlare ska föra utförliga register över minst följande uppgifter i fråga om varje transaktion:
 - a) Transaktionsdatum.
 - b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn, inklusive beroende på vad som är lämpligt läkemedelsform och styrka.
 - c) Satsnummer.
 - d) Det veterinärmedicinska läkemedlets utgångsdatum.
 - e) Levererad eller mottagen mängd, med angivande av förpackningsstorlek och antal förpackningar.

▼B

f) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för leverantören vid köp och för mottagaren vid försäljning.

8. Minst en gång om året ska innehavare av ett partihandelstillstånd göra en grundlig inventering och stämma av registrerade inkommande och utgående veterinärmedicinska läkemedel mot dem som vid tillfället i fråga finns i lager. Alla avvikelser ska registreras. Registren ska hållas tillgängliga för inspektion av de behöriga myndigheterna i fem år.

*Artikel 102***Parallellhandel med veterinärmedicinska läkemedel**

1. För parallellhandel med veterinärmedicinska läkemedel ska partihandlaren se till att det veterinärmedicinska läkemedel som denne har för avsikt att förvärva från en medlemsstat (nedan kallad *ursprungsmedlemsstaten*) och distribuera till en annan medlemsstat (nedan kallad *destinationsmedlemsstaten*) har ett gemensamt ursprung med det veterinärmedicinska läkemedel som redan är godkänt i destinationsmedlemsstaten. De veterinärmedicinska läkemedlen anses ha ett gemensamt ursprung om de uppfyller samtliga följande villkor:

- a) De har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och hjälpämnen.
- b) De har samma läkemedelsform.
- c) De har samma kliniska uppgifter och, i förekommande fall, karenstid.
- d) De har tillverkats av samma tillverkare eller av en tillverkare som innehar licens med användning av samma formel.

2. Det veterinärmedicinska läkemedel som förvärvats från en ursprungsmedlemsstat ska uppfylla märknings- och språkraven i destinationsmedlemsstaten.

3. De behöriga myndigheterna ska fastställa administrativa förfaranden för parallellhandel med veterinärmedicinska läkemedel och det administrativa förfarandet för godkännande av ansökan om att bedriva parallellhandel med sådana produkter.

4. De behöriga myndigheterna i destinationsmedlemsstaten ska, i den produktdata som avses i artikel 55, offentliggöra en förteckning över de veterinärmedicinska läkemedel som är föremål för parallellhandel i den medlemsstaten.

5. En partihandlare som inte är innehavaren av godkännandet för försäljning ska meddela innehavaren av godkännandet för försäljning och den behöriga myndigheten i ursprungsmedlemsstaten om sin avsikt att parallellimportera ett veterinärmedicinskt läkemedel till en mottagande medlemsstat.

6. Varje partihandlare som avser att parallellimportera ett veterinärmedicinskt läkemedel till en mottagande medlemsstat ska fullgöra minst följande skyldigheter:

- a) Lämna in en deklARATION till den behöriga myndigheten i destinationsmedlemsstaten och vidta lämpliga åtgärder för att se till att partihandlaren i ursprungsmedlemsstaten håller den underrättad om alla frågor som rör farmakovigilansen.

▼B

- b) Meddela innehavaren av godkännandet för försäljning i destinationsmedlemsstaten om det veterinärmedicinska läkemedel som ska förvärvas från ursprungsmedlemsstaten och som är avsett att släppas ut på marknaden i destinationsmedlemsstaten minst en månad innan ansökan om parallellhandel med det berörda veterinärmedicinska läkemedlet lämnas in till den behöriga myndigheten.
 - c) Lämna in en skriftlig förklaring till den behöriga myndigheten i destinationsmedlemsstaten att innehavaren av godkännandet för försäljning i destinationsmedlemsstaten har meddelats i enlighet med led b tillsammans med en kopia av detta meddelande.
 - d) Inte bedriva handel med ett veterinärmedicinskt läkemedel som har återkallats från marknaden i ursprungsmedlemsstaten eller destinationsmedlemsstaten på grund av sin kvalitet, säkerhet eller effekt.
 - e) Samla in uppgifter om misstänkta biverkningar och rapportera dessa till innehavaren av godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedel som är föremål för parallellhandel.
7. Följande uppgifter ska bifogas den förteckning som avses i punkt 4 i fråga om alla veterinärmedicinska läkemedel:
- a) De veterinärmedicinska läkemedlens namn.
 - b) Aktiva substanser.
 - c) Läkemedelsformer.
 - d) Klassificering av de veterinärmedicinska läkemedlen i destinationsmedlemsstaten.
 - e) Numret på godkännandet för försäljning av de veterinärmedicinska läkemedlen i ursprungsmedlemsstaten.
 - f) Numret på godkännandet för försäljning av de veterinärmedicinska läkemedlen i destinationsmedlemsstaten.
 - g) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för partihandlaren i ursprungsmedlemsstaten och partihandlaren i destinationsmedlemsstaten.
8. Denna artikel ska inte gälla centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel.

Avsnitt 2**Detaljhandel***Artikel 103***Detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel och registerföring**

1. Reglerna om detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel ska fastställas enligt nationell rätt, om inte annat föreskrivs i denna förordning.
2. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 99.4, får personer som bedriver detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel endast erhålla veterinärmedicinska läkemedel från innehavare av ett partihandelstillstånd.
3. Den som bedriver detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel ska föra utförliga register över följande information om varje transaktion med veterinärmedicinska läkemedel som är receptbelagda enligt artikel 34:

▼B

- a) Transaktionsdatum.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn, inklusive, beroende på vad som är lämpligt, läkemedelsform och styrka.
- c) Satsnummer.
- d) Levererad eller mottagen mängd.
- e) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för leverantören vid köp och för mottagaren vid försäljning.
- f) Den förskrivande veterinärens namn och kontaktuppgifter och, i förekommande fall, en kopia av veterinärreceptet.
- g) Numret på godkännandet för försäljning.

4. När medlemsstaterna anser det nödvändigt får de kräva att detaljhandlare för utförliga register över alla transaktioner med receptfria veterinärmedicinska läkemedel.

5. Minst en gång om året ska detaljhandlare göra en grundlig inventering av lagret och stämma av registrerade inkommande och utgående veterinärmedicinska läkemedel mot dem som vid tillfället i fråga finns i lager. Alla avvikelser ska registreras. Resultaten av den grundliga inventeringen och de register som avses i punkt 3 i denna artikel ska hållas tillgängliga för inspektion av de behöriga myndigheterna i enlighet med artikel 123 i fem år.

6. Medlemsstaterna får föreskriva villkor som motiveras med hänsyn till skyddet av folkhälsan och djurhälsan eller miljön för detaljhandeln med veterinärmedicinska läkemedel inom deras territorier, förutsatt att dessa villkor överensstämmer med unionsrätten, är proportionella och icke-diskriminerande.

Artikel 104

Detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel på distans

1. Personer som har tillstånd att tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med artikel 103.1 i denna förordning får erbjuda de veterinärmedicinska läkemedlen genom informationssamhällets tjänster i den mening som avses i Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 ⁽⁷⁾ till fysiska eller juridiska personer som är etablerade i unionen, förutsatt att dessa veterinärmedicinska läkemedel inte är receptbelagda enligt artikel 34 i denna förordning och att de är förenliga med den här förordningen och tillämplig rätt i den medlemsstat där detaljhandel med de veterinärmedicinska läkemedlen bedrivs.

⁽⁷⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 av den 9 september 2015 om ett informationsförfarande beträffande tekniska föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster (EUT L 241, 17.9.2015, s. 1).

▼B

2. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel får medlemsstaterna tillåta personer som har tillstånd att tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med artikel 103.1 att erbjuda veterinärmedicinska läkemedel som är receptbelagda enligt artikel 34 genom informations-samhällets tjänster, förutsatt att medlemsstaten har upprättat ett säkert system för sådant tillhandahållande. Ett sådant tillstånd får endast beviljas personer som är etablerade inom deras territorium, och tillhandahållande får endast ske inom den medlemsstatens territorium.

3. En medlemsstat som avses i punkt 2 ska säkerställa att anpassade åtgärder har vidtagits för att garantera att kraven avseende ett veterinärrecept respekteras när det gäller tillhandahållande genom informations-samhällets tjänster och ska underrätta kommissionen och de övriga medlemsstaterna om den utnyttjar det undantag som avses i punkt 2 och ska, vid behov, samarbeta med kommissionen och andra medlemsstater för att undvika oavsiktliga följder av sådant tillhandahållande. Medlemsstaterna ska fastställa regler om lämpliga sanktioner för att se till att de nationella regler som antagits respekteras, inbegripet regler om återtagande av sådana tillstånd.

4. De personer och verksamheter som avses i punkterna 1 och 2 i denna artikel ska omfattas av den tillsyn som avses i artikel 123 av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där detaljhandlaren är etablerad.

5. Utöver informationskraven i artikel 6 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/31/EG ⁽⁸⁾ ska detaljhandlare som erbjuder veterinärmedicinska läkemedel genom informationssamhällets tjänster tillhandahålla minst följande information:

- a) Kontaktuppgifter för den behöriga myndigheten i den medlemsstat där detaljhandlaren som erbjuder det veterinärmedicinska läkemedlet är etablerad.
- b) En länk till den webbplats i etableringsmedlemsstaten som skapats i enlighet med punkt 8 i denna artikel.
- c) Den gemensamma logotyp som införts i enlighet med punkt 6 i denna artikel ska tydligt visas på varje sida på den webbplats som erbjuder distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel och som innehåller en länk till detaljhandlaren i den förteckning över tillåtna detaljhandlare som avses i punkt 8 c i denna artikel.

6. Kommissionen ska fastställa en gemensam logotyp enligt punkt 7 som är igenkännbar inom hela unionen och samtidigt gör det möjligt att identifiera den medlemsstat där den person som erbjuder distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel är etablerad. Logotypen ska visas tydligt på webbplatser som erbjuder distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel.

7. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta den gemensamma logotyp som avses i punkt 6 i denna artikel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

⁽⁸⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/31/EG av den 8 juni 2000 om vissa rättsliga aspekter på informationssamhällets tjänster, särskilt elektronisk handel, på den inre marknaden ("Direktiv om elektronisk handel") (EGT L 178, 17.7.2000, s. 1).

▼B

8. Varje medlemsstat ska skapa en webbplats för distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel, och den ska innehålla bl.a. följande:

- a) Information om medlemsstatens nationella rätt som är tillämplig på distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel genom informationssamhällets tjänster, i enlighet med punkterna 1 och 2, inbegripet information om att det kan finnas skillnader mellan medlemsstaterna när det gäller klassificeringen vid tillhandahållande av de veterinärmedicinska läkemedlen.
- b) Information om den gemensamma logotypen.
- c) En förteckning över de detaljhandlare som är etablerade i medlemsstaten och är tillåtna att erbjuda distansförsäljning av läkemedel genom informationssamhällets tjänster i enlighet med punkterna 1 och 2 samt deras webbplatsadresser.

9. Läkemedelsmyndigheten ska skapa en webbplats med information om den gemensamma logotypen. På myndighetens webbplats ska det uttryckligen nämnas att medlemsstaternas webbplatser innehåller information om de personer som är tillåtna att sälja veterinärmedicinska läkemedel på distans genom informationssamhällets tjänster i den berörda medlemsstaten.

10. Medlemsstaterna får föreskriva villkor, som är motiverade med hänsyn till skyddet av folkhälsan, för detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel som säljs på distans genom informationssamhällets tjänster inom deras territorier.

11. De webbplatser som medlemsstaterna skapat ska innehålla en länk till den webbplats som läkemedelsmyndigheten skapat i enlighet med punkt 9.

Artikel 105

Veterinärrecept

1. Ett veterinärrecept avseende ett antimikrobiellt läkemedel för metafylax får endast utfärdas efter det att en diagnos av den smittsamma sjukdomen ställts av en veterinär.

2. Veterinären ska kunna motivera ett veterinärrecept avseende antimikrobiella läkemedel, särskilt för profylax och metafylax.

3. Ett veterinärrecept får endast utfärdas efter det att en klinisk undersökning eller någon annan lämplig bedömning av hälsotillståndet hos djuret eller gruppen djur utförts av en veterinär.

4. Genom undantag från artikel 4.33 och punkt 3 i den här artikeln får en medlemsstat tillåta att ett veterinärrecept utfärdas av en yrkesverksam person, som inte är veterinär, som har behörighet att göra detta i enlighet med tillämplig nationell rätt vid tidpunkten för ikraftträdandet av denna förordning. Sådana recept ska vara giltiga endast i den medlemsstaten och får inte omfatta förskrivningar av antimikrobiella läkemedel och andra veterinärmedicinska läkemedel för vilka det krävs att en diagnos ställs av en veterinär.

Veterinärrecept utfärdade av en yrkesverksam person, som inte är veterinär, ska i tillämpliga delar omfattas av punkterna 5, 6, 8, 9 och 11 i denna artikel.

▼B

5. Ett veterinärrecept ska innehålla minst följande information:
 - a) Identifiering av det djur eller den grupp djur som ska behandlas.
 - b) Djurägarens eller djurhållarens fullständiga namn och kontaktuppgifter.
 - c) Utfärdandedatum.
 - d) Veterinärens fullständiga namn, kontaktuppgifter och, om detta finns tillgängligt, yrkesregistreringsnummer.
 - e) Veterinärens namnteckning eller elektroniska identifikation.
 - f) Läkemedlets namn, inklusive dess aktiva substanser.
 - g) Läkemedelsform och styrka.
 - h) Förskrivna mängd, eller antalet förpackningar, inklusive förpackningsstorlek.
 - i) Dosering.
 - j) För livsmedelsproducerande djurslag, karenstid, även om den är noll.
 - k) Eventuella varningar som är nödvändiga för att säkerställa korrekt användning och, vid behov, ansvarsfull användning av antimikrobiella medel.
 - l) Om förskrivningen av ett läkemedel görs i enlighet med artiklarna 112, 113 och 114 ska detta anges.
 - m) Om förskrivningen av ett läkemedel görs i enlighet med artikel 107.3 och 107.4 ska detta anges.
6. Den förskrivna mängden läkemedel ska inte vara större än den mängd som krävs för den aktuella behandlingen eller terapin. När det gäller antimikrobiella läkemedel för metafylax eller profylax ska de endast förskrivas under begränsad tid för att täcka riskperioden.
7. Veterinärrecept som utfärdats i enlighet med punkt 3 ska vara giltiga i hela unionen.
8. Kommissionen får genom genomförandeakter fastställa en mall för de krav som fastställs i punkt 5 i denna artikel. Den mallen ska också finnas tillgänglig i elektroniskt format. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
9. Det förskrivna läkemedlet ska lämnas ut i enlighet med nationell rätt.
10. Ett veterinärrecept avseende antimikrobiella läkemedel ska vara giltigt i fem dagar från och med dagen för dess utfärdande.
11. Utöver de krav som fastställs i denna artikel får medlemsstaterna fastställa regler om registerföring för veterinärer vid utfärdande av veterinärrecept.

▼B

12. Trots artikel 34 får ett veterinärmedicinskt läkemedel som klassificeras som receptbelagt enligt den artikeln administreras utan ett veterinärrecept av en veterinär personligen, såvida inget annat föreskrivs i tillämplig nationell rätt. Veterinären ska föra register över sådan personligen utförd administrering utan recept i enlighet med tillämplig nationell rätt.

Avsnitt 3**Användning***Artikel 106***Läkemedlens användning**

1. Veterinärmedicinska läkemedel ska användas i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning.
2. De veterinärmedicinska läkemedlens användning i enlighet med detta avsnitt ska inte påverka tillämpningen av artiklarna 46 och 47 i förordning (EU) 2016/429.
3. Medlemsstaterna får fastställa alla förfaranden som de anser nödvändiga för genomförandet av artiklarna 110–114 och 116.
4. Medlemsstaterna får, i vederbörligen motiverade fall, besluta att ett veterinärmedicinskt läkemedel enbart ska administreras av en veterinär.
5. Inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 2.3 får användas på de djur som avses däri endast i undantagsfall, i enlighet med ett veterinärrecept, och om inget immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel är godkänt för det djurslag som läkemedlet är avsett för och indikationen i fråga.
6. Kommissionen ska anta delegerade akter, i enlighet med artikel 147, för att komplettera denna artikel, om det är nödvändigt, som fastställer reglerna om lämpliga åtgärder för att säkerställa ändamålsenlig och säker användning av veterinärmedicinska läkemedel som godkänts och förskrivits för att administreras oralt på annat sätt än via foder som innehåller läkemedel, såsom genom att dricksvatten blandas med ett veterinärmedicinskt läkemedel eller genom att ett veterinärmedicinskt läkemedel manuellt blandas i foder och administreras av djurhållaren till livsmedelsproducerande djur. Kommissionen ska, när den antar dessa delegerade akter, beakta vetenskaplig rådgivning från läkemedelsmyndigheten.

*Artikel 107***De antimikrobiella läkemedlens användning**

1. Antimikrobiella läkemedel får inte användas rutinmässigt och inte heller användas för att kompensera för dålig hygien, bristfällig djurhållning eller bristande vård eller för att kompensera för dålig jordbruksdrift.
2. Antimikrobiella läkemedel får inte användas på djur för att främja djurens tillväxt eller för att öka avkastningen.

▼B

3. Antimikrobiella läkemedel får inte användas för profylax annat än i undantagsfall, för administrering till ett enskilt djur eller ett begränsat antal djur när infektionsrisken eller risken för spridning av en smittsam sjukdom är mycket hög och följderna sannolikt kommer att vara allvarliga.

I sådana fall ska användningen av antibiotiska läkemedel för profylax begränsas till administrering endast till ett enskilt djur, på de villkor som anges i första stycket.

4. Antimikrobiella läkemedel får endast användas för metafylax när risken för spridning av en infektion eller av en smittsam sjukdom i gruppen djur är hög och inga andra lämpliga alternativ är tillgängliga. Medlemsstaterna får ge vägledning om sådana andra lämpliga alternativ och ska aktivt stödja utarbetandet och tillämpningen av riktlinjer som främjar förståelsen av de riskfaktorer som är förknippade med metafylax och innehåller kriterier för dess inledande.

5. De läkemedel som innehåller den antimikrobiella medel som avses i artikel 37.5 får inte användas i enlighet med artiklarna 112, 113 och 114.

6. Kommissionen får genom genomförandeakter och med beaktande av vetenskaplig rådgivning från läkemedelsmyndigheten upprätta en förteckning över antimikrobiella medel som

- a) inte får användas i enlighet med artiklarna 112, 113 och 114, eller
- b) endast får användas i enlighet med artiklarna 112, 113 och 114 på vissa villkor.

När kommissionen antar dessa genomförandeakter ska den ta hänsyn till följande kriterier:

- a) Risken för djur- eller folkhälsan om de antimikrobiella medlen används i enlighet med artiklarna 112, 113 och 114.
- b) Risken för djur- eller folkhälsan i händelse av utveckling av antimikrobiell resistens.
- c) Tillgången till andra behandlingar för djur.
- d) Tillgången till andra antimikrobiella behandlingar för människor.
- e) Inverkan på vattenbruk och lantbruk om det djur som drabbats av tillståndet inte får behandling.

Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

7. En medlemsstat får ytterligare begränsa eller förbjuda användningen av vissa antimikrobiella medel på djur inom sitt territorium om administreringen av sådana medel till djur strider mot genomförandet av en nationell politik för ansvarsfull användning av antimikrobiella medel.

8. Åtgärder som vidtas av medlemsstaterna på grundval av punkt 7 ska vara proportionella och motiverade.

9. Medlemsstaterna ska underrätta kommissionen om de åtgärder som vidtagits på grundval av punkt 7.

▼B*Artikel 108***Register som ska föras av dem som äger och håller livsmedelsproducerande djur**

1. De som äger eller, om ägarna inte håller djuren, de som håller livsmedelsproducerande djur ska föra register över de läkemedel som de använder och, i förekommande fall, förvara en kopia av veterinärreceptet.
2. Registren enligt punkt 1 ska omfatta följande:
 - a) Datum då läkemedlet först administrerades till djuren.
 - b) Läkemedlets namn.
 - c) Mängden administrerat läkemedel.
 - d) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för leverantören.
 - e) Bevis på förvärv av det läkemedel de använder.
 - f) Identifiering av det djur eller den grupp djur som behandlats.
 - g) Den förskrivande veterinärens namn och kontaktuppgifter, i tillämpliga fall.
 - h) Karenstid, även om karenstiden är noll.
 - i) Behandlingstidens längd.
3. Om de uppgifter som ska registreras i enlighet med punkt 2 i denna artikel redan finns med på kopian av veterinärreceptet, i ett register som förs på jordbruksföretaget eller, för hästdjur, registrerats i den identitetshandling, som gäller under hästdjurets hela livstid, som avses i artikel 8.4, behöver de inte registreras separat.
4. Medlemsstaterna får fastställa ytterligare krav på registerföring för dem som äger och håller livsmedelsproducerande djur.
5. Innehållet i registren ska hållas tillgängligt för inspektion av de behöriga myndigheterna i enlighet med artikel 123 i minst fem år.

*Artikel 109***Krav på registerföring avseende hästdjur**

1. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147 för att komplettera denna förordning, avseende innehållet i och formatet för den information som krävs för att tillämpa artiklarna 112.4 och 115.5 och som ska ingå i den identitetshandling som avses i artikel 8.4.
2. Kommissionen ska anta genomförandeakter som fastställer mallar för att föra in den information som krävs för att tillämpa artiklarna 112.4 och 115.5 och som ska ingå i den identitetshandling som avses i artikel 8.4. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.



Artikel 110

Användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

1. De behöriga myndigheterna får, i enlighet med tillämplig nationell rätt, förbjuda tillverkning, import, distribution, innehav, försäljning, tillhandahållande och/eller användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel på sitt territorium eller delar av det om minst ett av följande villkor uppfylls:

- a) Administreringen av läkemedlet till djur kan störa genomförandet av ett nationellt program för diagnos, bekämpning och utrotning av en djursjukdom.
- b) Administreringen av läkemedlet till djur kan göra det svårt att styrka frånvaron av sjukdom hos levande djur eller orsaka kontaminering av livsmedel eller andra produkter som erhålls från behandlade djur.
- c) De stammar av sjukdomsagens som läkemedlet avser att framkalla immunitet mot finns i stort sett inte sett till geografisk spridning inom det berörda territoriet.

2. Genom undantag från artikel 106.1 i denna förordning, och i avsaknad av ett djur- veterinärmedicinskt läkemedel som avses i artikel 116 i denna förordning, får en behörig myndighet, i händelse av ett utbrott av en förtecknad sjukdom som avses i artikel 5 i förordning (EU) 2016/429 eller en ny sjukdom som avses i artikel 6 i den förordningen, tillåta användning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel som inte är godkänt i unionen.

3. Genom undantag från artikel 106.1 i denna förordning får en behörig myndighet, från fall till fall, när ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel har godkänts men inte längre är tillgängligt inom unionen för en sjukdom som inte avses i artikel 5 eller 6 i förordning (EU) 2016/429 men som redan förekommer i unionen, med hänsyn till djurhälsan, djurskyddet och folkhälsan, tillåta användning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel som inte är godkänt i unionen.

4. De behöriga myndigheterna ska utan dröjsmål underrätta kommissionen när punkterna 1, 2 och 3 tillämpas, och informera om de villkor som fastställs vid genomförandet dessa punkter.

5. Om ett djur ska exporteras till ett tredjeland och därigenom omfattas av vissa bindande hälsobestämmelser i det tredjelandet får en behörig myndighet tillåta användning, endast på det berörda djuret, av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel som inte är godkänt för försäljning i den berörda medlemsstaten, men som är godkänt för användning i det tredjeland dit djuret exporteras.

Artikel 111

Användning av veterinärmedicinska läkemedel av veterinärer som tjänstgör i andra medlemsstater

1. En veterinär som tjänstgör i en annan medlemsstat än den där han eller hon är etablerad (nedan kallad *värdmedlemsstat*) ska vara tillåten att inneha och administrera veterinärmedicinska läkemedel som inte är godkända i värdmedlemsstaten till djur eller grupper djur som står under

▼B

veterinärens vård, i den mängd som är nödvändig och som inte överstiger den mängd som krävs för behandlingen, som förskrivits av veterinären, under förutsättning att följande villkor uppfylls:

- a) Ett godkännande för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedel som ska administreras till djuren har beviljats av de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där veterinären är etablerad eller av kommissionen.
- b) De berörda veterinärmedicinska läkemedlen transporteras av veterinären i sin originalförpackning.
- c) Veterinären följer värdmedlemsstatens yrkesetiska riktlinjer.
- d) Veterinären fastställer karenstiden, som anges i märkningen eller på bipacksedeln för det veterinärmedicinska läkemedel som används.
- e) Veterinären säljer bara veterinärmedicinska läkemedel till den som äger eller håller ett djur som behandlas i värdmedlemsstaten om det är tillåtet enligt värdmedlemsstatens regler.

2. Punkt 1 gäller inte immunologiska veterinärmedicinska läkemedel utom i fall av toxiner och sera.

Artikel 112

Användning på icke livsmedelsproducerande djurslag av läkemedel som inte omfattas av villkoren i godkännandet för försäljning

1. Genom undantag från artikel 106.1 får den ansvariga veterinären, i de fall det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för en indikation som rör ett icke livsmedelsproducerande djurslag, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla det berörda djuret med följande läkemedel:

- a) Ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på samma djurslag eller ett annat djurslag, för samma indikation eller för en annan indikation.
- b) Om det inte finns något sådant veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a i denna punkt, ett humanläkemedel som har godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004.
- c) Om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a eller b i denna punkt, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds enligt ett veterinärrecept.

▼B

2. Med undantag för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel får den ansvariga veterinären, om det inte finns något läkemedel som avses i punkt 1, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla ett icke livsmedelsproducerande djur med ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i ett tredjeland för samma djurslag och samma indikation.

3. Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar, i enlighet med nationella bestämmelser.

4. Denna artikel ska också tillämpas vid en veterinärs behandling av ett hästdjur, under förutsättning att detta djur förklaras inte vara avsett för slakt för användning som livsmedel i den identitetshandling som avses i artikel 8.4.

5. Denna artikel ska gälla även när ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel inte är tillgängligt i den relevanta medlemsstaten.

Artikel 113

Användning på livsmedelsproducerande landlevande djurslag av läkemedel som inte omfattas av villkoren i godkännandet för försäljning

1. Genom undantag från artikel 106.1 får den ansvariga veterinären, i de fall det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för en indikation som rör ett livsmedelsproducerande landlevande djurslag på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla de berörda djuren med följande läkemedel:

- a) Ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på samma eller ett annat livsmedelsproducerande landlevande djurslag, för samma indikation eller för en annan indikation,
- b) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a i denna punkt, ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten i enlighet med denna förordning för användning på ett icke livsmedelsproducerande djurslag för samma indikation,
- c) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a eller b i denna punkt, ett humanläkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004, eller
- d) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a, b eller c i denna punkt, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds enligt ett veterinärrecept.

2. Med undantag för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel får den ansvariga veterinären, om det inte finns något läkemedel som avses i punkt 1, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla livsmedelsproducerande landlevande djur med ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i ett tredjeland för samma djurslag och samma indikation.

▼B

3. Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar, i enlighet med nationella bestämmelser.
4. Farmakologiskt aktiva substanser som ingår i det läkemedel som används i enlighet med punkterna 1 och 2 i denna artikel ska vara tillåtet i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 och rättsakter som antagits på grundval av den förordningen.
5. Denna artikel ska gälla även när ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel inte är tillgängligt i den relevanta medlemsstaten.

*Artikel 114***Användning av läkemedel för livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag**

1. Genom undantag från artikel 106.1 får den ansvariga veterinären, i de fall det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för en indikation som rör ett livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuren vållas otillbörligt lidande, behandla de berörda djuren med följande läkemedel:

- a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i samma medlemsstat eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på samma djurslag eller ett annat livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag och för samma indikation eller för en annan indikation,
- b) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a i denna punkt, ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på ett livsmedelsproducerande landlevande djurslag, som innehåller en substans som finns med i den förteckning som upprättats i enlighet med punkt 3,
- c) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a eller b i denna punkt, ett humanläkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004, som innehåller substanser som finns med i den förteckning som upprättats i enlighet med punkt 3 i denna artikel, eller
- d) om det inte finns något läkemedel som avses i led a, b eller c i denna punkt, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds enligt ett veterinärrecept.

2. Genom undantag från punkt 1 b och c, och till dess att den förteckning som avses i punkt 3 upprättats, får den ansvariga veterinären, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla livsmedelsproducerande djurslag som är vattenlevande i en bestämd besättning med följande läkemedel:

- a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på ett livsmedelsproducerande djurslag som är landlevande,
- b) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a i denna punkt, ett humanläkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004.

▼B

3. Kommissionen ska, genom genomförandeakter senast inom fem år från den 28 januari 2022, upprätta en förteckning över substanser som används i veterinärmedicinska läkemedel som godkänts i unionen för användning på livsmedelsproducerande djurslag som är landlevande eller substanser som ingår i ett humanläkemedel som godkänts i unionen i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004, som får användas på livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag, i enlighet med punkt 1 i denna artikel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

Kommissionen ska, när den antar dessa genomförandeakter, ta hänsyn till

- a) risken för miljön om livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag behandlas med sådana substanser,
- b) inverkan på djur- och folkhälsan om det drabbade livsmedelsproducerande vattenlevande djurslaget inte kan behandlas med ett antimikrobiellt medel som förtecknas i enlighet med artikel 107.6,
- c) tillgången på eller avsaknaden av andra läkemedel, behandlingar eller åtgärder för att förebygga eller behandla sjukdomar eller vissa indikationer hos livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag.

4. Med undantag för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel får den ansvariga veterinären, om det inte finns något läkemedel som avses i punkterna 1 och 2, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla livsmedelsproducerande vattenlevande djur med ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i ett tredjeland för samma djurslag och samma indikation.

5. Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar, i enlighet med nationella bestämmelser.

6. Farmakologiskt aktiva substanser som ingår i det läkemedel som används i enlighet med punkterna 1, 2 och 4 i denna artikel ska vara tillåtna i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 och rättsakter som antagits på grundval av den förordningen.

7. Denna artikel ska tillämpas även när ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel inte är tillgängligt i den relevanta medlemsstaten.

Artikel 115

Karenstid för läkemedel som används på livsmedelsproducerande djurslag enligt andra villkor än de som anges i godkännandet för försäljning

1. Vid tillämpning av artiklarna 113 och 114, utom i de fall när det i produktresumén anges en karenstid för läkemedlet för det aktuella djurslaget, ska veterinären ange en karenstid i enlighet med följande kriterier:

- a) För kött och slaktbiprodukter från livsmedelsproducerande däggdjur och fjäderfä och hägnat fjädervilt, ska karenstiden vara minst

▼B

- i) den längsta karenstid som anges i produktresumén för kött och slaktbiprodukter, multiplicerad med 1,5,
 - ii) 28 dagar, om läkemedlet inte är godkänt för livsmedelsproducerande djur,
 - iii) en dag, om läkemedlet har en karenstid på noll och det används på en annan taxonomisk familj än det djurslag som läkemedlet är godkänt för.
- b) För mjölk från djur som producerar mjölk för human konsumtion ska karenstiden vara minst
- i) den längsta karenstid för mjölk som anges i produktresumén för alla djurslag, multiplicerad med 1,5,
 - ii) sju dagar, om läkemedlet inte är godkänt för djur som producerar mjölk för human konsumtion,
 - iii) en dag, om läkemedlet har en karenstid på noll.
- c) För ägg från djur som producerar ägg för human konsumtion ska karenstiden vara minst
- i) den längsta karenstid för ägg som anges i produktresumén för alla djurslag, multiplicerad med 1,5,
 - ii) 10 dagar, om läkemedlet inte är godkänt för djur som producerar ägg för human konsumtion.
- d) För vattenlevande djurslag som producerar kött för human konsumtion ska karenstiden vara minst
- i) den längsta karenstid för vattenlevande djurslag som anges i produktresumén, multiplicerad med 1,5 och uttryckt som dygnsgrader,
 - ii) om läkemedlet är godkänt för livsmedelsproducerande landlevande djurslag, den längsta karenstid för något av de livsmedelsproducerande djur som anges i produktresumén, multiplicerad med 50 och uttryckt som graddagar, men högst 500 graddagar,
 - iii) 500 graddagar, om läkemedlet inte är godkänt för livsmedelsproducerande djurslag,
 - iv) 25 graddagar, om den längsta karenstiden för alla djurslag är noll.

▼B

2. Om beräkningen av karenstiden enligt leden a i, b i, c i, d i och ii i punkt 1 leder till en bråkdel av dagar ska karenstiden avrundas uppåt till närmaste antal dagar.
3. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147 för att ändra denna artikel genom att ändra reglerna i punkterna 1 och 4 med hänsyn till nya vetenskapliga rön.
4. När det gäller bin ska veterinären fastställa en lämplig karenstid efter bedömning i varje enskilt fall av den specifika situationen i bikupan eller bikuporna och särskilt risken för restsubstanser i honung eller i andra livsmedel som skördats från bikupor som är avsedda för humankonsumtion.
5. Genom undantag från artikel 113.1 och 113.4 ska kommissionen genom genomförandeakter upprätta en förteckning över substanser som är oundgängliga vid behandling av hästdjur, eller som medför ytterligare kliniska fördelar jämfört med andra behandlingsalternativ som finns för hästdjur och för vilka karenstiden för hästdjur ska vara sex månader. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

*Artikel 116***Hälsoläget**

Genom undantag från artikel 106.1 får en behörig myndighet tillåta användning på sitt territorium av veterinärmedicinska läkemedel som inte är godkända i den medlemsstaten, om det krävs av djur- eller folkhälsoskäl och de veterinärmedicinska läkemedlen är godkända för försäljning i en annan medlemsstat.

*Artikel 117***Insamling och bortskaffande av avfall av veterinärmedicinska läkemedel**

Medlemsstaterna ska se till att det finns lämpliga system för insamling och bortskaffande av avfall av veterinärmedicinska läkemedel.

*Artikel 118***Djur eller produkter av animaliskt ursprung som importeras till unionen**

1. Artikel 107.2 ska, i tillämpliga delar, vara tillämplig på aktörer i tredjeländer, och de får inte använda de antimikrobiella medel som avses i artikel 37.5, om detta är relevant i fråga om djur eller produkter av animaliskt ursprung som exporteras från dessa tredjeländer till unionen.
2. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147 för att komplettera den här artikeln genom att ange de nödvändiga närmare reglerna för tillämpningen av punkt 1 i den här artikeln.



Avsnitt 4

Marknadsföring

Artikel 119

Marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel

1. Endast veterinärmedicinska läkemedel som är godkända eller registrerade i en medlemsstat får marknadsföras i denna medlemsstat, om inte annat beslutats av den behöriga myndigheten i enlighet med tillämplig nationell rätt.
2. Vid marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel ska det klart framgå att syftet är att främja tillhandahållande, försäljning, förskrivning, distribution eller användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.
3. Marknadsföringen får inte formuleras på ett sådant sätt att den låter antyda att det veterinärmedicinska läkemedlet skulle kunna vara ett foder eller en biocid.
4. Marknadsföringen ska överensstämma med produktresumén för det veterinärmedicinska läkemedel som marknadsförs.
5. Marknadsföringen får inte innehålla några uppgifter som skulle kunna vara vilseledande eller medföra inkorrekt användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.
6. Marknadsföringen ska främja en ansvarsfull användning av det veterinärmedicinska läkemedlet genom en att presentera det objektivt och utan att överdriva dess egenskaper.
7. Vid ett tillfälligt återkallande av ett godkännande för försäljning ska all marknadsföring av det veterinärmedicinska läkemedlet upphöra under varaktigheten av det tillfälliga återkallandet i den medlemsstat där det tillfälligt återkallas.
8. Veterinärmedicinska läkemedel får inte delas ut i reklamsyfte, med undantag för små mängder av prover.
9. Antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel får inte delas ut i reklamsyfte som prover eller i någon annan form.
10. De prover som avses i punkt 8 ska märkas på lämpligt sätt så att det framgår att de är prover och ska ges direkt till veterinärer eller andra personer som får tillhandahålla dessa veterinärmedicinska läkemedel vid sponsrade evenemang eller av säljare under deras besök.

Artikel 120

Marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel som är receptbelagda

1. Marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel som är receptbelagda i enlighet med artikel 34 är endast tillåten när den uteslutande riktar sig till följande personer:
 - a) Veterinärer.
 - b) Personer som har tillstånd att tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med nationell rätt.

▼B

2. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel får marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel som är receptbelagda i enlighet med artikel 34 som riktar sig till professionella djurhållare tillåtas av medlemsstaten under förutsättning att följande villkor uppfylls:

- a) Marknadsföringen är begränsad till immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.
- b) Marknadsföringen innehåller en uttrycklig uppmaning till de professionella djurhållarna att rådfråga veterinären om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet.

3. Trots punkterna 1 och 2 ska marknadsföring av inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats av patogener och antigener som erhållits från ett eller flera djur i en epidemiologisk enhet, och som används för behandling av detta djur eller dessa djur i samma epidemiologiska enhet eller för behandling av ett eller flera djur i en enhet med ett bekräftat epidemiologiskt samband, vara förbjuden.

*Artikel 121***Reklam för läkemedel som används på djur**

1. När reklam görs för läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller tillhandahålla dem i enlighet med denna förordning får inga gåvor, ekonomiska förmåner eller naturaförmån lämnas, erbjudas eller utlovas till dessa personer, såvida de inte är av ringa värde och relevanta för förskrivningen eller tillhandahållandet av läkemedel.

2. De personer som är behöriga att förskriva eller tillhandahålla läkemedel som avses i punkt 1 får inte begära eller ta emot några sådana köpförfrämjande gåvor eller förmåner som är förbjudna enligt den punkten.

3. Punkt 1 ska inte utgöra hinder för att representationsförmåner erbjuds direkt eller indirekt vid evenemang som anordnas i rent yrkesmässigt och vetenskapligt syfte. Sådana representationsförmåner ska alltid strikt begränsas till evenemangets huvudsakliga syfte.

4. Punkterna 1, 2 och 3 ska inte påverka existerande bestämmelser eller handelsbruk i medlemsstaterna rörande priser, marginaler och rabatter.

*Artikel 122***Genomförande av marknadsföringsbestämmelser**

Medlemsstaterna får fastställa de förfaranden som de finner nödvändiga för genomförande av artiklarna 119, 120 och 121.

*KAPITEL VIII***INSPEKTIONER OCH KONTROLLER***Artikel 123***Kontroller**

1. De behöriga myndigheterna ska göra kontroller av följande personer:

- a) tillverkare och importörer av veterinärmedicinska läkemedel och aktiva substanser,
- b) distributörer av aktiva substanser,
- c) innehavare av godkännanden för försäljning,

▼B

- d) innehavare av ett partihandelstillstånd,
- e) detaljhandlare,
- f) personer som äger och håller livsmedelsproducerande djur,
- g) veterinärer,
- h) innehavare av en registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel,
- i) innehavare av veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 5.6, och
- j) alla andra personer med skyldigheter enligt denna förordning.

2. De kontroller som avses i punkt 1 ska göras regelbundet och vara riskbaserade, i syfte att kontrollera att de personer som avses i punkt 1 efterlever denna förordning.

3. De behöriga myndigheterna ska göra de riskbaserade kontrollerna enligt punkt 2 med beaktande av åtminstone

- a) de inneboende riskerna med den verksamhet som de personer som avses i punkt 1 bedriver och den plats där deras verksamhet bedrivs,
- b) de tidigare resultaten för de personer som avses i punkt 1 av kontroller som gjorts av dem och deras tidigare efterlevnad,
- c) alla upplysningar som kan tyda på bristande efterlevnad,
- d) vilken inverkan bristande efterlevnad kan få på folkhälsan, djurhälsan, djurskyddet och miljön.

4. Kontroller får också göras på begäran av en behörig myndighet i en annan medlemsstat, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten.

5. Kontrollerna ska göras av företrädare för den behöriga myndigheten.

6. Inspektioner får göras som en del av kontrollerna. Sådana inspektioner får vara oanmälda. Under dessa inspektioner ska företrädarna för en behörig myndighet åtminstone ha befogenhet att

- a) inspektera lokaler, utrustning, transportsätt, register, handlingar och system, med anknytning till syftet med inspektionen,
- b) inspektera och ta prov för att få en oberoende analys utförd av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller av ett annat laboratorium som en medlemsstat anvisat för detta ändamål,
- c) dokumentera alla bevis som anses nödvändiga av företrädarna,
- d) göra samma kontroller av någon annan part som utför de uppgifter som krävs enligt denna förordning med eller för de personer som avses i punkt 1 eller för deras räkning.

7. Företrädarna för de behöriga myndigheterna ska föra register över varje kontroll som de gör och vid behov utarbeta en rapport. Den person som avses i punkt 1 ska omedelbart informeras skriftligen av den behöriga myndigheten om eventuella fall av bristande efterlevnad som konstaterats genom kontrollerna och ska ha möjlighet att lägga fram sina synpunkter inom en tidsfrist som fastställs av den behöriga myndigheten.

▼B

8. De behöriga myndigheterna ska ha infört förfaranden och arrangemang för att säkerställa att den personal som gör kontrollerna inte har några intressekonflikter.

*Artikel 124***Kommissionens revisioner**

Kommissionen får göra revisioner i medlemsstaterna av deras behöriga myndigheter för att förvissa sig om att de kontroller som dessa gör är lämpliga. Sådana revisioner ska samordnas med den relevanta medlemsstaten och ska göras på ett sätt som undviker onödiga administrativa bördor.

Efter varje revision ska kommissionen utarbeta en rapport med eventuella rekommendationer till den relevanta medlemsstaten. Kommissionen ska skicka utkastet till rapporten till den behöriga myndigheten för kommentarer och ska beakta sådana eventuella kommentarer vid utarbetandet av den slutliga rapporten. Kommissionen ska offentliggöra den slutliga revisionsrapporten och kommentarerna.

*Artikel 125***Certifikat om lämplighet**

För att kontrollera att de uppgifter som lämnats för erhållande av ett certifikat om lämplighet är förenliga med monografierna i *Europeiska farmakopén* får standardiseringsorganet för nomenklatur och kvalitetsnormer enligt konventionen om utarbetande av en europeisk farmakopé som godkänts genom rådets beslut 94/358/EG ⁽⁹⁾ (Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård, EDQM) vända sig till kommissionen eller läkemedelsmyndigheten för att begära en sådan inspektion av en behörig myndighet när utgångsmaterialet är föremål för en monografi i *Europeiska farmakopén*.

*Artikel 126***Särskilda regler för inspektioner av farmakovigilans**

1. De behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska säkerställa att alla master files för systemet för farmakovigilans i unionen regelbundet kontrolleras och att systemen för farmakovigilans tillämpas korrekt.

2. Läkemedelsmyndigheten ska samordna och de behöriga myndigheterna utföra inspektioner av systemen för farmakovigilans av veterinärmedicinska läkemedel som har godkänts i enlighet med artikel 44.

3. De behöriga myndigheterna ska utföra inspektioner av systemen för farmakovigilans av veterinärmedicinska läkemedel som har godkänts i enlighet med artiklarna 47, 49, 52 och 53.

4. De behöriga myndigheterna i de medlemsstater i vilka dessa master files för systemet för farmakovigilans finns ska utföra inspektionerna av master files för systemet för farmakovigilans.

⁽⁹⁾ Rådets beslut 94/358/EG av den 16 juni 1994 om godkännande av konventionen om utarbetande av en europeisk farmakopé på Europeiska gemenskapens vägnar (EGT L 158, 25.6.1994, s. 17).

▼B

5. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 4 i denna artikel, och i enlighet med artikel 80, får en behörig myndighet delta i initiativ till arbetsdelning och delegering av ansvar med andra behöriga myndigheter för att undvika dubbelarbete i samband med inspektioner av system för farmakovigilans.

6. Resultaten av inspektionerna av farmakovigilansen ska registreras i den databas för farmakovigilans som avses i artikel 74.

*Artikel 127***Bevis på produktkvaliteten för veterinärmedicinska läkemedel**

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska förfoga över resultaten av de kontrollundersökningar som utförts av det veterinärmedicinska läkemedlet eller av beståndsdelarna och mellanprodukterna i tillverkningsprocessen, i enlighet med de metoder som fastställts i godkännandet för försäljning.

2. Om en behörig myndighet konstaterar att en sats av ett veterinärmedicinskt läkemedel inte överensstämmer med tillverkarens kontrollrapport eller med de specifikationer som anges i godkännandet för försäljning ska den vidta åtgärder avseende innehavaren av godkännandet för försäljning och tillverkaren, samt informera de behöriga myndigheterna i de andra medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt, liksom även läkemedelsmyndigheten i det fall att det veterinärmedicinska läkemedlet har godkänts genom det centraliserade förfarandet.

*Artikel 128***Bevis på produktkvaliteten specifikt för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel**

1. Vid tillämpning av artikel 127.1 får de behöriga myndigheterna ålägga innehavaren av ett godkännande för försäljning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel att ge de behöriga myndigheterna kopior av samtliga kontrollrapporter, undertecknade av den sakkunniga personen i enlighet med artikel 97.

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

3. Om en behörig myndighet anser det nödvändigt av hänsyn till människors eller djurs hälsa, får den ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel att, innan läkemedlet släpps ut på marknaden, lämna in prover på satser av bulkprodukten eller det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet för analys vid ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll.

▼B

4. På en behörig myndighets begäran ska innehavaren av godkännandet för försäljning skyndsamt tillhandahålla de prover som avses i punkt 2, tillsammans med de kontrollrapporter som avses i punkt 1, för kontrollgranskning. Den behöriga myndigheten ska informera de behöriga myndigheterna i andra medlemsstater där det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt och EDQM, samt läkemedelsmyndigheten i det fall att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet har godkänts genom det centraliserade förfarandet, om sin avsikt att kontrollera satser av de immunologiska veterinärmedicinska läkemedlen.

5. På grundval av de kontrollrapporter som avses i detta kapitel ska det laboratorium som har ansvaret för kontrollerna, på de tillhandahållna proverna göra om samtliga tester som tillverkaren gjort av den immunologiska veterinärmedicinska slutprodukten i enlighet med specifikationerna i dokumentationen om ett godkännande för försäljning.

6. Förteckningen över de tester som ska göras om av det laboratorium som har ansvaret för undersökningen ska begränsas till motiverade tester, under förutsättning att alla behöriga myndigheter i de relevanta medlemsstaterna och, om lämpligt, EDQM är eniga om det.

För sådana immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet får förteckningen över de tester som ska upprepas av kontrolllaboratoriet inte begränsas utan tillstyrkande av läkemedelsmyndigheten.

7. De behöriga myndigheterna ska godta resultaten av de tester som avses i punkt 5.

8. De behöriga myndigheterna ska, utom när kommissionen har fått meddelande om att analyserna kräver längre tid, se till att ifrågavarande undersökning slutförs senast 60 dagar efter att proverna och kontrollrapporterna tagits emot.

9. Den behöriga myndigheten ska inom samma tidsfrist meddela resultaten av dessa tester till de behöriga myndigheterna i övriga relevanta medlemsstater, EDQM, innehavaren av godkännandet för försäljning och, om lämpligt, även tillverkaren.

10. Den behöriga myndigheten ska kontrollera att de tillverkningsprocesser som används vid tillverkningen av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är validerade och att reproducerbarheten hos tillverkningsstaterna är säkerställd.

*KAPITEL IX***BEGRÄNSNINGSÅTGÄRDER OCH SANKTIONER***Artikel 129***Tillfälliga begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl**

1. Den behöriga myndigheten och, om det gäller ett centralt godkänt veterinärmedicinskt läkemedel, även kommissionen får, i händelse av en risk för folk- eller djurhälsan eller miljön som kräver brådskande åtgärder, ålägga innehavaren av ett godkännande för försäljning och andra

▼B

personer med skyldigheter enligt denna förordning tillfälliga begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl. Dessa tillfälliga begränsningsåtgärder får omfatta följande:

- a) Begränsning av tillhandahållandet av det veterinärmedicinska läkemedlet på begäran av den behöriga myndigheten och, om det gäller centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel, även på begäran från kommissionen till den behöriga myndigheten.
- b) Begränsning av användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet på begäran av den behöriga myndigheten och, om det gäller centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel, även på begäran från kommissionen till den behöriga myndigheten.
- c) Tillfälligt återkallande av ett godkännande för försäljning av den behöriga myndighet som beviljat godkännandet och, om det gäller centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel, av kommissionen.

2. Den berörda behöriga myndigheten ska senast följande arbetsdag informera övriga behöriga myndigheter och kommissionen om alla tillfälliga begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl. När det gäller centraliserade godkännanden för försäljning ska kommissionen inom samma tidsfrist informera de behöriga myndigheterna om alla tillfälliga begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl.

3. De behöriga myndigheterna och kommissionen får, samtidigt som de inför en begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl i enlighet med punkt 1 i denna artikel, hänskjuta frågan till läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 82.

4. I tillämpliga fall ska innehavaren av godkännandet för försäljning ansöka om en ändring av villkoren i godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 62.

Artikel 130

Tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännanden för försäljning eller ändring av villkoren i dessa

1. Den behöriga myndigheten eller, om det gäller centraliserade godkännanden för försäljning, kommissionen ska tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning eller anmoda innehavaren av godkännandet för försäljning att lämna in en ansökan om ändring av villkoren i godkännandet för försäljning, om nytta/riskförhållandet för det veterinärmedicinska läkemedlet inte längre är positivt eller otillräckligt för att garantera livsmedelssäkerheten.

2. Den behöriga myndigheten eller, om det gäller centraliserade godkännanden för försäljning, kommissionen ska upphäva godkännandet för försäljning om innehavaren av godkännandet för försäljning inte längre uppfyller det krav på etablering inom unionen som avses i artikel 5.4.

3. Den behöriga myndigheten eller, om det gäller centraliserade godkännanden för försäljning, kommissionen får tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning eller anmoda innehavaren av godkännandet för försäljning att ansöka om en ändring av villkoren i godkännandet för försäljning, beroende på vad som är tillämpligt, av ett eller flera av följande skäl:

▼B

- a) Innehavaren av godkännandet för försäljning uppfyller inte kraven i artikel 58.
- b) Innehavaren av godkännandet för försäljning uppfyller inte kraven i artikel 127.
- c) Det system för farmakovigilans som fastställts i enlighet med artikel 77.1 är otillräckligt.
- d) Innehavaren av godkännandet för försäljning fullgör inte sina skyldigheter i artikel 77.
- e) Den behöriga person som ansvarar för farmakovigilansen fullgör inte sina uppgifter enligt artikel 78.

4. Vid tillämpning av punkterna 1, 2 och 3 ska kommissionen, om det gäller centraliserade godkännanden för försäljning, innan den vidtar åtgärder i förekommande fall begära att läkemedelsmyndigheten yttrar sig inom en tidsfrist som kommissionen fastställer med hänsyn till hur brådskande frågan är, för att de skäl som avses i dessa punkter ska kunna prövas. Innehavaren av godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet ska anmodas att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar inom en tidsfrist som fastställs av kommissionen.

Kommissionen ska på förslag av läkemedelsmyndigheten vid behov vidta tillfälliga åtgärder som ska börja tillämpas omedelbart. Kommissionen ska genom genomförandeakter fatta ett slutligt beslut. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

5. Medlemsstaterna ska fastställa förfaranden för att tillämpa punkterna 1, 2 och 3.

*Artikel 131***Tillfälligt återkallande eller upphävande av partihandelstillstånd**

1. Om kraven i artikel 101.3 inte är uppfyllda ska den behöriga myndigheten tillfälligt återkalla eller upphäva partihandelstillståndet för veterinärmedicinska läkemedel.

2. Om kraven i artikel 101, med undantag för artikel 101.3, inte är uppfyllda får den behöriga myndigheten, utan att det påverkar tillämpningen av eventuella andra lämpliga åtgärder enligt nationell rätt, vidta en eller flera av följande åtgärder:

- a) Tillfälligt återkalla partihandelstillståndet.
- b) Tillfälligt återkalla partihandelstillståndet för en eller flera kategorier av veterinärmedicinska läkemedel.
- c) Upphäva partihandelstillståndet för en eller flera kategorier av veterinärmedicinska läkemedel.

*Artikel 132***Avlägsnande av importörer, tillverkare eller distributörer av aktiva substanser från databasen över tillverkning och partihandel**

Om importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser inte uppfyller kraven i artikel 95 ska den behöriga myndigheten tillfälligt eller slutgiltigt avlägsna dessa importörer, tillverkare och distributörer från databasen över tillverkning och partihandel.

▼B

*Artikel 133***Tillfälligt återkallande eller upphävande av tillverkningstillstånd**

Om kraven i artikel 93 inte är uppfyllda ska den behöriga myndigheten, utan att det påverkar tillämpningen av eventuella andra lämpliga åtgärder enligt nationell rätt, vidta en eller flera av följande åtgärder:

- a) Tillfälligt förbjuda tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel.
- b) Tillfälligt förbjuda importen av veterinärmedicinska läkemedel från tredjeländer.
- c) Tillfälligt återkalla eller upphäva tillverkningstillståndet för en eller flera läkemedelsformer.
- d) Tillfälligt återkalla eller upphäva tillverkningstillståndet för en eller flera verksamheter vid ett eller flera tillverkningsställen.

*Artikel 134***Förbud mot tillhandahållande av veterinärmedicinska läkemedel.**

1. Om det föreligger risk för folk- eller djurhälsan eller miljön ska den behöriga myndigheten eller, om det gäller centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel, kommissionen förbjuda tillhandahållande av ett veterinärmedicinskt läkemedel och kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning eller leverantörerna upphör med tillhandahållandet eller drar tillbaka det veterinärmedicinska läkemedlet från marknaden, om något av följande gäller:

- a) Nytt/risikoförhållandet för det veterinärmedicinska läkemedlet är inte längre positivt.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitativa eller kvantitativa sammansättning överensstämmer inte med den som anges i produktresumén enligt artikel 35.
- c) Den rekommenderade karenstiden är inte tillräckligt lång för att garantera livsmedelssäkerheten.
- d) De kontroller som avses i artikel 127.1 har inte utförts.
- e) Felaktig märkning kan leda till allvarlig risk för djur- eller folkhälsan.

2. De behöriga myndigheterna eller kommissionen får begränsa förbudet mot tillhandahållande och återtagandet från marknaden till att gälla enbart de ifrågasatta tillverkningssatserna av det berörda veterinärmedicinska läkemedlet.

*Artikel 135***Sanktionerna som fastställs av medlemsstaterna**

1. Medlemsstaterna ska fastställa regler om sanktioner för överträdelse av denna förordning och vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de tillämpas. De föreskrivna sanktionerna ska vara effektiva, proportionella och avskräckande.

Medlemsstaterna ska till kommissionen anmäla dessa regler och åtgärder senast den 28 januari 2022 samt utan dröjsmål eventuella ändringar som berör dem.

▼B

2. De behöriga myndigheterna ska se till att information om typ och antal fall där ekonomiska sanktioner fastställts offentliggörs, med beaktande av de berörda parternas berättigade intresse av att deras affärshemligheter skyddas.

3. Medlemsstaterna ska omedelbart underrätta kommissionen om alla tvisteförfaranden mot innehavare av godkännanden av försäljning av centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel som inleds rörande överträdelser av denna förordning.

Artikel 136

Ekonomiska sanktioner fastställda av kommissionen mot innehavare av godkännanden för försäljning av centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel

1. Kommissionen får besluta om ekonomiska sanktioner i form av böter eller viten mot innehavare av sådana godkännanden för försäljning av centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel som beviljats i enlighet med denna förordning, om de underlåter att fullgöra någon av de skyldigheter som fastställs i bilaga III i samband med godkännandena för försäljning.

2. Kommissionen får, i den mån detta uttryckligen anges i de delegerade akter som avses i punkt 7 b, besluta om sådana ekonomiska sanktioner som avses i punkt 1 även mot en annan juridisk person eller andra juridiska personer än innehavare av sådana godkännanden för försäljning, under förutsättning att dessa personer ingår i samma ekonomiska enhet som innehavaren av godkännandet för försäljning, och att dessa andra juridiska personer

a) utövat ett avgörande inflytande på innehavaren av godkännandet för försäljning, eller

b) varit delaktiga i underlåtenheten att fullgöra en skyldighet, av innehavaren av godkännandet för försäljning, eller skulle ha kunnat åtgärda denna.

3. Om läkemedelsmyndigheten eller en behörig myndighet i en medlemsstat anser att en innehavare av ett godkännande för försäljning inte fullgör de skyldigheter som avses i punkt 1, får den begära att kommissionen undersöker huruvida de ska besluta om åläggande av ekonomiska sanktioner i enlighet med den punkten.

4. När kommissionen fattar beslut om huruvida ekonomiska sanktioner ska åläggas och i så fall vilka belopp som är lämpliga ska den vägledas av principerna om effektivitet, proportionalitet och avskräckande effekt, och vid behov beakta hur allvarlig överträdelsen är och vilka effekter den har.

5. Vid tillämpning av punkt 1 ska kommissionen även beakta följande:

a) Alla överträdelseförfaranden som har inletts av en medlemsstat mot samma innehavare av godkännande för försäljning på samma rättsliga grunder och samma faktiska förhållanden.

b) Alla sanktioner, även ekonomiska, som redan ålagts samma innehavare av godkännande för försäljning på samma rättsliga grunder och samma faktiska förhållanden.

6. Om kommissionen anser att innehavaren av godkännandet för försäljning avsiktligt eller av oaktsamhet har underlåtit att fullgöra sina skyldigheter som avses i punkt 1, får den anta beslut om att ålägga böter på högst 5 % av innehavaren av godkännande för försäljnings omsättning i unionen under det räkenskapsår som föregår datumet för det beslutet.

▼B

Om innehavaren av godkännandet för försäljning fortsättningsvis underlåter att fullgöra sina skyldigheter som avses i punkt 1 får kommissionen anta ett beslut om att förelägga ett löpande vite per dag på högst 2,5 % av innehavaren av godkännande för försäljnings genomsnittliga dagliga omsättning i unionen under det räkenskapsår som föregår datumet för beslutet.

Ett löpande vite får föreläggas för en period som löper från och med den dag då det berörda beslutet från kommissionen delgavs tills dess att underlåtenheten av innehavaren av godkännandet för försäljning att fullgöra sina skyldigheter som avses i punkt 1 har bringats att upphöra.

7. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147 i syfte att komplettera denna förordning genom att fastställa

- a) förfaranden som ska tillämpas av kommissionen då den fastställer böter eller viten, inklusive regler för inledandet av förfarandet, bevisupptagning, rätten till försvar, tillgång till handlingar, juridiskt ombud och konfidentiell behandling,
- b) närmare bestämmelser om kommissionens åläggande av ekonomiska sanktioner mot andra juridiska personer än innehavaren av godkännandet för försäljning,
- c) regler för förfarandets längd och preskriptionstider,
- d) uppgifter som kommissionen ska beakta då den fastställer nivån på och beslutar om böter och viten samt villkor och former för indrivning.

8. Vid genomförandet av utredningen av underlåtenheten att fullgöra någon av de skyldigheter som avses i punkt 1 får kommissionen samarbeta med nationella behöriga myndigheter och utnyttja de resurser som tillhandahålls av läkemedelsmyndigheten.

9. Om kommissionen antar ett beslut om åläggande av ekonomiska sanktioner ska den offentliggöra en kort sammanfattning av ärendet, med namnen på de berörda innehavarna av godkännandena för försäljning samt beloppen på och skälen till de ekonomiska sanktionerna, med beaktande av innehavarnas berättigade intresse av att deras affärshemligheter skyddas.

10. Europeiska unionens domstol ska ha obegränsad behörighet att pröva beslut genom vilka kommissionen har ålagt ekonomiska sanktioner. Europeiska unionens domstol får upphäva, minska eller höja böter eller viten som ålagts av kommissionen.

*KAPITEL X***TILLSYNSNÄTVERK***Artikel 137***Behöriga myndigheter**

1. Medlemsstaterna ska utse de behöriga myndigheter som ska utföra uppgifter enligt denna förordning.

2. Medlemsstaterna ska se till att det finns tillräckliga ekonomiska resurser för att tillhandahålla personal och andra resurser som de behöriga myndigheterna behöver för att utföra de uppgifter som krävs enligt denna förordning.

▼B

3. De behöriga myndigheterna ska samarbeta med varandra vid genomförandet av sina uppgifter enligt denna förordning och ska ge de behöriga myndigheterna i andra medlemsstater allt nödvändigt och lämpligt stöd i detta avseende. De behöriga myndigheterna ska delge varandra lämplig information.

4. På motiverad begäran ska de behöriga myndigheterna utan dröjsmål överlämna de skriftliga register som avses i artikel 123 och de kontrollrapporter som avses i artikel 127 till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat.

*Artikel 138***Vetenskapligt yttrande till internationella organisationer för djurhälsa**

1. Läkemedelsmyndigheten får inom ramen för samarbetet med internationella organisationer för djurhälsa avge vetenskapliga yttranden för utvärdering av veterinärmedicinska läkemedel som uteslutande är avsedda att saluföras utanför unionen. I detta syfte ska en ansökan lämnas till läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 8. Läkemedelsmyndigheten får efter samråd med berörd organisation utarbeta ett vetenskapligt yttrande.

2. Läkemedelsmyndigheten ska upprätta särskilda förfaranderegler för tillämpningen av punkt 1.

*Artikel 139***Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel**

1. Härmed inrättas en kommitté för veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad *kommittén*) inom läkemedelsmyndigheten.

2. Myndighetens verkställande direktör eller dennes företrädare samt kommissionens företrädare ska ha rätt att delta i samtliga möten i kommittén, arbetsgrupper och rådgivande grupper.

3. Kommittén får tillsätta ständiga och tillfälliga arbetsgrupper. Kommittén får tillsätta rådgivande grupper med vetenskapliga experter i samband med utvärdering av vissa typer av veterinärmedicinska läkemedel, till vilka kommittén får delegera vissa arbetsuppgifter som rör utarbetandet av sådana vetenskapliga yttranden som avses i artikel 141.1 b.

4. Kommittén ska inrätta en ständig arbetsgrupp som uteslutande ska ägna sig åt vetenskaplig rådgivning till företag. Den verkställande direktören ska i samråd med kommittén införa administrativa strukturer och förfaranden som möjliggör utveckling av den rådgivning till företag som avses i artikel 57.1 n i förordning (EG) nr 726/2004, i synnerhet vad gäller utvecklingen av veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi.

5. Kommittén ska inrätta en ständig arbetsgrupp för farmakovigilans av läkemedel med ett uppdrag som innefattar bedömning av eventuella farmakovigilanssignaler i unionens system för farmakovigilans, framläggande av förslag när det gäller de riskhanteringsalternativ som avses i artikel 79 för kommittén och samordningsgruppen och samordning av kommunikationen om farmakovigilansen mellan de behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten.

▼B

6. Kommittén ska själv fastställa sin arbetsordning. Arbetsordningen ska särskilt ange

- a) hur ordföranden utses och ersätts,
- b) att medlemmar i alla arbetsgrupper eller rådgivande grupper med vetenskapliga experter ska utses på grundval av den förteckning över ackrediterade experter som avses i artikel 62.2 andra stycket i förordning (EG) nr 726/2004, och innehålla förfaranden för samråd med arbetsgrupper och rådgivande grupper med vetenskapliga experter,
- c) ett förfarande för antagande av brådskande yttranden, i synnerhet inom ramen för bestämmelserna i denna förordning om marknads-kontroll och farmakovigilans.

Arbetsordningen ska träda i kraft sedan den tillstyrkts av kommissionen och läkemedelsmyndighetens styrelse.

7. Läkemedelsmyndighetens sekretariat ska bistå kommittén med tekniskt, vetenskapligt och administrativt stöd och ska säkerställa att kommitténs yttranden är enhetliga och håller god kvalitet samt sörja för lämplig samordning mellan kommittén och läkemedelsmyndighetens övriga kommittéer enligt artikel 56 i förordning (EG) nr 726/2004 och samordningsgruppen.

8. Kommitténs yttranden ska offentliggöras.

Artikel 140

Ledamöterna i kommittén

1. Varje medlemsstat ska, efter samråd med läkemedelsmyndighetens styrelse, utse en ledamot och en suppleant till kommittén för en tre-årsperiod som kan förnyas. Suppleanterna ska företräda frånvarande medlemmar och rösta i deras ställe, och de får även utses att fungera som rapportörer.

2. Kommitténs ledamöter och suppleanter ska utses med hänsyn till relevant sakkunskap om och erfarenhet av vetenskaplig bedömning av veterinärmedicinska läkemedel, så att man säkerställer högsta möjliga kompetens och relevanta expertkunskaper inom ett brett spektrum.

3. En medlemsstat får delegera sina uppgifter i kommittén till en annan medlemsstat. Varje medlemsstat får företräda endast en annan medlemsstat.

4. Kommittén får adjungera ytterligare högst fem ledamöter, som ska väljas med hänsyn till sin särskilda vetenskapliga kompetens. De ska utses på tre år med möjlighet till förlängning, och ska inte ha några suppleanter.

5. När kommittén adjungerar sådana ledamöter ska den fastställa deras särskilda kompletterande vetenskapliga kompetens. Adjungerade ledamöter ska väljas bland experter som nomineras av medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten.

6. För att utföra sina uppgifter som avses i artikel 141 får kommittén utse en av sina ledamöter till rapportör. Kommittén får även utse en andra ledamot till medrapportör.

7. Kommittéledamöterna får biträdas av experter med kompetens inom specifika vetenskapliga eller tekniska områden.

▼B

8. De kommittéledamöter och experter som har till uppgift att bedöma veterinärmedicinska läkemedel ska utnyttja de vetenskapliga utvärderingar och resurser som de behöriga myndigheterna har tillgång till. Varje behörig myndighet ska kontrollera och säkerställa utvärderingens vetenskapliga kvalitet och oberoende, se till att kommittén får adekvat stöd och underlätta kommittéledamöternas och experternas arbete. Medlemsstaterna ska därför ställa erforderliga vetenskapliga och tekniska resurser till förfogande för de ledamöter och experter som de har nominerat.

9. Medlemsstaterna ska inte ge kommittéledamöterna och experterna instruktioner som är oförenliga med deras egna arbetsuppgifter eller med kommitténs arbetsuppgifter och läkemedelsmyndighetens åligganden.

*Artikel 141***Uppgifterna inom kommittén**

1. Kommittén ska göra följande:
 - a) Utföra de uppgifter som har ålagts den i enlighet med den här förordningen och förordning (EG) nr 726/2004.
 - b) Utarbета läkemedelsmyndighetens vetenskapliga yttranden i frågor som rör utvärdering och användning av veterinärmedicinska läkemedel.
 - c) Utarbета yttranden om vetenskapliga frågor som rör utvärdering och användning av veterinärmedicinska läkemedel på begäran av läkemedelsmyndighetens verkställande direktör eller kommissionen.
 - d) Utarbета läkemedelsmyndighetens yttranden i frågor som rör godtagbarheten av de ansökningar som lämnas in i enlighet med det centraliserade förfarandet, och i fråga om beviljande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännanden för försäljning för centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel.
 - e) Vederbörligen beakta alla framställningar från medlemsstaterna om vetenskapliga yttranden.
 - f) Bistå med rådgivning i viktiga allmänvetenskapliga frågor.
 - g) Inom ramen för samarbetet med Världorganisationen för djurhälsa avge vetenskapliga yttranden om utvärdering av vissa veterinärmedicinska läkemedel som uteslutande är avsedda att saluföras utanför unionen.
 - h) Ge råd om högsta tillåtna resthalter av veterinärmedicinska läkemedel och biocidprodukter använda vid djuruppfödning som kan accepteras i livsmedel av animalt ursprung, i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009.
 - i) Ge vetenskapliga råd om användningen av antimikrobiella medel och medel mot parasiter på djur för att begränsa förekomsten av resistens inom unionen till ett minimum och uppdatera den rådgivningen vid behov.
 - j) Tillhandahålla medlemsstaterna objektiva vetenskapliga yttranden om de frågor som hänvisats till kommittén.
2. Kommittéledamöterna ska se till att läkemedelsmyndighetens uppgifter i lämplig utsträckning samordnas med det arbete som utförs av de behöriga myndigheterna.
3. När kommittén utarbetar yttranden ska den sträva efter att uppnå vetenskaplig enighet. Om sådan enighet inte kan uppnås ska yttrandet innehålla majoritetens ståndpunkt samt avvikande ståndpunkter och skälen till dessa.

▼B

4. Om det lämnas in en begäran om omprövning av ett yttrande, om denna möjlighet anges i unionslagstiftningen, ska kommittén utse en rapportör och i förekommande fall en medrapportör, som inte får vara identiska med dem som hade utsetts för det ursprungliga yttrandet. Omprövningen får endast gälla de punkter i yttrandet som i förväg angetts av sökanden, och får endast baseras på de vetenskapliga fakta som var tillgängliga när kommittén antog det ursprungliga yttrandet. I samband med en sådan omprövning får sökanden begära att kommittén samråder med en rådgivande grupp bestående av vetenskapliga experter.

Artikel 142

Samordningsgrupp för förfarandet för ömsesidigt erkännande och det decentraliserade förfarandet avseende veterinärmedicinska läkemedel

1. Samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och det decentraliserade förfarandet avseende veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad *samordningsgruppen*) ska inrättas.
2. Läkemedelsmyndigheten ska tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat, som ska bidra till att samordningsgruppens arbete fungerar och se till att samordningsgruppen, läkemedelsmyndigheten och de behöriga myndigheterna samverkar på lämpligt sätt.
3. Samordningsgruppen ska själv fastställa sin arbetsordning, som ska träda i kraft efter ett positivt yttrande från kommissionen. Arbetsordningen ska offentliggöras.
4. Läkemedelsmyndighetens verkställande direktör eller dennes företrädare samt företrädare för kommissionen får delta i alla möten i samordningsgruppen.
5. Samordningsgruppen ska föra ett nära samarbete med de behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten.

Artikel 143

Medlemmar i samordningsgruppen

1. Samordningsgruppen skall bestå av en företrädare för varje medlemsstat; denne företrädare skall utses för en förnybar period om tre år. Medlemsstaterna får utse en suppleant. Samordningsgruppens medlemmar får åtföljas av experter.
2. Samordningsgruppens medlemmar och deras experter ska för fullgörandet av sina uppgifter utnyttja de vetenskapliga resurser och regulatoriska resurser som finns att tillgå inom de egna behöriga myndigheterna om relevanta vetenskapliga bedömningar samt kommitténs rekommendationer. Varje behörig myndighet ska kontrollera kvaliteten på de utvärderingar som görs av den egna företrädaren och ska underlätta deras arbete.
3. Samordningsgruppens medlemmar ska göra sitt yttersta för att uppnå enighet i de frågor som diskuteras.

▼B*Artikel 144***Uppgifter för samordningsgruppen**

Samordningsgruppen ska ha följande uppgifter:

- a) Utredda frågor som rör förfaranden för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden.
- b) Granska råd från kommitténs arbetsgrupp för farmakovigilans av läkemedel i frågor som rör riskhanteringsåtgärder i samband med farmakovigilans relaterade till veterinärmedicinska läkemedel som är godkända i medlemsstaterna, och vid behov utfärda rekommendationer till medlemsstaterna och innehavarna av godkännanden för försäljning.
- c) Utredda frågor som rör ändringar av villkoren för godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna.
- d) Lämna rekommendationer till medlemsstaterna om huruvida ett särskilt veterinärmedicinskt läkemedel eller en grupp av veterinärmedicinska läkemedel ska anses vara ett veterinärmedicinskt läkemedel som omfattas av denna förordning.
- e) Samordna valet av den myndighet som ansvarar för bedömningen av resultaten av den signalhanteringsprocess som avses i artikel 81.4.
- f) Utarbeta och offentliggöra en årlig förteckning över veterinärmedicinska referensläkemedel som ska omfattas av harmoniseringen av produktresuméer i enlighet med artikel 70.3.

*KAPITEL XI***GEMENSAMMA OCH FÖRFARANDEMÄSSIGA BESTÄMMELSER***Artikel 145***Ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel**

1. Kommissionen ska bistås av ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad *ständiga kommittén*). Ständiga kommittén ska vara en kommitté i den mening som avses i förordning (EU) nr 182/2011.
2. När det hänvisas till denna punkt ska artikel 5 i förordning (EU) nr 182/2011 tillämpas.

*Artikel 146***Ändringar av bilaga II**

1. Kommissionen ska ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 147.2 i syfte att ändra bilaga II genom att anpassa kraven avseende den tekniska dokumentationen om veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effektivitet till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen.
2. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147.3 i syfte att ändra bilaga II för att uppnå en tillräcklig detaljnivå som garanterar rättslig säkerhet och harmonisering, samt eventuella nödvändiga uppdateringar, och samtidigt undvika onödiga avvikelser i förhållande till bilaga II, även när det gäller införandet av särskilda krav på

▼B

veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi. Vid antagandet av dessa delegerade akter ska kommissionen ta vederbörlig hänsyn till djur- och folkhälsan samt miljöhänsyn.

*Artikel 147***Utövande av delegering**

1. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i denna artikel.

2. Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artiklarna 37.4, 57.3, 106.6, 109.1, 115.3, 118.2, 136.7, 146.1 och 146.2 ska ges till kommissionen för en period på fem år från och med den 27 januari 2019 [dagen för ikraftträdandet av denna förordning]. Kommissionen ska utarbeta en rapport om delegeringen av befogenhet senast nio månader före utgången av perioden på fem år. Delegeringen av befogenhet ska genom tyst medgivande förlängas med perioder av samma längd, såvida inte Europaparlamentet eller rådet motsätter sig en sådan förlängning senast tre månader före utgången av perioden i fråga.

3. Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artikel 146.2 ska ges till kommissionen för en period från och med den 27 januari 2019 till och med den 28 januari 2022.

4. Den delegering av befogenhet som avses i artiklarna 37.4, 57.3, 106.6, 109.1, 115.3, 118.2, 136.7 och 146.1 och 146.2 får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet. Ett beslut om återkallelse innebär att delegeringen av den befogenhet som anges i beslutet upphör att gälla. Beslutet får verkan dagen efter det att det offentliggörs i *Europeiska unionens officiella tidning*, eller vid ett senare i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan har trätt i kraft.

5. Innan kommissionen antar en delegerad akt ska den samråda med experter som utsetts av varje medlemsstat i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning.

6. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska den samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.

7. En delegerad akt som antas enligt artiklarna 37.4, 57.3, 106.6, 109.1, 115.3, 118.2, 136.7, 146.1 och 146.2 ska träda i kraft endast om varken Europaparlamentet eller rådet har gjort invändningar mot den delegerade akten inom en period av två månader från den dag då akten delgavs Europaparlamentet och rådet, eller om både Europaparlamentet och rådet, före utgången av den perioden, har underrättat kommissionen om att de inte kommer att invända. Denna period ska förlängas med två månader på Europaparlamentets eller rådets initiativ.



Artikel 148

Uppgiftsskydd

1. Medlemsstaterna ska tillämpa Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/679 ⁽¹⁰⁾ vid behandling av personuppgifter som utförs i medlemsstaterna i enlighet med den här förordningen.
2. Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2018/1725 ⁽¹¹⁾ ska tillämpas vid behandling av personuppgifter som utförs av kommissionen och läkemedelsmyndigheten i enlighet med den här förordningen.

KAPITEL XII

ÖVERGÅNGS- OCH SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 149

Upphävande

Direktiv 2001/82/EG ska upphöra att gälla.

Hänvisningar till det upphävda direktivet ska anses som hänvisningar till den här förordningen och ska läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga IV.

Artikel 150

Förhållande till andra unionsakter

1. Inga bestämmelser i denna förordning ska anses påverka bestämmelserna i direktiv 96/22/EG.
2. Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 ⁽¹²⁾ ska inte tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av den här förordningen.
3. Kommissionens förordning (EG) nr 658/2007 ⁽¹³⁾ ska inte tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av den här förordningen.

⁽¹⁰⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/679 av den 27 april 2016 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter och om upphävande av direktiv 95/46/EG (allmän dataskyddsförordning) (EUT L 119, 4.5.2016, s. 1).

⁽¹¹⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2018/1725 av den 23 oktober 2018 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter som utförs av unionens institutioner, organ och byråer och om det fria flödet av sådana uppgifter samt om upphävande av förordning (EG) nr 45/2001 och beslut nr 1247/2002/EG (EUT L 295, 21.11.2018, s. 39).

⁽¹²⁾ Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel (EUT L 334, 12.12.2008, s. 7).

⁽¹³⁾ Kommissionens förordning (EG) nr 658/2007 av den 14 juni 2007 om ekonomiska sanktioner vid åsidosättande av vissa åligganden som fastställts i samband med godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 155, 15.6.2007, s. 10).

▼B*Artikel 151***Tidigare ansökningar**

1. Förfaranden för ansökningar om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel eller ändringar som har validerats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 före den 28 januari 2022 ska slutföras i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004.
2. Förfaranden för ansökningar om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel som har validerats i enlighet med direktiv 2001/82/EG före den 28 januari 2022 ska slutföras i enlighet med det direktivet.
3. Förfaranden som inletts i enlighet med artiklarna 33, 34, 35, 39, 40 och 78 i direktiv 2001/82/EG före den 28 januari 2022 ska slutföras i enlighet med det direktivet.

*Artikel 152***Befintliga veterinärmedicinska läkemedel, godkännanden för försäljning och registreringar**

1. Godkännanden för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel och registreringar av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som beviljats i enlighet med direktiv 2001/82/EG eller förordning (EG) nr 726/2004 före den 28 januari 2022 ska anses ha utfärdats i enlighet med denna förordning, och omfattas som sådana av de relevanta bestämmelserna i denna förordning.

Det första stycket i denna punkt ska inte tillämpas på godkännanden för försäljning av antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel som har reserverats för behandling av människor i enlighet med genomförandakter som avses i artikel 37.5.

2. Veterinärmedicinska läkemedel som släppts ut på marknaden i enlighet med direktiv 2001/82/EG eller förordning (EG) nr 726/2004 får fortsätta att tillhandahållas till och med den 29 januari 2027, även om de inte uppfyller kraven i denna förordning.
3. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel ska de skyddsperioder som avses i artikel 39 inte tillämpas på veterinärmedicinska referensläkemedel för vilka ett godkännande beviljats före den 28 januari 2022, och i stället ska motsvarande bestämmelser i de upphävda akter som avses i punkt 1 i den här artikeln fortsätta att gälla i detta avseende.

*Artikel 153***Övergångsbestämmelser för delegerade akter och genomförandakter**

1. De delegerade akter som avses i artikel 118.2 och de genomförandakter som avses i artiklarna 37.5, 57.4, 77.6, 95.8, 99.6 och 104.7 ska antas före den 28 januari 2022. Sådana delegerade akter ska tillämpas från och med den 28 januari 2022.

▼B

2. Utan att det påverkar tillämpningsdatum för denna förordning ska kommissionen anta de delegerade akter som avses i artikel 37.4 senast den 27 september 2021. Sådana delegerade akter ska tillämpas från och med den 28 januari 2022

3. Utan att det påverkar tillämpningsdatum för denna förordning ska kommissionen anta de delegerade akter som avses i artiklarna 57.3 och 146.2 och de genomförandeakter som avses i artiklarna 55.3 och 60.1 senast den 27 januari 2021. Sådana delegerade akter och genomförandeakter ska tillämpas från och med den 28 januari 2022.

4. Utan att det påverkar tillämpningsdatum för denna förordning ska kommissionen anta de delegerade akter som avses i artikel 109.1 och de genomförandeakter som avses i artiklarna 17.2, 17.3, 93.2, 109.2 och 115.5 senast den 29 januari 2025. Sådana delegerade akter och genomförandeakter ska börja gälla tidigast från och med den 28 januari 2022.

5. Utan att det påverkar tillämpningsdatum för denna förordning ska kommissionen ges befogenhet att anta de delegerade akter och genomförandeakter som föreskrivs i denna förordning från och med den 27 januari 2019. Sådana delegerade akter och genomförandeakter ska, om inget annat föreskrivs i denna förordning, tillämpas från och med den 28 januari 2022.

Kommissionen ska vid antagandet av de delegerade akter och genomförandeakter som avses i denna artikel se till att det finns tillräckligt med tid mellan antagandet och tidpunkten när de börjar tillämpas.

*Artikel 154***Upprättande av databasen för farmakovigilans och databasen över tillverkning och partihandel**

Utan att det påverkar tillämpningsdatumet för denna förordning ska läkemedelsmyndigheten i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen, i enlighet med artiklarna 74 respektive 91, se till att databasen för farmakovigilans och databasen över tillverkning och partihandel upprättas senast den 28 januari 2022.

*Artikel 155***De behöriga myndigheternas första inlämning av uppgifter till produkt databasen**

Senast den 28 januari 2022 ska de behöriga myndigheterna på elektronisk väg lämna information till läkemedelsmyndigheten om alla veterinärmedicinska läkemedel som är godkända i den egna medlemsstaten vid den tidpunkten, och de ska använda det format som avses i artikel 55.3 a.

*Artikel 156***Översyn av bestämmelserna om miljöriskbedömning**

Senast den 28 januari 2022 ska kommissionen för Europaparlamentet och rådet lägga fram en rapport om en genomförbarhetsstudie om ett substansbaserat system för granskning (nedan kallade *monografier*) och andra potentiella alternativ för miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel, om så är lämpligt åtföljd av ett lagstiftningsförslag.



Artikel 157

Kommissionens rapport om traditionella växtbaserade läkemedel som används för behandling av djur

Kommissionen ska senast den 29 januari 2027 lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet om traditionella växtbaserade läkemedel som används vid behandling av djur inom unionen. Om så är lämpligt ska kommissionen lägga fram ett lagstiftningsförslag för att införa ett förenklat system för registrering av traditionella växtbaserade läkemedel som används för behandling av djur.

Medlemsstaterna ska lämna information till kommissionen om sådana traditionella växtbaserade läkemedel inom sina territorier.

Artikel 158

Översyn av åtgärder avseende hästdjur

Senast den 29 januari 2025 ska kommissionen lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet om sin bedömning av situationen när det gäller läkemedelsbehandling av hästdjur och deras uteslutning ur livsmedelskedjan, inbegripet situationen avseende import av hästdjur från tredjeländer, vilken ska åtföljas av lämpliga åtgärder från kommissionens sida med hänsyn till framför allt folkhälsan, djurens välbefinnande, risken för bedrägerier och lika villkor som tredjeländer.

Artikel 159

Övergångsbestämmelser avseende vissa intyg om god tillverkningssed

Utan att det påverkar tillämpningsdatumet för denna förordning ska kraven på intyg om god tillverkningssed för inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som framställts av patogener och antigener som erhållits från ett eller flera djur i en epidemiologisk enhet, och som används för behandling av detta eller dessa djur i samma epidemiologiska enhet eller för behandling av ett eller flera djur i en enhet med ett bekräftat epidemiologiskt samband, börja tillämpas först från och med tillämpningsdatum för de genomförandeakter om fastställande av särskilda åtgärder avseende god tillverkningssed för sådana veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 93.2.

Artikel 160

Ikraftträdande och tillämpning

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med den 28 januari 2022.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

*BILAGA I***UPPGIFTER SOM AVSES I ARTIKEL 8.1 A**

1. Rättslig grund för ansökan om godkännande för försäljning
2. Sökande
 - 2.1 Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för sökanden
 - 2.2 Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för tillverkaren eller importören av det färdiga veterinärmedicinska läkemedlet och namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för tillverkaren av den eller de aktiva substanserna
 - 2.3 Namn och adress för de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkning, import, kontroll och satsfrisläppande
3. Identifiering av det veterinärmedicinska läkemedlet
 - 3.1 Namn på det veterinärmedicinska läkemedlet och ATC-veterinärkod (ATC-veterinärkod)
 - 3.2 Aktiva substanser och, i tillämpliga fall, spädningsvätskor
 - 3.3 Styrka eller, om det gäller ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel, biologisk aktivitet, styrka eller titer
 - 3.4 Läkemedelsform
 - 3.5 Administreringsväg
 - 3.6 Djurslag som läkemedlet är avsett för
4. Tillverknings- och säkerhetsinformation
 - 4.1 Bevis på tillverkningstillstånd eller intyg om god tillverkningssed
 - 4.2 Referensnummer för master file för systemet för farmakovigilans
5. Information om ett veterinärmedicinskt läkemedel
 - 5.1 Förslag till produktresumé i enlighet med artikel 35
 - 5.2 Beskrivning av det veterinärmedicinska läkemedlets utformning, inklusive förpackning och märkning
 - 5.3 Förslag till den information som i enlighet med artiklarna 10–16 ska lämnas på läkemedelsbehållaren, på den yttre förpackningen och i bipacksedeln
6. Övrig information
 - 6.1 Förteckning över de länder där godkännande för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet har beviljats eller upphävts
 - 6.2 Kopior av alla produktresuméer enligt villkoren för de godkännanden för försäljning som medlemsstaterna beviljat
 - 6.3 Förteckning över de länder där en ansökan har lämnats in eller avslagits
 - 6.4 Förteckning över de medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet ska släppas ut på marknaden
 - 6.5 Expertrapporter om det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt

▼ **M1***BILAGA II***KRAV SOM AVSES I ARTIKEL 8.1 b****Innehållsförteckning****AVSNITT I ALLMÄNNA PRINCIPER OCH KRAV****I.1 Allmänna principer****I.2. Krav avseende dokumentationens sammansättning****I.2.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen****I.2.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)****I.2.3 Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)****I.2.4 Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)****I.2.5 Detaljerade krav för olika typer av veterinärmedicinska läkemedel eller dokumentation avseende godkännande för försäljning****AVSNITT II KRAV FÖR ANDRA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL ÄN BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL****II.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen****II.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)****II.2A Produktbeskrivning****II.2A1 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning****II.2A2 Produktutveckling****II.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden****II.2C Produktion och kontroll av utgångsmaterialet****II.2C1 Aktiva substanser****II.2C1.1 Aktiva substanser som är förtecknade i farmakopéer****II.2C1.2 Aktiva substanser som inte är förtecknade i någon farmakopé****II.2C1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten****II.2C2 Hjälpmännen****II.2C3 Förpackning (behållare och förslutningar)****II.2C3.1 Aktiv substans****II.2C3.2 Slutprodukt****II.2C4 Substanser av biologiskt ursprung****II.2D Kontrolltester som utförs på isolerade intermediat under tillverkningsprocessen****II.2E Kontrolltester av slutprodukten****II.2E1 Allmänna egenskaper hos slutprodukten****II.2E2 Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser****II.2E3 Identifiering och haltbestämning av hjälpmännen****II.2E4 Mikrobiologiska kontroller****II.2E5 Satsernas enhetlighet****II.2E6 Övriga kontroller**

▼ M1**II.2F Hållbarhetstest****II.2F1 Aktiva substanser****II.2F2 Slutprodukt****II.2G Övriga upplysningar****II.3 Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)****II.3A Säkerhetstester****II.3A1 Detaljerad identifiering av läkemedlet och dess aktiva substanser****II.3A2 Farmakologi****II.3A2.1 Farmakodynamik****II.3A2.2 Farmakokinetik****II.3A3 Toxikologi****II.3A4 Övriga krav****II.3A4.1 Särskilda studier****II.3A4.2 Observationer på människa****II.3A4.3 Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för människor****II.3A5 Användarsäkerhet****II.3A6 Miljöriskbedömning****II.3B Tester av resthalter****II.3B1 Identifiering av läkemedlet****II.3B2 Reduktion av resthalter (metabolism och resthaltskinetik)****II.3B3 Analysmetod för resthalter****II.4 Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)****II.4A Prekliniska studier****II.4A1 Farmakologi****II.4A.1.1 Farmakodynamik****II.4A.1.2 Farmakokinetik****II.4A2 Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för djur****II.4A3 Dosbestämning och bekräftelse****II.4A4 Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för****II.4B Kliniska prövningar****II.4B1 Allmänna principer****II.4B2 Dokumentation****II.4AB2.1 Resultat av prekliniska studier****II.4AB2.2 Resultat av kliniska prövningar**

▼ **M1**

AVSNITT III KRAV FÖR BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

AVSNITT IIIa KRAV FÖR ANDRA BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL ÄN IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

IIIa.1 **Del 1: Sammanfattning av dokumentationen**

IIIa.2 **Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)**

IIIa.2A **Produktbeskrivning**

IIIa.2A1 **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

IIIa.2A2 **Produktutveckling**

IIIa.2A3 **Karaktärisering**

IIIa.2A3.1 **Klarläggande av struktur och andra egenskaper**

IIIa.2A3.2 **Föreningar**

IIIa.2B **Beskrivning av tillverkningsmetoden**

IIIa.2C **Produktion och kontroll av utgångsmaterialet**

IIIa.2C1 **Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer**

IIIa.2C2 **Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé**

IIIa.2C2.1 **Utgångsmaterial av biologiskt ursprung**

IIIa.2C2.2 **Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung**

IIIa.2D **Kontrolltester under tillverkningsprocessen**

IIIa.2E **Kontrolltester av slutprodukten**

IIIa.2E1 **Specifikation av slutprodukten**

IIIa.2E2 **Metodbeskrivningar och validering av frisläppningstester**

IIIa.2E3 **Referensstandarder och referensmaterial**

IIIa.2F **Satsernas enhetlighet**

IIIa.2F1 **Aktiv substans**

IIIa.2F2 **Slutprodukt**

IIIa.2G **Hållbarhetstester**

IIIa.2H **Övriga upplysningar**

IIIa.3 **Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)**

IIIa.3A **Säkerhetstester**

IIIa.3A1 **Detaljerad identifiering av läkemedlet och dess aktiva substanser**

IIIa.3A2 **Farmakologi**

IIIa.3A2.1 **Farmakodynamik**

IIIa.3A2.2 **Farmakokinetik**

IIIa.3A3 **Toxikologi**

IIIa.3A3.1 **Toxicitet vid engångsdos**

IIIa.3A3.2 **Toxicitet vid upprepad dosering**

▼ M1

- IIIa.3A3.3 Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för
- IIIa.3A3.4 Reproduktionstoxicitet inklusive utvecklingstoxicitet
- IIIa.3A3.5 Genotoxicitet
- IIIa.3A3.6 Carcinogenicitet
- IIIa.3A3.7 Undantag
- IIIa.3A4 Övriga krav
 - IIIa.3A4.1 Särskilda studier
 - IIIa.3A4.2 Observationer på människa
 - IIIa.3A4.3 Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för människor
- IIIa.3A5 Användarsäkerhet
- IIIa.3A6 Miljöriskbedömning
 - IIIa.3A6.1 Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer
 - IIIa.3A6.2 Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer
- IIIa.3B Tester av resthalter
 - IIIa.3B1 Identifiering av läkemedlet
 - IIIa.3B2 Reduktion av resthalter
 - IIIa.3B3 Analysmetod för resthalter
- IIIa.4 Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)
 - IIIa.4A Prekliniska studier
 - IIIa.4A1 Farmakologi
 - IIIa.4A1.1 Farmakodynamik
 - IIIa.4A1.2 Farmakokinetik
 - IIIa.4A2 Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för djur
 - IIIa.4A3 Dosbestämning och bekräftelse
 - IIIa.4A4 Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för
 - IIIa.4B Kliniska prövningar
 - IIIa.4B1 Allmänna principer
 - IIIa.4B2 Dokumentation
 - IIIa.4B2.1 Resultat av prekliniska studier
 - IIIa.4B2.2 Resultat av kliniska prövningar

▼ M1**AVSNITT IIIb KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL****IIIb.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen****IIIb.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk och mikrobiologisk information)****IIIb.2A Produktbeskrivning****IIIb.2A1 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning****IIIb.2A2 Produktutveckling****IIIb.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden****IIIb.2C Produktion och kontroll av utgångsmaterialet****IIIb.2C1 Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer****IIIb.2C2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé****IIIb.2C2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung****IIIb.2C2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung****IIIb.2D Kontrolltester under tillverkningsprocessen****IIIb.2E Kontrolltester av slutprodukten****IIIb.2F Satsernas enhetlighet****IIIb.2G Hållbarhetstester****IIIb.2H Övriga upplysningar****IIIb.3 Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)****IIIb.3A Allmänna krav****IIIb.3B Prekliniska studier****IIIb.3C Kliniska prövningar****IIIb.3D Miljöriskbedömning****IIIb.3E Erforderlig bedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer****IIIb.3F Tester av resthalter som ska ingå i de prekliniska studierna****IIIb.4 Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)****IIIb.4A Allmänna krav****IIIb.4B Prekliniska studier****IIIb.4C Kliniska prövningar****AVSNITT IV KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL****IV.1 Ansökningar som gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel****IV.2 Ansökningar som gäller veterinärmedicinska hybridläkemedel****IV.3 Ansökningar som gäller veterinärmedicinska kombinationsläkemedel****IV.4 Ansökningar som bygger på informerat samtycke****IV.5 Ansökningar som bygger på bibliografiska data****IV.6 Ansökningar som gäller en begränsad marknad****IV.7 Ansökningar i undantagsfall**

▼ M1**AVSNITT V KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDI-
CINSKA LÄKEMEDEL**

- V.1 Veterinärmedicinska läkemedel för nya terapier**
 - V.1.1 Allmänna krav**
 - V.1.2 Kvalitetskrav**
 - V.1.3 Säkerhetskrav**
 - V.1.4 Krav på effekt**
 - V.1.5 Särskilda uppgiftskrav för särskilda typer av läkemedel för ny terapi**
 - V.1.5.1 Principer**
 - V.1.5.2 Veterinärmedicinska läkemedel för genterapi**
 - V.1.5.3 Veterinärmedicinska läkemedel för regenerativ medicin, vävnadsteknik och cellterapi**
 - V.1.5.4 Veterinärmedicinskt läkemedel som är särskilt utformat för fagterapi**
 - V.1.5.5 Veterinärmedicinskt läkemedel som framställts genom nanoteknik**
 - V.1.5.6 Produkter för RNA-antisenseterapi och RNA-interferensterapi**
- V.2 Vaccine Antigen Master File**
- V.3 Dokumentation för flera stammar (multi-strain dossier)**
- V.4 Plattformsteknik för vacciner**
- V.5 Godkända homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel**

▼ **M1**

AVSNITT I

ALLMÄNNA PRINCIPER OCH KRAV**I.1 Allmänna principer**

- I.1.1 Den dokumentation som åtföljer en ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 8 och 18–25 ska redovisas enligt kraven i denna bilaga och ska beakta de vägledande dokument som kommissionen offentliggjort och de krav avseende elektroniskt format som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.
- I.1.2 Vid sammanställningen av dokumentationen för ansökan om godkännande för försäljning ska den sökande också beakta den mest aktuella veterinärmedicinska kunskapen och de vetenskapliga riktlinjer om veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.
- I.1.3 För veterinärmedicinska läkemedel gäller alla relevanta monografier i Europeiska farmakopén, inklusive allmänna monografier och de allmänna kapitlen, för berörda delar av dokumentationen.
- I.1.4 Tillverkningsprocesserna för den eller de aktiva substanserna och slutprodukten ska följa god tillverkningssed.
- I.1.5 All information som är av betydelse för utvärderingen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga, såväl gynnsam som ogynnsam för läkemedlet, ska ingå i ansökan. I synnerhet ska alla relevanta detaljer i samband med ofullständiga eller inte slutförda studier eller provningar rörande det veterinärmedicinska läkemedlet anges.

▼ **M2**

- I.1.6 Farmakologiska, toxikologiska och resthaltsrelaterade studier samt prekliniska säkerhetsstudier ska utföras i enlighet med bestämmelserna om god laboratoriesed (GLP) i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG ⁽¹⁾ och 2004/9/EG ⁽²⁾.

▼ **M1**

- I.1.7 Alla djurförsök ska genomföras med beaktande av principerna i direktiv 2010/63/EU, oavsett var försöken genomförs.
- I.1.8 Miljöriskbedömningen med avseende på utsläpp av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i direktiv 2001/18/EG ska ingå i dokumentationen som ett separat dokument. Informationen ska redovisas i enlighet med bestämmelserna i direktiv 2001/18/EG, med beaktande av vägledning som kommissionen offentliggjort.
- I.1.9 Den sökande ska i del 1 av dokumentationen för en ansökan om godkännande för försäljning bekräfta att alla inlämnade uppgifter som rör det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt, inklusive offentligt tillgängliga uppgifter, inte omfattas av skydd av teknisk dokumentation.

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG av den 11 februari 2004 om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen (EUT L 50, 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG av den 11 februari 2004 om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP) (EUT L 50, 20.2.2004, s. 28).

▼ **M1****I.2 Krav avseende dokumentationens sammansättning**

Dokumentationen för en ansökan om godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska bestå av följande delar:

I.2.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen

Del 1 ska innehålla administrativa uppgifter enligt bilaga I enligt följande:

- a) Del 1A: punkterna 1–4 och 6.1–6.4.
- b) Del 1B: Punkt 5.
- c) Del 1C: punkt 6.5.

När det gäller del 1B punkt 5.1, jämförd med artikel 35.1 1, ska en ansökan med förslag till klassificering av ett veterinärmedicinskt läkemedel som "receptfritt" innehålla en granskning av läkemedlets egenskaper för att motivera att en sådan klassificering är lämplig med hänsyn till säkerheten för de djur som läkemedlet är avsett för respektive inte avsett för, folkhälsan och miljösäkerheten, i enlighet med kriterierna i artikel 34.3 a–g.

Varje expertrapport ska utarbetas på grundval av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan. Den ska innehålla en utvärdering av de olika tester och prövningar som utgör dokumentationen för godkännande för försäljning, och ska behandla alla aspekter som är relevanta för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Den ska innehålla detaljerade resultat från de tester och prövningar som lämnas in, med fullständiga litteraturhänvisningar. Kopior av den litteratur det hänvisas till ska tillhandahållas.

Expertrapporterna ska undertecknas och dateras av dessa rapporters författare, och information om författarens utbildning, vidareutbildning och erfarenhet ska bifogas. Författarens yrkesmässiga förhållande till sökanden ska anges.

Expertrapporterna och tilläggen ska innehålla exakta och tydliga korshänvisningar till informationen i den tekniska dokumentationen.

Om del 2 redovisas med hjälp av formatet för gemensamt tekniskt dokumentet (CTD-format) ska den övergripande kvalitetssammanfattningen (QOS) användas för expertrapporten om kvalitet.

För delarna 3 och 4 ska expertrapporten också innehålla en sammanfattning i tabellform av all teknisk dokumentation och alla relevanta uppgifter som lämnas in.

I.2.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)

- 1) Uppgifter om den farmaceutiska kvaliteten (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk) ska för den eller de aktiva substanserna och för det färdiga veterinärmedicinska läkemedlet innehålla information om tillverkningsmetod, karakterisering och egenskaper, kvalitetsstyrning och kvalitetskrav, hållbarhet samt en beskrivning av det veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning, utveckling och utformning.

▼ **M1**

- 2) Alla monografier, inklusive särskilda monografier, allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, är tillämpliga. För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla monografier, inklusive särskilda monografier, allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, tillämpliga om inte annat motiveras. Om det inte finns någon monografi i Europeiska farmakopén får monografin i en medlemsstats farmakopé användas. Om en substans varken finns beskriven i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats farmakopé, får överensstämmelse med monografin i ett tredjelands farmakopé godtas om dess lämplighet kan styrkas. I sådana fall ska sökanden lämna in en kopia av monografin och när så är lämpligt en översättning av den. Det ska styrkas att monografin ger tillräckliga garantier för en tillfredsställande kontroll av den aktiva substansens kvalitet.
- 3) Om andra tester än de som nämns i farmakopén används, ska användningen av sådana tester motiveras genom belägg för att materialen, om de testas i enlighet med farmakopén, skulle uppfylla kvalitetskraven i den relevanta farmakopémonografin.
- 4) Alla testförfaranden för analys och kvalitetskontroll ska ta i beaktande fastställda vägledningar och krav. Resultaten av valideringsstudier ska tillhandahållas. Samtliga testförfaranden ska beskrivas tillräckligt ingående för att de ska kunna upprepas i kontrolltester som utförs på begäran av den behöriga myndigheten, och för att kunna bedömas ordentligt av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning som kan komma att användas ska beskrivas i tillräcklig detalj och vid behov åtföljas av en figur. Sammansättningen av laboratoriereagenserna ska vid behov kompletteras med framställningsmetoden. Vid testförfaranden som ingår i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats farmakopé får denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den berörda farmakopén.
- 5) Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.
- 6) Uppgifter om den farmaceutiska kvaliteten (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk) för den aktiva substansen och/eller slutprodukten får ingå i dokumentationen i CTD-format.
- 7) För biologiska veterinärmedicinska läkemedel, inklusive immunologiska medel, ska information om lösningsmedel som behövs för att framställa slutprodukten (beredningen) ingå i dokumentationen. Ett biologiskt veterinärmedicinskt läkemedel betraktas som en produkt även om mer än ett lösningsmedel krävs så att olika beredningar av slutprodukten kan framställas, som kan ha olika administreringsvägar och administreringsätt. Lösningsmedel som levereras med biologiska veterinärmedicinska läkemedel får förpackas tillsammans med den aktiva substansens behållare eller separat.
- 8) I enlighet med direktiv 2010/63/EU och den europeiska konventionen om skydd av ryggradsdjur som används för försöksändamål och andra vetenskapliga ändamål ska tester utföras på ett sådant sätt att så få djur som möjligt används och minsta möjliga smärta, lidande, ångest eller bestående men orsakas. Om det finns tillgängligt ska ett alternativt *in vitro*-test användas om detta leder till att användningen av djur ersätts eller minskas, eller minskat lidande.

▼ M1**I.2.3 Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)**

- 1) Dokumentationen om säkerhetsstudier ska innehålla följande delar:
 - a) En sammanfattning av de tester som utförts i överensstämmelse med denna del, med detaljerade hänvisningar till offentliggjord litteratur som innehåller en objektiv diskussion om alla erhållna resultat. Om något av de förtecknade testerna eller prövningarna har utelämnats och en alternativ typ av studie innefattats ska detta anges och diskuteras.

▼ M2

- b) Ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed vid prekliniska säkerhetsstudier, i tillämpliga fall, tillsammans med en diskussion om vad en icke-GLP-studie kan bidra med till den övergripande riskbedömningen och motivering av status som icke-GLP.

▼ M1

- 2) Dokumentationen ska innehålla följande delar:
 - a) En förteckning över alla studier och prövningar som ingår i dokumentationen.
 - b) Skälen till att en typ av studie eller prövning har utelämnats.
 - c) En förklaring till varför en alternativ typ av studie eller prövning har medtagits.
 - d) En diskussion om vad en icke-GLP-studie eller -prövning kan bidra med till den övergripande riskbedömningen och motivering av status som icke-GLP.

I.2.4 Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)

- 1) Dokumentationen om effekt ska omfatta all preklinisk och klinisk dokumentation, såväl gynnsam som ogynnsam för de veterinärmedicinska läkemedlen, i syfte att möjliggöra en objektiv övergripande bedömning av nytta/risikförhållandet för läkemedlet.
- 2) Dokumentationen om effektstudier ska innehålla följande delar:
 - a) En sammanfattning av de tester som utförts i överensstämmelse med denna del, med detaljerade hänvisningar till offentliggjord litteratur som innehåller en objektiv diskussion om alla erhållna resultat. Om något av de förtecknade testerna eller prövningarna har utelämnats och en alternativ typ av studie innefattats ska detta anges och diskuteras.

▼ M2

- b) Ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed vid prekliniska säkerhetsstudier, i tillämpliga fall, tillsammans med en diskussion om vad en icke-GLP-studie kan bidra med till den övergripande riskbedömningen och motivering av status som icke-GLP.

▼ M1

- 3) Dokumentationen ska innehålla följande delar:
 - a) En förteckning över alla studier som ingår i dokumentationen.
 - b) Skälen till att en typ av studie har utelämnats.
 - c) En förklaring till varför en alternativ typ av studie har medtagits.

▼ M1

- 4) Syftet med de prövningar som beskrivs i denna del är att styrka det veterinärmedicinska läkemedlets effekt. Allt som sökanden hävdar i fråga om läkemedlets egenskaper, effekt och användningsområde ska kunna styrkas fullt ut av resultaten av särskilda prövningar som ingår i ansökan om godkännande för försäljning.
- 5) Alla effektprovningar 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 provningsprotokoll utarbetas och under hela den tid prövningen pågår.
- 6) Kliniska prövningar (fältstudier) ska genomföras i enlighet med principerna för god klinisk sed, om inte annat motiveras.
- 7) Ingen fältstudie får påbörjas utan att ett informerat samtycke från ägaren till de djur som ska användas vid prövningen har erhållits och dokumenterats. I synnerhet ska djurägaren skriftligen informeras om vilka följder djurens deltagande i prövningen får för bortskaffningen av de behandlade djuren eller för användandet av behandlade djur för livsmedelsproduktion.

I.2.5 *Detaljerade krav för olika typer av veterinärmedicinska läkemedel eller dokumentation avseende godkännande för försäljning*

- 1) Detaljerade krav för olika typer av veterinärmedicinska läkemedel eller särskilda typer av dokumentation avseende godkännande för försäljning anges i följande avsnitt i denna bilaga:
 - a) I avsnitt II beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än biologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - b) I avsnitt III beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller biologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - i) I avsnitt IIIa beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller andra biologiska veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - ii) I avsnitt IIIb beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - c) I avsnitt IV beskrivs dokumentationskraven för särskilda typer av dokumentation avseende godkännande för försäljning.
 - d) I avsnitt V beskrivs dokumentationskraven för specifika typer av veterinärmedicinska läkemedel.

AVSNITT II

KRAV FÖR ANDRA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL ÄN BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Följande detaljerade krav ska gälla för andra veterinärmedicinska läkemedel än biologiska veterinärmedicinska läkemedel, om inte annat anges i avsnitt IV.

II.1 *Del 1: Sammanfattning av dokumentationen*

Se avsnitt I.

II.2 *Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)*

▼ **M1****II.2A Produktbeskrivning****II.2A1 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

- 1) Med kvalitativ sammansättning av läkemedlets samtliga beståndsdelar ska avses beteckningen på eller beskrivning av
 - a) den eller de aktiva substanserna,
 - b) hjälpämnen, hjälpämnenas beståndsdelar, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen,
 - c) andra beståndsdelar, avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till djur, som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlets hölje, t.ex. kapslar, gelatinkapslar och intraruminalinlägg,
 - d) alla relevanta uppgifter om läkemedelsbehållaren och eventuellt yttre förpackning, och, i tillämpliga fall, dess förslutning samt detaljer om de tillhör som krävs vid användningen eller administreringen av det veterinärmedicinska läkemedlet och som tillhandahålls tillsammans med läkemedlet.
- 2) Med den gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i veterinärmedicinska läkemedel avses, utan hinder av andra bestämmelser i artikel 8, följande:
 - a) För substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats nationella farmakopé, den benämning som används i huvudtiteln i monografen i fråga tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé.
 - b) för andra substanser: 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;
 - c) Beståndsdelar som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig beteckning ska beskrivas genom en redogörelse för utgångsmaterialet och framställningssättet, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer.
 - d) För färgämnen, deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG.
- 3) Vad gäller den kvantitativa sammansättningen av alla aktiva substanser och hjälpämnen i ett veterinärmedicinskt läkemedel är det nödvändigt att, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans och hjälpämne ange massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenheter eller per mass- eller volymenhet.
- 4) Enheter för biologisk aktivitet ska användas för substanser som inte kan definieras kemiskt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats ska denna 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 genom att enheterna i Europeiska farmakopén används där så är tillämpligt.

▼ **M1**

- 5) Den kvantitativa sammansättningen ska kompletteras med följande:
- a) 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 läkemedlet, i förekommande fall efter färdigställande.
 - b) 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.
 - c) I fråga om läkemedelsformer som är avsedda att ges i uppmätta mängder: med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans per uppmätt mängd.
- 6) Aktiva substanser som förekommer i form av föreningar eller derivat ska beskrivas kvantitativt genom den totala massan och, om det är nödvändigt eller relevant, genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylen.
- 7) För veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken en ansökan om godkännande för försäljning görs för första gången i unionen, ska det kvantitativa angivandet av en aktiv substans, som 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.

II.2A2 Produktutveckling

- 1) En förklaring ska lämnas om valet av sammansättning, beståndsdelar, förpackning, hjälpämnenas avsedda funktion i slutprodukten och tillverkningsmetoden, inklusive en motivering av valet av metod och detaljerade uppgifter om steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska metoder som används för slutprodukten. Förklaringen ska stödjas av vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Eventuell översättning ska anges och motiveras. Det ska bevisas att de mikrobiologiska egenskaperna (mikrobiologisk renhet och antimikrobiell aktivitet) och bruksanvisningarna är lämpliga för den avsedda användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som anges i dokumentationen för ansökan om godkännande för försäljning.
- 2) En studie av interaktionen mellan slutprodukten och läkemedelsbehållaren ska lämnas in om en risk för en sådan interaktion anses möjlig, särskilt i fråga om injektionsberedningar.
- 3) De föreslagna förpackningsstorlekarna ska motiveras i förhållande till föreslagen administreringsväg, dosering och djurslag som läkemedlet är avsett för, särskilt när det gäller antimikrobiella (aktiva) substanser.
- 4) Om ett doseringstillbehör tillhandahålls tillsammans med slutprodukten ska dosens eller dosernas noggrannhet styrkas.
- 5) Om det rekommenderas att ett åtföljande test används tillsammans med slutprodukten (dvs. ett diagnostiskt test) ska relevant information om testet tillhandahållas.
- 6) För veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att blandas i foder ska information lämnas om inblandningsgrad, inblandningsanvisningar, homogenitet i foder och kompatibilitet/lämpligt foder.

▼ **M1****II.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden**

- 1) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som åtföljer ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 8 ska utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.
- 2) Den ska därför omfatta minst följande:
 - a) Den faktiska formeln för tillverkning för den eller de föreslagna kommersiella satsstorlekarna, med kvantitativa uppgifter om alla använda substanser. Alla substanser som kan försvinna under tillverkningen ska anges. Eventuell översättning ska anges.
 - b) En berättande beskrivning av de olika stegen i tillverkningen med information om driftsförhållanden i processen, åtföljt av ett processflödesschema.
 - c) Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som vidtagits för att säkerställa att slutprodukten är homogen. Information om hur en sats definieras ska tillhandahållas (t.ex. uttryckt i form av en tidsperiod eller en produktmängd; får uttryckas som intervall).
 - d) En förteckning över kontroller under processen, inklusive det tillverkningsstadium där de utförs och acceptanskriterier.
 - e) Valideringsstudier av tillverkningsprocessen och i tillämpliga fall ett processvalideringsschema för satser av produktionsstorlek.
 - f) För sterila produkter, vid användning av steriliseringsmetoder som inte anges i någon farmakopé, en detaljerad beskrivning av steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

II.2C Produktion och kontroll av utgångsmaterialet

- 1) I denna punkt avses med utgångsmaterial aktiva substanser, hjälpämnen och förpackningar (läkemedelsbehållare med sin förslutning och, i förekommande fall, yttre förpackning och eventuella doseringstillbehör som tillhandahålls tillsammans med det veterinärmedicinska läkemedlet).
- 2) Dokumentationen ska innehålla specifikationer och information om de tester som ska utföras för kvalitetskontrollen av alla satser av utgångsmaterial.
- 3) Rutintester av utgångsmaterial ska utföras på samma sätt som anges i dokumentationen.
- 4) Om Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård (EDQM) har utfärdat ett certifikat om lämplighet för ett utgångsmaterial, en aktiv substans eller ett hjälpämne, utgör detta certifikat hänvisningen till relevant monografi i Europeiska farmakopén.
- 5) Om det hänvisas till ett certifikat om lämplighet ska tillverkaren lämna en skriftlig försäkran till sökanden om att tillverkningsprocessen inte har ändrats sedan certifikatet om lämplighet beviljades av EDQM. Om fältet ”tillträde” (*box of access*) i certifikatet är ifyllt och undertecknat, ska detta krav anses vara uppfyllt utan att det behövs någon ytterligare försäkran.

▼ **M1**

- 6) Analyscertifikat ska lämnas för utgångsmaterialen för att styrka överensstämmelse med den angivna specifikationen.

II.2C1 Aktiva substanser

- 1) De uppgifter som krävs ska lämnas in på ett av de tre sätt som anges i punkterna 2–4.

- 2) Följande uppgifter ska lämnas in:

- a) Information om den aktiva substansens identitet och struktur och en förteckning över dess fysikalisk-kemiska och andra relevanta egenskaper, särskilt fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka den aktiva substansens säkerhet och effekt. Om av betydelse ska beläggen för molekylstruktur innehålla den schematiska aminosyrasekvensen och relativ molekylmassa.
- b) Information om tillverkningsprocessen, vilket ska inkludera en beskrivning av hur den aktiva substansen tillverkas och utgöra ett åtagande från sökandens sida när det gäller tillverkningen av den aktiva substansen. Alla material som behövs för att tillverka den eller de aktiva substanserna ska förtecknas med angivelse av var i processen varje material används. Information om kontrollen av materialen och deras kvalitet ska tillhandahållas. Information som styrker att materialen uppfyller de standarder som är lämpliga för deras avsedda användning ska tillhandahållas.
- c) Information om kvalitetskontroll som ska omfatta tester (inkl. acceptanskriterier) som utförs vid varje kritiskt steg, information om intermediatens kvalitet och kontrollen av dem samt processvalideringsstudier och/eller utvärderingsstudier beroende på vad som är tillämpligt. I tillämpliga fall ska informationen också innehålla valideringsuppgifter för de analysmetoder som tillämpas på den aktiva substansen.
- d) Information om föroreningar som ska ange förutsebara föroreningar samt de konstaterade föroreningarnas nivåer och beskaffenhet. Den ska också innehålla information om dessa föroreningars säkerhet, i förekommande fall.

- 3) Master file för aktiv substans

För en icke-biologisk aktiv substans får sökanden se till att tillverkaren av den aktiva substansen lämnar den information som anges i punkt 2 direkt till de behöriga myndigheterna i form av en master file för aktiv substans. I detta fall ska tillverkaren av den aktiva substansen förse sökanden med alla uppgifter (sökandens del av en master file för aktiv substans) som kan vara nödvändiga för att sökanden ska kunna ansvara för det veterinärmedicinska läkemedlet. En kopia av de uppgifter som tillverkaren av den aktiva substansen lämnar till sökanden ska ingå i dokumentationen för läkemedlet. Tillverkaren av den aktiva substansen ska skriftligen bekräfta för sökanden sitt åtagande att säkerställa satsernas enhetlighet och att inte förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden.

- 4) Certifikat om lämplighet utfärdat av EDQM

Ett certifikat om lämplighet och eventuella ytterligare uppgifter som är relevanta för beredningsformen och som inte omfattas av certifikatet om lämplighet ska tillhandahållas.

▼ **M1****II.2C1.1 Aktiva substanser som är förtecknade i farmakopéer**

- 1) Aktiva substanser som uppfyller kraven i Europeiska farmakopén eller, om det inte finns någon monografi i Europeiska farmakopén, i en medlemsstats farmakopé ska anses i tillräcklig grad överensstämma med artikel 8. I sådana fall ska beskrivningen av analysmetoderna och analysförfarandena i varje tillämpligt avsnitt ersättas med en lämplig hänvisning till farmakopén i fråga.
- 2) I de fall en specifikation i en monografi i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats nationella farmakopé inte är tillräcklig för att säkerställa substansens kvalitet, får de behöriga myndigheterna begära lämpligare specifikationer från sökanden, t.ex. acceptanskriterier för specifika föroreningar med validerade testförfaranden.
- 3) De behöriga myndigheterna ska informera de myndigheter som ansvarar för farmakopén i fråga. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska förse myndigheterna för den farmakopén med detaljer om de uppgifter som uppgetts vara otillräckliga och de ytterligare specifikationer som tillämpats.

II.2C1.2 Aktiva substanser som inte är förtecknade i någon farmakopé

- 1) Aktiva substanser som inte är förtecknade i någon farmakopé ska beskrivas i form av en monografi med följande rubriker:
 - a) Namnet på beståndsdelen enligt kraven i del II.2A1 punkt 2 ska kompletteras med eventuella handelsmässiga eller vetenskapliga synonymer.
 - b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i Europeiska farmakopén, ska åtföljas av alla nödvändiga förklaringar och belägg, 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 får beskrivas i form av en fullständig redogörelse för hur substansen framställs och i form av tester som bör utföras rutinmässigt.
 - d) Tester av renhet 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, kan ha en negativ inverkan på läkemedlets hållbarhet eller förvansa analysresultaten.
 - e) Tester och acceptanskriterier för kontroll av parametrar som är relevanta för slutprodukten, t.ex. sterilitet, 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 aktivitet och en övergripande analysmetod kan accepteras.

▼ **M1**

- 2) Dessa uppgifter ska styrka att den föreslagna uppsättningen testförfaranden är tillräcklig för att kontrollera kvaliteten på den aktiva substansen från den angivna källan.

II.2C1.3 **Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten**

Följande uppgifter om de aktiva substanserna ska ingå som en del av den allmänna beskrivningen av de aktiva substanserna, om det veterinärmedicinska läkemedlets biotillgänglighet är beroende av dem:

- a) Kristallform och löslighet.
- b) Partikelstorlek.
- c) Hydratiseringsgrad.
- d) Fördelningskoefficient olja/vatten.
- e) pK- och pH-värden.

Leden a–c är inte tillämpliga på substanser som uteslutande används i lösningar.

II.2C2 **Hjälpämnen**

- 1) Hjälpämnen som uppfyller kraven i Europeiska farmakopén eller, om det inte finns någon monografi i Europeiska farmakopén, i en medlemsstats farmakopé ska anses i tillräcklig grad överensstämma med artikel 8. I sådana fall ska beskrivningen av analysmetoderna och analysförfarandena i varje tillämpligt avsnitt ersättas med en lämplig hänvisning till farmakopén i fråga. Vid behov ska kraven i monografin kompletteras med ytterligare tester för att kontrollera parametrar som partikelstorlek, sterilitet och/eller resthalter av lösningsmedel.
- 2) Om en farmakopémonografi saknas ska en specifikation föreslås och motiveras. Kraven på specifikationer för den aktiva substansen enligt del II.2C1.2.1 leden a–e ska följas. De föreslagna metoderna och valideringsuppgifter till stöd för dem ska redovisas.
- 3) En försäkran ska lämnas in som bekräftar att färgämnen som ska ingå i veterinärmedicinska läkemedel uppfyller kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG⁽³⁾, utom i de fall ansökan om godkännande för försäljning gäller vissa veterinärmedicinska läkemedel för utvärtes bruk, t.ex. medicinska halsband och öronbräckor.
- 4) En försäkran ska lämnas in som bekräftar att de färgämnen som använts uppfyller renhetskriterierna i kommissionens förordning (EU) nr 231/2012⁽⁴⁾.
- 5) För nya hjälpämnen, dvs. hjälpämnen som i unionen används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller med en ny administreringsväg, ska uppgifter om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar som stöder både kliniska och icke-kliniska säkerhetsuppgifter, tillhandahållas. För färgämnen ska försäkringarna om överensstämmelse enligt punkterna 3 och 4 anses vara tillräckliga.

⁽³⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG av den 23 april 2009 om färgämnen som får tillsättas läkemedel (EUT L 109, 30.4.2009, s. 10).

⁽⁴⁾ Kommissionens förordning (EU) nr 231/2012 av den 9 mars 2012 om fastställande av specifikationer för de livsmedelstillsatser som förtecknas i bilagorna II och III till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1831/2003 (EUT L 83, 22.3.2012, s. 1).

▼ M1**II.2C3 Förpackning (behållare och förslutningar)****II.2C3.1 Aktiv substans**

- 1) Information om den aktiva substansens behållare och dess förslutning, inklusive identiteten och specifikationer för varje läkemedelsbehållare, ska lämnas. Hur omfattande informationen ska vara beror på den aktiva substansens fysikaliska form (flytande eller fast).
- 2) Om ett certifikat om lämplighet för den aktiva substansen från den föreslagna källan lämnas in och specificerar en behållare och dess förslutning, får den detaljerade informationen om dessa för den aktiva substansen från den källan ersättas med en hänvisning till det giltiga certifikatet om lämplighet.
- 3) Om en master file för aktiv substans från den föreslagna källan lämnas in och specificerar en behållare och dess förslutning, får den detaljerade informationen om dessa för den aktiva substansen från den källan ersättas med en hänvisning till denna master file för aktiv substans.

II.2C3.2 Slutprodukt

- 1) Information om behållaren och dess förslutning och eventuella tillbehör till slutprodukten, inklusive identiteten och specifikationer för varje läkemedelsbehållare, ska ges. Hur omfattande informationen ska vara beror på det veterinärmedicinska läkemedlets administreringsväg och beredningsformens fysikaliska form (flytande eller fast).
- 2) Om det saknas en farmakopémonografi ska en specifikation föreslås och motiveras för förpackningsmaterialet.
- 3) För förpackningsmaterial som i unionen används för första gången och som kommer i kontakt med produkten ska uppgifter om deras sammansättning, tillverkning och säkerhet redovisas.

II.2C4 Substanser av biologiskt ursprung

- 1) Information om källa, bearbetning, egenskaper och kontroll för alla material av biologiskt ursprung (mänskligt, animalt, vegetabiliskt eller mikroorganiskt) som används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel ska tillhandahållas, inklusive säkerhetsuppgifter om virus, i enlighet med relevanta riktlinjer.
- 2) Dokumentation ska lämnas som styrker att material med ursprung i djurslag som har betydelse för spridningen av transmissibla spongiforma encefalopatii (TSE) överensstämmer med vägledningen om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur, samt med motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om lämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas för att styrka överensstämmelse.

II.2D Kontrolltester som utförs på isolerade intermediat under tillverkningsprocessen

- 1) I detta avsnitt avses med isolerat intermediat ett delvis bearbetat material som får lagras under en viss tid och som ska genomgå ytterligare bearbetning innan det blir slutprodukt.

▼ M1

- 2) En specifikation ska fastställas för varje intermediat och analysmetoderna ska beskrivas och valideras, i tillämpliga fall.
- 3) Information om intermediatets behållare ska lämnas om den skiljer sig från slutprodukten.
- 4) Hållbarhetstid och förvaringsförhållanden för intermediatet ska fastställas på grundval av uppgifter från hållbarhetsstudier.

II.2E Kontrolltester av slutprodukten

- 1) Vid kontrollen av slutprodukten omfattar en sats av en slutprodukt samtliga enheter av en läkemedelsform som har tillverkats från samma ursprungliga mängd material och som har genomgått samma serier av tillverknings- och/eller steriliseringsprocesser. I fråga om en kontinuerlig tillverkningsprocess, får storleken på satsen uttryckas i form av en tidsperiod eller en produktmängd, och får uttryckas som intervall.
- 2) De tester som utförs på slutprodukten ska förtecknas. En motivering till den föreslagna specifikationen ska lämnas. Frekvensen av de tester som inte utförs rutinmässigt ska uppges och motiveras. Acceptanskriterier för frisläppning ska anges.
- 3) Dokumentationen ska innehålla uppgifter om kontrolltester av slutprodukten vid frisläppning och deras validering. De ska lämnas in i enlighet med följande krav:
- 4) Om andra testförfaranden eller acceptanskriterier än dem som nämns i de relevanta monografierna och allmänna kapitlen i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, ska dessa förfaranden och kriterier 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.

II.2E1 Allmänna egenskaper hos slutprodukten

- 1) Vissa tester av ett läkemedels allmänna egenskaper ska alltid ingå bland testerna av slutprodukten. Dessa tester ska i tillämpliga fall avse kontrollen av genomsnittlig massa/volym och största tillåtna avvikelser, mekaniska och fysikaliska tester, visuellt utseende, fysikaliska egenskaper såsom pH eller partikelstorlek. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange de standarder och acceptanskriterier som gäller.
- 2) Förhållandena vid testerna, i tillämpliga fall, den använda utrustningen och apparaturen samt standarderna ska beskrivas i tillräcklig detalj om de inte återfinns i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats farmakopé. Detsamma ska gälla om de metoder som föreskrivs i dessa farmakopéer inte är tillämpliga.

II.2E2 Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser

- 1) Identifiering och haltbestämning av den eller de aktiva substanserna ska utföras antingen på ett representativt prov från tillverkningssatsen eller på ett antal individuellt analyserade dosenheter.

▼ **M1**

- 2) Största tillåtna avvikelse för halten av den aktiva substansen i slutprodukten får inte överstiga $\pm 5\%$ vid tillverkningsstillfället, såvida inte någon godtagbar motivering kan lämnas.
- 3) I vissa fall med särskilt komplexa blandningar, där en haltbestämning av aktiva substanser som ingår i stort antal eller föreligger i mycket små mängder skulle kräva en mycket komplicerad undersökning svår att genomföra för varje tillverkningsbåt, får haltbestämningen av en eller flera aktiva substanser i slutprodukten utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana haltbestämningar utförs vid mellanliggande steg i tillverkningsprocessen. Detta förenklade tillvägagångssätt får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågakommande substanser. Det ska kompletteras med en metod för kvantitativ utvärdering som gör det möjligt för den behöriga myndigheten att verifiera om läkemedlets sammansättning överensstämmer med specifikationen efter att det har släppts ut på marknaden.
- 4) En biologisk haltbestämning *in vivo* eller *in vitro* ska vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder är otillräckliga för att ge nödvändiga upplysningar om läkemedlets kvalitet. En sådan haltbestämning ska när så är möjligt omfatta referensmaterial och en statistisk analys som möjliggör en beräkning av konfidensgränser. Om dessa tester inte kan utföras på slutprodukten får de genomföras vid ett så sent mellanliggande steg som möjligt i tillverkningsprocessen.
- 5) Den högsta godtagbara nivån för enskilda nedbrytningsprodukter och för den totala mängden nedbrytningsprodukter omedelbart efter tillverkningen ska anges. Skälet för att ta med eller utesluta nedbrytningsprodukter i specifikationen ska redovisas.

II.2E3 Identifiering och haltbestämning av hjälpämnen

Ett identifieringstest och ett test för högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatoriskt för varje enskilt antimikrobiellt konserveringsmedel och för varje hjälpämne som kan antas påverka den aktiva substansens biotillgänglighet, såvida inte biotillgängligheten kan garanteras genom andra lämpliga tester. En identifieringstest och ett test för högsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatoriskt för varje antioxidant och för varje hjälpämne som kan antas påverka fysiologiska funktioner negativt, med ett test för lägsta tillåtna gränsvärde för antioxidanter vid frisläppning.

II.2E4 Mikrobiologiska kontroller

Uppgifter om mikrobiologiska tester, t.ex. beträffande sterilitet och bakteriella endotoxiner, ska ingå i de analytiska uppgifterna i de fall då sådana tester ska utföras rutinmässigt för att verifiera läkemedlets kvalitet.

II.2E5 Satsernas enhetlighet

För att säkerställa att läkemedlets kvalitet är enhetlig från sats till sats och för att styrka överensstämmelse med specifikationen, ska satsuppgifter tillhandahållas med resultat från alla tester som i allmänhet utförs på tre satser som tillverkats vid den eller de föreslagna tillverkningsanläggningarna enligt den beskrivna tillverkningsprocessen.

II.2E6 Övriga kontroller

Alla andra tester som anses nödvändiga för att bekräfta läkemedlets kvalitet ska kontrolleras.

▼ M1**II.2F Hållbarhetstest****II.2F1 Aktiva substanser**

- 1) Tiden för omanalys samt förvaringsförhållanden för den aktiva substansen ska anges, utom när tillverkaren av slutprodukten gör en fullständig omanalys av den aktiva substansen omedelbart innan den används för tillverkning av slutprodukten.
- 2) Hållbarhetsuppgifter ska redovisas för att ge belägg för hur en aktiv substans kvalitet varierar med tiden under påverkan av en rad olika miljöfaktorer och för att stödja den fastställda tiden för omanalys och i förekommande fall förvaringsförhållandena. Typen av hållbarhetsstudier som genomförts, de protokoll och analysmetoder som använts och valideringen av dessa ska läggas fram tillsammans med de detaljerade resultaten.
- 3) Om ett certifikat om lämplighet för den aktiva substansen från den föreslagna källan finns tillgängligt och anger en tid för omanalys och förvaringsförhållanden, får hållbarhetsuppgifter för den aktiva substansen från den källan ersättas med en hänvisning till det giltiga certifikatet om lämplighet.
- 4) Om en master file för aktiv substans från den föreslagna källan lämnas in och anger hållbarhetsuppgifter, får den detaljerade informationen om hållbarheten för den aktiva substansen från den källan ersättas med en hänvisning till denna master file för aktiv substans.

II.2F2 Slutprodukt

- 1) En beskrivning ska ges av de undersökningar enligt vilka hållbarhetstiden, de rekommenderade förvaringsförhållandena och de specifikationer vid utgången av hållbarhetstiden som sökanden föreslår har fastställts.
- 2) Typen av hållbarhetsstudier som genomförts, de protokoll och analysmetoder som använts och valideringen av dessa ska läggas fram tillsammans med de detaljerade resultaten.
- 3) 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 hållbarhetsuppgifter.
- 4) I fråga om flerdosbehållare ska i förekommande fall hållbarhetsuppgifter lämnas som stöder hållbarhetstiden för läkemedlet i bruten eller öppnad förpackning, och en specifikation för hållbarhetstid under användning ska fastställas.
- 5) Om en slutprodukt kan ge upphov till nedbrytningsprodukter ska sökanden deklarerat dessa produkter och ange de metoder för identifiering och testförfaranden som använts.
- 6) Om hållbarhetsuppgifterna visar att halten aktiv substans minskar vid förvaring, ska beskrivningen av kontrolltesterna för slutprodukten i tillämpliga fall innefatta den kemiska och, vid behov, den toxikologisk-farmakologiska undersökningen av de förändringar som substansen har genomgått, samt om möjligt en karakterisering och/eller haltbestämning av nedbrytningsprodukterna.

▼ M1

- 7) Den högsta godtagbara nivån för enskilda nedbrytningsprodukter och för den totala mängden nedbrytningsprodukter vid hållbarhetstidens utgång ska anges och motiveras.
- 8) På grundval av resultaten från hållbarhetstesterna ska de tester som utförs på slutprodukten under hållbarhetstiden och deras acceptanskriterier förtecknas och motiveras.
- 9) Slutsatserna ska innehålla de analysresultat som motiverar den föreslagna hållbarhetstiden och, i förekommande fall, hållbarhetstiden under användning under de rekommenderade förvaringsförhållandena.
- 10) För veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att blandas i foder ska dessutom uppgifter lämnas om hållbarheten och den föreslagna hållbarhetstiden efter det att de har blandats in i fodret. En specifikation för foderläkemedel som tillverkats med hjälp av dessa veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med de rekommenderade bruksanvisningarna ska också tillhandahållas.

II.2G Övriga upplysningar

Information om det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte nämns på andra ställen i denna del får inkluderas i dokumentationen under denna punkt.

II.3 *Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)*

- 1) Varje studierapport ska innehålla
 - a) en kopia av studieplanen (protokoll),
 - b) i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,
 - c) en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
 - d) en beskrivning och motivering av testsystemet,
 - e) en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,
 - f) i tillämpliga fall en statistisk analys av resultaten,
 - g) en diskussion om resultaten, med kommentarer om effektnivå och icke-effektnivå, och om eventuella ovanliga resultat,
 - h) laboratoriets namn,
 - i) namnet på studiens ledare,
 - j) underskrift och datum,
 - k) plats och tidsperiod under vilken studien genomfördes,
 - l) en förklaring av förkortningar och koder, oavsett om de är internationellt accepterade eller inte,
 - m) en beskrivning av matematiska och statistiska förfaranden.

▼ **M1**

- 2) Offentliggjorda studier får godtas om de innehåller tillräckligt många och tillräckligt detaljerade uppgifter för att möjliggöra en oberoende bedömning. Försöksmetoden ska beskrivas tillräckligt ingående så att försöken kan upprepas och försöksutföraren ska fastställa deras validitet. Sammanfattningar av studier för vilka detaljerade rapporter inte finns tillgängliga får inte godtas som giltig dokumentation. Om substansen tidigare har utvärderats för att fastställa gränsvärden för högsta tillåtna resthalter (MRL-värden) för att uppfylla vissa säkerhetskrav får hänvisning göras till det offentliga europeiska utredningsprotokollet för MRL-värden (EPMAR). Om hänvisning görs till EPMAR behöver inte studier lämnas in som redan utvärderats som en del av MRL-utvärderingen. Endast nya studier som inte fanns tillgängliga för MRL-bedömningen ska tillhandahållas. Om exponeringsvägen (t.ex. för användaren) inte är identisk med den väg som används i enlighet med kommissionens förordning (EU) 2018/782 ⁽⁵⁾ kan nya studier bli nödvändiga.

II.3A Säkerhetstester

- 1) Dokumentationen om säkerhet ska vara tillräcklig för en bedömning av
- a) den potentiella toxiciteten hos det veterinärmedicinska läkemedlet och eventuella farliga eller oönskade effekter hos djurslag som läkemedlet är avsett för som kan uppträda när det används enligt föreskrift,
 - b) de risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur,
 - c) de risker för miljön som kan uppstå då det veterinärmedicinska läkemedlet används.
- 2) I vissa fall kan det vara nödvändigt att testa den ursprungliga förningens metaboliter om det är detta slag av resthalter som ger anledning till oro.
- 3) Ett hjälpämne som används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller genom en ny administreringsväg ska behandlas på samma sätt som en aktiv substans.

II.3A1 Detaljerad identifiering av läkemedlet och dess aktiva substanser

- a) Internationellt generiskt namn (INN).
- b) IUPAC-namn (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).
- c) CAS-nummer (*Chemical Abstract Service*).
- d) Terapeutisk, farmakologisk och kemisk klassificering.
- e) Synonymer och förkortningar.
- f) Strukturformel.

⁽⁵⁾ Kommissionens förordning (EU) 2018/782 av den 29 maj 2018 om de metodologiska principerna för den riskbedömning och de rekommendationer för riskhantering som avses i förordning (EG) nr 470/2009 (EUT L 132, 30.5.2018, s. 5).

▼ M1

- g) Molekylformel.
- h) Molekylvikt.
- i) Renhetsgrad.
- j) Föreningarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
- k) Beskrivning av fysikaliska egenskaper som
 - i) smältpunkt,
 - ii) kokpunkt,
 - iii) ångtryck,
 - iv) löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur,
 - v) densitet,
 - vi) refraktion av ljus, optisk rotation osv.
- l) Produktformulering.

II.3A2 Farmakologi

- 1) 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 det djurslag som läkemedlet är avsett för inkluderas. I tillämpliga fall får korshänvisningar göras till studier som lämnats in i del 4 av dokumentationen.
- 2) Om ett veterinärmedicinskt läkemedel ger farmakologiska effekter utan toxisk respons eller vid lägre doser än vad som krävs för att framkalla toxicitet ska dessa farmakologiska effekter beaktas vid utvärderingen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet för användaren.
- 3) Dokumentationen om säkerhet ska alltid föregås av en detaljerad redogörelse för de farmakologiska undersökningar som gjorts på försöksdjur samt för alla relevanta observationer under de kliniska studierna på det djur som läkemedlet är avsett för.

II.3A2.1 Farmakodynamik

Information ska lämnas om den eller de aktiva substansernas verkningsmekanism, tillsammans med information om primära och sekundära farmakodynamiska effekter som bidrag till förståelsen av eventuella biverkningar vid djurförsök. Detaljerade uppgifter om farmakodynamiska egenskaper avseende den terapeutiska effekten ska rapporteras i del 4A i dokumentationen.

II.3A2.2 Farmakokinetik

Uppgifter ska lämnas om de förändringar den aktiva substansen och dess metaboliter genomgår i försöksdjur, 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.

▼ **M1****II.3A3 Toxikologi**

- 1) Dokumentation om toxikologi ska följa den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort om allmänna metoder för testning och vägledning för särskilda studier. Toxikologiska studier ska i allmänhet göras med den eller de aktiva substanserna, inte med den formulerade produkten, om inte annat uttryckligen krävs.

- 2) Djurförsök ska genomföras i etablerade stammar av försöksdjur för vilka det (helst) finns historiska data.

- 3) Toxicitet vid engångsdos

Studier av toxicitet vid engångsdos får användas för att förutsäga

- a) de möjliga effekterna av akut överdosering hos det djurslag som läkemedlet är avsett för,

- b) de möjliga effekterna av oavsiktlig administrering till människa,

- c) lämpliga doser vid studier av upprepad dosering.

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 att få fram information om användarsäkerhet, om det exempelvis kan förutses att den som använder läkemedlet kommer att exponeras i betydande utsträckning genom inandning eller hudkontakt ska dessa exponeringsvägar undersökas.

- 4) Toxicitet vid upprepad dosering

Tester av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa eventuella fysiologiska och/eller patologiska förändringar som 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.

En studie av toxicitet vid upprepad dosering på ett försöksdjurslag ska normalt vara tillräcklig. En sådan studie får ersättas med en studie som utförs på det djur som läkemedlet är avsett för. Doseringsfrekvens, administreringsväg och studiens varaktighet ska väljas med beaktande av de föreslagna kliniska användningsförhållandena och/eller användarexponering. Sökanden ska ange skälen till studiernas omfattning och varaktighet samt den valda doseringen.

- 5) Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för

En sammanfattning ska tillhandahållas över alla tecken på intolerans som har iakttagits under de utförda studierna, normalt med den slutliga formuleringen, hos det djurslag som läkemedlet är avsett för i enlighet med kraven i del II.4A4 (Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för). Det ska anges vilka studier det gäller, vid vilken dosering intoleransen uppträdde och hos vilka djurslag och raser. Upplysningar ska också lämnas om oväntade fysiologiska förändringar. De fullständiga rapporterna från dessa studier ska ingå i del 4 i dokumentationen.

▼ M1

6) Reproduktionstoxicitet inklusive utvecklingstoxicitet

Studie av reproduktionseffekter

För läkemedel som är avsedda att användas på avelsdjur ska studier av reproduktiv säkerhet i linje med VICH GL43 tillhandahållas. Studier av reproduktionstoxicitet på försöksdjur förväntas inte användas för utvärdering av effekter på användaren.

7) Studie av utvecklingstoxicitet

För utvärdering av effekter på det djurslag som läkemedlet är avsett för krävs inga studier av utvecklingstoxicitet för läkemedel som endast är avsedda för icke-avelsdjur. För andra läkemedel ska en studie av utvecklingstoxicitet utföras på minst ett djurslag, som kan vara det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om studien utförs på det djurslag som läkemedlet är avsett för ska en sammanfattning tillhandahållas här, och den fullständiga rapporten om studien ska ingå i del 4 av dokumentationen.

För utvärderingen av användarsäkerhet ska standardtester av utvecklingstoxicitet i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL32- och OECD-tester) utföras i samtliga fall där en betydande exponering av användarna kan förväntas.

8) Genotoxicitet

Tester av genotoxisk potential ska utföras för att upptäcka de förändringar som en substans kan orsaka i det genetiska materialet hos celler. Varje substans som är avsedd att användas för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel ska bedömas avseende genotoxiska egenskaper.

En standarduppsättning av genotoxicitetstester i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL23- och OECD-tester) ska utföras på den eller de aktiva substanserna.

9) Carcinogenicitet

Beslutet om huruvida det är nödvändigt att utföra carcinogenicitetstester ska fattas med hänsyn till resultaten av genotoxicitetstester, struktur-aktivitetssamband och resultaten från tester av toxicitet vid upprepad dosering som kan styrka potentialen för hyperförändringar eller neoplastiska förändringar.

Varje känd djurslagsspecificitet i toxicitetsmekanismen ska beaktas, tillsammans med alla skillnader i metabolism mellan djurslagen i testerna, de djurslag som läkemedlet är avsett för och människor.

Carcinogenicitetstester ska utföras i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL28- och OECD-tester).

▼ M1

10) Undantag

Om ett veterinärmedicinskt läkemedel är avsett för utvärtes bruk ska den systemiska absorptionen undersökas hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om det kan visas att den systemiska absorptionen är försumbar får testerna av toxicitet vid upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, utvecklingstoxicitet och carcinogenicitet utelämnas, såvida inte

- a) det kan förväntas att djuret intar det veterinärmedicinska läkemedlet oralt då detta används på föreskrivet sätt, eller
- b) det kan förväntas att användaren exponeras oralt för det veterinärmedicinska läkemedlet då detta används på föreskrivet sätt.

II.3A4 **Övriga krav**II.3A.4.1 **Särskilda studier**

För vissa grupper av substanser eller om det under studierna av upprepad dosering har iakttagits förändringar hos djur som indikerar t.ex. immunotoxicitet, neurotoxicitet eller endokrin dysfunktion, ska ytterligare tester krävas, t.ex. sensibiliseringsstudier eller tester av fördröjd neurotoxicitet. Det kan behövas ytterligare studier för att bedöma mekanismen bakom den toxiska effekten eller irritationspotentialen, beroende på läkemedlets beskaffenhet.

För läkemedel för vilka det kan förekomma exponering för hud och ögon ska irritations- och sensibiliseringsstudier tillhandahållas. Dessa studier ska utföras med den slutliga formuleringen.

Utformningen av studierna och utvärderingen av resultaten ska göras med beaktande av den senaste vetenskapliga kunskapen och fastställd vägledning.

II.3A.4.2 **Observationer på människa**

Information ska tillhandahållas 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 människor 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 offentliggjorda studier. Om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet inte används, eller inte längre används, som humanläkemedel ska orsakerna till detta anges, om de är offentligt tillgängliga.

II.3A.4.3 **Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för människor**

De uppgiftskrav som beskrivs i denna punkt avser antibakteriella substanser och är eventuellt inte fullt tillämpliga på andra typer av antimikrobiella medel (nämligen antivirala medel, antimykotika och antiprotozoika) även om kraven i princip kan följas i tillämpliga fall.

Uppgifter om potentiell uppkomst av resistenta bakterier eller resistensdeterminanter som är relevanta för människors hälsa och som är förknippade med användningen av veterinärmedicinska läkemedel är nödvändiga för dessa produkter. Av särskild vikt i detta avseende är den mekanism som styr utvecklingen och urvalet av en sådan resistens. Vid behov ska sökanden föreslå åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

▼ **M1**

Uppgifter om resistens som är relevanta för läkemedlets kliniska användning på de djur som läkemedlet är avsett för ska redovisas i enlighet med del II.4A2. När så är motiverat ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del II.4A2.

- 1) För livsmedelsproducerande djur ska riskbedömningen omfatta
 - a) identifieringen av resistenta bakterier eller resistensdeterminanter som kan förknippas med sjukdomar hos människor (zoonotiska och/eller kommensala bakterier) och som väljs ut genom användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på de djur som läkemedlet är avsett för (faroidentifiering),
 - b) sannolikheten för att den eller de identifierade farorna frigörs från det djurslag som läkemedlet är avsett för till följd av användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga,
 - c) sannolikheten för efterföljande exponering av människor för den eller de identifierade farorna via livsmedel eller genom direkt kontakt, och de därav följande konsekvenserna (negativa hälsoeffekter) för människors hälsa. Vägledning finns i VICH GL27 och EU:s riktlinjer.
- 2) När det gäller sällskapsdjur ska bedömningen av risker för människors hälsa eller folkhälsan omfatta
 - a) identifieringen av resistenta bakterier eller resistensdeterminanter som kan förknippas med sjukdomar hos människor och som väljs ut genom användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på de djur som läkemedlet är avsett för,
 - b) en skattning av exponeringen för zoonotiska och kommensala bakterier hos det djurslag som läkemedlet är avsett för på grundval av villkoren för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga,
 - c) bedömning av efterföljande exponering av människor för antimikrobiell resistens och de därav följande konsekvenserna för människors hälsa.
- 3) Resistens i miljön ska beaktas.

II.3A5 Användarsäkerhet

Detta avsnitt ska inkludera en bedömning av de effekter som konstaterats i del II.3A–II.3A4 och relatera denna till typen och omfattningen av människors exponering för läkemedlet, för att kunna formulera lämpliga varningar till användarna och vidta andra riskhantlingsåtgärder.

Användarsäkerheten ska behandlas i enlighet med riktlinjerna från kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP).

II.3A6 Miljöriskbedömning

- 1) En miljöriskbedömning ska utföras för att bedöma 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 fastställa eventuella försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.
- 2) Denna bedömning består av två faser. Den första fasen av bedömningen ska alltid utföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Den ska ange miljöns potentiella exponering för läkemedlet och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av

▼ **M1**

- a) det djurslag som läkemedlet är avsett för, och det föreslagna användningsmönstret,
 - b) administreringsättet, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att läkemedlet direkt kommer att tillföras ekosystemen,
 - c) den utsöndring som kan komma att ske av läkemedlet, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats, beständighet i sådana utsöndringar,
 - d) bortskaffningen av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller andra avfallsprodukter.
- 3) I den andra fasen ska ytterligare specifika undersökningar av läkemedlets verkningar på vissa ekosystem göras, i enlighet med vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Omfattningen av läkemedlets exponering i miljön, och den tillgängliga information om den eller de berörda substansernas fysikaliska/kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper, inklusive metaboliter i händelse av en identifierad risk, som framkommit under de övriga tester och provningar som krävs enligt denna förordning ska beaktas.
- 4) För läkemedel som är avsedda för livsmedelsproducerande djurslag ska långlivade, bioackumulerande och toxiska substanser (PBT) eller mycket långlivade och mycket bioackumulerande substanser (vPvB) klassificeras enligt kriterierna i bilaga XIII till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006⁽⁶⁾ (Reach-förordningen) och bedömas i enlighet med den vägledning för PBT- och vPvB-bedömning av substanser i veterinärmedicinska läkemedel som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.

II.3B Tester av resthalter

- 1) I denna punkt ska definitionerna i förordning (EG) nr 470/2009 gälla.
- 2) Syftet med att studera reduktionen av resthalter från ätlig vävnad eller från ägg, mjölk och honung (vax i tillämpliga fall) från behandlade djur är att fastställa i vilken omfattning och under vilka förutsättningar resthalter kan finnas kvar i livsmedel som framställts av dessa djur. Dessutom ska studierna göra det möjligt att fastställa en karenstid.
- 3) När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det av dokumentationen om resthalter framgå
- a) i vilken utsträckning och hur länge resthalter av det veterinärmedicinska läkemedlet eller dess metaboliter finns kvar i ätlig vävnad från det behandlade djuret eller i mjölk, ägg eller honung (vax i tillämpliga fall) från djuret,
 - b) att det är möjligt att fastställa realistiska karenstider som kan iaktas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion, så att det går att undanröja eventuella hälsorisker vid konsumtion av livsmedel från behandlade djur,

⁽⁶⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 av den 18 december 2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach), inrättande av en europeisk kemikaliemyndighet, ändring av direktiv 1999/45/EG och upphävande av rådets förordning (EEG) nr 793/93 och kommissionens förordning (EG) nr 1488/94 samt rådets direktiv 76/769/EEG och kommissionens direktiv 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG och 2000/21/EG (EUT L 396, 30.12.2006, s. 1).

▼ **M1**

- c) att den eller de analysmetoder som används i studien av reduktionen av resthalter är tillräckligt validerade för att de inlämnade uppgifterna om resthalter ska kunna tjäna som underlag för fastställande av karenstiden.

II.3B1 Identifiering av läkemedlet

Det eller de veterinärmedicinska läkemedel som används i testerna ska identifieras med angivande av

- a) sammansättning,
- b) resultat av fysikaliska och kemiska tester (styrka och renhet) för den eller de berörda satserna,
- c) identifieringsuppgifter för satserna.

II.3B2 Reduktion av resthalter (metabolism och resthaltskinetik)

- 1) Syftet med dessa studier, som mäter den hastighet med vilken resthalter reduceras i det djur som läkemedlet är avsett för efter den sista administreringen av det veterinärmedicinska läkemedlet, är att göra det möjligt att fastställa de karenstider som är nödvändig för att säkerställa att inga resthalter som kan utgöra en fara för konsumenterna förekommer i livsmedel som härrör från behandlade djur.
- 2) De aktuella MRL-värdena för det veterinärmedicinska läkemedlets beståndsdelar hos det djurslag som läkemedlet är avsett för ska rapporteras.
- 3) De resthalter som förekommer ska fastställas vid ett tillräckligt antal tidpunkter efter det att försöksdjuren har fått den slutliga dosen av det veterinärmedicinska läkemedlet. Studierna på däggdjur och fåglar ska utföras enligt VICH GL48 och andra relevanta riktlinjer. Studier av resthalter i honung ska utföras enligt VICH GL56 och reduktionsstudier på vattenlevande djurslag enligt VICH GL57.
- 4) På grundval av utvärderingen ska syftet med den föreslagna karenstiden redovisas.

II.3B3 Analysmetod för resthalter

Studier av reduktionen av resthalter, analysmetoder och validering av dessa ska utföras i enlighet med VICH GL49.

Valet av analysmetod ska beakta aktuell vetenskaplig och teknisk kunskap vid tiden för ansökan.

II.4 *Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)***II.4A Prekliniska studier**

Prekliniska studier syftar till att undersöka läkemedlets säkerhet och effekt för det djur som läkemedlet är avsett för och krävs för att fastställa farmakologisk aktivitet, farmakokinetiska egenskaper, dosering och doseringsintervall, resistens (i förekommande fall) och toleransen för läkemedlet hos det djur som läkemedlet är avsett för.

▼ **M1****II.4A1 Farmakologi****II.4A1.1 Farmakodynamik**

- 1) De farmakodynamiska effekterna av den eller de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet ska beskrivas.
- 2) Verknings sättet och de farmakologiska effekter som den rekommenderade tillämpningen bygger på i praktiken ska beskrivas på lämpligt sätt, inklusive eventuella sekundära effekter. I allmänhet ska effekterna på de viktigaste kroppsfunktionerna undersökas. Resultaten ska uttryckas kvantitativt (t.ex. med hjälp av dos-effektkurvor och/eller tideffektkurvor) och, när så är möjligt, i jämförelse med en substans vars aktivitet är välkänd (om aktiviteten påstås vara högre än för den substans vars aktivitet är välkänd ska skillnaden styrkas och visas vara statistiskt signifikant).
- 3) Alla effekter som läkemedlets andra egenskaper (t.ex. administreringsväg eller formulering) har på den aktiva substansens farmakologiska aktivitet ska undersökas.
- 4) Försökstekniken ska, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att försöken ska kunna upprepas och deras validitet fastställas. Försöksresultaten ska anges tydligt och resultaten av eventuella statistiska jämförelser läggas fram.
- 5) Om inte goda skäl för motsatsen ges, ska det också göras en undersökning för att fastställa om upprepad administrering av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

II.4A1.2 Farmakokinetik

- 1) Grundläggande farmakokinetiska uppgifter om den aktiva substansen krävs i samband med bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt för det djurslag som läkemedlet är avsett för, särskilt om det rör sig om en ny substans eller formulering.
- 2) Målen för farmakokinetiska studier hos det djurslag som läkemedlet är avsett för kan delas upp i fyra huvudområden:
 - a) Beskriva den aktiva substansens grundläggande farmakokinetiska egenskaper (dvs. absorption, distribution, metabolism och utsöndring) i formuleringen.
 - b) Använda dessa grundläggande farmakokinetiska egenskaper för att undersöka förhållandena mellan doseringsregim, koncentration i plasma och vävnader över tid och de farmakologiska, terapeutiska eller toxiska effekterna.
 - c) I förekommande fall jämföra farmakokinetiska parametrar mellan olika djurslag som läkemedlet är avsett för och undersöka eventuella skillnader mellan djurslag som påverkar det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt på det djur som läkemedlet är avsett för.
 - d) I förekommande fall, jämföra biotillgänglighet för att underlätta bryggning av information om säkerhet och effekt mellan olika läkemedel, läkemedelsformer, styrkor eller administreringsvägar, eller för att jämföra effekterna av förändringar i tillverkningen eller sammansättningen.

▼ **M1**

- 3) Det behövs i regel farmakokinetiska studier på det djurslag som läkemedlet är avsett för som ett komplement till de farmakodynamiska studierna för att fastställa säkra och effektiva doseringsregimer (t.ex. administreringsväg och administreringsställe, dos, doseringsintervall, antal administreringar). Det kan krävas ytterligare farmakokinetiska studier för att anpassa doseringsregimen till vissa populationsvariabler.
- 4) Om farmakokinetiska studier har lämnats i del 3 av dokumentationen får korshänvisningar till dessa studier göras. För fasta kombinationer, se avsnitt IV.

II.4A2 Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för djur

- 1) För berörda veterinärmedicinska läkemedel (t.ex. antimikrobiella medel, antiparasitära medel) ska information tillhandahållas om aktuell resistens (i tillämpliga fall) och om potentiell utveckling av resistens av klinisk betydelse för den hävdade indikationen hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om möjligt ska information lämnas om resistensmekanismerna, den molekylära genetiska grunden för resistens och hur snabbt resistensdeterminanterna överförs. När så är relevant ska information om co-resistens och korsresistens lämnas. Sökanden ska föreslå åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens i organismer av klinisk betydelse för den avsedda användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet.
- 2) Resistens som är relevant för risker för människor ska redovisas i enlighet med del II.3A4 punkt 3. När så är motiverat ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del II.3A4 punkt 3.

II.4A3 Dosbestämning och bekräftelse

Lämpliga uppgifter ska tillhandahållas för att motivera den föreslagna dosen, doseringsintervallet, behandlingstiden och eventuella ombehandlingensintervall.

För studier som utförs under fältförhållanden ska relevanta uppgifter tillhandahållas i enlighet med del II.4B, om inte annat motiveras.

II.4A4 Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för

Det veterinärmedicinska läkemedlets lokala och systemiska tolerans ska undersökas hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Syftet med dessa säkerhetsstudier på det djur som läkemedlet är avsett för 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 dosen och/eller behandlingstiden. Studierapporten ska innehålla detaljer om alla förväntade farmakologiska effekter och alla biverkningar. Säkerhetsstudier på det djur som läkemedlet är avsett för ska genomföras i enlighet med internationella riktlinjer från VICH (*International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products*) och relevanta riktlinjer som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Andra prekliniska studier, inklusive studier som tillhandahålls i del 3, och kliniska prövningar, tillsammans med relevant information från offentliggjord litteratur, kan också ge information om säkerheten hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Studier av utvecklingstoxicitet som utförs på det djurslag som läkemedlet är avsett för ska inkluderas här, och en sammanfattning ska tillhandahållas i del 3 av dokumentationen.

▼ **M1****II.4B Kliniska prövningar****II.4B1 Allmänna principer**

- 1) Kliniska prövningar ska utformas, genomföras och rapporteras med vederbörlig hänsyn till VICH:s internationella riktlinjer om god klinisk sed och relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Uppgifter från kliniska prövningar som genomförts utanför unionen får endast beaktas vid bedömningen av en ansökan om godkännande för försäljning om uppgifterna är tillräckligt representativa för situationen i unionen.
- 2) Experimentella uppgifter som härrör från utforskande försök eller pilotförsök, eller resultat från icke-experimentella metoder, ska bekräftas genom kliniska prövningar, om inte annat motiveras.
- 3) Syftet med kliniska prövningar är att under fältförhållanden undersöka ett veterinärmedicinskt läkemedels säkerhet och effekt för det djur som läkemedlet är avsett för under normala djurhållningsförhållanden och/eller som en del av god veterinärpraxis. De ska styrka det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter administrering till det djurslag som läkemedlet är avsett för med användning av den dosering och de administreringsvägar som föreslås. Försökens utformning ska syfta till att stödja indikationerna och ta hänsyn till eventuella kontraindikationer beroende på djurslag, ålder, ras och kön, anvisningar för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet samt eventuella biverkningar som det kan ha.
- 4) Alla veterinärmedicinska kliniska prövningar ska utföras enligt ett detaljerat prövningsprotokoll.
- 5) För formuleringar som är avsedda att användas i veterinärmedicinska kliniska prövningar i unionen ska orden ”Endast för användning i veterinärmedicinska kliniska prövningar” anges på framträdande plats och outplånligt i märkningen.
- 6) Kliniska prövningar ska utföras med en kontrollgrupp djur (kontrollerade kliniska prövningar), om inte annat motiveras. Resultaten avseende det nya läkemedlets effekt ska jämföras med resultaten för det djurslag som läkemedlet är avsett för och som har fått ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i unionen och som har en styrkt godtagbar effekt och som har godkänts för den eller de föreslagna indikationerna för användning på samma djurslag eller med resultaten avseende ett placebopreparat eller med resultaten utan behandling. Samtliga resultat, såväl positiva som negativa, ska rapporteras.
- 7) Fastställda statistiska principer i enlighet med den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort ska användas vid utformning av protokoll, analys och utvärdering av kliniska prövningar, om inte annat motiveras.

II.4B2 Dokumentation**II.4B2.1 Resultat av prekliniska studier**

Så vitt möjligt ska uppgifter lämnas om resultaten av

- a) tester som styrker farmakologisk aktivitet, inklusive tester som styrker de farmakodynamiska mekanismer som ligger till grund för den terapeutiska effekten och tester som styrker den huvudsakliga farmakokinetiska profilen,

▼ M1

- b) tester och undersökningar av resistens, i förekommande fall,
- c) tester som styrker säkerheten för det djur som läkemedlet är avsett för,
- d) tester för att fastställa och bekräfta dosen (inklusive doseringsintervall, behandlingstid och eventuella ombehandlingsintervall).

Om oväntade resultat uppträder under testerna ska dessa resultat beskrivas ingående. Om någon av dessa uppgifter utelämnas ska detta motiveras. Följande uppgifter ska lämnas i alla prekliniska studierapporter:

- a) En sammanfattning.
- b) Ett studieprotokoll.
- c) En detaljerad beskrivning av mål, utformning och utförande som inkluderar metoder, apparatur och material som använts, med sådana uppgifter som djurslag, ålder, vikt, kön, antal, djurens ras eller stam, djurens identifiering, dosering, administreringsväg och tidsplan för administreringen.
- d) En statistisk analys av resultaten, i tillämpliga fall.
- e) En objektiv diskussion om de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för.

II.4B2.2 Resultat av kliniska prövningar

Samtliga uppgifter ska lämnas av varje försöksutförare, vid individuell behandling i individuella journaler och vid kollektiv behandling i kollektiva journaler.

Innehavaren av godkännandet för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet ska vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de originaldokument som ligger till grund för inlämnade uppgifter bevaras under minst fem år efter det att det veterinärmedicinska läkemedlet inte längre är godkänt.

De kliniska iakttagelserna vid varje klinisk prövning ska redovisas kortfattat i en sammanfattning av prövningarna och deras resultat, varvid följande särskilt ska anges:

- a) Antalet kontroldjur och försöksdjur, individuellt eller kollektivt behandlade, med uppdelning efter djurslag, ras eller stam, ålder och kön.
- b) Antal djur som i förtid avskildes från prövningarna och skälen till detta.

▼ M1

- c) I fråga om kontrolldjur, uppgift om de
 - i) inte fick någon behandling,
 - ii) fick ett placebopreparat, eller
 - iii) fick ett annat veterinärmedicinskt läkemedel godkänt i unionen som har en styrkt godtagbar effekt och godkänts för den eller de föreslagna indikationerna för användning på samma djurslag, eller
 - iv) fick samma prövade aktiva substans i en annan formulering eller via en annan administreringsväg.
- d) De iakttaga 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, uppfödning- 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.

Försöksledaren ska dra allmänna slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för under de föreslagna användningsförhållandena och 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 att vidta under behandlingen och om kliniska tecken på överdosering, om sådana konstaterats.

AVSNITT III**KRAV FÖR BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL**

Utan att det påverkar de särskilda kraven i unionslagstiftningen beträffande bekämpning och utrotning av särskilda infektionssjukdomar hos djur ska följande krav gälla för biologiska veterinärmedicinska läkemedel, utom när läkemedlen är avsedda att användas på vissa djurslag eller vid specifika indikationer, så som de definieras i avsnitten IV och V och i tillämpliga riktlinjer.

AVSNITT IIIa**KRAV FÖR ANDRA BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL ÄN IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL**

Följande krav ska tillämpas på biologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt definitionen i artikel 4.6, med undantag för läkemedel som definieras i artikel 4.5 eller där annat anges i avsnitt IV.

Flexibilitet tillåts när det gäller uppfyllandet av de krav som anges i detta avsnitt, men eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga ska vara vetenskapligt motiverade och grundade på det biologiska läkemedlets särskilda egenskaper. För vissa substanser kan säkerhetsuppgifter utöver de krav som anges i detta avsnitt krävas beroende på läkemedlets beskaffenhet.

▼ **M1**

- IIIa.1 ***Del 1: Sammanfattning av dokumentationen***
Se avsnitt I.
- IIIa.2 ***Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)***
- IIIa.2A **Produktbeskrivning**
- IIIa.2A1 **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**
- 1) Det biologiska veterinärmedicinska läkemedlets kvalitativa och kvantitativa sammansättning ska anges. Detta avsnitt ska innehålla information om
- a) den eller de aktiva substanserna,
 - b) hjälpämnenas beståndsdelar, oavsett art eller använd mängd, däribland adjuvans, konserveringsmedel, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, färgämnen, smakämnen, aromämnen, markörer osv.,
 - c) sammansättningen, dvs. en förteckning över alla beståndsdelar i beredningsformen och deras mängd per enhet (inklusive eventuella översätsningar), beståndsdelarnas funktion och en hänvisning till deras kvalitetsstandarder (t.ex. kompendiemonografier eller tillverkarens specifikationer),
 - d) åtföljande färdigställande lösningsmedel,
 - e) typ av behållare och dess förslutning som används för beredningsformen och för eventuella åtföljande lösningsmedel för färdigställande och tillbehör, om tillämpligt. Om tillbehöret inte levereras tillsammans med det biologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska relevanta upplysningar om tillbehöret lämnas.
- 2) Vad gäller den kvantitativa sammansättningen av alla aktiva substanser och hjälpämnen i ett veterinärmedicinskt läkemedel är det nödvändigt att, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans och hjälpämne ange massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenheter eller per mass- eller volymenhet.
- 3) Biologisk aktivitet ska om möjligt anges per mass- eller volymenhet. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats ska denna användas, om inte annat motiveras. Om ingen internationell enhet har definierats ska enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att de ger otvetydiga upplysningar om substansernas aktivitet genom att enheterna i Europeiska farmakopén används där så är tillämpligt.
- 4) Med gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i biologiska veterinärmedicinska läkemedel avses, utan att det påverkar tillämpningen av övriga bestämmelser i artikel 8,
- a) för substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats farmakopé: huvudtiteln i monografin i fråga, som ska vara obligatorisk för alla substanser av detta slag, tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,

▼ **M1**

- b) för andra substanser: det INN-namn som har rekommenderats av WHO, eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen, för substanser som saknar INN-namn eller exakt vetenskaplig beteckning: en beskrivning med utgångspunkt från hur och av vad de är tillverkade, i tillämpliga fall kompletterat med andra relevanta detaljer,
- c) för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats i direktiv 2009/35/EG.

IIIa.2A2 Produktutveckling

En förklaring ska lämnas som omfattar, men inte begränsas till, följande:

- a) Val av sammansättning och val av beståndsdelar, särskilt i förhållande till deras avsedda funktioner och deras respektive koncentrationer.
- b) Om ett konserveringsmedel ingår i sammansättningen ska detta motiveras.
- c) Läkemedelsbehållaren och behållarens och dess förslutnings lämplighet för lagring och användning av slutprodukten. En studie av interaktionen mellan slutprodukten och läkemedelsbehållaren ska lämnas in om en risk för en sådan interaktion anses möjlig, särskilt i fråga om injektionsberedningar.
- d) De mikrobiologiska egenskaperna (mikrobiologisk renhet och antimikrobiell aktivitet) och användningsinstruktioner.
- e) Eventuell ytterligare förpackning eller yttre förpackning, i förekommande fall.
- f) De föreslagna förpackningsstorlekarna i förhållande till föreslagen administreringsväg, dosering och det djurslag som läkemedlet är avsett för.
- g) En eller flera översättningar i formuleringen för att garantera minimal styrka vid hållbarhetstidens utgång, med motivering.
- h) Valet av tillverkningsprocess för den aktiva substansen och slutprodukten.
- i) Skillnader mellan den eller de tillverkningsprocesser som används för att tillverka satser som används i kliniska prövningar och den process som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning ska diskuteras.
- j) Om ett doseringstillbehör tillhandahålls tillsammans med slutprodukten ska dosens eller dosernas noggrannhet styrkas.
- k) Om det rekommenderas att ett åtföljande test används tillsammans med slutprodukten (dvs. ett diagnostiskt test) ska relevant information om testet tillhandahållas.
- l) Förklaringen ska stödjas av vetenskapliga uppgifter från produktutvecklingen.

▼ **M1****IIIa.2A3 Karakterisering****IIIa.2A3.1 Klarläggande av struktur och andra egenskaper**

- 1) Karakterisering av en bioteknisk eller biologisk substans (vilket inbegriper fastställande av fysikalisk-kemiska egenskaper, biologisk aktivitet, immunkemiska egenskaper, renhet och föroreningar) med hjälp av lämplig teknik är nödvändig för att göra det möjligt att fastställa en lämplig specifikation. En hänvisning till enbart litteraturuppgifter är inte godtagbar, om inte annat motiveras av tidigare kunskap från liknande molekyler för modifieringar där det inte finns några säkerhetsrisker. Lämplig karakterisering ska utföras under utvecklingsfasen och, vid behov, efter betydande förändringar av processen.
- 2) All relevant information som finns tillgänglig om den primära och sekundära strukturen, och strukturen av högre ordning, inklusive posttranslationell modifiering (t.ex. glykoformer) och andra modifieringar av den aktiva substansen ämnet ska tillhandahållas.
- 3) Närmare uppgifter ska lämnas om den biologiska aktiviteten (en produkts specifika förmåga eller kapacitet att uppnå en fastställd biologisk effekt). Vanligtvis ska den biologiska aktiviteten bestämmas eller utvärderas med hjälp av en lämplig, tillförlitlig och kvalificerad metod. Avsaknaden av en sådan analys ska motiveras. Det är noterbart att omfattningen av karakteriseringsuppgifter kommer att öka under utvecklingen.
- 4) Skälen till valet av de metoder som används för karakteriseringen ska anges och metodernas lämplighet ska motiveras.

IIIa.2A3.2 Föroreningar

- 1) Processrelaterade föroreningar (t.ex. värdcellsproteiner, värdcells-DNA, mediarester, urlakningsprodukter) och produktrelaterade föroreningar (t.ex. prekursorer, klyvbbara former, nedbrytningsprodukter, aggregat) ska behandlas. Kvantitativa uppgifter om föroreningar ska tillhandahållas, inklusive maximal mängd för den högsta dosen. För vissa processrelaterade föroreningar (t.ex. skumdämpningsmedel) kan en uppskattning av uppkläring vara motiverad.
- 2) Om endast kvalitativa uppgifter lämnas för vissa föroreningar ska detta motiveras.

IIIa.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden

- 1) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som åtföljer ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 8 ska utformas så att den ger en adekvat beskrivning av de tillvägagångssätt som har använts.
- 2) Information om namn, adress(er) och ansvarsområden för varje tillverkare, även underleverantörer, och varje produktionsplats eller anläggning som föreslås delta i tillverkning, testning och satsfrisläppning ska tillhandahållas.
- 3) Beskrivningen av tillverkningsprocessen ska åtminstone inkludera följande:
 - a) De olika stegen i tillverkningen, inklusive framställningen av den aktiva substansen och beskrivning av reningsstegen.

▼ **M1**

- b) Ett processflödesdiagram över de olika successiva stegen ska lämnas så att tillverkningsprocessens reproducerbarhet och riskerna för ogynnsamma effekter på slutprodukterna, som t.ex. mikrobiologisk kontaminering, går att bedöma.
 - c) Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att säkerställa att varje sats av slutprodukten är homogen och enhetlig. Information om hur en sats definieras, och om den eller de föreslagna kommersiella satsstorlekarna, ska tillhandahållas.
 - d) En uppräkningslista av alla substanser i de olika steg där de används, inklusive de substanser som inte kan återvinnas under tillverkningsprocessen.
 - e) Fullständiga uppgifter om blandningen med mängduppgifter för alla använda substanser, inklusive ett exempel på en representativ tillverkningsbatch.
 - f) En förteckning över kontroller under processen, inklusive det tillverkningsstadium där de utförs och godkännandekriterier.
 - g) För sterila produkter, vid användning av steriliseringsmetoder som inte anges i någon farmakopé, en detaljerad beskrivning av steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.
- 4) Beskrivning, dokumentation och resultat av validerings- och/eller utvärderingsstudierna ska tillhandahållas för kritiska steg eller kritiska analyser som används i tillverkningsprocessen (t.ex. validering av steriliseringsprocessen eller aseptisk bearbetning eller fyllning), och valideringen av tillverkningsprocessen som helhet ska styrkas med tre på varandra följande satser som framställts med den beskrivna metoden.

IIIa.2C Produktion och kontroll av utgångsmaterialet

- 1) I denna punkt avses med utgångsmaterial alla beståndsdelar, inklusive aktiva substanser, som används vid produktionen av det biologiska veterinärmedicinska läkemedlet. De odlingssubstrat som används för att producera de aktiva substanserna ska betraktas som ett utgångsmaterial.
- 2) Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen ska redovisas, i den mån myndigheterna anser att denna information är relevant för slutprodukternas kvalitet och eventuella risker som kan uppstå.
- 3) Om material av animaliskt ursprung används för beredning av dessa odlingssubstrat måste djurslaget och den vävnad som används ingå, och överensstämmelse med relevanta monografier, inklusive allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, ska styrkas.
- 4) Sökanden ska lämna dokumentation som styrker att utgångsmaterial, inklusive ympmaterial, ympceller, serumsatser och andra material av animaliskt ursprung som har betydelse för spridningen av TSE och tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet uppfyller kraven i vägledningen om minimering av risken för överföring via

▼ **M1**

humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur, samt kraven i motsvarande monografi i Europeiska farmakopén.

- 5) Certifikat om lämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas för att styrka överensstämmelse.
- 6) Dokumentationen ska innehålla specifikationer, information om de tester som görs för kvalitetskontrollen av varje sats av utgångsmaterial och resultaten från en sats avseende alla använda beståndsdelar, och ska lämnas i enlighet med följande bestämmelser.
- 7) Analyscertifikat ska lämnas för utgångsmaterialen för att styrka överensstämmelse med den angivna specifikationen.
- 8) Färgämnen ska alltid uppfylla kraven i direktiv 2009/35/EG.
- 9) Användningen av antibiotika under tillverkning och konserveringsmedel ska ske i överensstämmelse med Europeiska farmakopén.
- 10) För nya hjälpämnen, dvs. hjälpämnen som i unionen används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller med en ny administreringsväg, ska uppgifter om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar till stödjande kliniska och icke-kliniska säkerhetsuppgifter, lämnas. För färgämnen ska försäkringarna om överensstämmelse enligt del II.2C2 punkterna 3 och 4 anses vara tillräckliga.

IIIa.2C1 **Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer**

- 1) Monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla utgångsmaterial som förekommer där, om inte en adekvat motivering tillhandahålls.
- 2) Beträffande övriga substanser får varje medlemsstat i fråga om läkemedel som framställs inom dess territorium kräva att de ska motsvara kraven i den nationella farmakopén.
- 3) Beskrivningen av analysmetoderna får ersättas med en utförlig hänvisning till farmakopén i fråga.
- 4) De rutinmässiga testerna som utförs på varje sats av utgångsmaterial ska göras på det sätt som har angetts i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra tester än de som nämns i farmakopén används, ska det styrkas att utgångsmaterialen uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.
- 5) Om specifikationen eller övriga bestämmelser i en monografi i Europeiska farmakopén eller i 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.

▼ **M1****IIIa.2C2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé****IIIa.2C2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung**

- 1) Om ursprungsmaterial som mikroorganismer, vävnader av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung, celler eller vätskor (även blod) av mänskligt eller animaliskt ursprung eller biotekniskt modifierade celler används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel ska utgångsmaterialens ursprung, inklusive geografisk region, och bakgrundshistoria beskrivas och dokumenteras. Ursprunget, den allmänna hälsan och immunologiska statusen för de djur som används för tillverkning ska anges och fastställda pooler av ursprungsmaterial ska användas.
- 2) Frånvaro av främmande agens (bakterier, mykoplasma, svampar och virus) ska styrkas i enlighet med Europeiska farmakopén för frömaterial, inklusive cellfrön och pooler av serum och, när så är möjligt, de ursprungsmaterial från vilka de härrör.
- 3) Information ska lämnas om samtliga substanser av biologiskt ursprung som används i varje steg i tillverkningsprocessen. Informationen ska omfatta tillverkningsstrategi, renings- och inaktiveringsförfaranden med deras validering och alla förfaranden för processkontroll som är utformade för att säkerställa slutprodukten kvaliteten, säkerhet och enhetligheten mellan satser samt uppgifter om eventuella tester för kontaminering som utförts på varje sats av substansen. Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid förvaring av utgångsmaterialet och vid behov längsta förvaringstid ska meddelas.
- 4) Om utgångsmaterial av animaliskt eller mänskligt ursprung används ska de åtgärder som vidtas för att säkerställa frånvaro av främmande agens beskrivas. Om förekomst av främmande agens upptäcks eller misstänks ska motsvarande material kasseras eller bearbetas för att minska risken för förekomst med en validerad behandling. Om det efter behandling upptäcks eller misstänks att främmande agens förekommer får motsvarande material endast användas om vidare bearbetning av läkemedlet säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras. Det ska styrkas att en sådan eliminering och/eller inaktivering av dessa främmande agens har skett.
- 5) Om ympceller används ska det styrkas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade fram till och med den högsta passagenivån i produktionen.
- 6) När det gäller genetiskt modifierade utgångsmaterial 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 inpassats, oligonukleotidsekvenser för plasmidvektorn i cellerna, den plasmid som använts för kotransfektion, tillagda eller borttagna gener, slutkonstruktionens biologiska egenskaper och uttryckta gener, antal kopior och genetisk stabilitet.
- 7) När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska även den kvalitativa delen av ansökan åtföljas av de dokument som krävs enligt direktiv 2001/18/EG.

▼ M1

- 8) Om så krävs ska prover på det biologiska utgångsmaterialet eller de reagens som används i testförfarandena tillhandahållas, så att den behöriga myndigheten ges möjlighet att låta utföra kontrolltester.

IIIa.2C.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung

- 1) Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi med följande rubriker:
- a) Namnet på utgångsmaterialet enligt kraven i del IIIa.2A1 punkt 4 ska kompletteras med eventuella handelsmässiga eller vetenskapliga synonymer.
 - b) Beskrivning av utgångsmaterialet, i en form som liknar den som tillämpas i Europeiska farmakopén.
 - c) Utgångsmaterialets funktion.
 - d) Identifieringsmetoder.
 - e) Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid förvaring av utgångsmaterialet och vid behov längsta förvaringstid ska meddelas.

IIIa.2D Kontrolltester under tillverkningsprocessen

- 1) Dokumentation ska innehålla uppgifter om de kontrolltester som genomförs under mellanliggande steg i tillverkningen i syfte att säkerställa tillverkningsprocessens och slutprodukts enhetlighet. Specifikationer ska fastställas för varje kontrolltest och analysmetoderna ska beskrivas. Validering av kontrolltesterna ska tillhandahållas, om inte annat motiveras.
- 2) I specifikationen för satser av den aktiva substansen ska godkännandekriterier anges tillsammans med de tester som används för att ge en tillräcklig kontroll av den aktiva substansens kvalitet. Ett test för biologisk aktivitet ska ingå, om inte annat motiveras. Övre gränser ska fastställas för föroreningar, med beaktande av säkerhetsaspekter. Den aktiva substansens mikrobiologiska kvalitet ska specificeras. Frånvaro av främmande agens (bakterier, mykoplasma, svampar och virus) ska styrkas i enlighet med Europeiska farmakopén.
- 3) I enlighet med direktiv 2010/63/EU och den europeiska konventionen om skydd av ryggradsdjur som används för försöksändamål och andra vetenskapliga ändamål ska tester utföras på ett sådant sätt att så få djur som möjligt används och minsta möjliga smärta, lidande, ångest eller bestående men orsakas. Om det finns tillgängligt ska ett alternativt *in vitro*-test användas om detta leder till att användningen av djur ersätts eller minskas, eller minskat lidande.

IIIa.2E Kontrolltester av slutprodukten**IIIa.2E1 Specifikation av slutprodukten**

För alla tester ska beskrivningen av teknikerna för analysen av slutprodukten vara så detaljerad att en kvalitetsbedömning kan göras.

▼ **M1**

Om det finns tillämpliga monografier och om andra testförfaranden och gränsvärden används än dem som nämns i monografierna i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, ska belägg lämnas för att slutprodukten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för den berörda läkemedelsformen i farmakopén i fråga, om den hade testats enligt de monografier som återfinns där. I ansökan om godkännande för försäljning ska det lämnas en förteckning över alla tester som utförs på representativa prover av varje sats av slutprodukten. I tillämpliga fall ska frekvensen av de tester som utförs på det färdiga partiet i stället för på den eller de satser som beretts av det anges. Frekvensen för de tester som inte utförs rutinmässigt ska motiveras. Kriterier för godkännande för frisläppning ska anges och motiveras. Validering av de kontrolltester som utförs på slutprodukten ska tillhandahållas.

Övre gränser ska fastställas för föroreningar, med beaktande av säkerhetsaspekter.

IIIa.2E2 **Metodbeskrivningar och validering av frisläppningstester**

1) Allmän beskrivning

Testerna av allmänna egenskaper ska i tillämpliga fall avse slutprodukten utseende och fysikaliska eller kemiska tester som pH och osmolalitet. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange specifikationer med lämpliga konfidensgränser som gäller i varje enskilt fall.

2) Identifiering och styrketest

Vid behov ska ett särskilt test för identifiering av den aktiva substansen utföras. Om så är lämpligt får identifieringstestet kombineras med styrketestet.

Ett aktivitetstest eller ett test för kvantifiering av den aktiva substansen eller ett test för att kvantitativt mäta den funktionalitet (biologisk aktivitet/funktionseffekt) som är kopplad till relevanta biologiska egenskaper ska genomföras för att visa att varje sats kommer att ha lämplig styrka för att säkerställa dess säkerhet och effekt.

En biologisk haltbestämning ska vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder inte kan ge nödvändiga upplysningar om produktens kvalitet. En sådan haltbestämning ska när så är möjligt omfatta referensmaterial och en statistisk analys som möjliggör en beräkning av konfidensgränser. Om dessa tester inte kan utföras på slutprodukten får de genomföras under ett så sent mellanliggande steg som möjligt i tillverkningsprocessen.

Om en nedbrytning sker under tillverkning av slutprodukten ska den högsta godtagbara nivån för enskilda och totala mängden nedbrytningsprodukter omedelbart efter tillverkningen anges.

3) Identifiering och haltbestämning av hjälpämnen

I den utsträckning som är nödvändig ska hjälpämnen åtminstone genomgå identifieringstester. Ett test av högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatoriskt för konserveringsmedel. Ett test av det högsta tillåtna gränsvärdet ska vara obligatorisk för varje annat hjälpämne som kan antas ge biverkningar. I tillämpliga fall ska adjuvansens och dess beståndsdelars art och mängd verifieras i slutprodukten, om inte annat motiveras.

▼ M1

4) Tester av sterilitet och renhet

Frånvaro av främmande agens (bakterier, mykoplasma, svampar och bakteriella endotoxiner i tillämpliga fall) ska styrkas i enlighet med Europeiska farmakopén. Lämpliga tester för att styrka frånvaro av kontaminering genom andra substanser ska utföras enligt det biologiska veterinärmedicinska läkemedlets art, tillverkningsmetoden och tillverkningsförhållanden. Om det rutinmässigt görs färre tester för varje sats än vad som krävs enligt Europeiska farmakopén ska de genomförda testerna kunna ge avgörande besked om att kraven i monografin uppfylls. Bevis ska lämnas för att det biologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle uppfylla kraven om det genomgick en fullständig testning i enlighet med monografin.

5) Kvarvarande fuktighet

Varje sats av en frystorkad produkt eller tablett ska testas med avseende på kvarvarande fuktighet.

6) Påfyllningsvolym

Lämpliga tester för att styrka korrekt påfyllningsvolym ska utföras.

IIIa.2E3 Referensstandarder och referensmaterial

Information om den tillverkningsprocess som används för att fastställa referensmaterialet ska tillhandahållas. Om mer än en referensstandard har använts för ett visst test under produktutvecklingen ska en kvalificeringshistorik tillhandahållas som beskriver hur förhållandet mellan de olika standarderna har upprätthållits.

Om andra referensberedningar och referensstandarder än de i Europeiska farmakopén används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

IIIa.2F Satsernas enhetlighet**IIIa.2F1 Aktiv substans**

För att säkerställa att den aktiva substansens kvalitet är enhetlig från sats till sats och för att styrka överensstämmelse med specifikationer ska uppgifter från representativa satser tillhandahållas.

IIIa.2F2 Slutprodukt

För att säkerställa att läkemedlets kvalitet är enhetlig från sats till sats och för att styrka överensstämmelse med specifikationerna ska ett fullständigt protokoll för tre på varandra följande satser representativa för den rutinmässiga tillverkningen tillhandahållas.

IIIa.2G Hållbarhetstester

- 1) Hållbarhetstesterna omfattar hållbarheten hos den aktiva substansen och slutprodukten, inklusive lösningsmedel, i förekommande fall. Om aktiva substanser lagras ska de avsedda förhållandena och lagringstiden fastställas på grundval av hållbarhetsuppgifter. Dessa får erhållas antingen genom testning av själva de aktiva substanserna eller genom lämplig testning av slutprodukten.

▼ **M1**

- 2) En redogörelse ska lämnas för de tester som ligger till grund för den hållbarhetstid, de rekommenderade förvaringsförhållanden och de specifikationer vid utgången av hållbarhetstiden som sökanden föreslår. Dessa tester ska alltid vara realtidsstudier. De ska utföras på minst tre representativa satser som tillverkats enligt den beskrivna tillverkningsprocessen och på läkemedel som förvaras i sina slutliga behållare. Dessa tester inkluderar biologiska och fysikalisk-kemiska hållbarhetstester som utförs med jämna mellanrum för slutprodukten fram till den angivna hållbarhetstidens utgång.
- 3) Slutsatserna ska innehålla de analysresultat som motiverar den föreslagna hållbarhetstiden under alla föreslagna förvaringsförhållanden. De resultat som erhålls under hållbarhetsstudien ska beaktas när lämpliga specifikationer för sammansättning och frisläppande fastställs för att säkerställa att läkemedlet överensstämmer med den angivna hållbarhetstiden.
- 4) När det gäller läkemedel som administreras uppblandade i foder ska det också lämnas nödvändig information om läkemedlets hållbarhetstid i olika uppblandningsstadier, om blandningen sker enligt tillverkarens anvisningar.
- 5) Om en slutprodukt behöver färdigställas innan den administreras, eller om den administreras i dricksvatten, ska upplysningar lämnas om den föreslagna hållbarhetstiden för läkemedlet efter att det färdigställts enligt anvisningarna. Uppgifter till stöd för den föreslagna hållbarhetstiden för det färdigställda läkemedlet ska lämnas.
- 6) I fråga om flerdosbehållare ska i förekommande fall hållbarhetsuppgifter lämnas som stöder hållbarhetstiden för läkemedlet i bruten eller öppnad förpackning, och en specifikation för hållbarhetstid under användning ska fastställas.
- 7) Om en slutprodukt kan ge upphov till nedbrytningsprodukter ska sökanden deklarerat dessa produkter och ange de metoder för identifiering och testförfaranden som använts.
- 8) Hållbarhetsuppgifter från kombinationsprodukter får i vederbörligen motiverade fall användas för derivat som innehåller en eller flera likadana beståndsdelar.
- 9) Effekten hos eventuella konserveringssystem ska styrkas. Information om konserveringsmedlens effekt i andra liknande biologiska veterinärmedicinska läkemedel från samma tillverkare kan vara tillräckligt.

IIIa.2H Övriga upplysningar

Information om det biologiska veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte omfattas av del IIIa.2–IIIa.2G får införas i dokumentationen.

IIIa.3 *Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)*

- 1) Varje studierapport ska innehålla
 - a) en kopia av studieplanen (protokoll),
 - b) i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,

▼ **M1**

- c) en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
 - d) en beskrivning och motivering av testsystemet,
 - e) en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,
 - f) i tillämpliga fall en statistisk analys av resultaten,
 - g) en diskussion om resultaten, med kommentarer om effektnivå och icke-effektnivå, och om eventuella ovanliga resultat,
 - h) laboratoriets namn,
 - i) namnet på studiens ledare,
 - j) underskrift och datum,
 - k) plats och tidsperiod under vilken studien genomfördes,
 - l) en förklaring av förkortningar och koder, oavsett om de är internationellt accepterade eller inte,
 - m) en beskrivning av matematiska och statistiska förfaranden.
- 2) Offentliggjorda studier får godtas om de innehåller tillräckligt många och tillräckligt detaljerade uppgifter för att möjliggöra en oberoende bedömning. Försöksmetoden ska beskrivas tillräckligt ingående så att försöken kan upprepas och försöksutföraren ska fastställa deras validitet. Sammanfattningar av studier för vilka detaljerade rapporter inte finns tillgängliga får inte godtas som giltig dokumentation. För att uppfylla vissa säkerhetskrav får hänvisning göras till EPMAR om substansen tidigare har utvärderats för att fastställa MRL-värden. Om hänvisning görs till EPMAR behöver inga studier lämnas in som redan utvärderats som en del av MRL-utvärderingen. Endast nya studier som inte fanns tillgängliga för MRL-bedömningen ska tillhandahållas. Om exponeringsvägen (t.ex. för användaren) inte är identisk med den väg som används i enlighet med förordning (EU) 2018/78 kan nya studier bli nödvändiga.

IIIa.3A Säkerhetstester

- 1) Dokumentation om säkerhet ska vara tillräcklig för en bedömning av
- a) den potentiella toxiciteten hos det veterinärmedicinska läkemedlet och eventuella farliga eller oönskade effekter hos djurslag som läkemedlet är avsett för som kan uppträda när det används enligt föreskrift,
 - b) de risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur,
 - c) de risker för miljön som kan uppstå då det veterinärmedicinska läkemedlet används.

▼ **M1**

- 2) I vissa fall kan det vara nödvändigt att testa den ursprungliga föreningens metaboliter om det är detta slag av resthalter som ger anledning till oro.
- 3) Ett hjälpämne som används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller genom ett nytt administreringssätt ska behandlas som en aktiv substans.
- 4) Alla avsnitt som förtecknas i del IIIa.3A ska behandlas. Beroende på läkemedlets art kan vissa avsnitt sakna relevans och studier får utelämnas om det är motiverat.

IIIa.3A1 Detaljerad identifiering av läkemedlet och dess aktiva substanser

- a) Internationellt generiskt namn (INN).
- b) IUPAC-namn (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).
- c) CAS-nummer (*Chemical Abstract Service*).
- d) Terapeutisk, farmakologisk och kemisk klassificering.
- e) Synonymer och förkortningar.
- f) Strukturformel.
- g) Molekylformel.
- h) Molekylvikt.
- i) Grad av föroreningar.
- j) Föroreningarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
- k) Beskrivning av fysikaliska egenskaper som
- l) löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur,
- m) vi) refraktion av ljus, optisk rotation osv.
- n) Produktformulering.

IIIa.3A2 Farmakologi

- 1) 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 det djurslag som läkemedlet är avsett för och i tillämpliga fall på andra djurslag ingå. I tillämpliga fall får korshänvisningar göras till studier som lämnats in i del 4 av dokumentationen.
- 2) Farmakologiska studier kan 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 dessa farmakologiska effekter beaktas vid utvärderingen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet.

▼ **M1**

- 3) Dokumentationen om säkerhet ska alltid föregås av en detaljerad redogörelse för de farmakologiska undersökningar som gjorts på försöksdjur samt för alla relevanta observationer under de kliniska studierna på det djur som läkemedlet är avsett för.

IIIa.3A2.1 Farmakodynamik

Information ska lämnas om den eller de aktiva substansernas verkningsmekanism, tillsammans med information om primära och sekundära farmakodynamiska effekter som bidrag till förståelsen av eventuella biverkningar vid djurförsök. Detaljerade uppgifter om farmakodynamiska egenskaper avseende den terapeutiska effekten ska rapporteras i del 4A i dokumentationen.

IIIa.3A2.2 Farmakokinetik

Uppgifter ska lämnas om de förändringar den aktiva substansen och dess metaboliter genomgår i försöksdjur, 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.

IIIa.3A3 Toxikologi

- 1) Dokumentationen om toxikologi ska följa den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort om allmänna metoder för testning och vägledning för särskilda studier. Denna vägledning omfattar toxikologiska uppgifter som krävs för fastställande av användarsäkerhet och bedömning av skadliga effekter på de djur som läkemedlet är avsett för och miljön.
- 2) Toxikologiska studier ska göras med den eller de aktiva substanserna, inte med den formulerade produkten, om inte annat uttryckligen krävs.
- 3) Djurförsök ska genomföras i etablerade stammar av försöksdjur för vilka det (helst) finns historiska data.

IIIa.3A3.1 Toxicitet vid engångsdos

Studier av toxicitet vid engångsdos får användas för att förutsäga

- a) de möjliga effekterna av akut överdosering hos det djurslag som läkemedlet är avsett för,
- b) de möjliga effekterna av oavsiktlig administrering till människa,
- c) lämpliga doser vid studier av upprepad dosering.

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 att få fram information om användarsäkerhet, om det exempelvis kan förutses att den som använder läkemedlet kommer att exponeras i betydande utsträckning genom inandning eller hudkontakt ska dessa exponeringsvägar undersökas.

▼ **M1****IIIa.3A3.2 Toxicitet vid upprepad dosering**

Tester av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa eventuella fysiologiska och/eller patologiska förändringar som 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.

En studie av toxicitet vid upprepad dosering på ett försöksdjurslag ska normalt vara tillräcklig. En sådan studie får ersättas med en studie som utförs på det djur som läkemedlet är avsett för. Doseringsfrekvens, administreringsväg och studiens varaktighet ska väljas med beaktande av de föreslagna kliniska användningsförhållandena och/eller användarexponering. Sökanden ska ange skälen till studiernas omfattning och varaktighet samt den valda doseringen.

IIIa.3A3.3 Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för

Det ska lämnas en sammanfattning av de eventuella tecken på intolerans som har iakttagits under de utförda studierna, normalt med den slutliga formuleringen, hos det djurslag som läkemedlet är avsett för i enlighet med kraven i del IIIa.4A4 (Säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för). Det ska anges vilka studier det gäller, vid vilken dosering intoleransen uppträdde och hos vilka djurslag och raser. Upplysningar ska också lämnas om oväntade fysiologiska förändringar. De fullständiga rapporterna från dessa studier ska ingå i del 4 i dokumentationen.

IIIa.3A3.4 Reproduktionstoxicitet inklusive utvecklingstoxicitet**1) Studie av reproduktionseffekter**

För läkemedel som är avsedda att användas på avelsdjur ska studier av reproduktiv säkerhet i linje med VICH GL43 tillhandahållas. Studier av reproduktionstoxicitet på försöksdjur förväntas inte användas för utvärdering av effekter på användaren.

2) Studie av utvecklingstoxicitet

För utvärdering av effekter på det djurslag som läkemedlet är avsett för krävs inga studier av utvecklingstoxicitet för läkemedel som endast är avsedda för icke-avelsdjur. För andra läkemedel ska en studie av utvecklingstoxicitet utföras på minst ett djurslag, som kan vara det djurslag som läkemedlet är avsett för.

För utvärderingen av användarsäkerhet ska standardtester av utvecklingstoxicitet i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL32- och OECD-tester) utföras i samtliga fall där en betydande exponering av användarna kan förväntas.

IIIa.3A3.5 Genotoxicitet

Tester av genotoxisk potential ska utföras, om inte annat motiveras, för att upptäcka de förändringar som en substans kan orsaka i det genetiska materialet hos celler. Varje substans som är avsedd att användas för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel ska bedömas avseende genotoxiska egenskaper.

▼ **M1**

En standarduppsättning av genotoxicitetstester i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL23- och OECD-tester) ska vanligtvis utföras på den eller de aktiva substanserna.

IIIa.3A3.6 Carcinogenicitet

Beslutet om huruvida det är nödvändigt att utföra carcinogenicitetstester ska fattas med hänsyn till resultaten av genotoxicitetstester, struktur-aktivitetssamband och resultaten från tester av toxicitet vid upprepad dosering som kan styrka potentialen för hyperförändringar eller neoplastiska förändringar.

Varje känd djurslagsspecificitet i toxicitetsmekanismen ska beaktas, tillsammans med alla skillnader i metabolism mellan djurslagen i testerna, de djurslag som läkemedlet är avsett för och människor.

Carcinogenicitetstester ska utföras i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL28- och OECD-tester).

IIIa.3A3.7 Undantag

Om ett veterinärmedicinskt läkemedel är avsett för utvärtes bruk ska den systemiska absorptionen undersökas hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om det kan visas att den systemiska absorptionen är försumbar kan testerna av toxicitet vid upprepad dosering, utvecklingstoxicitet och carcinogenicitet utelämnas, såvida inte

- a) det kan förväntas att djuret intar det veterinärmedicinska läkemedlet oralt då detta används på föreskrivet sätt, eller
- b) det kan förväntas att användaren exponeras oralt för det veterinärmedicinska läkemedlet då detta används på föreskrivet sätt.

IIIa.3A4 Övriga krav**IIIa.3A4.1 Särskilda studier**

För vissa grupper av substanser eller om det under studierna av upprepad dosering hos djur har iakttagits förändringar som visar på t.ex. immunogenicitet, immunotoxicitet, neurotoxicitet eller endokrin dysfunktion, ska ytterligare tester krävas, t.ex. sensibiliseringsstudier eller tester av fördröjd neurotoxicitet. Det kan behövas ytterligare studier för att bedöma mekanismen bakom den toxiska effekten eller irritationspotentialen, beroende på läkemedlets beskaffenhet.

För läkemedel för vilka det kan förekomma exponering för hud och ögon ska irritations- och sensibiliseringsstudier tillhandahållas. Dessa studier ska vanligtvis göras med den slutliga formuleringen.

Utformningen av studierna och utvärderingen av resultaten ska göras med beaktande av den senaste vetenskapliga kunskapen och fastställd vägledning.

▼ **M1****IIIa.3A4.2 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 från offentliggjorda studier av samtliga effekter (även biverkningar) som iakttagits på människor och om orsakerna till dessa, i den utsträckning som detta kan vara av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet, och om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet av säkerhetsskäl inte används, eller inte längre används, som humanläkemedel ska orsakerna till detta anges, om de är offentligt tillgängliga.

IIIa.3A4.3 Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för människor

De uppgiftskrav som anges i denna punkt avser antibakteriella substanser och är eventuellt inte tillämpliga på andra typer av antimikrobiella medel (nämligen antivirala medel, antimykotika och antiprotozoika). För andra substanser än antibakteriella för vilka förekomsten av antimikrobiell resistens är väletablerad kan i tillämpliga fall samma krav tillämpas.

Uppgifter om potentiell uppkomst av resistent bakterier eller resistensdeterminanter som är relevanta för människors hälsa och som är förknippade med användningen av veterinärmedicinska läkemedel är nödvändiga. Av särskild vikt i detta avseende är den mekanism som styr utvecklingen och urvalet av en sådan resistens. Vid behov ska åtgärder föreslås för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

Uppgifter om resistens som är relevanta för läkemedlets kliniska användning på de djur som läkemedlet är avsett för ska redovisas i enlighet med del IIIa.4A2. När det är motiverat ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del IIIa.4A2.

- 1) För livsmedelsproducerande djur ska riskbedömningen omfatta
 - a) identifieringen av resistent bakterier eller resistensdeterminanter som kan förknippas med sjukdomar hos människor (zoonotiska och/eller kommensala bakterier) och som väljs ut genom användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på de djur som läkemedlet är avsett för (faroidentifiering),
 - b) sannolikheten för att den eller de identifierade farorna frigörs från det djurslag som läkemedlet är avsett för till följd av användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga,
 - c) sannolikheten för efterföljande exponering av människor för den eller de identifierade farorna via livsmedel eller genom direkt kontakt, och de därav följande konsekvenserna (negativa hälsoeffekter) för människors hälsa. Vägledning finns i VICH GL27 och EU:s riktlinjer.
- 2) När det gäller sällskapsdjur ska bedömningen av risker för människors hälsa eller folkhälsan omfatta
 - a) identifieringen av resistent bakterier eller resistensdeterminanter som kan förknippas med sjukdomar hos människor och som väljs ut genom användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på de djur som läkemedlet är avsett för,

▼ **M1**

- b) en skattning av exponeringen för zoonotiska och kommensala bakterier hos det djurslag som läkemedlet är avsett för på grundval av villkoren för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga,
- c) bedömning av efterföljande exponering av människor för antimikrobiell resistens och de därav följande konsekvenserna för människors hälsa.

3) Resistens i miljön ska beaktas.

IIIa.3A5 Användarsäkerhet

Avsnittet om användarsäkerhet ska inkludera en bedömning av de effekter som konstaterats i del IIIa.3A–IIIa.3A4 och relatera denna till typen och omfattningen av människors exponering för läkemedlet, för att kunna formulera lämpliga varningar till användarna och vidta andra riskhanteringsåtgärder.

Användarsäkerheten ska behandlas i enlighet med riktlinjerna från kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP).

IIIa.3A6 Miljöriskbedömning**IIIa.3A6.1 Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer**

- 1) En miljöriskbedömning ska utföras för att bedöma 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 fastställa eventuella försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.
- 2) Denna bedömning består av två faser. Den första fasen av bedömningen ska alltid utföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Den ska ange miljöns potentiella exponering för läkemedlet och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av
 - a) det djurslag som läkemedlet är avsett för, och det föreslagna användningsmönstret,
 - b) administreringssättet, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att läkemedlet direkt kommer att tillföras ekosystemen,
 - c) den utsöndring som kan komma att ske av läkemedlet, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats, beständighet i sådana utsöndringar,
 - d) bortskaffningen av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller andra avfallsprodukter.
- 3) I den andra fasen ska ytterligare specifika undersökningar av läkemedlets verkningar på vissa ekosystem göras, i enlighet med vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Omfattningen av läkemedlets exponering i miljön, och den tillgängliga information om den eller de berörda substansernas fysikaliska/kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper, inklusive metaboliter i händelse av en identifierad risk, som framkommit under de övriga tester och prövningar som krävs enligt denna förordning ska beaktas.

▼ **M1**

För läkemedel som är avsedda för livsmedelsproducerande djurslag ska långlivade, bioackumulerande och toxiska substanser (PBT) eller mycket långlivade och mycket bioackumulerande substanser (vPvB) klassificeras enligt kriterierna i bilaga XIII till Reach-förordningen och bedömas i enlighet med den vägledning för PBT- och vPvB-bedömning av substanser i veterinärmedicinska läkemedel som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.

IIIa.3A6.2 **Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer**

- 1) Om ett veterinärmedicinskt läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan också åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG.
- 2) Potentiella negativa effekter på människors hälsa och på miljön, som kan uppstå vid genöverföring från genetiskt modifierade organismer till andra organismer eller till följd av genetiska modifieringar, ska bedömas noggrant från fall till fall. Syftet med en sådan miljöriskbedömning är att identifiera och utvärdera potentiella direkta och indirekta, omedelbara eller fördröjda negativa effekter av den genetiskt modifierade organismen på människors hälsa och på miljön (inklusive växter och djur) och ska utföras i enlighet med principerna i bilaga II till direktiv 2001/18/EG.

IIIa.3B **Tester av resthalter**

- 1) I denna punkt ska definitionerna i förordning (EG) nr 470/2009 gälla.
- 2) Syftet med studierna av reduktion av resthalter från ätlig vävnad eller från ägg, mjölk och honung (vax i tillämpliga fall) från behandlade djur är att fastställa i vilken omfattning och under vilka förutsättningar resthalter kan finnas kvar i livsmedel som framställt av dessa djur. Dessutom ska studierna göra det möjligt att fastställa en karenstid.
- 3) När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det av dokumentationen om resthalter framgå
 - a) i vilken utsträckning och hur länge resthalter av det veterinärmedicinska läkemedlet eller dess metaboliter finns kvar i ätlig vävnad från det behandlade djuret eller i mjölk, ägg eller honung (vax i tillämpliga fall) från djuret,
 - b) att det är möjligt att fastställa realistiska karenstider som kan iaktas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion, så att det går att undanröja eventuella hälsorisker vid konsumtion av livsmedel från behandlade djur,
 - c) att den eller de analysmetoder som används i studien av reduktionen av resthalter är tillräckligt validerade för att uppgifter om resthalter ska kunna tjäna som underlag för fastställande av karenstiden.

▼ **M1****IIIa.3B1 Identifiering av läkemedlet**

Det eller de veterinärmedicinska läkemedel som används i testerna ska identifieras med angivande av

- a) sammansättning,
- b) resultat av fysikaliska och kemiska tester (styrka och renhet) för den eller de berörda satserna,
- c) identifieringsuppgifter för satserna.

IIIa.3B2 Reduktion av resthalter

- 1) Syftet med dessa studier, som mäter den hastighet med vilken resthalter reduceras i det djur som läkemedlet är avsett för efter den sista administreringen av det veterinärmedicinska läkemedlet, är att göra det möjligt att fastställa den karenstid som är nödvändig för att säkerställa att inga resthalter som kan utgöra en fara för konsumenterna förekommer i livsmedel som härrör från behandlade djur.
- 2) Den aktuella statusen för MRL-värdet för beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet hos det djurslag som läkemedlet är avsett för ska rapporteras.
- 3) De resthalter som förekommer ska fastställas vid ett tillräckligt antal tidpunkter efter det att försöksdjuren har fått den slutliga dosen av det veterinärmedicinska läkemedlet. Studierna på däggdjur och fåglar ska utföras enligt VICH GL48 och andra relevanta riktlinjer. Studier av resthalter i honung ska utföras enligt VICH GL56 och reduktionsstudier på vattenlevande djurslag enligt VICH GL57.
- 4) På grundval av utvärderingen ska syftet med den föreslagna karenstiden redovisas.

IIIa.3B3 Analysmetod för resthalter

- 1) Studier av reduktionen av resthalter, analysmetoder och validering av dessa ska utföras i enlighet med VICH GL49.
- 2) Den föreslagna analysmetodens lämplighet ska utvärderas med beaktande av aktuell vetenskaplig och teknisk kunskap vid tiden för ansökan.

IIIa.4 *Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)***IIIa.4A Prekliniska studier**

Prekliniska studier syftar till att undersöka läkemedlets säkerhet och effekt för det djur som läkemedlet är avsett för och krävs för att fastställa farmakologisk aktivitet, farmakokinetiska egenskaper, dosering och doseringsintervall, resistens (i förekommande fall) och toleransen för läkemedlet hos det djur som läkemedlet är avsett för.

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

- 1) De farmakodynamiska effekterna hos den eller de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet ska beskrivas.

▼ **M1**

- 2) Verknings sättet och de farmakologiska effekter som den rekommenderade tillämpningen bygger på i praktiken ska beskrivas på lämpligt sätt, inklusive eventuella sekundära effekter. I allmänhet ska effekterna på de viktigaste kroppsfunctionerna undersökas. 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. Om aktiviteten påstås vara högre för en aktiv substans ska skillnaden styrkas och visas vara statistiskt signifikant
- 3) Alla effekter som läkemedlets andra egenskaper (t.ex. administreringsväg eller formulering) har på den aktiva substansens farmakologiska aktivitet ska undersökas.
- 4) Försökstekniken ska, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att försöken ska kunna upprepas och deras validitet fastställas. Försöksresultaten ska anges tydligt och resultaten av eventuella statistiska jämförelser läggas fram.
- 5) Om inte tillräckliga skäl för motsatsen kan anföras, ska det också göras en undersökning för att fastställa om upprepad administrering av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

IIIa.4A1.2 Farmakokinetik

- 1) Grundläggande farmakokinetiska uppgifter om den aktiva substansen krävs i samband med bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt för det djurslag som läkemedlet är avsett för, särskilt om det rör sig om en ny substans eller formulering.
- 2) Målen för farmakokinetiska studier av det djurslag som läkemedlet är avsett för kan delas upp i fyra huvudområden:
 - a) Beskriva den aktiva substansens grundläggande farmakokinetiska egenskaper (dvs. absorption, distribution, metabolism och utsöndring) i formuleringen.
 - b) Undersöka förhållandena mellan doseringsregim, koncentration i plasma och vävnader över tiden och de farmakologiska, terapeutiska eller toxiska effekterna.
 - c) I förekommande fall jämföra farmakokinetiska parametrar mellan olika djurslag som läkemedlet är avsett för och undersöka eventuella skillnader mellan djurslag som påverkar det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt på det djur som läkemedlet är avsett för.
 - d) I förekommande fall, jämföra biotillgänglighet för att underlätta bryggnig av information om säkerhet och effekt mellan olika läkemedel, läkemedelsformer, styrkor eller administreringsvägar, eller för att jämföra effekterna av förändringar i tillverkningen eller sammansättningen, inklusive pilotformuleringar och slutformuleringar.
- 3) Det behövs i regel farmakokinetiska studier av det djurslag som läkemedlet är avsett för som ett komplement till de farmakodynamiska studierna för att fastställa säkra och effektiva doseringsföreskrifter (t.ex. administreringsväg och administreringsställe, dos, doseringsintervall, antal administreringar). Det kan krävas ytterligare farmakokinetiska studier för att anpassa doseringsregimen till vissa populationsvariabler.

▼ **M1**

- 4) Om farmakokinetiska studier har lämnats i del 3 av dokumentationen får korshänvisningar till dessa studier göras.

- 5) För fasta kombinationer, se avsnitt IV.

IIIa.4A2 **Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för djur**

- 1) För berörda biologiska veterinärmedicinska läkemedel (t.ex. substanser med antimikrobiell och antiparasitära aktivitet) ska information tillhandahållas om aktuell resistens (i tillämpliga fall) och om potentiell utveckling av resistens av klinisk betydelse för den påstådda indikationen hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om möjligt ska information lämnas om resistensmekanismerna, den molekylära genetiska grunden för resistens och hur snabbt resistensdeterminanterna överförs. När så är relevant ska information om co-resistens och korsresistens lämnas. Sökanden ska föreslå åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens i organismer av klinisk betydelse för den avsedda användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet.
- 2) Resistens som är relevant för risker för människor ska behandlas i del 3 av dokumentationen. I förekommande fall ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del 3 av dokumentationen.

IIIa.4A3 **Dosbestämning och bekräftelse**

- 1) Lämpliga uppgifter ska tillhandahållas för att motivera den föreslagna dosen, doseringsintervallet, behandlingstiden och eventuella ombehandlingsintervall.
- 2) För studier som utförs under fältförhållanden ska relevanta uppgifter tillhandahållas i enlighet med kliniska studier.

IIIa.4A4 **Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för**

- 1) Det veterinärmedicinska läkemedlets lokala och systemiska tolerans ska undersökas hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Syftet med dessa säkerhetsstudier på det djur som läkemedlet är avsett för 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 dosen och/eller behandlingstiden.
- 2) Studierapporten ska innehålla detaljer om alla förväntade farmakologiska effekter och alla biverkningar. Säkerhetsstudier av det djur som läkemedlet är avsett för ska genomföras i enlighet med VICH och relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Andra prekliniska och kliniska studier, tillsammans med relevant information från offentliggjord litteratur, kan också ge information om säkerheten hos det djurslag som läkemedlet är avsett för.

IIIa.4B **Kliniska prövningar**

IIIa.4B1 **Allmänna principer**

- 1) Kliniska prövningar ska utformas, genomföras och rapporteras med beaktande av VICH och relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Uppgifter från kliniska prövningar som genomförts utanför unionen får beaktas vid bedömningen av en ansökan om godkännande för försäljning endast om uppgifterna är tillräckligt representativa för situationen i unionen.

▼ **M1**

- 2) Experimentella uppgifter såsom utforskande försök/pilotförsök eller resultat från icke-experimentella metoder ska bekräftas genom uppgifter som erhålls under normala fältförhållanden, om inte annat motiveras.
- 3) Syftet med kliniska prövningar är att under fältförhållanden undersöka ett veterinärmedicinskt läkemedels säkerhet och effekt för det djur som läkemedlet är avsett för under normala djurhållningsförhållanden och/eller som en del av god veterinärpraxis. De ska styrka det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter administrering till det djurslag som läkemedlet är avsett för med användning av den dosering och de administreringsvägar som föreslås. Prövningens utformning ska syfta till att stödja indikationerna och ta hänsyn till eventuella kontraindikationer beroende på djurslag, ålder, ras och kön, anvisningar för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet samt eventuella biverkningar som det kan ha.
- 4) Alla veterinärmedicinska kliniska prövningar ska utföras enligt ett detaljerat prövningsprotokoll. För formuleringar som är avsedda att användas i veterinärmedicinska kliniska prövningar i unionen ska orden ”Endast för användning i veterinärmedicinska kliniska prövningar” anges på framträdande plats och outplånligt i märkningen.
- 5) Kliniska prövningar ska utföras med en kontrollgrupp djur (kontrollerade kliniska prövningar), om inte annat motiveras. Resultaten avseende det nya läkemedlets effekt ska jämföras med resultaten för det djurslag som läkemedlet är avsett för och som har fått ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i unionen och som har en styrkt godtagbar effekt och som har godkänts för den eller de föreslagna indikationerna för användning på samma djurslag eller med resultaten avseende ett placebopreparat eller med resultaten utan behandling. Samtliga resultat, såväl positiva som negativa, ska rapporteras.
- 6) Fastställda statistiska principer i enlighet med den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort ska användas vid utformning av protokoll, analys och utvärdering av kliniska prövningar, om inte annat motiveras.

IIIa.4B2 Dokumentation

Dokumentationen om effekt ska omfatta all preklinisk och klinisk dokumentation, såväl gynnsam som ogynnsam för de veterinärmedicinska läkemedlen, i syfte att möjliggöra en objektiv övergripande bedömning av nytta/riskförhållandet för läkemedlet.

IIIa.4B2.1 Resultat av prekliniska studier

Såvitt möjligt ska uppgifter lämnas om resultaten av

- a) tester som visar farmakologisk aktivitet,
- b) tester som visar de farmakodynamiska mekanismer som ligger till grund för den terapeutiska effekten,
- c) tester som visar den huvudsakliga farmakokinetiska profilen,
- d) tester som styrker säkerheten för det djur som läkemedlet är avsett för,

▼ **M1**

- e) tester för att fastställa och bekräfta dosen (inklusive dosintervall, behandlingstid och eventuella ombehandlingsintervall).
- f) tester och undersökningar av resistens, i förekommande fall.

Om oväntade resultat uppträder under testernas gång ska dessa resultat beskrivas ingående. Dessutom ska följande uppgifter lämnas i alla rapporter från prekliniska studier:

- a) En sammanfattning.
- b) Ett studieprotokoll.
- c) En detaljerad beskrivning av mål, utformning och utförande som inkluderar metoder, apparatur och material som använts, med sådana uppgifter som djurslag, ålder, vikt, kön, antal, djurens ras eller stam, djurens identifiering, dosering, administreringsväg och tidsplan för administreringen.
- d) En statistisk analys av resultaten.
- e) En objektiv diskussion om de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för.

Om någon av dessa uppgifter utelämnas ska detta motiveras.

IIIa.4B2.2 Resultat av kliniska prövningar

Samtliga uppgifter ska lämnas av varje försöksutförare, vid individuell behandling i individuella journaler och vid kollektiv behandling i kollektiva journaler.

Innehavaren av godkännandet för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet ska vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de originaldokument som ligger till grund för inlämnade uppgifter bevaras under minst fem år efter det att det veterinärmedicinska läkemedlet inte längre är godkänt.

De kliniska iakttagelserna vid varje klinisk prövning ska redovisas kortfattat i en sammanfattning av prövningarna och deras resultat, varvid följande särskilt ska anges:

- a) Antalet kontrolldjur och försöksdjur, individuellt eller kollektivt behandlade, med uppdelning efter djurslag, ras eller stam, ålder och kön.
- b) Antal djur som i förtid avskildes från prövningarna och skälen till detta.
- c) I fråga om kontrolldjur, uppgift om de
 - i) inte fick någon behandling,
 - ii) fick ett placebo preparat,

▼ **M1**

- iii) fick ett annat veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i unionen och som har en styrkt godtagbar effekt och godkänts för den eller de föreslagna indikationerna för användning på samma djurslag, eller
- iv) fick samma prövade aktiva substans i en annan formulering eller via en annan administreringsväg.
- d) De iakttaga 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, uppfödning- 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.

Försöksledaren ska dra allmänna slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för under de föreslagna användningsförhållandena och 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 att vidta under behandlingen och om kliniska tecken på överdosering, om sådana konstaterats.

AVSNITT IIIb

KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Följande krav ska tillämpas på immunologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt definitionen i artikel 4.5, om inte annat anges i avsnitt IV.

IIIb.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen

Se avsnitt I.

IIIb.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk och mikrobiologisk information)**IIIb.2.A Produktbeskrivning****IIIb.2A1 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

- 1) Med kvalitativ sammansättning av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets samtliga beståndsdelar ska avses beteckningen på eller beskrivning av
 - a) den eller de aktiva substanserna,
 - b) adjuvansernas beståndsdelar,
 - c) övriga hjälpämnenas beståndsdelar, oavsett art eller använd mängd, däribland konserveringsmedel, stabilisatorer, färgämnen, smakämnen, aromämnen, markörer osv.,
 - d) åtföljande färdigställande lösningsmedel.

▼ M1

- 2) Uppgifterna i punkt 1 ska kompletteras med alla relevanta uppgifter om läkemedelsbehållaren och eventuellt yttre förpackning, och, i tillämpliga fall, dess förslutning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet och som levereras tillsammans med läkemedlet. Om tillbehöret inte levereras tillsammans med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska relevanta upplysningar om tillbehöret lämnas om det är nödvändigt för bedömningen av läkemedlet.
- 3) Med gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i immunologiska veterinärmedicinska läkemedel avses, utan att det påverkar tillämpningen av övriga bestämmelser i artikel 8,
 - a) för substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats farmakopé: huvudtiteln i monografin i fråga, som ska vara obligatorisk för alla substanser av detta slag, tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,
 - b) för andra substanser: det INN-namn som har rekommenderats av WHO, eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen, för substanser som saknar INN-namn eller exakt vetenskaplig beteckning: en beskrivning med utgångspunkt från hur och av vad de är tillverkade, i tillämpliga fall kompletterat med andra relevanta detaljer,
 - c) för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats i direktiv 2009/35/EG.
- 4) Vad gäller den kvantitativa sammansättningen av 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 beståndsdelar i hjälpämnen, massa eller volym för vart och ett av dem med beaktande av vad som föreskrivs i del IIb.2B.
- 5) Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats ska denna användas.
- 6) Enheter för biologisk aktivitet för vilka offentliggjorda uppgifter saknas ska uttryckas på ett sådant sätt att det ger otvetydiga upplysningar om ingrediensernas aktivitet, t.ex. genom att ange mängden som fastställts genom titrering eller styrketestning av slutprodukten.
- 7) Sammansättningen ska anges i form av minimimängder och, om så är lämpligt, med maximimängder.

IIIb.2A2 Produktutveckling

- 1) En förklaring ska lämnas om åtminstone, men behöver inte begränsas till, följande:
 - a) Val av sammansättning och val av beståndsdelar, särskilt i förhållande till deras avsedda funktioner och deras respektive koncentrationer.
 - b) Om ett konserveringsmedel ingår i sammansättningen ska detta motiveras.

▼ **M1**

- c) Läkemedelsbehållaren och behållarens och dess förslutnings lämplighet för lagring och användning av slutprodukten. En studie av interaktionen mellan slutprodukten och läkemedelsbehållaren ska lämnas in om en risk för en sådan interaktion anses möjlig, särskilt i fråga om injektionsberedningar.
 - d) Eventuell ytterligare förpackning eller yttre förpackning, i förekommande fall.
 - e) De föreslagna förpackningsstorlekarna i förhållande till föreslagen administreringsväg, dosering och det djurslag som läkemedlet är avsett för.
 - f) En eller flera översätsningar i formuleringen för att garantera minimal styrka/antigeninnehåll vid hållbarhetstidens utgång, med motivering.
 - g) Valet av tillverkningsprocess för den aktiva substansen och slutprodukten.
 - h) Skillnader mellan den eller de tillverkningsprocesser som används för att tillverka satser som används i kliniska prövningar och den process som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning ska diskuteras.
 - i) Om det rekommenderas att ett åtföljande test används tillsammans med slutprodukten (dvs. ett diagnostiskt test) ska relevant information om testet tillhandahållas.
- 2) Förklaringen ska stödjas av vetenskapliga uppgifter från produktutvecklingen.

IIIb.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden

- 1) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som åtföljer ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 8 ska utformas så att den ger en adekvat beskrivning av de tillvägagångssätt som har använts, inbegripet de viktigaste stadierna i tillverkningsprocessen.
- 2) Beskrivningen av tillverkningsprocessen ska åtminstone inkludera följande:
- a) De olika stegen i tillverkningsprocessen (inbegripet antigenframställning och reningsmetoder) åtföljt av ett processflödesdiagram så att tillverkningsprocessens reproducerbarhet och risken för ogynnsamma effekter på slutprodukterna, som t.ex. mikrobiologisk kontaminering, går att bedöma.
 - b) Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att säkerställa att varje sats av slutprodukten är homogen och enhetlig. Information om hur en sats definieras, och om den eller de föreslagna kommersiella satsstorlekarna, ska tillhandahållas.
 - c) En uppräkningslista av alla substanser i de olika steg där de används, inklusive de substanser som inte kan återvinnas under tillverkningsprocessen.
 - d) Fullständiga uppgifter om blandningen med mängduppgifter för alla använda substanser, inklusive ett exempel på en representativ tillverkningsats.

▼ **M1**

e) En förteckning över kontroller under processen, inklusive det tillverkningsstadium där de utför.

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

3) Valideringen av alla kontrollmetoder som används i tillverkningsprocessen ska beskrivas och dokumenteras och resultaten ska tillhandahållas, om inte annat motiveras. Valideringen av de viktigaste stadierna i tillverkningsprocessen ska styrkas och valideringen av tillverkningsprocessen som helhet ska styrkas genom tillhandahållande av resultaten av tre på varandra följande satser som tillverkats med den beskrivna metoden.

IIIb.2C **Produktion och kontroll av utgångsmaterialet**

1) I denna del avses med utgångsmaterial alla beståndsdelar som används vid produktionen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet.

2) Kommersiellt tillgängliga bruksfärdiga adjuvanssystem som betecknas med ett märkesnamn samt odlingssubstrat som används för framställning av den aktiva substansen och som består av flera komponenter ska betraktas som ett enda utgångsmaterial. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen ska inte desto mindre redovisas, i den mån myndigheterna anser att denna information är relevant för slutprodukts kvalitet och eventuella risker som kan uppstå.

3) Om material av animaliskt ursprung används för beredning av dessa odlingssubstrat eller adjuvanssystem måste djurslaget och den vävnad som används ingå, och överensstämmelse med relevanta monografier, inklusive allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, ska styrkas.

4) Sökanden ska lämna dokumentation som styrker att utgångsmaterial, inklusive ympmaterial, ympceller, serumsatser och andra material av animaliskt ursprung som har betydelse för spridningen av TSE och tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet uppfyller kraven i vägledningen om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur, samt kraven i motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om lämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas för att styrka överensstämmelse.

5) Dokumentationen ska innehålla specifikationer, information om de tester som görs för kvalitetskontrollen av varje sats av utgångsmaterial och resultaten för en sats avseende alla använda beståndsdelar, och ska lämnas i enlighet med kraven i denna del.

6) Analyscertifikat ska lämnas för utgångsmaterialen för att styrka överensstämmelse med den angivna specifikationen.

7) Färgämnen ska alltid uppfylla kraven i direktiv 2009/35/EG.

▼ **M1**

- 8) Användningen av antibiotika under tillverkningen och inkluderandet av konserveringsmedel i det färdiga läkemedlets sammansättning ska motiveras och vara förenlig med Europeiska farmakopén.
- 9) För nya hjälpämnen, dvs. hjälpämnen som i unionen används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller med en ny administreringsväg, ska uppgifter om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar till stödjande kliniska och icke-kliniska säkerhetsuppgifter, lämnas. För färgämnen ska försäkringarna om överensstämmelse enligt del II.2C2 punkterna 3 och 4 anses vara tillräckliga.

IIIb.2C1 Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer

- 1) Monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla utgångsmaterial som förekommer där, om inte en ordentlig motivering tillhandahålls.
- 2) Beträffande övriga substanser får varje medlemsstat i fråga om läkemedel som framställs inom dess territorium kräva att de ska motsvara kraven i den nationella farmakopén.
- 3) Beskrivningen av analysmetoderna får ersättas med en utförlig hänvisning till farmakopén i fråga.
- 4) De rutinmässiga testerna som utförs på varje sats av utgångsmaterial ska göras på det sätt som har angetts i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra tester än de som nämns i farmakopén används, ska det styrkas att utgångsmaterialet uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.
- 5) I de fall specifikationen eller övriga bestämmelser i en monografi i Europeiska farmakopén eller i 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.

IIIb.2C2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé**IIIb.2C2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung**

- 1) Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi.
- 2) Produktionen av vaccin ska i möjligaste mån baseras på ett system för ympmaterial och på etablerade ympceller. Vid produktion av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som består av serum ska de producerande djurens ursprung, allmänna hälsostatus och immunologiska status anges, och väl definierade pooler för utgångsmaterialet ska användas.
- 3) Utgångsmaterialens ursprung, även geografiskt, och bakgrundshistoria ska beskrivas och dokumenteras.
- 4) När det gäller genetiskt modifierade utgångsmaterial 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 inpassats, oligonukleotidsekvenser för plasmidvektorn i cellerna, den plasmid som använts för kotransfektion, tillagda eller borttagna gener, slutkonstruktionens biologiska egenskaper och uttryckta gener, antal kopior och genetisk stabilitet.

▼ M1

- 5) När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska även den kvalitativa delen av ansökan åtföljas av de dokument som krävs enligt direktiv 2001/18/EG.
- 6) Ympmaterial, inklusive ympceller och serum för antiserumproduktion ska testas i fråga om identitet och frånvaro av främmande agens ska styrkas i enlighet med Europeiska farmakopén.
- 7) Information ska lämnas om samtliga substanser av biologiskt ursprung som används i varje steg i tillverkningsprocessen. Informationen ska innehålla följande:
 - a) uppgifter om materialets ursprung,
 - b) uppgifter om eventuell förädling, rening eller inaktivering med uppgifter om valideringen av dessa processer och om kontroller under tillverkningen,
 - c) uppgifter om de eventuella föroreningstester som utförs på varje sats av substansen.
- 8) Om förekomst av främmande agens upptäcks eller misstänks ska motsvarande material kasseras eller bearbetas för att minska risken för förekomst med en validerad behandling. Om det efter behandling upptäcks eller misstänks att främmande agens förekommer får motsvarande material endast användas om vidare bearbetning av läkemedlet säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras. Det ska styrkas att en sådan eliminering och/eller inaktivering av dessa främmande agens har skett.
- 9) Om ympceller används ska det styrkas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade fram till och med den högsta passagenivån i produktionen.
- 10) I fråga om levande attenuerade vacciner ska en bekräftelse av hållbarheten för ympmaterialets attenuerade egenskaper tillhandahållas. Såvida ingen särskild egenskap förknippas med försvagningen (t.ex. genetisk markör, termisk stabilitet) uppnås detta vanligen genom frånvaro av återgång till virulens hos det djurslag som läkemedlet är avsett för.
- 11) Om så krävs ska prover på det biologiska utgångsmaterialet eller de reagens som används i testförfarandena tillhandahållas, så att den behöriga myndigheten ges möjlighet att låta utföra kontrolltester.

IIIb.2C2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung

Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi med följande rubriker:

- a) Utgångsmaterialets namn enligt kraven i del IIIb.2A1 punkt 3 ska kompletteras med eventuella handelsmässiga eller vetenskapliga synonymer.
- b) Beskrivning av utgångsmaterialet, i en form som liknar den som tillämpas i Europeiska farmakopén.

▼ **M1**

- c) Utgångsmaterialets funktion.
- d) Identifieringsmetoder.
- e) Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid förvaring av utgångsmaterialet och vid behov längsta förvaringstid ska meddelas.

IIIb.2D Kontrolltester under tillverkningsprocessen

- 1) Dokumentation ska innehålla uppgifter om de kontrolltester som genomförs under mellanliggande steg i tillverkningen i syfte att säkerställa tillverkningsprocessens och slutprodukts enhetlighet. Specifikationer ska fastställas för varje kontrolltest och analysmetoderna ska beskrivas. Valideringen av kontrolltester för parametrar som anses kritiska för tillverkningsprocessen ska tillhandahållas om inte annat motiveras.
- 2) När det gäller inaktiverade eller detoxifierade vacciner ska inaktiveringen eller detoxifieringen testas vid varje tillverkningstillfälle så snart som möjligt efter inaktiverings- eller detoxifieringsprocessen, och efter eventuell neutralisering men före nästa produktionssteg.
- 3) I enlighet med bestämmelserna i direktiv 2010/63/EU och den europeiska konventionen om skydd av ryggradsdjur som används för försöksändamål och andra vetenskapliga ändamål ska tester utföras på ett sådant sätt att så få djur som möjligt används och minsta möjliga smärta, lidande, ångest eller bestående men orsakas. Om det finns tillgängligt ska ett alternativt *in vitro*-test användas om detta leder till att användningen av djur ersätts eller minskas, eller minskat lidande.

IIIb.2E Kontrolltester av slutprodukten

- 1) För alla tester ska beskrivningen av teknikerna för analysen av slutprodukten vara så detaljerad att en kvalitetsbedömning kan göras.
- 2) Om det finns tillämpliga monografier och om andra testförfaranden och gränsvärden används än dem som nämns i monografierna i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, ska belägg lämnas för att slutprodukten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för den berörda läkemedelsformen i farmakopén i fråga, om den hade testats enligt de monografier som återfinns där. I ansökan om godkännande för försäljning ska det lämnas en förteckning över alla tester som utförs på representativa prover av varje sats av slutprodukten. I tillämpliga fall ska frekvensen av de tester som utförs på det färdiga partiet i stället för på den eller de satser som beretts av det anges. Frisläppningsgränser ska anges och motiveras. Validering av de kontrolltester som utförs på slutprodukten ska tillhandahållas.
- 3) Information avseende fastställandet och ersättningen av referensmaterial ska tillhandahållas. Om mer än en referensstandard har använts ska en kvalificeringshistorik tillhandahållas som beskriver hur förhållandet mellan de olika standarderna har upprätthållits.
- 4) Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

▼ **M1**

- 5) I enlighet med bestämmelserna i direktiv 2010/63/EU och den europeiska konventionen om skydd av ryggradsdjur som används för försöksändamål och andra vetenskapliga ändamål ska tester utföras på ett sådant sätt att så få djur som möjligt används och minsta möjliga smärta, lidande, ångest eller bestående men orsakas. Om det finns tillgängligt ska ett alternativt *in vitro*-test användas om detta leder till att användningen av djur ersätts eller minskas, eller minskat lidande.

- 6) Allmänna egenskaper hos slutprodukten

Testerna av allmänna egenskaper ska i tillämpliga fall avse utseende och fysikaliska eller kemiska tester som konduktivitet, pH, viskositet etc. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange specifikationer med lämpliga gränser för godkännande.

- 7) Identifiering av aktiva substanser

Vid behov ska ett särskilt identifieringstest utföras. Om så är lämpligt får identifieringstestet kombineras med satsens titer eller styrketest.

- 8) Satsens titer eller styrka

En kvantifiering av den aktiva substansen ska göras på varje sats för att visa att varje sats har den styrka eller titer som behövs för att säkerställa satsens säkerhet och effekt.

- 9) Identifiering och haltbestämning av adjuvans

Adjuvansens och dess beståndsdelars art och mängd ska verifieras i slutprodukten, om inte annat motiveras.

- 10) Identifiering och haltbestämning av hjälpämnen

I den utsträckning som är nödvändig ska hjälpämnen åtminstone genomgå identifieringstester.

Ett test av högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatoriskt för konserveringsmedel. Ett test av det högsta tillåtna gränsvärdet ska vara obligatorisk för varje annat hjälpämne som kan antas ge biverkningar.

- 11) Test av sterilitet och renhet

Frånvaro av främmande agens (bakterier, mykoplasma, svampar och bakteriella endotoxiner i tillämpliga fall) ska styrkas för parenteralt administrerade läkemedel i enlighet med Europeiska farmakopén. När det gäller icke-flytande, icke-parenteralt administrerade läkemedel får överensstämmelse med ett högsta gränsvärde för kvarvarande mikroorganismer i stället för sterilitetstest godtas, om detta är vederbörligen motiverat.

Lämpliga tester för att styrka frånvaro av kontaminering genom främmande agens eller andra substanser ska utföras enligt det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets art, tillverkningsmetoden och tillverkningsbetingelserna. En riskbaserad metod för att styrka frånvaro av främmande agens enligt beskrivningen i Europeiska farmakopén ska användas.

▼ M1

12) Kvarvarande fuktighet

Varje sats av en frystorkad produkt ska testas med avseende på kvarvarande fuktighet.

13) Påfyllningsvolym

Lämpliga tester för att styrka korrekt påfyllningsvolym ska utföras.

IIIb.2F **Satsernas enhetlighet**

För att säkerställa att läkemedlets kvalitet är enhetlig från sats till sats och för att styrka överensstämmelse med specifikationerna ska ett fullständigt protokoll för tre på varandra följande satser representativa för den rutinmässiga tillverkningen med resultaten för alla tester som utförts under tillverkningen och på slutprodukten tillhandahållas. Uppgifter om enhetlighet som erhålls från kombinationsprodukter får användas för derivat som innehåller en eller flera likadana beståndsdelar.

IIIb.2G **Hållbarhetstester**

1) Hållbarhetstesterna omfattar hållbarheten hos den aktiva substansen och slutprodukten, inklusive lösningsmedel, i förekommande fall.

2) En redogörelse ska lämnas för de tester som ligger till grund för den hållbarhetstid, de rekommenderade förvaringsförhållanden och de specifikationer som föreslås för den aktiva substansen och slutprodukten. Dessa tester ska alltid vara realtidsstudier.

Om mellanprodukter som erhålls i olika steg i tillverkningsprocessen lagras ska avsedda lagringsförhållanden och lagringstid vederbörligen motiveras på grundval av tillgängliga hållbarhetsuppgifter.

3) Hållbarhetstester för slutprodukten ska utföras på minst tre representativa satser som tillverkats enligt den beskrivna tillverkningsprocessen och på läkemedel som förvaras i sina slutliga behållare. Dessa tester inkluderar biologiska och fysikalisk-kemiska hållbarhetstester som utförs med jämna mellanrum för slutprodukten till och med tre månader efter den angivna hållbarhetstidens utgång.

4) Slutsatserna ska innehålla de analysresultat som motiverar den föreslagna hållbarhetstiden under alla föreslagna förvaringsförhållanden. De resultat som erhålls under hållbarhetsstudien ska beaktas när lämpliga specifikationer för sammansättning och frisläppande fastställs för att säkerställa att läkemedlet överensstämmer med den angivna hållbarhetstiden.

5) När det gäller läkemedel som administreras uppblandade i foder ska det också lämnas nödvändig information om läkemedlets hållbarhetstid i olika uppblandningsstadier, om blandningen sker enligt tillverkarens anvisningar.

6) Om en slutprodukt behöver färdigställas innan den administreras, eller om den administreras i dricksvatten, ska upplysningar lämnas om den föreslagna hållbarhetstiden för läkemedlet efter att det färdigställs enligt anvisningarna. Uppgifter till stöd för den föreslagna hållbarhetstiden för det färdigställda läkemedlet ska lämnas.

▼ M1

- 7) Hållbarhetsuppgifter från kombinationsprodukter får i vederbörligen motiverade fall användas för derivat som innehåller en eller flera likadana beståndsdelar.
- 8) I fråga om flerdosbehållare ska i förekommande fall hållbarhetsuppgifter lämnas som stöder hållbarhetstiden för läkemedlet i bruten eller öppnad förpackning, och en specifikation för hållbarhetstid under användning ska fastställas.
- 9) Effekten hos eventuella konserveringssystem ska styrkas.
- 10) Information om konserveringsmedlens effekt i andra liknande immunologiska veterinärmedicinska läkemedel från samma tillverkare kan vara tillräckligt.
- 11) Om aktiva substanser lagras ska de avsedda förhållandena och lagringstiden fastställas på grundval av hållbarhetsuppgifter. Dessa uppgifter får erhållas antingen genom testning av själva de aktiva substanserna eller genom lämplig testning av slutprodukten.

IIIb.2H Övriga upplysningar

Information om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte omfattas av detta avsnitt får införas i dokumentationen.

IIIb.3 Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)**IIIb.3A Allmänna krav**

- 1) Dokumentationen om säkerhet ska vara tillräcklig för en bedömning av följande:
 - a) Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet när det administreras till det djurslag som läkemedlet är avsett för och eventuella oönskade effekter som kan uppstå under de föreslagna användningsbetingelserna. Dessa oönskade effekter ska utvärderas i relation till läkemedlets potentiella fördelar.
 - b) Potentiellt skadliga effekter på människor av resthalter från det veterinärmedicinska läkemedlet eller substansen i livsmedel som erhållits från behandlade djur.
 - 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.

▼ M2

- 2) Prekliniska säkerhetsstudier ska utföras i enlighet med kraven på god laboratoriesed.

Studier som inte följer god laboratoriesed kan godtas för studier av djurslag som läkemedlet inte är avsett för samt för studier som utvärderar immunologiska, biologiska eller genetiska egenskaper hos vaccinstammarna, under tillräckligt kontrollerade förhållanden. Andra avvikelser ska motiveras.

▼ M1

- 3) Alla säkerhetsprovningar ska utföras i enlighet med ett grundligt genomtänkt och detaljerat protokoll som ska redovisas skriftligt innan provningen påbörjas. Försöksdjurens välbefinnande ska övervakas av veterinär och beaktas fullt ut varje gång ett provningsprotokoll utarbetas och under hela den tid provningen pågår.

▼ **M1**

- 4) I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder ska krävas för organisation, genomförande, datainsamling, dokumentation och kontroll av säkerhetsprövningarna.
- 5) Kliniska prövningar (fältstudier) ska genomföras i överensstämmelse med etablerade principer för god klinisk sed. Avvikelse ska motiveras.
- 6) Säkerhetsstudierna ska överensstämma med relevanta krav i Europeiska farmakopén. Avvikelse ska motiveras.
- 7) Säkerhetsstudierna ska utföras på det djurslag som läkemedlet är avsett för. Den dosering som ska användas är den mängd läkemedlet som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid säkerhetstester ska tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts enligt den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.
- 8) För de laborietester som beskrivs i delarna B.1, B.2 och B.3 ska dosen av det veterinärmedicinska läkemedlet innehålla maximal titer, antigenhalt eller styrka. Vid behov får antigenets koncentration justeras så att den erforderliga dosen erhålls.
- 9) Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet ska styrkas för varje kategori av det djurslag som läkemedlet är avsett och rekommenderas att användas för, via varje administreringsväg och administreringssätt som rekommenderas samt med användning av den föreslagna tidsplanen för administreringen. Ett värsta tänkbara scenario för administreringsväg och administreringssätt får användas om det är vetenskapligt motiverat.
- 10) När det gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som består av levande organismer anges särskilda krav under B.6.
- 11) De uppgifter och den dokumentation som ska åtfölja ansökan om godkännande för försäljning ska lämnas in i enlighet med kraven för prekliniska studier och kliniska prövningar i del IIIb.4B punkt 4 och del IIIb.4C punkt 3.

IIIb.3B Prekliniska studier

- 1) Säkerhet vid administrering av en dos

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras i rekommenderad dos och via varje administreringsväg och administreringssätt som rekommenderas till djur av varje djurslag och varje relevant kategori (beroende på vad som är tillämpligt t.ex. minimi-ålder, dräktiga djur) som det är avsett att användas för.

Djuren ska observeras och undersökas dagligen för tecken på systemiska och lokala reaktioner tills reaktioner inte längre kan förväntas, men under alla omständigheter minst 14 dagar efter administreringen. 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.

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 några större tecken på systemiska och lokala reaktioner. Om studien utelämnas ska de systemiska eller lokala reaktioner som observeras i studien av överdosering ligga till grund för beskrivningen av läkemedlets säkerhet i produktresumén.

▼ **M1**

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, normalt bestående av tio doser, ska administreras via varje administreringsväg och administreringssätt som rekommenderas till djur som tillhör de känsligaste kategorierna av det djurslag som läkemedlet är avsett för, om inte administrering via den känsligaste av flera liknande administreringsvägar kan motiveras. För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som injiceras ska doser och administreringsvägar och administreringssätt väljas med hänsyn till den största mängd som kan administreras på ett enda injektionsställe.

Djuren ska observeras och undersökas dagligen 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 administreringsprogrammet, ska det krävas en studie av upprepad administrering av en dos för att upptäcka eventuella biverkningar som orsakas av sådan administrering.

Testet ska utföras på de känsligaste kategorierna av det djurslag som läkemedlet är avsett för (t.ex. vissa raser eller åldersgrupper) via varje administreringsväg och administreringssätt som rekommenderas.

Antalet administreringar får inte vara färre än det högsta antal som rekommenderas. När det gäller vacciner ska antalet administreringar för grundvaccination och den första omvaccineringen beaktas.

Intervall mellan administreringarna får vara kortare än det som anges i produktresumén. Det valda intervallet ska motiveras med hänsyn till de föreslagna användningsförhållandena.

Djuren ska observeras och undersökas dagligen 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

En undersökning av fortplantningsförmågan ska övervägas när det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet är avsett att användas eller får användas på dräktiga djur eller värpfäglar och när uppgifter tyder på att det utgångsmaterial som läkemedlet härrör från kan vara en potentiell riskfaktor.

Handjurs samt icke-dräktiga och dräktiga hondjurs fortplantningsförmåga ska undersökas vid rekommenderad dosering och via den administreringsväg och det administreringssätt som är känsligast.

▼ **M1**

För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som rekommenderas för användning på dräktiga djur ska undersökningen av fortplantningsförmågan omfatta administreringens säkerhet under hela dräktigheten eller under en viss period av dräktigheten med beaktande av läkemedlets avsedda användning.

Observationsperioden ska utsträckas till att omfatta förlossningen för att undersöka eventuella skadliga effekter på avkomman, inbegripet teratogena och abortframkallande effekter.

Dessa studier får ingå i de säkerhetsstudier som beskrivs i punkterna 1, 2 och 3 eller i de fältstudier som föreskrivs i del IIIb.3C.

5) Undersökning av immunologiska funktioner

Om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle kunna påverka det vaccinerade djurets eller dess avkommas immunsvaret negativt, ska lämpliga tester av immunologiska funktioner utföras.

6) Särskilda krav för levande vaccin

1) Spridning av vaccinstammen

Spridning av vaccinstammen från vaccinerade till ovaccinerade djur som läkemedlet är avsett för ska undersökas med avseende på den rekommenderade administreringsväg som mest sannolikt kan medföra spridning. Dessutom kan det vara nödvändigt att undersöka spridning till djurslag som läkemedlet inte är avsett för men som kan vara mycket mottagliga för en levande vaccinstam. En bedömning ska tillhandahållas av antalet passager djur-till-djur som sannolikt sker under normala användningsförhållanden och potentiella konsekvenser.

2) Spridning i det vaccinerade djuret

Avföring, urin, mjölk, ägg samt orala, nasala och övriga sekret ska i tillämpliga fall testas i syfte att spåra eventuell förekomst av organismen. Dessutom kan det krävas studier av vaccinstammens spridning i kroppen, med särskild uppmärksamhet på de replikationsställen som organismen föredrar. För levande vaccin mot zoonoser i den mening som avses i Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/99/EG och som ska användas på livsmedelsproducerande djur ska dessa studier särskilt beakta organismens beständighet på injektionsstället.

3) Ökad virulens

Ökad virulens eller reversion till virulens ska undersökas på ursprungsmaterialet. Om ursprungsmaterialet inte är tillgängligt i den mängd som krävs ska det ympmaterial som genomgått minst antal passager och som används vid tillverkning undersökas. Användning av ett annat alternativ för antal passager ska motiveras. Den första vaccineringen ska utföras genom den administreringsväg och det administreringssätt som mest sannolikt medför en ökad virulens som tyder på en reversion till virulens. Flera på varandra följande passager ska göras på fem djurgrupper av det djur som läkemedlet är avsett för, såvida inte fler passager är motiverade eller organismen försvinner från försöksdjuren tidigare. Om organismen inte förmår att replikera i tillräcklig utsträckning ska så många passager som möjligt företas på det djurslag som läkemedlet är avsett för.

▼ **M1**

- 4) Vaccinstammens biologiska egenskaper
- Andra tester kan vara nödvändiga för att så noggrant som möjligt fastställa vaccinstammens inneboende biologiska egenskaper (t.ex. neurotropism).

För vacciner som innehåller levande genetiskt modifierade organismer, där produkten av en främmande gen ingår i stammen som ett strukturellt protein, ska risken för att stammens tropism eller virulens förändras beaktas, och vid behov ska särskilda tester utföras.

- 5) Rekombination eller genomreassortering av vaccinstammar
- Sannolikheten för rekombination eller genomreassortering med fältstammar eller andra stammar ska utvärderas och konsekvenserna av sådana händelser redovisas.

- 7) Användarsäkerhet

Detta avsnitt ska inkludera en diskussion om de effekter som konstaterats i del IIIb.3A–IIIb.3B och relatera dessa effekter till typen och omfattningen av människors exponering för läkemedlet så att lämpliga varningar till användarna kan formuleras och andra riskhanteringsåtgärder vidtas.

Användarsäkerheten ska behandlas i enlighet med relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.

- 8) Interaktioner

Om det i produktresumén anges att läkemedlet är förenligt med andra veterinärmedicinska läkemedel ska detta sambands säkerhet undersökas. Eventuella andra kända interaktioner med veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas.

IIIb.3C **Kliniska prövningar**

Resultaten av prekliniska studier ska, om inte annat motiveras, kompletteras med uppgifter från kliniska prövningar med användning av satser som är representativa för den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma kliniska prövningar.

IIIb.3D **Miljöriskbedömning**

- 1) En miljöriskbedömning ska utföras för att bedöma 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 fastställa eventuella försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.

- 2) Denna bedömning består av två faser. Den första fasen av bedömningen ska alltid utföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Den ska ange miljöns potentiella exponering för läkemedlet och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av

a) det djurslag som läkemedlet är avsett för, och det föreslagna användningsmönstret,

b) administreringsvägen och administreringssättet, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att läkemedlet direkt kommer att tillföras ekosystemet,

▼ **M1**

- c) möjliga exkret eller sekret av läkemedlet och dess aktiva substanser i miljön genom de djur som behandlats och läkemedlets beständighet i sådana exkret eller sekret,
 - d) bortskaffande av oanvända läkemedel eller avfallsprodukter.
- 3) När det gäller levande vaccinstammar som kan orsaka zoonoser ska det göras en bedömning av risken för människor.
 - 4) Om slutsatserna efter den första fasen visar att läkemedlet medför en relevant risk för miljön ska sökanden fortsätta med den andra fasen och utvärdera den eller de risker för miljön som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra. Vid behov ska ytterligare undersökningar göras av läkemedlets påverkan (mark, vatten, luft, vattensystem och organismer som läkemedlet inte är avsett för).
 - 5) När det gäller DNA-vaccin är en särskild säkerhetsrisk den potentiella risken för migration av DNA till könskörtelvävnader och potentiell DNA-överföring till könsceller hos vaccinerade han- och hon-djur och därmed potentiell överföring till avkomman. Sökanden ska utvärdera och diskutera potentiella risker som sådana immunologiska veterinärmedicinska läkemedel kan utgöra för människors hälsa och miljön (inklusive växter och djur). Om potentiella risker fastställs ska undersökningar av vaccinets inverkan, beroende på dess användning på sällskapsdjur eller livsmedelsproducerande djur, utföras för att ge information om detta.

IIIb.3E Erforderlig bedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

- 1) Om ett veterinärmedicinskt läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan också åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG och den särskilda vägledningen om genetiskt modifierade organismer.
- 2) Potentiella negativa effekter på människors hälsa och på miljön, som kan uppstå vid genöverföring från genetiskt modifierade organismer till andra organismer eller till följd av genetiska modifieringar, ska bedömas noggrant från fall till fall. Syftet med en sådan miljöriskbedömning är att identifiera och utvärdera potentiella direkta och indirekta, omedelbara eller fördröjda negativa effekter av den genetiskt modifierade organismen på människors hälsa och på miljön (inklusive växter och djur), och den ska utföras i enlighet med principerna i bilaga II till direktiv 2001/18/EG.

IIIb.3F Tester av resthalter som ska ingå i de prekliniska studierna

- 1) I fråga om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är det normalt inte nödvändigt att företa studier med avseende på resthalter.
- 2) Om antibiotika, adjuvans, konserveringsmedel eller andra hjälpämnen används vid tillverkningen av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur och/eller ingår i den slutliga formuleringen, ska hänsyn tas till konsumenternas eventuella exponering för resthalter i livsmedel som härrör från behandlade djur och efterlevnaden av MRL-värden i lagstiftningen. De konsekvenser för konsumentens säkerhet som uppstår till följd av deras potentiella förekomst i slutprodukten ska redovisas.

▼ **M1**

- 3) När det gäller levande vaccin mot väletablerade zoonotiska sjukdomar kan det, utöver spridningsstudier, krävas att kvarvarande organismer från vaccinet på injektionsstället bestäms. Vid behov ska sådana resthalters verkan undersökas.
- 4) Ett förslag till karenstid ska lämnas och karenstidens lämplighet ska diskuteras mot bakgrund av de eventuella studier av resthalter som har genomförts.

IIIb.4 ***Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)***

IIIb.4A **Allmänna krav**

- 1) Följande allmänna krav ska uppfyllas:
 - a) Effektstudierna ska överensstämma med de allmänna kraven i Europeiska farmakopén. Avvikelser ska motiveras.
 - b) Den primära parameter som ligger till grund för fastställandet av effekt måste fastställas av försöksutföraren när studien utformas och får inte ändras efter det att den har slutförts.
 - c) Den planerade statistiska analysen ska beskrivas i detalj i studieprotokollen.
 - d) Valet av antigen eller vaccinstammar ska vara motiverat med stöd av epizootologiska data.
 - e) Laboratorieundersökningar av läkemedlets effekt ska vara kontrollerade studier i vilka en kontrollgrupp med obehandlade djur ingår, utom om detta av djurskyddsskäl inte kan motiveras och effekten kan styrkas på annat sätt.
- 2) Prekliniska studier ska i allmänhet stödjas av studier som utförs under fältförhållanden.

Om prekliniska studier fullt ut stöder påståendena i produktresumén krävs inga studier som utförs under fältförhållanden.

Resultaten av prekliniska studier ska, om inte annat motiveras, kompletteras med uppgifter från kliniska prövningar med användning av satser som är representativa för den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma kliniska prövningar.
- 3) Alla prövningar ska beskrivas tillräckligt detaljerat för att de behöriga myndigheterna ska kunna göra en korrekt bedömning. Validiteten av alla tekniker som används i prövningen ska styrkas.
- 4) Samtliga resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma, ska rapporteras.
 - a) Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt ska styrkas för varje kategori av det djurslag som läkemedlet är avsett och rekommenderas att användas för, via varje administreringsväg och administreringsätt som rekommenderas samt med användning av den föreslagna tidsplanen för administreringen. Om inte annat motiveras ska etablering och varaktighet av immunitet fastställas och styrkas med hjälp av prövningsdata.

▼ **M1**

- b) En tillfredsställande utvärdering ska i förekommande fall göras av den påverkan passivt förvärvade och från moder till foster överförda antikroppar kan utöva på vaccinets effekt när det administreras till djur i en ålder då maternell immunitet fortfarande föreligger.
- c) Effekten hos varje beståndsdel i multivalenta och kombinerade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska styrkas. Om det rekommenderas att läkemedlet administreras i kombination med eller samtidigt som ett annat veterinärmedicinskt läkemedel ska effekten vid denna användning styrkas genom lämpliga studier. Eventuella kända interaktioner med andra veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas.
- d) Om läkemedlet ingår i ett vaccinationsprogram som rekommenderas av sökanden ska det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets initierande effekt eller boostereffekt eller dess bidrag till det sammantagna vaccinationsprogrammets effekt styrkas.
- e) Den dosering som ska användas är den mängd av läkemedlet som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid effekttester ska tas från en eller flera satser som framställts enligt den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.
- f) När det gäller immunologiska veterinärmedicinska diagnostika som administreras till djur ska sökanden ange hur reaktionerna på produkten ska tolkas.
- g) 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 uppgifter om dessa diagnostiska tester lämnas för att möjliggöra en korrekt bedömning av påståendena om marköregenskaper.

IIIb.4B **Prekliniska studier**

- 1) Normalt ska effekten styrkas under väl kontrollerade laboratorieförhållanden genom experimentell infektion efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till det djur som läkemedlet är avsett för under rekommenderade användningsbetingelser. Förhållandena vid provokationstestet ska i möjligaste mån återspegla de naturliga infektionsbetingelserna. Stammen som används vid provokationstestet och dess relevans ska beskrivas i detalj.
- 2) För levande vaccin ska den produkt som används för effekttestning tas från en eller flera satser som innehåller minsta tillåtna titer eller styrka. För andra läkemedel ska produkter från satser som innehåller den lägsta aktiva halt eller styrka som förväntas vid giltighetstidens utgång användas, om inte annat motiveras.
- 3) Om möjligt ska den immunmekanism (cellförmedlad/humoral, lokal/allmänna immunglobulinklasser) som induceras efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till de djur som läkemedlet är avsett för via den rekommenderade administrationsvägen specificeras och dokumenteras.
- 4) Följande uppgifter ska tillhandahållas för alla prekliniska studier:
 - a) En sammanfattning.

▼ **M2**

▼ **M1**

- c) Namnet på det organ som utförde studierna.
- d) Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts, med sådana uppgifter som djurslag eller ras, djurkategorier, varifrån de anskaffats, identifikationsuppgifter och antal, djurhållnings- och utfodringsbetingelser (bl.a. med uppgift om huruvida de var fria från eventuellt angivna patogener 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.
- e) Uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat eller inte fick någon behandling.
- f) I fråga om behandlade djur i förekommande fall uppgifter om huruvida de fick testprodukten eller ett annat läkemedel som är godkänt i unionen.
- g) Samtliga allmänna och enskilda observationer och resultat (med medelvärden och standardavvikelser), såväl gynnsamma som ogynnsamma. Uppgifterna ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem. Enskilda data ska presenteras i tabellform. Till resultaten kan som förklaring eller illustration fogas reproduktioner av registreringar och mikrofotografier osv.
- h) De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
- i) Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
- j) En statistisk resultatanalys, när testprogrammet motiverar detta, samt datavarians.
- k) Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
- l) Fullständiga uppgifter om andra veterinärmedicinska läkemedel än det undersökta som behövde administreras under studiens gång.
- m) Eventuella andra observationer och avvikelser från protokollet och eventuell inverkan på resultaten.
- n) En objektiv diskussion om de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

IIIb.4C Kliniska prövningar

- 1) Resultaten av prekliniska studier ska, om inte annat motiveras, kompletteras med uppgifter från fältstudier med användning av satser 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 styrkas genom prekliniska studier, får utförandet av enbart fältstudier godtas.

▼ M1

- 3) Uppgifterna om fältstudierna ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning. Följande ska ingå:
- a) En sammanfattning.
 - b) I tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god klinisk sed.
 - c) Den ansvarige försöksutförarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
 - d) Tid och plats för administreringen, identitetskod som kan kopplas till djurägarers namn och adress.
 - e) Uppgifter i provningsprotokollet som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts, med sådana uppgifter som administreringsväg och administreringssätt, tidsplan för administreringen, dosering, djurkategorier, observationstidens längd, serologisk respons och andra undersökningar som utfördes på djuren efter avslutad administrering.
 - f) Uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat, en konkurrerande produkt eller inte fick någon behandling.
 - g) Identifikationsuppgifter för de behandlade djuren samt för djuren i kontrollgruppen (kollektiva eller individuella, beroende på vad som är tillämpligt), t.ex. djurslag, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.
 - h) En kort beskrivning av uppfödnings- och utfodringsmetoderna med uppgift om typ och mängd av eventuella fodertillsatser.
 - i) Fullständiga upplysningar om observationer, prestationer och resultat (med medeltal och standardavvikelse). Individuella uppgifter ska anges om tester eller mätningar har utförts på enskilda djur.
 - j) En statistisk resultatanalys, när testprogrammet motiverar detta, samt datavarians.
 - k) Samtliga observationer och resultat från provningarna, såväl gynnsamma som ogynnsamma, med en fullständig redogörelse för observationerna och resultaten från de objektiva aktivitetstest som krävs för att utvärdera läkemedlet. De tekniker som använts ska specificeras och signifikansen av eventuella resultatvariationer klargöras.
 - l) Påverkan på djurens produktivitet.
 - m) Antal djur som i förtid avskildes från provningarna och orsakerna till detta.
 - n) De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
 - o) Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och deras förlopp.

▼ **M1**

- p) Fullständiga uppgifter om andra veterinärmedicinska läkemedel än det undersökta som administrerades antingen före eller samtidigt med testprodukten eller under observationsperioden. Uppgifter om eventuella interaktioner.
- q) Eventuella andra observationer och avvikelser från protokollet och eventuell inverkan på resultaten.
- r) En objektiv diskussion om de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

AVSNITT IV

KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL**IV.1 Ansökningar som gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel**

- IV.1.1 Ansökningar som grundar sig på artikel 18 (generiska veterinärmedicinska läkemedel) ska innehålla de uppgifter som avses i avsnitt II delarna 1 och 2 i denna bilaga. Om så krävs ska en miljöriskbedömning ingå i enlighet med artikel 18.7. Dokumentationen ska dessutom innehålla uppgifter som styrker att läkemedlet har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i den eller de aktiva substanserna och samma läkemedelsform som referensläkemedlet, och uppgifter som visar bioekvivalens med referensläkemedlet eller en motivering till varför sådana studier inte utfördes med hänvisning till fastställd vägledning. Alla perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning ska anses vara samma läkemedelsform.

För biologiska (inklusive immunologiska) veterinärmedicinska läkemedel anses den standardiserade generiska metoden i princip inte lämplig, och en hybridmetod ska tillämpas (se del IV.2).

- IV.1.2 När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel ska expertrapporterna om säkerhet och effekt särskilt inriktas på följande aspekter:

- a) Grunderna för att hävda bioekvivalens.
- b) En sammanfattning av de föroreningar som förekommer i satser av de aktiva substanserna och i det färdiga läkemedlet (samt i förekommande fall av nedbrytningsprodukter som kan bildas under förvaring) tillsammans med en utvärdering av dessa föroreningar.
- c) En utvärdering av bioekvivalensstudierna eller annan information som kan ge stöd för att hävda bioekvivalens i enlighet med relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.
- d) Eventuella ytterligare uppgifter för att styrka en jämförbar säkerhet och effekt hos olika salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans.
- e) En granskning av bedömningen av riskerna för användarnas säkerhet med inriktning på skillnader mellan generiska veterinärmedicinska läkemedel och veterinärmedicinska referensläkemedel (t.ex. sammansättning i hjälpämnen).
- f) En granskning av miljöriskbedömningen, i förekommande fall.

▼ **M1**

- IV.1.3 För en ansökan om generiskt veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller en antimikrobiell substans ska information om omfattningen av resistens, enligt bibliografiska uppgifter, tillhandahållas.
- IV.1.4 För ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller en antiparasitär substans ska information om omfattningen av resistens, enligt bibliografiska uppgifter, tillhandahållas.
- IV.1.5 När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att administreras intramuskulärt, subkutant eller transdermalt, ska följande kompletterande uppgifter lämnas:
- Belägg för att styrka en likvärdig eller avvikande reduktion av resthalter från administreringsstället eventuellt med stöd av lämpliga studier av reduktionen av resthalter.
 - Belägg för att styrka toleransen vid administreringsstället hos det djur som läkemedlet är avsett för, eventuellt med stöd av lämpliga toleransstudier på det djur som läkemedlet är avsett för.
- IV.2 **Ansökningar som gäller veterinärmedicinska hybridläkemedel**
- IV.2.1 Ansökningar som grundar sig på artikel 19 (veterinärmedicinska hybridläkemedel) gäller veterinärmedicinska läkemedel som liknar ett veterinärmedicinskt referensläkemedel, men som inte uppfyller villkoren i definitionen av generiskt veterinärmedicinskt läkemedel.
- IV.2.2 För sådana ansökningar ska följande uppgifter lämnas:
- Alla de uppgifter som avses i delarna 1 och 2 i avsnitt II eller III, beroende på vad som är tillämpligt, i denna bilaga.
 - För delarna 3 och 4 i dokumentationen får hybridansökningar delvis bygga på resultaten av lämpliga säkerhetsstudier, resthaltsstudier, prekliniska studier och kliniska prövningar för ett redan godkänt veterinärmedicinskt referensläkemedel och delvis på nya uppgifter. Nya uppgifter ska omfatta en bedömning av säkerhetsrisker för användarna och en miljöriskbedömning i enlighet med artikel 18.7, i tillämpliga fall. För relevanta läkemedel (t.ex. antimikrobiella eller antiparasitära medel) ska dessutom risken för resistensutveckling beaktas, i tillämpliga fall.
- IV.2.3 När det gäller biologiska (inklusive immunologiska) veterinärmedicinska läkemedel ska en omfattande granskning av jämförbarheten, som inkluderar kvalitet, säkerhet och effekt, tillhandahållas.
- IV.2.4 När det hänvisas till uppgifter från ett annat godkänt veterinärmedicinskt läkemedel ska en motivering lämnas för användningen och relevansen av dessa uppgifter för det nya läkemedlet.
- IV.2.5 Omfattningen av de nya uppgifter som krävs för att styrka säkerhet och effekt kommer att bero på det enskilda nya läkemedlets särskilda egenskaper och på dess skillnader i förhållande till det veterinärmedicinska referensläkemedlet och ska fastställas från fall till fall. Nya prekliniska och kliniska uppgifter för det nya läkemedlet ska läggas fram för alla aspekter där det veterinärmedicinska referensläkemedlet inte ger relevant stöd.
- IV.2.6 Om nya studier genomförs med satser av ett veterinärmedicinskt referensläkemedel som godkänts i ett tredjeland ska sökanden styrka att det veterinärmedicinska referensläkemedlet har godkänts i enlighet med krav som är likvärdiga med dem som fastställts i unionen och i så hög grad lika att de kan ersätta varandra i prekliniska studier eller kliniska prövningar.

▼ **M1****IV.3 Ansökningar som gäller veterinärmedicinska kombinationsläkemedel**

IV.3.1 En ansökan som gäller en fast kombinationsprodukt med enskilda aktiva substanser som redan har varit föremål för ett godkännande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel inom EES ska lämnas in enligt artikel 20.

En fast kombinationsprodukt som innehåller minst en ny aktiv substans som ännu inte har godkänts för ett veterinärmedicinskt läkemedel inom EES ska lämnas in enligt artikel 8.

IV.3.2 För ansökningar som lämnas in enligt artikel 20 ska en fullständig dokumentation som innehåller delarna 1, 2, 3 och 4 tillhandahållas.

IV.3.3 En välgrundad vetenskaplig motivering baserad på giltiga terapeutiska principer för kombinationen av aktiva substanser, inklusive kliniska uppgifter, som styrker behovet av och bidraget från alla aktiva substanser vid behandlingstillfället ska tillhandahållas.

IV.3.4 I allmänhet ska alla uppgifter om säkerhet och effekt lämnas för den fasta kombinationsprodukten och inga uppgifter om säkerhet och effekt för enbart de enskilda aktiva substanserna krävs, utom för att klargöra deras individuella farmakologiska egenskaper.

IV.3.5 Om tillräckligt detaljerade uppgifter om säkerheten och effekten av en enskild känd aktiv substans är tillgängliga för sökanden, kan dessa uppgifter lämnas för att undanröja behovet av vissa studier med den fasta kombinationen eller för att bidra med relevant information. I så fall ska även eventuell interaktion mellan aktiva substanser undersökas.

IV.3.6 Användarsäkerhetsbedömningar, miljöriskbedömningar, studier av reduktionen av resthalter och kliniska studier ska utföras med den fasta kombinationsprodukten.

IV.3.7 Om inte utelämnandet motiveras ska en säkerhetsstudie av det djur som läkemedlet är avsett för med den slutliga formuleringen tillhandahållas.

IV.4 Ansökningar som bygger på informerat samtycke

IV.4.1 Ansökningar som grundar sig på artikel 21 gäller läkemedel med identisk sammansättning, läkemedelsform och tillverkningsprocess (inklusive råvaror och utgångsmaterial, processparametrar och tillverkningsanläggningar) som de redan godkända veterinärmedicinska läkemedlen.

IV.4.2 Dokumentationen för sådana ansökningar ska endast innehålla uppgifter för delarna 1A och 1B, enligt beskrivningen i bilaga I (punkterna 1–6.4), förutsatt att innehavaren av godkännandet för försäljning av det redan godkända veterinärmedicinska läkemedlet har gett sökanden sitt skriftliga samtycke till att hänvisa till innehållet i delarna 1C, 2, 3 och 4 i dokumentationen för det läkemedlet. I så fall behöver inte heller några expertrapporter om kvalitet, säkerhet och effekt lämnas in. Sökanden ska styrka det skriftliga samtycket tillsammans i sin ansökan.

IV.5 Ansökningar som bygger på bibliografiska data

IV.5.1 För veterinärmedicinska läkemedel vilkas aktiva substans eller substanser har en väletablerad veterinärmedicinsk användning enligt vad som avses i artikel 22 med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsnivå, ska följande särskilda regler gälla.

▼ **M1**

- IV.5.2 En fullständig dokumentation som innehåller delarna 1, 2, 3 och 4 ska tillhandahållas. Sökanden ska lämna in delarna 1 och 2 enligt beskrivningen i denna bilaga. För delarna 3 och 4 ska en detaljerad vetenskaplig bibliografi, tillsammans med information som visar att det finns en lämplig brygga mellan den litteratur det hänvisas till och det veterinärmedicinska läkemedlet, lämnas in för att behandla frågan om säkerhet och effekt. De bibliografiska uppgifterna kan behöva kompletteras med viss dokumentation som är specifik för läkemedlet, t.ex. bedömningar av användarsäkerhet och miljörisker, eller uppgifter från studier av resthalter för att motivera eventuella föreslagna karenstider.
- IV.5.3 De särskilda reglerna i del IV.5.3.1–IV.5.3.12 ska tillämpas för att styrka väletablerad veterinärmedicinsk användning.
- IV.5.3.1 För att fastställa en väletablerad veterinärmedicinsk användning av beståndsdelar i veterinärmedicinska läkemedel ska följande faktorer beaktas:
- a) Den tid under vilken en aktiv substans regelbundet har använts på det djurslag som läkemedlet är avsett för med användning av den administreringsväg och dosering som föreslås.
 - b) Kvantitativa aspekter av användningen av den eller de aktiva substanserna, med beaktande av i vilken utsträckning substansen eller substanserna har använts i praktiken och i vilken geografisk utsträckning.
 - c) Nivån av vetenskapligt intresse för användningen av den eller de aktiva substanserna (återspeglad i den offentligtgjorda vetenskapliga litteraturen).
 - d) Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.
- IV.5.3.2 Olika tidsperioder kan krävas för att fastställa väletablerad användning för olika aktiva substanser. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i ett veterinärmedicinskt läkemedel ska kunna fastställas vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med den första systematiska och dokumenterade användningen av substansen som ett veterinärmedicinskt läkemedel inom unionen.
- IV.5.3.3 Med veterinärmedicinsk användning avses inte enbart användning som godkänt veterinärmedicinskt läkemedel. Väletablerad veterinärmedicinsk användning avser användning för ett specifikt behandlingsändamål på det djurslag som läkemedlet är avsett för.
- IV.5.3.4 Om en substans med väletablerad användning föreslås för helt nya terapeutiska indikationer kan det inte enbart hänvisas till en väletablerad veterinärmedicinsk användning. Ytterligare uppgifter om den nya terapeutiska indikationen, tillsammans med lämpliga tester av säkerhet och resthalter samt prekliniska och kliniska uppgifter, ska tillhandahållas, och i sådana fall är ansökningar baserade på artikel 21 inte möjliga.
- IV.5.3.5 Den offentligtgjorda dokumentation som sökanden lämnar in ska vara fritt tillgänglig för allmänheten och offentligtgjord av en ansedd källa, helst expertgranskad.
- IV.5.3.6 Dokumentationen ska innehålla tillräckliga uppgifter för att möjliggöra en oberoende bedömning.

▼ **M1**

- IV.5.3.7 Dokumentation ska täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen av läkemedlet för den föreslagna indikationen hos det djurslag som läkemedlet är avsett för, med användning av den administreringsväg och dosering som föreslås. Den ska omfatta eller hänvisa till en granskning av den relevanta litteraturen, med beaktande av studier som genomförts före och efter utsläppandet på marknaden och offentliggjord vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska studier, framför allt jämförande epidemiologiska studier.
- IV.5.3.8 All dokumentation, såväl gynnsam som ogynnsam, ska tillhandahållas. Beträffande bestämmelserna om väletablerad veterinärmedicinsk användning är det särskilt nödvändigt att klargöra att en bibliografisk hänvisning till andra styrkande källor (t.ex. studier efter utsläppandet på marknaden, epidemiologiska studier), och inte bara uppgifter från tester och provningar, kan utgöra tillräckligt bevis för läkemedlets säkerhet och effekt, om sökanden på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor har använts.
- IV.5.3.9 Offentliga bedömningsrapporter eller sammanfattningar i syfte att sprida information kan inte anses ge tillräcklig information, förutom den bedömningsrapport som läkemedelsmyndigheten offentliggjort efter utvärderingen av en ansökan för fastställande av MRL-värden, vilken kan användas på lämpligt sätt som litteratur, särskilt för säkerhetstester.
- IV.5.3.10 Uppgifter som saknas ska ges särskild uppmärksamhet och en motivering ska ges till varför en godtagbar nivå av säkerhet och/eller effekt kan anses styrkt även om vissa uppgifter saknas.
- IV.5.3.11 Expertrapporterna avseende säkerhet och effekt ska förklara relevansen av alla uppgifter som lämnas in och som rör ett annat läkemedel än det som är avsett att saluföras. En bedömning ska göras av om det läkemedel som behandlas i bibliografin på ett tillfredsställande eller vetenskapligt sätt trots befintliga skillnader kan bryggas till det läkemedel som ansökan om godkännande för försäljning gäller.
- IV.5.3.12 Erfarenheterna av sådana läkemedel som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför sökandena ska ägna detta särskild uppmärksamhet.
- IV.6 Ansökningar som gäller en begränsad marknad**
- IV.6.1 Ett godkännande för försäljning får beviljas för en begränsad marknad i avsaknad av fullständiga uppgifter om säkerhet och/eller effekt om sökanden, i enlighet med artikel 23, styrker att läkemedlet är avsedd att användas på en begränsad marknad och att fördelarna med att det nya läkemedlet är tillgängligt väger tyngre än risken med att utelämnas vissa av de uppgifter om säkerhet eller effekt som krävs enligt denna bilaga.
- IV.6.2 För sådana ansökningar ska sökanden lämna in delarna 1 och 2 enligt beskrivningen i denna bilaga.
- IV.6.3 För delarna 3 och 4 får vissa av de uppgifter om säkerhet eller effekt som krävs enligt denna bilaga utelämnas. När det gäller omfattningen av de uppgifter om säkerhet och effekt som får utelämnas ska den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort beaktas.

▼ M1**IV.7 Ansökningar i undantagsfall**

- IV.7.1 I undantagsfall som rör djurs eller människors hälsa får ett godkännande för försäljning beviljas enligt artikel 25 för ett veterinärmedicinskt läkemedel, under förutsättning att vissa särskilda skyldigheter, villkor och/eller begränsningar iakttas.
- IV.7.2 För sådana ansökningar ska sökanden lämna in del 1 enligt beskrivningen i denna bilaga tillsammans med en motivering till varför fördelarna med omedelbar tillgång till det berörda veterinärmedicinska läkemedlet på marknaden väger tyngre än risken med att viss dokumentation om kvalitet, säkerhet eller effekt inte har tillhandahållits.
- IV.7.3 För delarna 2, 3 och 4 får vissa uppgifter om kvalitet, säkerhet eller effekt som krävs enligt denna bilaga utelämnas, om sökanden motiverar att dessa uppgifter inte kan tillhandahållas när ansökan lämnas in. För identifieringen av de grundläggande kraven för alla sådana ansökningar ska den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort beaktas.
- IV.7.4 Studier efter det att produkten godkänts får begäras som en del av villkoren för godkännande för försäljning och ska utformas, genomföras, analyseras och presenteras i enlighet med de allmänna principerna för kvalitets-, säkerhets- och effekttester i denna bilaga och relevanta vägledande dokument, beroende på vilken fråga som ska behandlas i studien.

AVSNITT V

KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

I detta avsnitt fastställs särskilda krav för vissa läkemedel beroende på de aktiva substanser som ingår i dem.

V.1 Veterinärmedicinska läkemedel för nya terapier**V.1.1 Allmänna krav**

- V.1.1.1 Beroende på den aktiva substansen och verknings sättet kan ett veterinärmedicinskt läkemedel för ny terapi inkluderas i någon av följande tre produktkategorier:

- a) Andra veterinärmedicinska läkemedel än biologiska veterinärmedicinska läkemedel.
- b) Andra biologiska veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel
- c) Immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

- V.1.1.2 I allmänhet ska ansökningar om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi, enligt definitionen i artikel 4.43, följa det format och de uppgifts krav som beskrivs i avsnitt II eller III i denna bilaga beroende på hur den nya terapin kategoriseras. En fullständig dokumentation som innehåller delarna 1, 2, 3 och 4 ska normalt tillhandahållas i enlighet med kraven i avsnitt II eller III och eventuell relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Avvikelser från kraven i denna bilaga är möjliga när det är motiverat. När så är lämpligt och med beaktande av de särskilda egenskaperna hos läkemedel för ny terapi kan ytterligare krav vara relevanta för särskilda typer av läkemedel.

▼ **M1**

- V.1.1.3 Tillverkningsprocesserna för veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi ska följa principerna för god tillverkningssed som vid behov anpassats för att återspegla dessa läkemedels särskilda egenskaper. Särskilda riktlinjer för veterinärläkemedel för ny terapi ska utarbetas för att korrekt återspegla tillverkningsprocessens särskilda karaktär.
- V.1.1.4 Beroende på den särskilda karaktären hos ett läkemedel för ny terapi kan användningen av läkemedlet potentiellt vara förenad med särskilda risker. Dessa risker ska identifieras med hjälp av en riskprofileringsmetod för att identifiera de inneboende riskerna med det specifika läkemedlet och de riskfaktorer som bidrar till dessa risker. I detta sammanhang är risker alla eventuella ogynnsamma effekter som kan tillskrivas användningen av läkemedlet för ny terapi och som är av betydelse för målgruppen och/eller användaren, konsumenten och/eller miljön. Riskanalysen får omfatta hela utvecklingsprocessen. De riskfaktorer som får beaktas är utgångsmaterialets ursprung (t.ex. celler), verkningsätt hos djuret (t.ex. proliferation, initiering av immunsvär, varaktighet i kroppen), graden av cellmanipulation (t.ex. under tillverkningsprocessen), den aktiva substansens kombination med bioaktiva molekyler eller strukturella material, graden av replikationsförmåga hos de virus eller mikroorganismer som används *in vivo*, graden av nukleinsyresekvensers eller geners integrering i genomet, funktionaliteten på lång sikt, risken för onkogenicitet, icke avsedda effekter samt administreringssättet eller användningssättet.
- V.1.1.5 På grundval av utvärderingen av informationen om identifierade risker och riskfaktorer ska en särskild profil för varje enskild risk som är förknippad med ett specifikt läkemedel fastställas, vilken får användas för att fastställa och motivera hur de tillhandahållna uppgifterna ger de nödvändiga garantierna för kvalitet, säkerhet och effekt och är tillräckliga som stöd för en ansökan om godkännande för försäljning, särskilt för de aspekter av läkemedel för ny terapi om vilka det för närvarande saknas kunskap.
- V.1.1.6 För att åtgärda uppgiftsluckor eller osäkerheter vid tidpunkten för godkännandet av läkemedlet får åtgärder eller studier efter godkännandet övervägas från fall till fall. För att upptäcka tidiga eller fördröjda signaler om biverkningar, förhindra kliniska konsekvenser av sådana biverkningar och säkerställa att behandlingen sker i rätt tid och för att samla information om den långsiktiga säkerheten och effekten av veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi ska en riskhanteringsplan innehålla detaljerade uppgifter om de åtgärder som planeras för att säkerställa en sådan uppföljning.
- V.1.1.7 För alla läkemedel för ny terapi, särskilt de som betraktas som ett nytt fält inom veterinärmedicinen, rekommenderas att den sökande i god tid rådfrågar läkemedelsmyndigheten innan ansökan om godkännande för försäljning lämnas in för att klassificera läkemedlet, fastställa den tillämpliga dokumentationsstrukturen och få relevant information om de ytterligare uppgifter som kan behövas för att styrka kvalitet, säkerhet och effekt.
- V.1.2 **Kvalitetskrav**
- V.1.2.1 I allmänhet ska en beskrivning lämnas av sammansättningen, tillverkningsmetoden, produktionens enhetlighet, kontroller av utgångsmaterial, kontroller under tillverkningsprocessen, testning av slutprodukten inklusive genomförande av ett aktivitetstest eller en kvantifiering av den aktiva substansen och hållbarhetsuppgifter.

▼ **M1**

V.1.2.2 Uppgiftskraven för tillverkning och testning av ett veterinärmedicinskt läkemedel för ny terapi av biologiskt ursprung som klassificeras som ett biologiskt eller immunologiskt läkemedel ska i allmänhet överensstämma med kraven för biologiska eller immunologiska läkemedel (enligt beskrivningen i avsnitt III i denna bilaga), inbegripet behovet av en relevant styrketest. Det kan finnas fall där ytterligare krav är tillämpliga, till exempel avseende celler och vektor-konstrukt.

V.1.2.3 För veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi som konstruerats genom kemisk syntes är uppgiftskraven som för andra veterinärmedicinska läkemedel än biologiska läkemedel (enligt beskrivningen i avsnitt II i denna bilaga) allmänt tillämpliga. Det kan finnas fall där ytterligare krav är tillämpliga, till exempel avseende relevant styrketest.

V.1.3 **Säkerhetskrav**

V.1.3.1 Beroende på läkemedlets art och avsedda användning kan ytterligare uppgifter för att bedöma säkerheten för det djur som läkemedlet är avsett för, användaren, konsumenten eller miljön vara relevanta enligt en riskanalys i varje enskilt fall.

V.1.3.2 Kraven i direktiv 2001/18/EG ska beaktas när det behandlade djuret själv kan bli en genetiskt modifierad organism. Även om direktiv 2001/18/EG är tillämpligt på slutprodukter som innehåller genetiskt modifierade organismer, utgör det fortfarande den bästa tekniska vägledning som för närvarande finns tillgänglig för att förteckna nödvändiga uppgifter. En viktig fråga är i synnerhet graden av DNA-integrering i könsceller (därmed överförbara till avkomman) eller den potentiella överföringen av de genetiskt modifierade cellerna till avkomman. Det bör också noteras att detta problem inte är exakt detsamma när det gäller sällskapsdjur och livsmedelsproducerande djur (människors konsumtion av produkter som innehåller genetiskt modifierade organismer).

V.1.3.3 För substanser som är avsedda för integrering i eller redigering av genomet ska lämpliga tester utföras för att utvärdera risken för icke avsedda modifieringar och/eller insertionsmutationer.

V.1.4 **Krav på effekt**

V.1.4.1 Kraven på uppgifter om effekt varierar främst beroende på de avsedda indikationerna för användning hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Beroende på kategoriseringen av läkemedlet för ny terapi och den avsedda användningen på det djurslag som läkemedlet är avsett för, kan de krav på effekt som anges i avsnitt II eller III tillämpas på ett veterinärmedicinskt läkemedel för ny terapi.

V.1.4.2 De angivna indikationerna ska styrkas med lämpliga uppgifter för det djurslag som läkemedlet är avsett för.

V.1.5 **Särskilda uppgiftskrav för särskilda typer av läkemedel för ny terapi**

V.1.5.1 **Principer**

V.1.5.1.1 Med hänsyn till de särskilda egenskaperna hos läkemedel för ny terapi kan det vara lämpligt med särskilda krav utöver standardkraven för utvärdering av kvalitet, säkerhet och effekt.

▼ **M1**

V.1.5.1.2 Följande avsnitt belyser särskilda krav som ska övervägas för en viss typ av läkemedel för ny terapi. De särskilda krav som fastställs för en viss typ av läkemedel för ny terapi utgör en icke uttömmande förteckning över krav som kan behöva anpassas till det specifika läkemedlet i fråga från fall till fall och på grundval av en riskanalys.

V.1.5.1.3 I samtliga fall, och särskilt när det gäller nya terapier som anses vara nya inom veterinärmedicinen, måste de sökande ta hänsyn till den nuvarande veterinärmedicinska kunskapen och den vetenskapliga vägledning som läkemedelsmyndigheten och kommissionen offentliggjort, i enlighet med avsnitt I i denna bilaga.

V.1.5.2 **Veterinärmedicinska läkemedel för genterapi**

V.1.5.2.1 Genterapiprodukter är biologiska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans, som i sin tur innehåller eller består av en rekombinant nukleinsyra som används i eller administreras till djur i syfte att reglera, reparera, ersätta, lägga till eller ta bort en genetisk sekvens. Produkternas terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till den rekombinanta nukleinsyresekvens de innehåller eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck.

V.1.5.2.2 Utöver uppgiftskraven i avsnitt II eller III ska följande krav gälla:

- a) Information ska tillhandahållas om alla utgångsmaterial som används för tillverkning av den aktiva substansen, inklusive de produkter som behövs för genetisk modifiering av celler och i förekommande fall för odling och konservering av de genetiskt modifierade cellerna, med beaktande av att rening eventuellt inte förekommer.
- b) För läkemedel som innehåller en mikroorganism eller ett virus ska uppgifter tillhandahållas om genetisk modifiering, sekvensanalys, försvagad virulens, tropism för särskilda cell- och vävnadstyper, mikroorganismens eller virusets avhängighet av celleykeln, patogenitet och moderstammens egenskaper.
- c) Processrelaterade föroreningar och produktrelaterade föroreningar ska beskrivas i relevanta avsnitt i dokumentationen, särskilt kontaminering med replikationskompetenta virus om vektorn är utformad för att vara replikationsinkompetent.
- d) För plasmider ska det göras en kvantifiering av de olika plasmidformerna under läkemedlets hela hållbarhetstid.
- e) För genetiskt modifierade celler ska cellernas egenskaper före och efter den genetiska modifieringen, samt före och efter eventuell efterföljande frysning/förvaring, testas. För genetiskt modifierade celler gäller, förutom de särskilda kraven för läkemedel för genterapi, även kvalitetskraven för läkemedel för cellterapi och vävnadstekniska produkter.

▼ **M1**

f) Icke målriktade insertioner (som exempelvis leder till tumörer/cancer, metabol dysfunktion) och insertionsmutationer och genotoxicitet (insertion av genetiska beståndsdelar och uttryck av DNA-modifierande proteiner som mediatorer av genotoxiska biverkningar) hos det djurslag som läkemedlet är avsett för måste beaktas.

g) Studier av överföring av könsceller ska tillhandahållas, om inte annat motiveras.

V.1.5.3 Veterinärmedicinska läkemedel för regenerativ medicin, vävnadsteknik och cellterapi

V.1.5.3.1 Regenerativ medicin anses omfatta ett brett spektrum av läkemedel och behandlingar med ett allmänt syfte att återställa funktioner. Dessa läkemedel omfattar cellbaserade terapier där vävnadstekniska produkter ingår.

V.1.5.3.2 Cellterapeutiska veterinärmedicinska läkemedel är biologiska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för betydande manipulering till sin art eller funktion, så att biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturella egenskaper som är relevanta för den avsedda kliniska användningen har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att användas för samma väsentliga funktioner hos mottagaren och givaren. De presenteras som att de har egenskaper för eller används till eller administreras till djur i syfte att behandla, förebygga eller diagnostisera en sjukdom genom farmakologisk, immunologisk eller metabol verkan hos dess celler eller vävnader eller för att regenerera, reparera eller ersätta en vävnad.

V.1.5.3.3 Utöver uppgiftskraven i avsnitt II eller III ska följande krav gälla:

a) Sammanfattande information ska tillhandahållas om anskaffning och testning av djurvävnader och djurceller som används som utgångsmaterial. Om icke-friska celler eller vävnader används som utgångsmaterial ska användningen motiveras.

b) Den potentiella variabilitet som introduceras genom användning av djurvävnader och djurceller ska beaktas som en del av valideringen av tillverkningsprocessen, beskrivningen av den aktiva substansen och slutprodukten, utvecklingen av analyser samt fastställandet av specifikationer och hållbarhet.

c) För den genetiska modifieringen av cellerna ska de tekniska krav som anges för genterapiprodukter gälla.

d) Relevant information ska tillhandahållas om cellpopulationens eller cellblandningens egenskaper, avseende dess identitet, renhet (t.ex. främmande agens och cellkontaminanter), viabilitet, styrka, karyologi, tumorigenicitet och ändamålsenlighet för den avsedda användningen. Cellernas genetiska stabilitet ska styrkas.

e) Påverkan och interaktion från alla beståndsdelar som sannolikt kan interagera (direkt eller till följd av nedbrytning eller metabolism) med den aktiva substansen ska undersökas.

▼ **M1**

- f) Om en tredimensionell struktur ingår i den avsedda funktionen, ska differentieringsnivån, cellernas strukturella och funktionella organisation och i förekommande fall den genererade extracellulära matrisen vara en del av karakteriseringen av dessa cellbaserade produkter.

V.1.5.4 Veterinärmedicinskt läkemedel som är särskilt utformat för fagterapi

- V.1.5.4.1 Bakteriofager är virus som är beroende av bakteriella värdar för spridning och som verkar mycket specifikt på vissa bakteriestammar. Fagterapi kan t.ex. användas som alternativ till antibiotika. I allmänhet består bakteriofager av ett genom, bestående av ett enkelsträngat eller dubbelsträngat DNA eller RNA, inkapslat i en proteinkapsid. På grund av mångfalden av de avsedda behandlingsmålen och bakteriofagernas specificitet är det nödvändigt att från fall till fall välja lämplig bakteriofagstam mot den sjukdomsframkallande bakteriestammen för det enskilda utbrottet av sjukdomen.

- V.1.5.4.2 Kvaliteten och kvantiteten av de bakteriofager som ska användas i slutprodukten varierar normalt. Därför kommer en fast kvalitativ och kvantitativ sammansättning av bakteriofager inte att vara den normala situationen eftersom fagerna måste anpassas kontinuerligt. På grundval av detta måste en startkultur av bakteriofagstammar etableras och upprätthållas (jämförbart med en metod med flera stammar [multi-strain approach]).

- V.1.5.4.3 Bakteriofager samt värd bakterier/ursprungscellbanker för tillverkning ska helst framställas med hjälp av ett system för ursprungsmaterial. Det ska bekräftas att den bakteriofag som används är lytisk.

- V.1.5.4.4 Frånvaron av resistensgener och frånvaro av gener som kodar för virulensfaktorer ska visas på alla ursprungsmaterial.

- V.1.5.4.5 Indikationen ska avse profylaktisk, metafylaktisk och/eller terapeutisk behandling av en eller flera specifika infektioner eller infektionssjukdomar. Behandlingseffekten är kopplad till den lytiska aktiviteten hos fager som ger bakteriedödande verkan hos dessa bakteriofager med specificitet för den berörda bakteriestammen.

- V.1.5.4.6 För genetiskt modifierade fager ska den genetiska modifieringen beskrivas.

V.1.5.5 Veterinärmedicinskt läkemedel som framställts genom nanoteknik

- V.1.5.5.1 Nanoteknik ses främst som en teknik för att generera bärare av kemiskt syntetiskt framställda substanser, men kan också vara bärare av biologiska substanser. Användningen av nanopartiklar kan vara ett sätt att kontrollera tillförseln av substanser med låg löslighet eller giftiga föreningar.

- V.1.5.5.2 Nanoteknik motsvarar konstruktion, karakterisering och produktion av nanomaterial genom kontroll av form och storlek på nanonivå (upp till cirka 100 nm).

- V.1.5.5.3 Nanopartiklar anses ha två eller flera dimensioner på nanonivå.

- V.1.5.5.4 Inom det veterinärmedicinska området är nanopartiklar för tillförsel av läkemedel relevanta som "produkter som framställts genom nanoteknik": Nanopartiklar konjugeras till substanser för att ändra farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska egenskaper. mRNA-läkemedel är inkapslade i nanopartiklarnas bärarsystem.

▼ **M1**

V.1.5.5.5 Utöver kvalitetskraven för uppgifter i avsnitt II eller III ska följande krav gälla:

- a) Partiklarnas storleksfördelning ska bestämmas.
- b) Ett lämpligt *in vitro*-test för deras funktion och möjliga tillförsel-förmåga (om de används för tillförsel av läkemedel) ska användas.

V.1.5.5.6 När det gäller säkerhet kan den typ av faror som uppstår genom användning av nanopartiklar för upptag av läkemedel gå utöver de konventionella faror som kemikalier medför i klassiska leveransmatriser. Därför ska följande aspekter beaktas när det gäller säkerheten:

- a) Nanopartiklar för upptag av läkemedel kan påverka läkemedlets toxicitet. Den aktiva substansens toxicitet är avgörande för läkemedlet, men toxiciteten hos nanopartiklar för tillförsel av läkemedel ska också beaktas, eftersom de kan medföra särskilda risker (agglomerat, cytotoxicitet), kan medföra föroreningar genom adsorption, kan generera giftiga material genom nedbrytning eller löslighet, eller kan överföras genom en fysiologisk barriär (blod-hjärn, foeto-placental, cell- och kärnmembran osv.). I detta sammanhang gäller följande:
 - i) När fysiologiska barriärer passeras ska nanopartiklarnas inverkan på läkemedelsupptaget undersökas på motsvarande organ.
 - ii) Effekten av agglomerat ska undersökas i de olika målorganen, med särskild inriktning på risken för embolism i de mindre blodkärlen.
 - iii) Säkerhetsproblem med nanopartiklar för upptag av läkemedel kan kopplas till en kumulativ effekt, en nedbrytningsprofil eller persistens i kroppen med negativa effekter på målorganens funktioner.
 - iv) Säkerhetsfrågor kan också uppfattas på cellnivå. Cellerna kanske inte alltid kan eliminera nanopartiklar som överförs genom cellmembranet, vilket leder till cytotoxicitet, särskilt genom induktion av oxidativ stress. De toxikologiska analyser som ska genomföras ska göra det möjligt att bedöma denna cytotoxicitet och relaterade aspekter, såsom alstring av giftiga fria radikaler och biopersistens.
- b) De aktiva substansernas toxikologiska profil i nanopartiklar för upptag av läkemedel kan variera, eftersom de kan fördelas på olika inre organ (olika löslighet i biologiska matriser) eller eftersom de oväntat kan tränga igenom olika biologiska barriärer i kroppen, t.ex. blod-hjärnbarriären.
- c) Biverkningar av de aktiva substanserna kan förvärras när de upptas genom nanopartiklar.

▼ **M1**

d) Immunsäkerhetsproblem såsom immunotoxicitet (direkt skada på immunceller), immunstimulering, immunsuppression och immunmodulering (såsom komplementaktivering, inflammation, aktivering av naturlig eller förvärvad immunitet) har redan identifierats för nanoläkemedel.

e) Nanopartiklarnas förmåga att skapa inflammatoriska eller allergiska reaktioner ska beaktas. Förmågan att tränga in i blodflödet och framkalla inflammatoriska reaktioner kan leda till spridd intravaskulär koagulering eller fibrinolys med ytterligare konsekvenser såsom trombos. Nanopartiklarnas blodgruppskompatibilitet ska därför kontrolleras.

V.1.5.6 **Produkter för RNA-antisenseterapi och RNA-interferensterapi**

V.1.5.6.1 Produkter för antisenseterapi och interferensterapi kan genereras genom syntes eller genom rekombinant teknik.

V.1.5.6.2 Antisense-RNA är enkelsträngat RNA som är komplementärt till proteinkodande mRNA med vilket det hybridiserar, och därmed blockerar dess translation till protein.

V.1.5.6.3 RNA-interferens är en biologisk process där RNA-molekyler hämmar genuttryck eller translation genom neutralisering av riktade mRNA-molekyler.

V.1.5.6.4 Utöver uppgiftskraven i avsnitt II eller III ska följande krav gälla:

a) Den minsta mängden RNA-segment per volym måste fastställas som en del av kontrolltesterna av slutprodukten, samt en bekräftelse på att RNA-segmenten uppvisar rätt sekvens.

b) För vissa produkter för antisenseterapi som omfattas av avsnitt II i denna bilaga kan en styrkeanalys behövas för frisläppningstestning.

c) Hållbarhetsstudier ska omfatta ett test för att övervaka RNA-segmentens nedbrytningshastighet över tid.

d) För terapeutiska RNA-antisensprodukter ska eventuella skadliga effekter till följd av mål- eller icke-målbindning beaktas liksom eventuella skadliga icke-antisenseffekter till följd av t.ex. ackumulering, proinflammatoriskt svar och aptamerisk bindning.

e) För terapeutiska RNAi-produkter ska eventuella skadliga effekter av icke-målstörningar (på grund av den positiva RNAi-strängen) beaktas, liksom möjligheten att korsa blod-hjärnbarriären och orsaka störningar i centrala nervsystemet.

f) För produkter för RNA-antisenseterapi och RNA-interferensterapi som är avsedda för genterapi ska kraven på veterinärmedicinska läkemedel för genterapi beaktas.

▼ **M1****V.2 Vaccine Antigen Master File**

Begreppet *Vaccine Antigen Master File* (VAMF) införs för särskilda immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, genom undantag från avsnitt IIIb del 2.

V.2.1 Principer

V.2.1.1 Med VAMF avses i denna bilaga en fristående del av dokumentationen för en 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 vaccin och/eller kombinationsvaccin från samma sökande eller innehavare av godkännande.

V.2.1.2 Användningen av VAMF är frivillig. För kombinationsvaccin ska det eller de vaccinantigener som ska ingå i VAMF specificeras, och en separat VAMF ska krävas för vart och ett av dem.

V.2.1.3 Inlämningen och godkännandet av en VAMF ska ske enligt den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.

V.2.2 Innehåll

Dokumentationen för VAMF ska innehålla informationen i delarna V.2.2.1–V.2.3.3, extraherade från berörda avsnitt i del 1 (Sammanfattning av dokumentationen) och del 2 (Dokumentation om kvalitet) enligt avsnitt IIIb i denna bilaga.

V.2.2.1 Sammanfattning av dokumentationen (del 1)

Namn på och adress till de tillverkare och anläggningar som deltar i de olika stegen i tillverkningen och kontrollen av den aktiva substansen ska anges och kopior av motsvarande tillverkningstillstånd bifogas.

V.2.2.2 Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om beståndsdelarna (del 2.A)

Det fullständiga och exakta namnet på den aktiva substansen (t.ex. virus- eller bakteriestam, antigen) ska anges på samma sätt som det anges i alla slutprodukter. Information om produktutveckling som är relevant för den aktiva substansen ska tillhandahållas.

V.2.2.3 Beskrivning av tillverkningsmetoden (del 2.B)

En beskrivning av tillverkningsmetoden för den aktiva substansen ska tillhandahållas, inklusive validering av de viktigaste produktionsstegen och, i förekommande fall, en motivering av eventuell mellanlagring som föreslås. För inaktiverade vacciner ska uppgifter som är relevanta för inaktiveringen av den aktiva substansen, inklusive validering av inaktiveringsprocessen, tillhandahållas.

V.2.2.4 Produktion och kontroll av utgångsmaterialet (del 2.C)

V.2.2.4.1 De standardkrav som beskrivs i del IIIb.2C och som är relevanta för den aktiva substansen ska gälla.

V.2.2.4.2 Information ska tillhandahållas om den aktiva substansen (t.ex. virus-/bakteriestam), substrat (celler, odlingsmedium) och alla råmaterial (beskrivna i farmakopé eller inte, biologiska eller icke-biologiska) som används vid framställningen av den aktiva substansen.

▼ **M1**

V.2.2.4.3 Dokumentation ska innehålla specifikationer, information om de processer som genomförts och om de tester som görs för kvalitetskontrollen av varje sats av utgångsmaterial och resultaten för en sats avseende alla använda beståndsdelar.

V.2.2.4.4 I tillämpliga fall ska en riskbedömning avseende TSE och främmande agens tillhandahållas. Det bör noteras att det djurslag som slutprodukterna är avsedda för med hänvisning till VAMF ska beaktas vid riskbedömningen avseende TSE och främmande agens. Varningar eller begränsningar för användningen får införas på VAMF-nivån, beroende på den information som presenteras, och kan mildras under riskanalysen på slutproduktnivå.

V.2.2.4.5 Om den aktiva substansen erhålls med rekombinant teknik ska alla relevanta uppgifter om det genetiskt modifierade viruset/bakterierna tillhandahållas.

V.2.2.5 Kontrolltester under tillverkningsprocessen (del 2.D)

De standardkrav som beskrivs i del IIIb.2D ska gälla för de kontrolltester under processen som utförs vid tillverkningen av den aktiva substansen, inklusive validering av viktiga kontrolltester och, i förekommande fall, eventuell mellanlagring som föreslås (före blandning).

V.2.2.6 Enhetlighet mellan satser (del 2.F)

De standardkrav som beskrivs i del IIIb.2F ska gälla för påvisande av enhetlighet vid tillverkningen av antigenet.

V.2.2.7 Hållbarhet (del 2.G)

De standardkrav som beskrivs i del IIIb.2G för att styrka antigenets hållbarhet och, i förekommande fall, eventuell mellanlagring ska tillämpas.

V.2.3 Utvärdering och intyg

V.2.3.1 För vacciner som innehåller nya vaccinantigen och för vilka någon VAMF inte redan finns, ska sökanden till läkemedelsmyndigheten lämna in en fullständig dokumentation för ansökan om godkännande för försäljning, inklusive alla VAMF för varje enskild vaccinantigen för vilken användning av en VAMF är avsedd. Läkemedelsmyndigheten ska göra en vetenskaplig och teknisk utvärdering av varje VAMF. En positiv bedömning ska leda till ett intyg om överensstämmelse med unionsrätten för varje VAMF, vilket ska åtföljas av utvärderingsrapporten. Intyget ska gälla i hela unionen.

V.2.3.2 Del V.2.3.1 ska också tillämpas på varje vaccin som består av en ny kombination av vaccinantigener, oavsett om en eller flera av dessa vaccinantigener ingår i vacciner som redan är godkända i unionen.

V.2.3.3 Ändringar av innehållet i en VAMF för ett vaccin som är godkänt i unionen ska utvärderas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten. Vid en positiv bedömning ska läkemedelsmyndigheten utfärda ett intyg om överensstämmelse med unionsrätten för VAMF. Det utfärdade intyget ska gälla i hela unionen.

▼ **M1**

- V.3 Dokumentation för flera stammar (multi-strain dossier)**
- V.3.1 Begreppet dokumentation för flera stammar (multi-strain dossier) införs för vissa immunologiska veterinärmedicinska läkemedel genom undantag från bestämmelserna i avsnitt IIIB del 2.
- V.3.2 Med *dokumentation för flera stammar* avses en enda dokumentation som innehåller de relevanta uppgifterna för en enskild och grundlig vetenskaplig bedömning av olika alternativ av stammar/kombinationer av stammar som möjliggör godkännande av inaktiverat vaccin mot antigenet variabla virus eller bakterier för vilka det krävs snabba eller täta förändringar i sammansättningen av vaccinerberedningar för att säkerställa effekten med hänsyn till den epidemiologiska situationen i fält. Beroende på den epidemiologiska situationen där vaccinet är avsett att användas kan ett antal stammar väljas ut bland dem som ingår i dokumentationen för att formulera en slutprodukt.
- V.3.3 Varje dokumentation för flera stammar gäller endast en virusart, ett bakteriesläkte eller en vektor för en viss sjukdom. Blandningar av olika virus som tillhör olika familjer, släkten, arter eller av bakterier som tillhör olika familjer eller släkten kan inte godkännas inom ramen för en dokumentation för flera stammar.
- V.3.4 När det gäller nya ansökningar om godkännande för försäljning med dokumentation för flera stammar där det inte redan finns något godkänt vaccin med flera stammar för ett visst virus/en viss bakterie/sjukdom ska läkemedelsmyndigheten innan ansökan lämnas in bekräfta att dokumentation för flera stammar får användas.
- V.3.5 Inlämningen av dokumentation för flera stammar ska ske enligt relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.
- V.4 Plattformsteknik för vacciner**
- V.4.1 Principer
- V.4.1.1 Plattformsteknik för vacciner är olika typer av teknik där en bärar-stam eller vektor som modifieras med en annan antigen eller uppsättning antigener används för varje vaccin som kommer från plattformen. Detta inkluderar, men behöver inte begränsas till, proteinbaserade plattformar (virusliknande partiklar), plattformar för DNA-vaccin, mRNA-baserade plattformar, replikoner (självreplikerande RNA) och virus- och bakterievekturvacciner.
- V.4.1.2 För ansökningar om godkännande för försäljning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats på grundval av vaccinplattformsteknik kan minskade uppgiftskrav vara möjliga. En fullständig dokumentation krävs för den första produkten från en tillverkare baserat på en viss plattformsteknik för ett visst djurslag som produkten är avsedd för. När den första (fullständiga) dokumentationen baserad på plattformstekniken lämnas in kan sökanden samtidigt lämna in en master file för plattformstekniken som innehåller alla uppgifter som rör plattformen och för vilka det finns rimlig vetenskaplig säkerhet att de förblir oförändrade oavsett vilka antigen/gener som läggs till plattformen. Vilken typ av uppgifter som ska ingå i master filen för plattformstekniken beror på typen av plattform.
- V.4.1.3 När en master file för plattformsteknik har certifierats kan certifikatet användas för att uppfylla de berörda uppgiftskraven i efterföljande ansökningar om godkännande för försäljning baserade på samma plattform och avsedda för samma djurslag.

▼ M1**V.4.2 Utvärdering och intyg**

V.4.2.1 Inlämningen av en master file för plattformsteknik ska ske enligt relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Läkemedelsmyndigheten ska göra en vetenskaplig och teknisk utvärdering av varje master file för plattformsteknik. En positiv bedömning ska leda till ett intyg om överensstämmelse med unionsrätten för varje master file för plattformsteknik, vilket ska åtföljas av utvärderingsrapporten. Intyget ska gälla i hela unionen.

V.4.2.2 Ändringar av innehållet i en master file för plattformsteknik för ett vaccin som är godkänt i unionen ska utvärderas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten.

V.4.2.3 Vid en positiv bedömning ska läkemedelsmyndigheten utfärda ett intyg om överensstämmelse med unionsrätten för master filen för plattformsteknik.

V.5 Godkända homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel**V.5.1 Kvalitet (del 2)**

Bestämmelserna i avsnitt II.2 del 2 ska tillämpas på de dokument för godkännande av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 85.2 med följande ändringar.

V.5.2 Terminologi

Den latinska benämningen på den homeopatiska stamprodukt som beskrivs i dokumentationen för ansökan om godkännande för försäljning ska överensstämma med den latinska beteckningen i Europeiska farmakopén, eller om sådan saknas, i en officiell farmakopé i en medlemsstat. I förekommande fall ska traditionella namn som används i medlemsstaterna tillhandahållas.

V.5.3 Kontroll av utgångsmaterial

De uppgifter och den dokumentation om utgångsmaterial, dvs. allt använt material inklusive råmaterial och intermediat fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i färdiga godkända homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel, som åtföljer ansökan ska kompletteras med ytterligare uppgifter om den homeopatiska stamprodukten.

De allmänna kvalitetskraven ska gälla alla utgångs- och råmaterial samt 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 inte är möjligt p.g.a. den höga utspädningen ska den toxiska komponenten normalt kontrolleras på ett tidigare stadium. Varje steg i tillverkningsprocessen, från utgångsmaterialet till den slutliga utspädning 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, i en medlemsstats officiella farmakopé.

▼ **M1****V.5.4 Kontrolltester av det färdiga läkemedlet**

De allmänna kvalitetskraven ska gälla för det färdiga homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet. Alla undantag ska vara vederbörligen motiverade av sökanden.

Alla toxikologiskt relevanta beståndsdelar ska identifieras och haltbestämmas. Om det kan motiveras att identifieringen och/eller haltbestämningen av alla de toxikologiskt relevanta beståndsdelarna inte är möjlig, t.ex. på grund av deras utspädning i det färdiga läkemedlet, ska kvaliteten styrkas genom en fullständig validering av tillverknings- och spädningsförfarandet.

V.5.5 Hållbarhetstester

Slutprodukten 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 får hållbarhetsuppgifter för läkemedelsformen beaktas.

V.5.6 Dokumentation om säkerhet (del 3)

Del 3 ska tillämpas på sådana homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 4.10 i denna förordning med följande specifikation, utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i kommissionens förordning (EU) nr 37/2010 ⁽⁷⁾ om farmakologiskt aktiva substanser och deras klassificering med avseende på MRL-värden i animaliska livsmedel.

Om vissa uppgifter saknas ska detta motiveras, exempelvis krävs en motivering när sökanden anser sig ha styrkt en godtagbar säkerhetsnivå trots att vissa studier saknas.

⁽⁷⁾ Kommissionens förordning (EU) nr 37/2010 av den 22 december 2009 om farmakologiskt aktiva substanser och deras klassificering med avseende på MRL-värden i animaliska livsmedel (EUT L 15, 20.1.2010, s. 1).



BILAGA III

FÖRTECKNING ÖVER DE SKYLDIGHETER SOM AVSES I
ARTIKEL 136.1

1. Skyldighet att, i egenskap av sökande, tillhandahålla korrekt information och dokumentation som avses i artikel 6.4.
2. Skyldighet att i en ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 62 lämna sådana uppgifter som avses i punkt 2 b i den artikeln.
3. Skyldighet att iaktta de villkor som avses i artiklarna 23 och 25.
4. Skyldighet att iaktta de villkor som ingår i godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet enligt artikel 36.1.
5. Skyldighet att införa sådana ändringar av villkoren i godkännandet för försäljning som är nödvändiga med hänsyn till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen och för att det veterinärmedicinska läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras genom allmänt vedertagna vetenskapliga metoder, i enlighet med artikel 58.3.
6. Skyldighet att se till att produktresumén, bipacksedeln och märkningen är vetenskapligt uppdaterade, i enlighet med artikel 58.4.
7. Skyldighet att registrera datum i databasen för när deras godkända veterinärmedicinska läkemedel släpps ut på marknaden, och information om tillgången på varje veterinärmedicinskt läkemedel i varje berörd medlemsstat, och beroende på vad som är tillämpligt, datum för varje tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, samt uppgifter om försäljningsvolymen av läkemedlet, i enlighet med artikel 58.6 respektive 58.11.
8. Skyldighet att på begäran av en behörig myndighet eller läkemedelsmyndigheten, inom den tidsgräns som fastställs, lämna uppgifter som visar att nytta/riskförhållandet även fortsättningsvis är positivt, i enlighet med artikel 58.9.
9. Skyldighet att lämna sådana nya uppgifter som kan medföra ändring i villkoren för godkännandet för försäljning, anmäla förbud eller begränsningar som de behöriga myndigheterna har infört i något land där läkemedlet saluförs eller lämna sådana uppgifter som kan påverka bedömningen av förhållandet mellan nytta och risker med ett läkemedel, i enlighet med artikel 58.10.
10. Skyldighet att släppa ut det veterinärmedicinska läkemedlet på marknaden i enlighet med innehållet i produktresumén, märkningen och bipacksedeln enligt godkännandet för försäljning.
11. Skyldighet att registrera och rapportera misstänkta biverkningar av deras veterinärmedicinska läkemedel, i enlighet med artikel 76.2.
12. Skyldighet att samla in specifika farmakovigilansdata som tillägg till dem som förtecknas i artikel 73.2, och att utföra studier efter utsläppandet på marknaden i enlighet med artikel 76.3.
13. Skyldighet att se till att offentliggöranden om eventuella risker som framkommit i samband med farmakovigilansen presenteras objektivt och inte är vilseledande och att underrätta läkemedelsmyndigheten, i enlighet med artikel 77.11.
14. Skyldighet att ha ett system för farmakovigilans för att fullgöra farmakovigilansen, inbegripet underhåll av en master file för systemet för farmakovigilans i enlighet med artikel 77.

▼B

15. Skyldighet att på läkemedelsmyndighetens begäran lämna en kopia av master file för systemet för farmakovigilans, i enlighet med artikel 79.6.
16. Skyldighet att genomföra signalhantering för veterinärmedicinska läkemedel och att registrera resultaten av denna process i enlighet med artiklarna 81.1 och 81.2.
17. Skyldighet att informera läkemedelsmyndigheten om alla tillgängliga uppgifter om ett hänskjutande i unionens intresse som avses i artikel 82.3.



BILAGA IV

JÄMFÖRELSETABELL

Direktiv 2001/82/EG	Denna förordning
Artikel 1	Artikel 4
Artikel 2.1	Artikel 2.1
Artikel 2.2	Artikel 3
Artikel 2.3	Artikel 2.2, 2.3 och 2.4
Artikel 3	Artikel 2.4
Artikel 4.2	Artikel 5.6
Artikel 5	Artikel 5
Artikel 5.1 andra meningen	Artikel 38.3
Artikel 5.2	Artikel 58.1
Artikel 6.1 och 6.2	Artikel 8.3
Artikel 6.3	Artikel 8.4
Artikel 7	Artikel 116
Artikel 8	Artikel 116
Artikel 8 tredje meningen	
Artikel 9	Artikel 9
Artikel 10	Artikel 112
Artikel 11	Artiklarna 113, 114 och 115
Artikel 12	Artikel 8
Artikel 13.1	Artikel 18
Artikel 13.2	Artikel 4.8 och 4.9
Artikel 13.3 och 13.4	Artikel 19
Artikel 13.5	Artiklarna 38, 39 och 40
Artikel 13.6	Artikel 41
Artikel 13a	Artikel 22
Artikel 13b	Artikel 20
Artikel 13c	Artikel 21
Artikel 14	Artikel 35
Artikel 16	Artikel 85
Artikel 17	Artikel 86
Artikel 18	Artikel 87
Artikel 19	Artikel 85
Artikel 20	Artikel 85
Artikel 21.1	Artikel 47
Artikel 21.2	Artikel 46
Artikel 22	Artikel 48



Direktiv 2001/82/EG	Denna förordning
Artikel 23	Artiklarna 28 och 29
Artikel 24	Artikel 30
Artikel 25	Artikel 33
Artikel 26.3	Artiklarna 25 och 26
Artikel 27	Artikel 58
Artikel 27a	Artikel 58.6
Artikel 27b	Artikel 60
Artikel 28	Artikel 5.2
Artikel 30	Artikel 37
Artikel 31	Artiklarna 142 och 143
Artikel 32	Artiklarna 49 och 52
Artikel 33	Artikel 54
Artikel 35	Artikel 82
Artikel 36	Artikel 83
Artikel 37	Artikel 84
Artikel 38	Artikel 84
Artikel 39	Artikel 60
Artikel 40	Artikel 129
Artikel 44	Artikel 88
Artikel 45	Artikel 89
Artikel 46	Artikel 90
Artikel 47	Artikel 90
Artikel 48	Artikel 92
Artikel 49	Artikel 90
Artikel 50	Artiklarna 93 och 96
Artikel 50a	Artikel 95
Artikel 51	Artikel 89
Artikel 52	Artikel 97
Artikel 53	Artikel 97
Artikel 55	Artikel 97
Artikel 56	Artikel 97
Artikel 58	Artiklarna 10 och 11
Artikel 59	Artikel 12
Artikel 60	Artikel 11.4
Artikel 61	Artikel 14
Artikel 64	Artikel 16
Artikel 65	Artiklarna 99 och 100
Artikel 66	Artikel 103

▼ **B**

Direktiv 2001/82/EG	Denna förordning
Artikel 67	Artikel 34
Artikel 68	Artikel 103
Artikel 69	Artikel 108
Artikel 70	Artikel 111
Artikel 71	Artikel 110
Artikel 72	Artikel 73
Artikel 73	Artiklarna 73 och 74
Artikel 74	Artikel 78
Artikel 75	Artikel 78
Artikel 76	Artikel 75
Artikel 78.2	Artikel 130
Artikel 80	Artikel 123
Artikel 81	Artikel 127
Artikel 82	Artikel 128
Artikel 83	Artiklarna 129 och 130
Artikel 84	Artikel 134
Artikel 85.1 och 85.2	Artikel 133
Artikel 85.3	Artiklarna 119 och 120
Artikel 87	Artikel 79.2
Artikel 88	Artikel 146
Artikel 89	Artikel 145
Artikel 90	Artikel 137
Artikel 93	Artikel 98
Artikel 95	Artikel 9.2
Artikel 95a	Artikel 117