

Europeiska unionens officiella tidning

L 44



Svensk utgåva

Lagstiftning

femtioandra årgången

14 februari 2009

Innehållsförteckning

I Rättsakter som antagits i enlighet med EG- och Euratomfördragen och som ska offentliggöras

FÖRORDNINGAR

Kommissionens förordning (EG) nr 128/2009 av den 13 februari 2009 om fastställande av schablonvärden vid import för bestämning av ingångspriset för vissa frukter och grönsaker	1
★ Kommissionens förordning (EG) nr 129/2009 av den 13 februari 2009 om ändring av förordning (EG) nr 197/2006 med avseende på giltighetstiden för övergångsbestämmelser som gäller före detta livsmedel ⁽¹⁾	3
★ Kommissionens förordning (EG) nr 130/2009 av den 13 februari 2009 om undantag av Icesdelområdena 27 och 28.2 från vissa begränsningar av fiskeansträngningarna och registreringskyldigheter för 2009, i enlighet med rådets förordning (EG) nr 1098/2007 om upprättande av en flerårig plan för torskbestånden i Östersjön och det fiske som utnyttjar de bestånden	4
★ Kommissionens förordning (EG) nr 131/2009 av den 13 februari 2009 om ändring av förordning (EG) nr 105/2008 om tillämpningsföreskrifter för rådets förordning (EG) nr 1255/1999 när det gäller interventionsåtgärder på marknaden för smör	5
Kommissionens förordning (EG) nr 132/2009 av den 13 februari 2009 om fastställande av importtullar inom spannmålssektorn som ska gälla från och med den 16 februari 2009	7

Pris: 18 EUR

⁽¹⁾ Text av betydelse för EES

(forts. på nästa sida)

SV

De rättsakter vilkas titlar är tryckta med fin stil är sådana rättsakter som har avseende på den löpande handläggningen av jordbrukspolitiska frågor. De har normalt begränsad giltighetstid.

Beträffande alla övriga rättsakter gäller att titlarna är tryckta med fet stil och föregås av en asterisk.

DIREKTIV

- ★ Kommissionens direktiv 2009/9/EG av den 10 februari 2009 om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel ⁽¹⁾ 10
 - ★ Kommissionens direktiv 2009/10/EG av den 13 februari 2009 om ändring av direktiv 2008/84/EG om särskilda renhetskriterier för andra livsmedelstillsatser än färgämnen och sötningsmedel ⁽¹⁾ 62
-

II Rättsakter som antagits i enlighet med EG- och Euratomfördragen och vars offentliggörande inte är obligatoriskt

BESLUT

Kommissionen

2009/126/EG:

- ★ Kommissionens beslut av den 13 februari 2009 om gemenskapens bidrag för 2009 till finansieringen av ett bekämpningsprogram mot skadegörare på växter och växtprodukter i de franska utomeuropeiska departementen [delgivet med nr K(2009) 801] 79
-

Not till läsaren (se omslagets tredje sida)



⁽¹⁾ Text av betydelse för EES

I

(Rättsakter som antagits i enlighet med EG- och Euratomfördragen och som ska offentliggöras)

FÖRORDNINGAR

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 128/2009

av den 13 februari 2009

om fastställande av schablonvärden vid import för bestämning av ingångspriset för vissa frukter och grönsaker

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av rådets förordning (EG) nr 1234/2007 av den 22 oktober 2007 om upprättande av en gemensam organisation av jordbruksmarknaderna och om särskilda bestämmelser för vissa jordbruksprodukter ("enda förordningen om de gemensamma organisationerna av marknaden")⁽¹⁾,

med beaktande av kommissionens förordning (EG) nr 1580/2007 av den 21 december 2007 om tillämpningsföreskrifter för rådets förordningar (EG) nr 2200/96, (EG) nr 2201/96 och (EG) nr 1182/2007 avseende sektorn för frukt och grönsaker⁽²⁾, särskilt artikel 138.1, och

av följande skäl:

I förordning (EG) nr 1580/2007 anges som tillämpning av resultaten av de multilaterala förhandlingarna i Uruguayrundan kriterierna för kommissionens fastställande av schablonvärdena vid import från tredje land för de produkter och de perioder som anges i bilaga XV, del A till den förordningen.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

De schablonvärden vid import som avses i artikel 138 i förordning (EG) nr 1580/2007 ska fastställas i bilagan till den här förordningen.

Artikel 2

Denna förordning träder i kraft den 14 februari 2009.

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

Utfärdad i Bryssel den 13 februari 2009.

På kommissionens vägnar

Jean-Luc DEMARTY

Generaldirektör för jordbruk och landsbygdsutveckling

⁽¹⁾ EUT L 299, 16.11.2007, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 350, 31.12.2007, s. 1.

BILAGA

Fastställande av schablonvärden vid import för bestämning av ingångspriset för vissa frukter och grönsaker

(EUR/100 kg)

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

⁽¹⁾ Landsbeteckningar som fastställs i kommissionens förordning (EG) nr 1833/2006 (EUT L 354, 14.12.2006, s. 19). Koden "ZZ" betecknar "övrigt ursprung".

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 129/2009**av den 13 februari 2009****om ändring av förordning (EG) nr 197/2006 med avseende på giltighetstiden för övergångsbestämmelser som gäller före detta livsmedel****(Text av betydelse för EES)**

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1774/2002 av den 3 oktober 2002 om hälsobestämmelser för animaliska biprodukter som inte är avsedda att användas som livsmedel ⁽¹⁾, särskilt artikel 32.1, och

av följande skäl:

- (1) Genom förordning (EG) nr 1774/2002 införs ett omfattande ramverk för insamling, användning och bortskaffande av animaliska biprodukter.
- (2) I kommissionens förordning (EG) nr 197/2006 av den 3 februari 2006 om övergångsbestämmelser enligt förordning (EG) nr 1774/2002 avseende insamling, transport, behandling, användning och bortskaffande av före detta livsmedel ⁽²⁾ föreskrivs ett antal övergångsbestämmelser som ska upphöra att gälla den 31 juli 2009.
- (3) Kommissionen har antagit ett förslag till översyn av förordning (EG) nr 1774/2002 ⁽³⁾. Förslaget övervägs för närvarande av lagstiftaren och bestämmelserna om före detta livsmedel och tillgängliga vetenskapliga bevis om

riskerna med sådana animaliska biprodukter kommer att tas upp i detta sammanhang. Därför är det lämpligt att förlänga giltighetstiden för de nuvarande övergångsbestämmelserna så att de nuvarande bestämmelserna för före detta livsmedel förblir gällande tills nya bestämmelser antas.

- (4) Med hänsyn till det datum som kommissionen föreslagit för ikraftträdande av den reviderade förordningen om animaliska biprodukter är det lämpligt att förlänga giltighetstiden för förordning (EG) nr 197/2006 till och med den 31 juli 2011.
- (5) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för livsmedelskedjan och djurhälsa.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

I artikel 5 i förordning (EG) nr 197/2006 ska datumet "31 juli 2009" ersättas med "31 juli 2011".

Artikel 2

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

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

Utfärdad i Bryssel den 13 februari 2009.

På kommissionens vägnar
Androulla VASSILIOU
Ledamot av kommissionen

⁽¹⁾ EGT L 273, 10.10.2002, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 32, 4.2.2006, s. 13.

⁽³⁾ KOM(2008) 345 slutlig, 10.6.2008.

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 130/2009**av den 13 februari 2009****om undantag av Ices-delområdena 27 och 28.2 från vissa begränsningar av fiskeansträngningarna och registreringsskyldigheter för 2009, i enlighet med rådets förordning (EG) nr 1098/2007 om upprättande av en flerårig plan för torskbestånden i Östersjön och det fiske som utnyttjar de bestånden**

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av rådets förordning (EG) nr 1098/2007 a den 18 september 2007 om upprättande av en flerårig plan för torskbestånden i Östersjön och det fiske som utnyttjar de bestånden, om ändring av förordning (EEG) nr 2847/93 och upphävande av förordning (EG) nr 779/97⁽¹⁾, särskilt artikel 29.2,

med beaktande av de rapporter som har lämnats av Danmark, Tyskland, Estland, Lettland, Litauen, Polen, Finland och Sverige,

med beaktande av yttrandet från vetenskapliga, tekniska och ekonomiska kommittén för fiskerinäringen (STECF), och

av följande skäl:

- (1) I förordning (EG) nr 1098/2007 fastställs bestämmelser om begränsningar av fiskeansträngningen för torskbestånd i Östersjön och om registrering av uppgifter om fiskeansträngningen.
- (2) På grundval av förordning (EG) nr 1098/2007 fastställs i bilaga II till rådets förordning (EG) nr 1322/2008⁽²⁾ begränsningar av fiskeansträngningen för 2009 i Östersjön.
- (3) Enligt artikel 29.2 i förordning (EG) nr 1098/2007 får kommissionen undanta delområdena 27 och 28.2 från vissa begränsningar av fiskeansträngningen och rapporteringsskyldigheter förutsatt att fångsterna av torsk låg under en viss nivå under den senaste rapporteringsperioden.

(4) Med hänsyn till medlemsstaternas rapporter och yttrandet från vetenskapliga, tekniska och ekonomiska kommittén för fiskerinäringen bör delområdena 27 och 28.2 undantas från de begränsningarna och skyldigheterna för 2009.

(5) I artikel 29.2 i förordning (EG) nr 1098/2007 anges den dag då kommissionen senast måste besluta om huruvida det finns behov av att undanta respektive delområde. För att man skulle kunna beakta medlemsstaternas senast lämnade uppgifter och för att det vetenskapliga yttrandet skulle kunna grundas på så tillförlitliga uppgifter som möjligt, kunde den fristen inte hållas.

(6) Förordning (EG) nr 1322/2008 ska tillämpas från och med den 1 januari 2009. För att säkerställa överensstämmelse med den förordningen bör denna förordning tillämpas retroaktivt från och med det datumet.

(7) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från kommittén för fiske och vattenbruk.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Artiklarna 8.1 b, 8.3, 8.4, 8.5 och 13 i förordning (EG) nr 1098/2007 ska inte tillämpas på Ices-delområdena 27 och 28.2.

Artikel 2

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

Den ska tillämpas från och med den 1 januari 2009.

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

Utfärdad i Bryssel den 13 februari 2009.

På kommissionens vägnar
Ledamot av kommissionen
Joe BORG

⁽¹⁾ EUT L 248, 22.9.2007, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 345, 23.12.2008, s. 1.

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 131/2009

av den 13 februari 2009

om ändring av förordning (EG) nr 105/2008 om tillämpningsföreskrifter för rådets förordning (EG) nr 1255/1999 när det gäller interventionsåtgärder på marknaden för smör

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

Artikel 1

Förordning (EG) nr 105/2008 ska ändras på följande sätt:

med beaktande av rådets förordning (EG) nr 1234/2007 av den 22 oktober 2007 om upprättande av en gemensam organisation av jordbruksmarknaderna och om särskilda bestämmelser för vissa jordbruksprodukter (enda förordningen om de gemensamma organisationerna av marknaden)⁽¹⁾, särskilt artikel 43 jämförd med artikel 4, och

1. Artikel 6 ska ersättas med följande:

”Artikel 6

I detta avsnitt fastställs regler för uppköp av smör till 90 % av referenspriset i enlighet med artikel 18.1 b i förordning (EG) nr 1234/2007.”

av följande skäl:

(1) I artikel 10.1 e i förordning (EG) nr 1234/2007 anges att offentlig intervention ska tillämpas i fråga om smör.

2. I artikel 7.5 ska följande stycke läggas till:

”Ett anbud som lämnas in på en lördag, söndag eller helgdag ska anses ha inkommit till det behöriga organet den första arbetsdagen efter den dag då det lämnas in.”

(2) I kommissionens förordning (EG) nr 105/2008⁽²⁾ fastställs tillämpningsföreskrifter för interventionsåtgärder avseende smör.

3. Artikel 9 ska ändras på följande sätt:

(3) Genom artikel 13.1 c jämförd med artikel 18.2 d i förordning (EG) nr 1234/2007 begränsas den offentliga interventionen när det gäller smör med fast pris till en erbjuden kvantitet på 30 000 ton under perioden 1 mars – 31 augusti.

a) Punkt 1 ska ersättas med följande:

”1. När det behöriga organet har kontrollerat uppgifterna i anbudet ska det, inom fem arbetsdagar efter den dag då anbudet om försäljning togs emot, utfärda en daterad och numrerad leveransorder, på villkor att kommissionen inte vidtar särskilda åtgärder i enlighet med artikel 12.2.

(4) För att begränsningen på 30 000 ton ska kunna iakttas är det lämpligt att föreskriva en period för övervägande, under vilken det, innan beslut fattas angående anbudet, är möjligt att vidta särskilda åtgärder beträffande pågående anbud. Sådana särskilda åtgärder kan innebära att interventionen avslutas, att en tilldelningskoefficient fastställs eller att det ges avslag på pågående anbud. De särskilda åtgärderna måste vidtas snabbt och kommissionen bör ges möjlighet att vidta nödvändiga åtgärder utan dröjsmål.

Leveransorderna ska dateras och numreras och ska innehålla följande uppgifter:

(5) Förordning (EG) nr 105/2008 bör därför ändras i enlighet med detta.

a) Den kvantitet som ska levereras.

b) Sista leveransdag för smöret.

(6) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från förvaltningskommittén för den gemensamma organisationen av jordbruksmarknaderna.

c) Det fryshus smöret ska levereras till.

⁽¹⁾ EUT L 299, 16.11.2007, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 32, 6.2.2008, s. 3.

Leveransorder ska inte utfärdas för kvantiteter som inte har anmälts i enlighet med artikel 12.1.”

b) Punkt 5 ska ersättas med följande:

”5. Vid tillämpningen av denna artikel ska smöret anses ha levererats till det behöriga organet den dag då hela den kvantitet smör som omfattas av leveransordern inlagras i det fryshus som det behöriga organet har utsett, dock tidigast dagen efter det att leveransordern utfärdades.”

4. Artikel 12 ska ersättas med följande:

”Artikel 12

1. Senast kl. 14.00 (lokal tid i Bryssel) varje arbetsdag ska det behöriga organet underrätta kommissionen om vilka kvantiteter smör som försäljningsanbudena i enlighet med artikel 7 omfattade under föregående arbetsdag.

2. För att säkra att de begränsningar som avses i artikel 13.1 c i förordning (EG) nr 1234/2007 iakttas, ska kommissionen, utan bistånd av den kommitté som avses i artikel 195.1 i samma förordning, kunna fatta beslut om följande:

- a) Att avsluta interventionsuppköpen till fasta priser.
- b) Att fastställa en enhetlig procentsats för minskning av de kvantiteter som ingår i de anbud som inkommer en viss dag om godkännandet av samtliga de kvantiteter som erbjuds under den dagen skulle innebära att den största tillåtna kvantiteten överskrids.
- c) Att, i lämpliga fall, avvisa anbud för vilka det inte har utfärdats någon leveransorder.

Genom undantag från artikel 7.6 ska en säljare, vars anbud har godtagits med en minskning av kvantiteten enligt led b ovan, ha rätt att dra tillbaka sitt anbud inom fem arbetsdagar efter det att förordningen om fastställande av en procentsats för minskning offentliggörs.”

5. I artikel 13 ska punkt 1 ersättas med följande:

”1. Om kommissionen, i enlighet med förfarandet i artikel 195.2 i förordning (EG) nr 1234/2007, beslutar att inleda uppköp av smör genom en anbudsinfördran enligt artiklarna 13.3 och 18.2 d i den förordningen, ska artikel 2, artikel 3.1, 3.2, 3.4–3.6, artiklarna 4, 5, 9, 10 och 11 i den här förordningen tillämpas om inte annat följer av bestämmelserna i detta avsnitt.”

6. I artikel 16.2 ska första stycket ersättas med följande:

”Mot bakgrund av de anbud som mottagits inom varje anbudsinfördran, ska kommissionen, i enlighet med förfarandet i artikel 195.2 i förordning (EG) nr 1234/2007, fastställa ett högsta uppköpspris.”

7. I artikel 18 ska följande punkt läggas till:

”2a. Leveransorder ska inte utfärdas för kvantiteter som inte har anmälts i enlighet med artikel 16.1.”

8. I artikel 20 ska punkt 1 ersättas med följande:

”1. Det behöriga organet ska välja det närmast tillgängliga fryshuset i förhållande till den plats där smöret lagras.

Det behöriga organet får dock välja ett annat fryshus inom ett avstånd av 350 kilometer, under förutsättning av valet av det fryshuset inte medför några extra lagringskostnader.

Det behöriga organet får välja ett fryshus som ligger längre bort om detta val leder till lägre kostnader, inklusive lagrings- och transportkostnader. I så fall ska det behöriga organet utan dröjsmål underrätta kommissionen om sitt val.”

Artikel 2

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

Den ska tillämpas från och med 1 mars 2009.

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

Utfärdad i Bryssel den 13 februari 2009.

På kommissionens vägnar
Mariann FISCHER BOEL
Ledamot av kommissionen

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 132/2009**av den 13 februari 2009****om fastställande av importtullar inom spannmålssektorn som ska gälla från och med den 16 februari 2009**

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av rådets förordning (EG) nr 1234/2007 av den 22 oktober 2007 om upprättande av en gemensam organisation av jordbruksmarknaderna och om särskilda bestämmelser för vissa jordbruksprodukter ("enda förordningen om de gemensamma organisationerna av marknaden")⁽¹⁾,

med beaktande av kommissionens förordning (EG) nr 1249/96 av den 28 juni 1996 om tillämpningsföreskrifter för rådets förordning (EEG) nr 1766/92 vad avser importtullarna inom spannmålssektorn⁽²⁾, särskilt artikel 2.1, och

av följande skäl:

- (1) Enligt artikel 136.1 i förordning (EG) nr 1234/2007 ska importtullen för produkter som omfattas av KN-numren 1001 10 00, 1001 90 91, ex 1001 90 99 (vanligt vete av hög kvalitet), 1002, ex 1005 utom hybrider för utsäde, samt ex 1007, utom hybrider för utsäde, motsvara det interventionspris som gäller för sådana produkter vid import och ökas med 55 % minus det cif-importpris som gäller för sändningen i fråga. Denna tull får dock inte vara högre än tullsatsen i Gemensamma tulltaxan.

- (2) Enligt artikel 136.2 i förordning (EG) nr 1234/2007 ska, för beräkning av den importtull som avses i punkt 1 i den artikeln, representativa cif-importpriser upprättas regelbundet för produkterna i fråga.

- (3) Enligt artikel 2.2 i förordning (EG) nr 1249/96 ska det pris som ska användas vid beräkningen av importtullen för produkter som omfattas av KN-nummer 1001 10 00, 1001 90 91, ex 1001 90 99 (vete av hög kvalitet), 1002 00, 1005 10 90, 1005 90 00 och 1007 00 90 vara det dagliga representativa cif-importpris som fastställs på det sätt som anges i artikel 4 i den förordningen.

- (4) De importtullar som ska gälla från och med den 16 februari 2009 och som ska tillämpas till dess att ett nytt fastställande träder i kraft bör fastställas.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Från och med den 16 februari 2009 gäller de importtullar som fastställs i bilaga I till den här förordningen på grundval av beräkningsgrunderna i bilaga II inom den spannmålssektor som avses i artikel 136.1 i förordning (EG) nr 1234/2007.

Artikel 2

Denna förordning träder i kraft den 16 februari 2009.

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

Utfärdad i Bryssel den 13 februari 2009.

På kommissionens vägnar

Jean-Luc DEMARTY

Generaldirektör för jordbruk och
landsbygdsutveckling

⁽¹⁾ EUT L 299, 16.11.2007, s. 1.

⁽²⁾ EGT L 161, 29.6.1996, s. 125.

BILAGA I

Importtullar för de produkter som avses i artikel 136.1 i förordning (EG) nr 1234/2007 och som ska gälla från och med den 16 februari 2009

KN-nr	Varuslag	Importtull ⁽¹⁾ (EUR/t)
1001 10 00	Durumvete: av hög kvalitet	0,00
	av medelhög kvalitet	0,00
	av låg kvalitet	0,00
1001 90 91	Vanligt vete, för utsäde	0,00
ex 1001 90 99	Vanligt vete av hög kvalitet, av annat slag än för utsäde	0,00
1002 00 00	Råg	22,25
1005 10 90	Utsädesmajs annan än hybridmajs	16,32
1005 90 00	Majs av annat slag än för utsäde ⁽²⁾	16,32
1007 00 90	Sorghum av andra slag än hybrider för utsäde	22,25

⁽¹⁾ Enligt artikel 2.4 i förordning (EG) nr 1249/96 skall importtullen för varor, som anländer till gemenskapen via Atlanten eller Suezkanalen, minskas med

— 3 EUR/ton om lossningshamnen ligger i Medelhavet,

— 2 EUR/ton om lossningshamnen ligger i Danmark, Estland, Irland, Lettland, Litauen, Polen, Finland, Sverige eller Förenade kungariket eller vid den Iberiska halvöns Atlantkust.

⁽²⁾ Om villkoren i artikel 2.5 i förordning (EG) nr 1249/96 är uppfyllda har importören rätt till en schablonmässig minskning av importtullen med 24 euro/ton.

BILAGA II

Beräkningsgrunder för importtullarna i bilaga I

30.1.2009-12.2.2009

1. Genomsnitt enligt artikel 2.2 i förordning (EG) nr 1249/96:

(EUR/t)

	Vanligt vete ⁽¹⁾	Majs	Durumvete, hög kvalitet	Durumvete, medelhög kvalitet ⁽²⁾	Durumvete, låg kvalitet ⁽³⁾	Korn
Börs	Minnéapolis	Chicago	—	—	—	—
Börsnotering	199,16	113,47	—	—	—	—
Pris fob USA	—	—	235,88	225,88	205,88	125,81
Tillägg för Mexikanska golfen	57,14	18,28	—	—	—	—
Tillägg för Stora sjöarna	—	—	—	—	—	—

⁽¹⁾ Bidrag med 14 EUR/ton ingår (artikel 4.3 i förordning (EG) nr 1249/96).⁽²⁾ Avdrag med 10 EUR/ton (artikel 4.3 i förordning (EG) nr 1249/96).⁽³⁾ Avdrag med 30 EUR/ton (artikel 4.3 i förordning (EG) nr 1249/96).

2. Genomsnitt enligt artikel 2.2 i förordning (EG) nr 1249/96:

Fraktkostnad: Mexikanska golfen–Rotterdam 11,82 EUR/t

Fraktkostnad: Stora sjöarna–Rotterdam 10,45 EUR/t

DIREKTIV

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2009/9/EG

av den 10 februari 2009

om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT
DETTA DIREKTIV

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel⁽¹⁾, särskilt artikel 88, och

av följande skäl:

- (1) Ett veterinärmedicinskt läkemedel får släppas ut på Europeiska gemenskapens marknad endast om godkännande för försäljning har beviljats av en behörig myndighet. En ansökan om godkännande ska innehålla uppgifter och dokument som visar resultaten av undersökningar och provningar av läkemedlet.
- (2) Syftet med bilaga I till direktiv 2001/82/EG är att fastställa detaljerade vetenskapliga och tekniska krav för studier av veterinärmedicinska läkemedel, som bör iaktas vid bedömning av det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Den innehåller också anvisningar för ansökans utformning och innehåll.
- (3) De detaljerade vetenskapliga och tekniska kraven i bilaga I till direktiv 2001/82/EG behöver anpassas med hänsyn till vetenskapliga och tekniska framsteg och särskilt med hänsyn till de krav som fastställs i nyare lagstiftning. Utformningen av och innehållet i ansökan om godkännande för försäljning bör förbättras för att förenkla bedömningen och för att möjliggöra en bättre användning av de delar i dokumentationen som är gemensamma för flera läkemedel.
- (4) För att förenkla de nuvarande förfarandena för bedömning av veterinärmedicinska vacciner, både i samband

med att de beviljas ett första godkännande för försäljning och vid senare ändringar av detta som en följd av förändringar i framställningsprocessen och provning av individuella antigener i kombinerade vacciner, bör ett nytt system baserat på begreppet master file (Vaccine Antigen Master File, VAMF) införas för vacciner som innehåller flera antigener.

- (5) För att möjliggöra godkännanden av vacciner mot virus med varierande antigena egenskaper så att gemenskapen snabbt kan vidta de effektivaste åtgärderna mot utbrott och spridning av epizootier, bör begreppet dokumentation för flera stammar införas. Detta är en garanti för att godkännanden för försäljning beviljas på grundval av objektiva vetenskapliga kriterier avseende kvalitet, säkerhet och effekt.
- (6) De åtgärder som föreskrivs i detta direktiv är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Bilaga I till direktiv 2001/82/EG ska ersättas med bilagan till detta beslut.

Artikel 2

Medlemsstaterna ska senast den 6 september 2009 sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De ska till kommissionen genast överlämna texten till dessa bestämmelser tillsammans med en jämförelsetabell över dessa bestämmelser och bestämmelserna i direktivet.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser ska de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen ska göras ska varje medlemsstat själv utfärda.

⁽¹⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 1.

Artikel 3

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

Artikel 4

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 10 februari 2009.

På kommissionens vägnar

Günter VERHEUGEN

Vice ordförande

BILAGA

"BILAGA I

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

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER	17
AVDELNING I	
KRAV FÖR VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL UTOM IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL	18
DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN	18
A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER	18
B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL	18
C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR	18
DEL 2: FARMACEUTISKA (FYSIKALISK-KEMISKA, BIOLOGISKA ELLER MIKROBIOLOGISKA) UPPGIFTER (KVALITET)	19
Grundläggande principer och krav	19
A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA	20
1. Kvalitativa uppgifter	20
2. Gångse terminologi	20
3. Kvantitativa uppgifter	20
4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete	21
B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN	21
C. KONTROLL AV STARTMATERIALET	22
1. Allmänna krav	22
1.1. Aktiva substanser	22
1.1.1. Aktiva substanser som är upptagna i farmakopéer	23
1.1.2. Aktiva substanser som inte är upptagna i någon farmakopé	24
1.1.3. Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten	24
1.2. Hjälpmännen	24
1.3. Behållare och förslutning	25
1.3.1. Aktiv substans	25
1.3.2. Slutprodukt	25
1.4. Substanser av biologiskt ursprung	25
D. KONTROLL AV INTERMEDIAT UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN	26

E.	KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN	26
1.	Allmänna egenskaper hos slutprodukten	27
2.	Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser	27
3.	Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen	28
4.	Säkerhetsstudier	28
F.	HÅLLBARHETSTEST	28
1.	Aktiva substanser	28
2.	Slutprodukt	28
G.	ÖVRIG INFORMATION	29
DEL 3:	UNDERSÖKNINGAR AV SÄKERHETEN OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER	29
A.	Säkerhetsstudier	29
	KAPITEL I: UTFÖRANDE AV STUDIERNA	29
1.	Detaljerad beskrivning av produkten och dess aktiva substans eller substanser	29
2.	Farmakologi	30
2.1.	Farmakodynamik	30
2.2.	Farmakokinetik	30
3.	Toxikologi	30
3.1.	Toxicitet vid engångsdos	31
3.2.	Toxicitet vid upprepad dosering	31
3.3.	Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för	32
3.4.	Reproduktionstoxicitet (även utvecklingstoxicitet)	32
3.4.1.	<i>Studie av reproduktionseffekter</i>	32
3.4.2.	<i>Studie av utvecklingstoxicitet</i>	32
3.5.	Genotoxicitet	32
3.6.	Carcinogenicitet	33
3.7.	Undantag	33
4.	Övriga krav	33
4.1.	Särskilda studier	33
4.2.	Restsubstansernas mikrobiologiska egenskaper	33
4.2.1.	<i>Potentiella effekter på människans tarmflora</i>	33
4.2.2.	<i>Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin</i>	33
4.3.	Observationer på människa	33
4.4.	Utveckling av resistens	34
5.	Användarsäkerhet	34

	6.	Miljöriskbedömning	34
	6.1.	Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer	34
	6.2.	Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer	34
		KAPITEL II REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR	34
	B.	Kontroll av rests substanser	35
		KAPITEL I UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA	35
	1.	Inledning	35
	2.	Metabolism och rests substanskinetik	36
	2.1.	Farmakokinetik (absorption, distribution, metabolism, utsöndring)	36
	2.2.	Reduktion av rests substanser	36
	3.	Analysmetod för rests substanser	36
		KAPITEL II REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR	37
	1.	Identifiering av produkten	37
DEL 4:		PREKLINISKA OCH KLINISKA PRÖVNINGAR	38
		KAPITEL I: PREKLINISKA KRAV	38
	A.	Farmakologi	38
	A.1.	Farmakodynamik	38
	A.2.	Utveckling av resistens	38
	A.3.	Farmakokinetik	38
	B.	Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för	39
		KAPITEL II: KLINISKA KRAV	39
	1.	Allmänna principer	39
	2.	Utförande av kliniska provningar	40
		KAPITEL III: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT	40
	1.	Resultat av prekliniska provningar	40
	2.	Resultat av kliniska provningar	41
		AVDELNING II	
		KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL	43
DEL 1:		SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN	43
	A.	ADMINISTRATIVA UPPGIFTER	43
	B.	PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL	43
	C.	DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR	43

DEL 2:	KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK/MIKROBIOLOGISK INFORMATION (KVALITET)	44
A.	KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA	44
1.	Kvalitativa uppgifter	44
2.	Gångse terminologi	44
3.	Kvantitativa uppgifter	45
4.	Produktutveckling	45
B.	BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN	45
C.	PRODUKTION OCH KONTROLL AV STARTMATERIALET	45
1.	Startmaterial som är upptagna i farmakopéer	46
2.	Startmaterial som inte är upptagna i en farmakopé	46
2.1.	Startmaterial av biologiskt ursprung	46
2.2.	Startmaterial av icke-biologiskt ursprung	47
D.	KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN	47
E.	KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN	48
1.	Allmänna egenskaper hos slutprodukten	48
2.	Identifiering av den eller de aktiva substanserna	48
3.	Titer eller styrka för tillverkningsatsen	48
4.	Identifiering och haltbestämning av adjuvans	48
5.	Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen	48
6.	Säkerhetsstudier	48
7.	Kontroll av sterilitet och renhet	48
8.	Kvarvarande fuktighet	49
9.	Inaktivering	49
F.	REPRODUCERBARHET HOS TILLVERKNINGSSATSERNA	49
G.	HÅLLBARHETSTESTER	49
H.	ÖVRIG INFORMATION	49
DEL 3:	SÄKERHETSSTUDIER	49
A.	INLEDNING OCH ALLMÄNNA KRAV	49
B.	LABORATORIEFÖRSÖK	50
1.	Säkerhet vid administrering av en dos	50
2.	Säkerhet vid administrering av en överdos	50
3.	Säkerhet vid upprepad administrering av en dos	50
4.	Undersökning av fortplantningsförmågan	51
5.	Undersökning av immunfunktionerna	51
6.	Särskilda krav för levande vaccin	51
6.1.	Spridning av vaccinstammen	51
6.2.	Spridning i det vaccinerade djuret	51

6.3.	Reversion till virulens hos försvagade vaccin	51
6.4.	Vaccinstammens biologiska egenskaper	51
6.5.	Rekombinering eller genomreassortering hos vaccinstammar	51
7.	Användarsäkerhet	51
8.	Studier av rests substanser	52
9.	Interaktioner	52
C.	FÄLTSTUDIER	52
D.	MILJÖRISKBEDÖMNING	52
E.	ERFORDERLIG BEDÖMNING AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER ELLER BESTÅR AV GENETISKT MODIFIERADE ORGANISMER	53
DEL 4:	UNDERSÖKNINGAR AV EFFEKT	53
	KAPITEL I	53
	1. Allmänna principer	53
	2. Genomförande av provningarna	53
	KAPITEL II	53
	A. Allmänna krav	53
	B. Laboratorieundersökningar	54
	C. Fältstudier	54
DEL 5:	SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT	55
	A. INLEDNING	55
	B. LABORATORIESTUDIER	55
	C. FÄLTSTUDIER	56
DEL 6:	LITTERATURHÄNVISNINGAR	57
AVDELNING III		
	KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL	57
	1. Generiska veterinärmedicinska läkemedel	57
	2. Jämförbara biologiska veterinärmedicinska läkemedel	57
	3. Väletablerad veterinärmedicinsk användning	58
	4. Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel	59
	5. Ansökningar med informerat samtycke	59
	6. Dokumentation vid ansökningar i speciella fall	59
	7. Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning	59
AVDELNING IV		
	KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER	59
	1. IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL	60
	2. HOMEOPATIKA AVSEDDA FÖR DJUR	60

INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. De särskilda uppgifter och handlingar som ska bifogas en ansökan om godkännande för försäljning enligt artiklarna 12–13d ska redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och med beaktande av den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier (ej översatt till svenska).
2. Vid sammanställandet av ansökan om godkännande för försäljning ska sökanden också ta hänsyn till aktuell veterinärmedicinsk kunskap och de vetenskapliga riktlinjer om veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt som Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *myndigheten*) har utfärdat samt övriga EU-riktlinjer om läkemedel som kommissionen utfärdat i de olika band som ingår i *The rules governing medicinal products in the European Union* (ej översatt till svenska).
3. När det gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla relevanta monografier tillämpliga, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, på den (farmaceutiska) del i dokumentationen som rör kvalitet (fysikalisk-kemiska, biologiska och mikrobiologiska undersökningar). När det gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla relevanta monografier tillämpliga, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, på de delar i dokumentationen som rör kvalitet, säkerhet och effekt.
4. Tillverkningsmetoden ska uppfylla kraven i kommissionens direktiv 91/412/EEG ⁽¹⁾ om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed avseende veterinärmedicinska läkemedel och överensstämma med de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som kommissionen har utfärdat i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 4 (ej översatt till svenska).
5. Alla upplysningar som är av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga ska ingå i ansökan, oberoende av om de är fördelaktiga eller ofördelaktiga för produkten. Det är särskilt viktigt att ange alla relevanta omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda undersökningar eller prövningar, som har samband med det veterinärmedicinska läkemedlet.
6. Farmakologiska och toxikologiska undersökningar, kontroll av rests substanser och säkerhetsstudier ska utföras enligt bestämmelser om god laboratorie sed i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG ⁽²⁾ och Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG ⁽³⁾.
7. Medlemsstaterna ska också se till att alla djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG ⁽⁴⁾.
8. För att risk/nyttaförhållandet ska kunna bevakas ska all ny information som inte finns i den ursprungliga ansökan och all säkerhetsinformation lämnas till den behöriga myndigheten. Efter att ett godkännande för försäljning har beviljats ska alla ändringar av dokumentationen lämnas till de behöriga myndigheterna i enlighet med kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 ⁽⁵⁾ respektive (EG) nr 1085/2003 ⁽⁶⁾ när det gäller veterinärmedicinska läkemedel som godkänts i enlighet med artikel 1 i dessa förordningar.
9. Dokumentationen ska innehålla en miljöriskbedömning med avseende på utsläpp av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG ⁽⁷⁾. Informationen ska redovisas i enlighet med bestämmelserna i direktiv 2001/18/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 ⁽⁸⁾, med beaktande av de vägledningar som kommissionen har offentliggjort.

⁽¹⁾ EGT L 228, 17.8.1991, s. 70.

⁽²⁾ EUT L 50, 20.2.2004, s. 44.

⁽³⁾ EUT L 50, 20.2.2004, s. 28.

⁽⁴⁾ EGT L 358, 18.12.1986, s. 1.

⁽⁵⁾ EUT L 159, 27.6.2003, s. 1.

⁽⁶⁾ EUT L 159, 27.6.2003, s. 24.

⁽⁷⁾ EGT L 106, 17.4.2001, s. 1.

⁽⁸⁾ EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

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

Denna bilaga är indelad i fyra avdelningar:

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

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

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

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

AVDELNING I

KRAV FÖR VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL UTOM IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

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

DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

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

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

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

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

B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

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

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

C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

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

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

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

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

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

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

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

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

Grundläggande principer och krav

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

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

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

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

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

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

1. Kvalitativa uppgifter

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

- den eller de aktiva substanserna,
- hjälpämnen, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen,
- de beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till djur som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlets hölje, t.ex. kapslar och gelatinkapslar.

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

2. Gängse terminologi

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

- för beståndsdelar som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats farmakopé: den beteckning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,
- för andra beståndsdelar: det internationella generiska namn (INN) som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen (WHO), eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning ska utgångsmaterialet och framställningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,
- för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats genom rådets direktiv 78/25/EEG⁽¹⁾.

3. Kvantitativa uppgifter

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

⁽¹⁾ EGT L 11, 14.1.1978, s. 18.

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

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

- I fråga om endosberedningar: med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som enhetsbehållaren innehåller, med hänsyn tagen till den tillgängliga volymen av produkten, i förekommande fall efter färdigställande.
- I fråga om veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att ges droppvis: med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som ingår per droppe eller i det antal droppar som motsvarar 1 ml eller 1 g av beredningen.
- I fråga om siraper, emulsioner, granulat och andra beredningsformer som är avsedda att tillföras i uppmätta mängder: med massa eller antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans per uppmätt mängd.

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

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

4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

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

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

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

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

Den ska därför omfatta minst följande:

- Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av läkemedelsformen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.
- Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att säkerställa att slutprodukten är homogen.

- Förteckningen över innehållsämnena med kvantitativa mängder för alla substanser som används, varvid dock endast ungefärliga mängder behövs uppges i fråga om hjälpämnen, i den mån läkemedelsformen kräver sådana. Varje substans som kan försvinna under tillverkningsprocessens gång ska omnämnas. Varje översättning ska anges och motiveras.
- Uppgifter om på vilka stadier i tillverkningen prover tas för processkontroll och vilka gränsvärden som tillämpas, när andra uppgifter i den dokumentation som ingår i ansökan visar att sådan kontroll är nödvändig som ett led i kvalitetskontrollen av slutprodukten.
- Valideringsstudier av tillverkningsprocessen och i tillämpliga fall ett processvalideringsschema för tillverkningsstapen av produktionsskala.
- För sterila produkter, vid användning av steriliseringsmetoder som inte anges i någon farmakopé: detaljerad beskrivning av steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfarandena som används.

C. KONTROLL AV STARTMATERIALET

1. Allmänna krav

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

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

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

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

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

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

1.1 Aktiva substanser

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

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

- a) En utförlig beskrivning av tillverkningsprocessen.
- b) En beskrivning av kvalitetskontrollen under tillverkningen.
- c) En beskrivning av processvalideringen.

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

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

1. Informationen om tillverkningsprocessen ska innehålla en beskrivning av hur den aktiva substansen tillverkas, som ska utgöra ett åtagande från sökandens sida när det gäller tillverkningen av den aktiva substansen. Alla material som används för att tillverka den eller de aktiva substanserna ska förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Det ska lämnas information om materialens kvalitet och kontrollen av dem. Det ska lämnas information som visar att materialen uppfyller de kvalitetskrav som är tillämpliga för det avsedda ändamålet.
2. Informationen om kvalitetskontroll ska omfatta tester (inkl. godkännandekriterier) för varje kritiskt steg, information om intermediatens kvalitet och kontrollen av dem samt processvalideringsstudier och/eller utvärderingsstudier beroende på vad som är tillämpligt. I förekommande fall ska informationen också innehålla valideringsdata för de analysmetoder som tillämpats på den aktiva substansen.
3. Informationen om föroreningar ska ange förutsebara föroreningar samt de påvisade föroreningarnas nivå och art. Den ska också innehålla information om säkerheten avseende föroreningarna, i förekommande fall.
4. För biotekniska veterinärmedicinska läkemedel ska dokumentationen för molekylstrukturen innehålla en schematisk aminosyrasekvens och relativ molekylmassa.

1.1.1 Aktiva substanser som är upptagna i farmakopéer

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

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

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

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

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

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

1.1.2 Aktiva substanser som inte är upptagna i någon farmakopé

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

- a) Namnet på beståndsdelan enligt anvisningarna i avsnitt A punkt 2 ska kompletteras med uppgifter om eventuella handelsnamn eller vetenskapliga synonymer.
- b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i Europeiska farmakopén, ska åtföljas av erforderlig dokumentation, särskilt om molekylstrukturen. Om substanserna endast kan beskrivas med hjälp av tillverkningsmetoden, ska beskrivningen vara tillräckligt utförlig för att beskriva en substans som är konstant med avseende på såväl sammansättning som effekt.
- c) Identifieringsmetoder, som får redovisas i form av en fullständig redogörelse för hur substansen framställs och i form av undersökningar som bör utföras rutinmässigt.
- d) Undersökningar av renhet, som ska beskrivas i relation till varje enskild förutsebar förorening, särskilt sådana som kan ha en skadlig effekt och vid behov sådana som, med hänsyn till den kombination av substanser som avses i ansökan om godkännande för försäljning, kan ha en negativ inverkan på läkemedlets stabilitet eller förvansa analysresultaten.
- e) Tester och gränsvärden för att kontrollera parametrar som är relevanta för slutprodukten, t.ex. partikelstorlek och sterilitet; dessa ska beskrivas och metoderna ska valideras om det är motiverat.
- f) När det gäller komplexa substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung ska åtskillnad göras mellan de fall då ett flertal farmakologiska effekter gör det nödvändigt att kontrollera huvudbeståndsdelarna i kemiskt, fysikaliskt eller biologiskt avseende och de fall då substanserna innehåller en eller flera grupper av huvudbeståndsdelar med likartad verkan och en övergripande analysmetod kan accepteras.

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

1.1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

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

- Kristallform och löslighetskoefficienter.
- Partikelstorlek, i tillämpliga fall efter pulvrisering.
- Hydratiseringsgrad.
- Fördelningskoefficient olja/vatten.
- pK- och pH-värden.

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

1.2 Hjälpmönnen

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

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

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

Färgämnen ska uppfylla renhetskraven enligt kommissionens direktiv 95/45/EG ⁽¹⁾.

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

1.3 Behållare och förslutning

1.3.1 Aktiv substans

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

1.3.2 Slutprodukt

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

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

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

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

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

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

1.4 Substanser av biologiskt ursprung

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

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

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

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

⁽¹⁾ EGT L 226, 22.9.1995, s. 1.

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

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

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

D. KONTROLL AV INTERMEDIAT UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

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

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

Detsamma gäller när kontrollen av slutprodukten är beroende av processkontrollen, särskilt i de fall då substansen huvudsakligen definieras genom tillverknings sättet.

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

E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ EUT C 24, 28.1.2004, s. 6.

1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten

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

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

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

2. Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser

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

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

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

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

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

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

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

3. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

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

4. Säkerhetsstudier

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

F. HÅLLBARHETSTEST

1. Aktiva substanser

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

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

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

2. Slutprodukt

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

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

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

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

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

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

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

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

Hållbarhetsåtagandet och en sammanfattning av protokollet ska lämnas.

G. ÖVRIG INFORMATION

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

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

DEL 3: UNDERSÖKNINGAR AV SÄKERHETEN OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER

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

A. Säkerhetsstudier

KAPITEL I: UTFÖRANDE AV STUDIERNA

Av dokumentationen om läkemedlets säkerhet ska följande framgå:

- a) Den potentiella toxiciteten hos det veterinärmedicinska läkemedlet och de eventuella farliga eller oönskade effekter som kan uppträda när det används på djur enligt föreskrift. Dessa ska bedömas med hänsyn till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som ska behandlas.
- b) De potentiellt skadliga effekter på människor som kan orsakas av restmängder av det veterinärmedicinska läkemedlet eller av läkemedelssubstansen i livsmedel som härrör från behandlade djur och de problem som dessa restsubstanter kan orsaka inom livsmedelsindustrin.
- c) De risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur.
- d) De risker för miljön som kan uppstå då det veterinärmedicinska läkemedlet används.

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

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

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

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

- Internationellt generiskt namn (INN).
- IUPAC-namn (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).
- CAS-nummer (*Chemical Abstract Service*).
- Terapeutisk, farmakologisk och kemisk klassificering.

- Synonymer och förkortningar.
- Strukturformel.
- Molekylformel.
- Molekylvikt.
- Grad av föroreningar.
- Föroreningarnas art och mängd.
- Beskrivning av fysikaliska egenskaper.
- Smältpunkt.
- Kokpunkt.
- Ångtryck.
- Löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur.
- Densitet.
- Brytningsindex, rotation m.m.
- Produktformulering.

2. Farmakologi

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

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

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

2.1 Farmakodynamik

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

2.2 Farmakokinetik

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

3. Toxikologi

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

1. grundläggande undersökningar som krävs för alla nya veterinärmedicinska läkemedel avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur, för att säkerheten i fråga om restsubstanser i livsmedel ska kunna bedömas,
2. kompletterande undersökningar som kan behövas beroende på särskilda toxikologiska risker, t.ex. avseende den eller de aktiva substansernas struktur, klass och verkningsätt,
3. särskilda undersökningar som kan vara till hjälp vid tolkning av uppgifter från de grundläggande och kompletterande undersökningarna.

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

3.1 Toxicitet vid engångsdos

Studier av toxicitet vid engångsdos kan användas för att förutsäga

- de möjliga effekterna av akut överdosering hos den djurart som läkemedlet är avsett för,
- de möjliga effekterna av oavsiktlig administrering till människa,
- lämpliga doser vid studier av upprepad dosering.

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

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

3.2 Toxicitet vid upprepad dosering

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

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

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

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

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

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

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

3.3 Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för

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

3.4 Reproduktionstoxicitet (även utvecklingstoxicitet)

3.4.1 Studie av reproduktionseffekter

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

Då det gäller farmakologiskt aktiva substanser eller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska studien av reproduktionseffekterna genomföras som en flergenerationsstudie, i syfte att upptäcka eventuella effekter på reproduktionen hos däggdjur. Dessa kan vara effekter på hanlig eller honlig fertilitet, parning, befruktning, implantation, förmåga att vidmakthålla dräktighet, förlossning, laktation, överlevnad, avkommans tillväxt och utveckling från födsel till och med avvänjning, könsmognad och avkommans fortplantningsförmåga som vuxet djur. Minst tre doseringsnivåer ska användas. Den högsta dosen bör sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar ska framträda. Den lägsta doseringsnivån bör inte ge upphov till någon påvisbar toxicitet.

3.4.2 Studie av utvecklingstoxicitet

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

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

3.5 Genotoxicitet

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

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

3.6 Carcinogenicitet

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

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

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

3.7 Undantag

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

- det kan förväntas att djuret intar det veterinärmedicinska läkemedlet oralt då detta används på föreskrivet sätt,
- det kan förväntas att användaren vid avsedd användning exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet på annat sätt än via huden, eller
- den aktiva substansen eller metaboliterna kan tränga in i livsmedel som härrör från det behandlade djuret.

4. Övriga krav

4.1 Särskilda studier

För vissa grupper av substanser eller om det under studierna vid upprepad dosering hos djur har iakttagits förändringar som visar på t.ex. immunotoxicitet, neurotoxicitet eller endokrin dysfunktion, ska det krävas ytterligare tester, t.ex. sensibiliseringsstudier eller tester av fördröjd neurotoxicitet. Det kan behövas ytterligare studier för att bedöma mekanismerna bakom de toxiska effekterna eller irritationspotentialen, beroende på produktens beskaffenhet. Dessa studier ska normalt göras med den slutliga formuleringen.

Utformningen av studierna och utvärderingen av resultaten ska göras med beaktande av aktuell vetenskaplig kunskap och fastställda riktlinjer.

4.2 Restsubstansernas mikrobiologiska egenskaper

4.2.1 Potentiella effekter på människans tarmflora

De mikrobiologiska risker som rester av antimikrobiella föreningar kan medföra för människans tarmflora ska undersökas i enlighet med fastställda riktlinjer.

4.2.2 Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin

I vissa fall kan det vara nödvändigt att utföra undersökningar för att fastställa om mikrobiologiskt aktiva rester kan inverka på tekniska processer inom livsmedelsindustrin.

4.3 Observationer på människa

Det ska lämnas information om huruvida de farmakologiskt aktiva substanserna i det veterinärmedicinska läkemedlet används som humanläkemedel. Om så är fallet ska det göras en sammanställning av samtliga effekter (även biverkningar) som iakttagits på människa och om orsakerna till dessa, i den utsträckning som detta kan vara av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet, i förekommande fall tillsammans med resultaten av publicerade studier. Om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet inte används, eller inte längre används, som humanläkemedel ska orsakerna till detta anges.

4.4 Utveckling av resistens

I fråga om veterinärmedicinska läkemedel ska det lämnas uppgifter om möjlig uppkomst av resistent bakterier som har betydelse för människors hälsa. Av särskild vikt är de mekanismer som styr utvecklingen av en sådan resistens. Vid behov ska det föreslås åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

Resistens som är relevant för produktens kliniska användning ska behandlas i enlighet med del 4. När det är motiverat ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del 4.

5. Användarsäkerhet

Detta avsnitt ska omfatta en diskussion om de verkningar som konstaterats i de tidigare avsnitten och relatera detta till typen och omfattningen av människors exponering för produkten, för att man ska kunna utarbeta varningar till användarna och vidta andra riskhanteringsåtgärder.

6. Miljöriskbedömning

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

Det ska göras en miljöriskbedömning för att fastställa de potentiellt skadliga effekter på miljön som användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra och för att identifiera risken för sådana effekter. Bedömningen ska också identifiera försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.

Denna bedömning ska normalt utföras i två etapper. Den första etappen ska alltid genomföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med vedertagna riktlinjer. Man ska ange miljöns potentiella exponering för produkten och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av

- avsedd djurart och föreslaget användningssätt,
- administreringsätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemen,
- den utsöndring som kan komma att ske av produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats och produktens (substansernas, metaboliternas) beständighet i sådana exkret,
- oskadliggörande av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller andra avfallsprodukter.

I den andra etappen ska ytterligare specifika undersökningar av produktens verkningar på vissa ekosystem göras, i enlighet med fastställda riktlinjer. Det ska tas hänsyn till omfattningen av miljöexponeringen och till den information om substansens eller substansernas fysikaliska, kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper, inklusive metaboliter i händelse av en identifierad risk, som framkommit under de övriga undersökningar och prövningar som krävs enligt detta direktiv.

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

Om ett veterinärmedicinskt läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG.

KAPITEL II: REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

Följande ska ingå i dokumentationen om säkerhetsstudierna:

- En förteckning över alla studier som ingår i dokumentationen.

- En bekräftelse på att alla uppgifter som sökanden kände till vid tiden för ansökan, oavsett om den beviljats eller ej, har medtagits.
- Skälen till att en typ av studie har utelämnats.
- En förklaring till varför en alternativ typ av studie har medtagits.
- En diskussion om hur en studie som föregår de studier som genomförs i enlighet med god laboratoriesed enligt direktiv 2004/10/EG kan bidra till den övergripande riskbedömningen.

Varje studierapport ska innehålla

- en kopia av studieplanen (protokollet),
- i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,
- en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
- en beskrivning och motivering av testsystemet,
- en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,
- en statistisk resultatanalys vid behov,
- en diskussion om resultaten, med kommentarer om effektnivå och icke-effektnivå, och om eventuella ovanliga resultat,
- en detaljerad beskrivning och en ingående diskussion av resultaten av studien av den aktiva substansens säkerhetsprofil och dennas relevans vid utvärderingen av de potentiella risker som rests substanserna kan medföra för människor.

B. *Kontroll av rests substanser*

KAPITEL I: UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA

1. Inledning

I denna bilaga ska definitionerna i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 ⁽¹⁾ gälla.

Syftet med studierna av reduktion av rests substanser från ätlig vävnad eller i ägg, mjölk och honung från behandlade djur är att fastställa i vilken omfattning och under vilka förutsättningar rests substanser kan finnas kvar i livsmedel som framställts av dessa djur. Dessutom ska studierna göra det möjligt att fastställa en karenstid.

När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det av dokumentationen om rests substanser framgå

1. i vilken utsträckning och hur länge rests substanser av det veterinärmedicinska läkemedlet eller metaboliter av detta finns kvar i ätlig vävnad från det behandlade djuret eller i mjölk, ägg eller honung från djuret,
2. 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 och problem inom livsmedelsindustrin,
3. att den eller de analysmetoder som används i studien av reduktionen av rests substanser är tillräckligt validerade för att resthaltsdata ska kunna tjäna som underlag för fastställande av karenstiden.

⁽¹⁾ EGT L 224, 18.8.1990, s. 1.

2. Metabolism och restsubstanskinetik

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

Det ska lämnas en sammanfattning av de farmakokinetiska uppgifterna, med korshänvisning till de farmakokinetiska studierna enligt del 4 på den djurart läkemedlet är avsett för. Det är inte nödvändigt att lämna in en fullständig studierapport.

Syftet med farmakokinetiska studier med avseende på restsubstanser av veterinärmedicinska läkemedel är att utvärdera produktens absorption, distribution, metabolism och utsöndring hos den djurart som produkten är avsedd för.

Slutprodukten, eller en formulering som har jämförbara egenskaper med avseende på biotillgänglighet, ska administreras till den djurart som läkemedlet är avsett för i högsta rekommenderade dos.

Omfattningen av det veterinärmedicinska läkemedlets absorption ska beskrivas fullständigt med beaktande av administrerings sättet. Om det kan visas att den systemiska absorptionen av läkemedel för utvärtens bruk är försumbar krävs ingen ytterligare kontroll av restsubstanser.

Det veterinärmedicinska läkemedlets distribution i den djurart som läkemedlet är avsett för ska beskrivas. Möjligheten till plasmaproteinbindning eller övergång till mjölk eller ägg och till ackumulering av lipofila föreningar ska beaktas.

Vägarna för utsöndring av produkten från det djur som läkemedlet är avsett för ska beskrivas. De viktigaste metaboliterna ska identifieras och beskrivas.

2.2 Reduktion av restsubstanser

Syftet med detta slag av studier, som mäter den hastighet med vilken restsubstanserna reduceras i det djur som läkemedlet är avsett för efter den sista administreringen av läkemedlet, är att göra det möjligt att fastställa karenstider.

Efter att försöksdjuret har fått den sista dosen av det veterinärmedicinska läkemedlet ska de befintliga restmängderna bestämmas med validerade analysmetoder tillräckligt många gånger. De tekniska metoderna och deras tillförlitlighet och känslighet ska anges.

3. Analysmetod för restsubstanser

Analysmetoderna vid studier av reduktion av restsubstanser och valideringen av dem ska beskrivas ingående.

Följande utmärkande drag ska beskrivas:

- Specificitet.
- Noggrannhet.
- Precision.
- Gräns för påvisande.
- Kvantifieringsgräns.
- Genomförbarhet och tillämplighet vid normala laboratorieförhållanden.
- Känslighet för störningar.
- Restsubstansernas stabilitet.

Den föreslagna analysmetodens lämplighet ska bedömas i ljuset av aktuell vetenskaplig och teknisk kunskap vid tiden för ansökan.

Analysmetoden ska presenteras i ett internationellt vedertaget format.

KAPITEL II: REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

1. Identifiering av produkten

Det eller de veterinärmedicinska läkemedel som används i testerna ska identifieras med angivande av

- sammansättning,
- resultat av fysikaliska och kemiska (styrka och renhet) tester för den eller de relevanta tillverkningsvatserna,
- identifikationsuppgifter för tillverkningsvatserna,
- förhållande till den slutliga produkten,
- specifik aktivitet och radioaktiv renhet hos märkta substanser,
- de märkta atomernas position i molekylen.

Följande ska ingå i dokumentationen om kontroll av restsbstanser:

- En förteckning över alla studier som ingår i dokumentationen.
- En bekräftelse på att alla uppgifter som sökanden kände till vid tiden för ansökan, oavsett om den beviljats eller ej, har medtagits.
- Skälen till att en typ av studie har utelämnats.
- En förklaring till varför en alternativ typ av studie har medtagits.
- En diskussion om hur en studie som föregår de studier som genomförs i enlighet med god laboratoriesed kan bidra till den övergripande riskbedömningen.
- Ett förslag till karenstid.

Varje studierapport ska innehålla

- en kopia av studieplanen (protokollet),
- i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,
- en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
- en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,
- en statistisk resultatanalys vid behov,
- en diskussion av resultaten,
- en objektiv diskussion om resultaten, och förslag på de karenstider som behövs för att säkerställa att restsbstanser som kan utgöra en fara för konsumenten inte finns i livsmedel som härrör från behandlade djur.

DEL 4: PREKLINISKA OCH KLINISKA PRÖVNINGAR

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

KAPITEL I: PREKLINISKA KRAV

Prekliniska studier krävs för att fastställa produktens farmakologiska aktivitet och tolerans.

A. Farmakologi**A.1 Farmakodynamik**

De farmakodynamiska effekterna hos den eller de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet ska beskrivas.

För det första ska den verkningsmekanism och de farmakologiska effekter som den rekommenderade praktiska användningen grundar sig på beskrivas på ett tillfredsställande sätt. Resultaten ska uttryckas kvantitativt (med användning av t.ex. dos-effektkurvor eller tid-effektkurvor) och om möjligt i jämförelse med en substans med välkänd effekt. När effekten uppges vara starkare för en aktiv substans ska skillnaden påvisas och det ska visas att den är statistiskt signifikant.

För det andra ska det lämnas en allmän farmakologisk beskrivning av den aktiva substansen med särskild hänsyn till möjliga sekundära farmakologiska effekter. I allmänhet ska effekterna på de viktigaste kroppsfunktionerna undersökas.

Alla effekter som produktens egenskaper (t.ex. administreringsväg eller formulering) har på den aktiva substansens farmakologiska aktivitet ska undersökas.

Dessa undersökningar ska göras mer ingående om den rekommenderade dosen närmar sig den som kan väntas ge biverkningar.

Försökstekniken ska, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och försöksledaren ska styrka dess tillämplighet. De experimentella resultaten ska läggas fram på ett överskådligt sätt, och statistisk signifikans ska anges för vissa slag av försök.

Om inte goda skäl för motsatsen kan anföras, ska det också göras en undersökning för att fastställa om upprepad tillförelse av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

Fasta kombinationer av läkemedel kan vara berättigade antingen på farmakologiska grunder eller på grund av kliniska indikationer. I det första fallet ska de farmakodynamiska och/eller farmakokinetiska studierna påvisa interaktioner som skulle kunna göra kombinationen användbar för kliniskt bruk. I det senare fallet, när man eftersträvar ett vetenskapligt berättigande för kombinationen genom kliniska försök, ska det av undersökningen framgå om de effekter som förväntas från kombinationen kan påvisas i djur, och åtminstone ska betydelsen av eventuella biverkningar undersökas. Om en ny aktiv substans ingår i kombinationen ska denna först ha undersökts grundligt.

A.2 Utveckling av resistens

Uppgifter om uppkomst av kliniskt relevanta resistent organismer kan vara nödvändiga när det gäller veterinärmedicinska läkemedel. Av särskild vikt är de mekanismer som styr utvecklingen av en sådan resistens. Sökanden ska föreslå åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

I förekommande fall ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del 3.

A.3 Farmakokinetik

Det krävs grundläggande farmakokinetisk information om en ny aktiv substans vid bedömning av det veterinärmedicinska läkemedlets kliniska säkerhet och effekt.

Målen för farmakokinetiska studier med den djurart läkemedlet är avsett för kan delas upp i tre huvudområden:

- i) Deskriptiv farmakokinetik som leder till fastställande av grundläggande parametrar.
- ii) Användning av dessa parametrar för att undersöka förhållandena mellan doseringsföreskrifter, koncentration i plasma och vävnader över tiden och de farmakologiska, terapeutiska eller toxiska effekterna.
- iii) I förekommande fall jämförelse av kinetiken mellan olika djurarter som läkemedlet är avsett för och undersökning av eventuella artskillnader som har betydelse för det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt på den djurart som läkemedlet är avsett för.

Det behövs i regel farmakokinetiska studier på den djurart läkemedlet är avsett för som ett komplement till de farmakodynamiska studierna och för att upprätta dose ringsföreskrifter (administreringsväg och administreringsställe, dos, doseringsintervall, antal administreringar osv.). Det kan krävas ytterligare farmakokinetiska studier för att anpassa doseringsföreskrifterna till vissa populationsvariabler.

Om det har genomförts farmakokinetiska studier enligt del 3 kan det göras korshänvisningar till dessa studier.

När det gäller nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna krävs inga farmakokinetiska studier av den fasta kombinationen, om det kan visas att de aktiva substansernas farmakokinetiska egenskaper inte förändras då de administreras i en fast kombination.

Lämpliga biotillgänglighetsstudier ska företas för att fastställa bioekvivalens

- när ett veterinärmedicinskt läkemedel med ny formulering jämförs med det redan existerande läkemedlet,
- om det är nödvändigt för att jämföra ett nytt administreringsätt eller en ny administreringsväg med en vedertagen metod.

B. Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för

Det veterinärmedicinska läkemedlets lokala och systemiska tolerans ska undersökas i de djurarter läkemedlet är avsett för. Syftet med dessa studier är att beskriva tecken på intolerans och fastställa en adekvat säkerhetsmarginal vid användning av den eller de rekommenderade administreringsvägarna. Detta kan uppnås genom en ökning av behandlingsdosen och/eller behandlingstiden. Prövningsrapporten ska innehålla detaljer om alla väntade farmakologiska effekter och alla biverkningar.

KAPITEL II: KLINISKA KRAV

1. Allmänna principer

Syftet med kliniska prövningar är att påvisa eller dokumentera det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter att det administrerats enligt de föreslagna doseringsföreskrifterna via rekommenderad administreringsväg, att ange indikationer och kontraindikationer för det med hänsyn till djurart, ålder, ras och kön, att utforma bruksanvisningar och att ange eventuella biverkningar.

Experimentella data ska bekräftas av data som erhållits under normala förhållanden.

Om inte undantag från detta kan motiveras ska kliniska prövningar utföras med en kontrollgrupp djur (kontrollerade kliniska prövningar). Resultaten avseende effekten bör jämföras med resultaten för de djurarter som läkemedlet är avsett för och som har behandlats med ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i gemenskapen för samma indikationer och för användning på samma djurart eller med ett placebo-preparat, eller som inte har fått någon behandling. Samtliga erhållna resultat, såväl positiva som negativa, ska rapporteras.

Etablerade statistiska principer ska användas vid utformning av protokoll, analys och utvärdering av kliniska prövningar, om inte undantag från detta kan motiveras.

När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som i första hand är avsedda att verka prestationshöjande ska särskild uppmärksamhet ägnas åt

1. avkastningen av husdjursproduktionen,
2. animalieprodukternas kvalitet (organoleptiska, näringsmässiga, hygieniska och tekniska kvaliteter),
3. näringsmässig effektivitet och tillväxten hos den djurart läkemedlet är avsett för,
4. allmän hälsostatus hos den djurart läkemedlet är avsett för.

2. Utförande av kliniska prövningar

Alla veterinärmedicinska kliniska försök ska utföras enligt ett detaljerat prövningsprotokoll.

Fältstudier ska utföras i enlighet med principerna för god klinisk sed, om inte annat kan motiveras.

Ingen fältstudie får påbörjas utan att ägaren till de djur som ska användas vid prövningen efter att ha fått fullständig information har lämnat sitt medgivande, vilket ska dokumenteras. Särskilt ska djurägaren skriftligt informeras om vilka följder djurens deltagande i prövningen får för bortskaffningen av djuren eller för möjligheterna att använda behandlade djur för livsmedelsproduktion. En kopia av detta meddelande, kontraserat av djurägaren med angivande av datum ska ingå i dokumentationen för prövningen.

Såvida inte fältstudien genomförs som en blindad studie ska bestämmelserna i artiklarna 55, 56 och 57 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogt på formuleringar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska fältstudier. I samtliga fall ska texten 'får endast användas vid veterinärmedicinska fältstudier' förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

KAPITEL III: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

Dokumentationen om läkemedlets effekt ska omfatta all preklinisk och klinisk dokumentation och/eller prövningsresultat, oberoende av om de är gynnsamma eller ogynnsamma för de veterinärmedicinska läkemedlen, för att möjliggöra en objektiv övergripande bedömning av risk/nyttaförhållandet för produkten.

1. Resultat av prekliniska prövningar

Så vitt möjligt ska uppgifter lämnas om resultaten av

- a) försök som påvisar farmakologiska effekter,
- b) försök som påvisar de farmakodynamiska mekanismer som ligger till grund för den terapeutiska effekten,
- c) försök som visar den huvudsakliga farmakokinetiska profilen,
- d) försök som visar säkerheten för den djurart som läkemedlet är avsett för,
- e) försök för att undersöka resistens.

Om oväntade resultat uppträder under prövningarna ska dessa redovisas ingående.

Dessutom ska följande uppgifter lämnas i alla prekliniska studier:

- a) En sammanfattning.
- b) Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om bl.a. djurart, ålder, vikt, kön, antal, djurens ras eller stam och identitet, dosering, administreringsväg och tidsplan för administreringen.

- c) En statistisk resultatanalys, när detta är motiverat.
- d) En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet.

Om någon av dessa uppgifter utelämnas helt eller delvis ska det motiveras.

2. Resultat av kliniska prövningar

Samtliga uppgifter ska lämnas av varje prövare, vid individuell behandling i individuella journaler och vid kollektiv behandling i kollektiva journaler.

Uppgifter ska lämnas enligt följande:

- a) Den ansvarige prövarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
- b) Tid och plats för behandlingen samt djurägarens namn och adress.
- c) Uppgifter i de kliniska prövningsprotokollen som beskriver de metoder som använts, även randomiseringsmetoder och metoder för blindförsök, samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, identifikationsuppgifter för försöksdjuren, djurart, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.
- d) Djurhållnings- och utfodringsmetoder med uppgift om fodersammansättningen och typ och mängd för eventuella fodertillsatser.
- e) Anamnes (så fullständig som möjligt), eventuella tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
- f) Diagnos och de diagnostiska metoder som använts.
- g) Kliniska tecken, om möjligt enligt konventionella kriterier.
- h) Detaljerad beskrivning av den veterinärmedicinska läkemedelsformulering som använts vid den kliniska prövningen och resultaten av de fysikaliska och kemiska testerna för den eller de relevanta tillverkningsstatserna.
- i) Doseringen av det veterinärmedicinska läkemedlet, administreringsätt, administreringsväg och administreringsfrekvens och eventuella försiktighetsåtgärder som vidtagits under administreringen (t.ex. hastigheten vid injicering).
- j) Behandlingstidens och den efterföljande observationsperiodens längd.
- k) Alla uppgifter om andra veterinärmedicinska läkemedel som administrerats under observationstiden, antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten och, i det senare fallet, uppgifter om vilka interaktioner som observerats.
- l) Alla resultat av de kliniska prövningarna, med fullständig beskrivning av resultaten mot bakgrund av de kriterier om effekt och resultatmätt som anges i det kliniska prövningsprotokollet, och i förekommande fall inklusive resultaten av de statistiska analyserna.
- m) Samtliga uppgifter om eventuella oavsedda händelser, skadliga eller ej, och om eventuella åtgärder som har vidtagits till följd av dessa. Förhållandet orsak-verkan ska om möjligt undersökas.
- n) Eventuell effekt på djurens produktivitet.

- o) Effekter på kvaliteten hos de livsmedel som härrör från behandlade djur, särskilt när provningen gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas som prestationshöjande medel.
- p) En slutsats om säkerhet och effekt i varje enskilt fall eller om det gäller en specifik massbehandling, en kortfattad redovisning av frekvens eller andra lämpliga variabler.

Om en eller flera av punkterna a till p utelämnas, ska detta motiveras.

Innehavaren av godkännandet för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet ska vidta alla åtgärder som krävs för att säkerställa att de originaldokument som ligger till grund för inlämnade data bevaras under minst fem år efter att godkännandet för försäljning för produkten har upphört att gälla.

De kliniska iakttagelserna vid varje klinisk provning ska redovisas kortfattat i en sammanfattning av försöken och deras resultat, varvid följande särskilt ska anges:

- a) Antalet kontrolldjur och försöksdjur, individuellt eller kollektivt behandlade, med uppdelning efter djurart, ras eller stam, ålder och kön.
- b) Antal djur som i förtid avskildes från provningarna och skälen till detta.
- c) I fråga om djur i kontrollgruppen, uppgift om de
- inte fick någon behandling,
 - fick ett placebopreparat,
 - fick ett annat veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i gemenskapen för samma indikation och för användning på samma djurart,
 - fick den prövade aktiva substansen i en annan formulering eller via en annan administreringsväg.
- d) De iakttagna biverkningarnas frekvens.
- e) I förekommande fall iakttagelser om effekter på djurens produktivitet.
- f) Uppgifter om försöksdjur som kan löpa större risker på grund av ålder, uppfödnings- eller utfodringsmetod eller den användning de är avsedda för eller djur vars fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskild uppmärksamhet.
- g) En statistisk utvärdering av resultaten.

Slutligen ska prövaren dra allmänna slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet under de föreslagna användningsförhållandena och ska särskilt lämna eventuell information om indikationer och kontraindikationer, dosering och genomsnittlig behandlingstid samt i förekommande fall om observerade interaktioner med andra veterinärmedicinska läkemedel eller med fodertillsatser samt om eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som bör vidtas under behandlingen och om kliniska symptom på överdosering, om sådana konstaterats.

När det gäller fasta kombinationsprodukter ska prövaren även dra slutsatser om produktens säkerhet och effekt jämfört med separat administrering av de aktiva substanser som ingår i kombinationen.

AVDELNING II

KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Utan att det påverkar de särskilda kraven i gemenskapslagstiftningen beträffande bekämpning och utrotning av särskilda infektionssjukdomar hos djur ska följande krav gälla för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, utom när produkterna är avsedda att användas på vissa djurarter eller vid specifika indikationer, så som de definieras i avdelning III och i tillämpliga riktlinjer.

DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som ansökan gäller ska identifieras med namn och namn på aktiv(a) substans(er) samt biologisk aktivitet, styrka eller titer, läkemedelsform, administreringsväg och i tillämpliga fall administreringsätt, och en beskrivning av produktens utformning, t.ex. förpackning, märkning och bipacksedel. Spädningsvätska kan förpackas tillsammans med vaccinbehållare eller separerat.

Dokumentationen ska innehålla information om spädningsvätska som behövs för beredningen av det slutliga vaccinet. Ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel betraktas som en produkt även när det krävs mer än en spädningsvätska för att framställa olika beredningar av slutprodukten, som kan ha olika administreringsvägar och administreringsätt.

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

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

Till de administrativa uppgifterna ska bifogas kopior av en handling som styrker att tillverkaren har tillverkningstillstånd för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt artikel 44. Dessutom ska en förteckning lämnas över de organismer som hanteras på produktionsanläggningen.

Sökanden ska lämna en förteckning över de länder där godkännande har beviljats, och en förteckning över de länder där en ansökan har gjorts eller avslagits.

B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

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

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

C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

Varje detaljerad och kritisk sammanfattning som avses i artikel 12.3 andra stycket ska utarbetas på grundval av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan. Den ska innehålla en utvärdering av de olika försök och undersökningar som utgör dokumentationen för godkännande för försäljning, och behandla alla frågor som är relevanta för bedömningen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt. Den ska innehålla en detaljerad beskrivning av resultaten av de försök och prövningar som rapporterats, med fullständiga bibliografiska hänvisningar.

Samtliga viktiga uppgifter ska sammanfattas i en bilaga till de detaljerade och kritiska sammanfattningarna, såvitt möjligt i form av en grafisk presentation eller tabeller. De detaljerade och kritiska sammanfattningarna ska innehålla noggranna korshänvisningar till de upplysningar som finns i huvuddokumentationen.

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

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

Samtliga undersökningsmetoder ska uppfylla de erforderliga kriterierna för analys och kontroll av startmaterialens och slutprodukternas kvalitet och vara validerade. Resultaten av valideringarna ska tillhandahållas. Eventuell särskild apparatur och utrustning ska beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, om möjligt åtföljt av figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken ska vid behov kompletteras med tillverkningsmetoden.

Vid undersökningsmetoder som ingår i Europeisk farmakopé eller i någon medlemsstats farmakopé får denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

1. Kvalitativa uppgifter

Med kvalitativa uppgifter om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets samtliga beståndsdelar ska avses beteckningen på eller beskrivning av

- den eller de aktiva substanserna,
- adjuvansämnenas beståndsdelar,
- hjälpämnenas beståndsdelar, oavsett art eller mängd, däribland konserveringsmedel, stabilisatorer, emulgatorer, färgämnen, smakämnen, aromämnen, markörer osv.,
- beståndsdelarna i den läkemedelsform som är avsedd att administreras till djur.

Dessa uppgifter ska kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och i förekommande fall om dess förslutningsanordning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet och som levereras tillsammans med produkten. Om tillbehöret inte levereras tillsammans med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska det lämnas relevanta upplysningar om tillbehöret, om det behövs för att bedöma produkten.

2. Gängse terminologi

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

- för substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i någon medlemsstats farmakopé: huvudtiteln i monografin, som ska vara obligatorisk för alla substanser av detta slag, tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,
- för andra substanser: det internationella generiska namn som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen, eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning ska utgångsmaterialet och tillverkningsstället beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,
- för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats i direktiv 78/25/EEG.

3. Kvantitativa uppgifter

Vad gäller kvantitativa uppgifter om de aktiva substanserna i ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel är det nödvändigt att i möjligaste mån ange antalet organismer, specifikt proteininnehåll, massa, antalet internationella enheter (IE) eller enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per volymenhet för varje aktiv substans samt, för adjuvans och hjälpämnen, massa eller volym för vart och ett av dem med beaktande av vad som föreskrivs i avsnitt B.

Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats ska denna användas.

Enheter för biologisk aktivitet för vilka uppgifter saknas i publicerat material ska uttryckas på ett sådant sätt att det ger otvetydiga upplysningar om substansernas aktivitet, t.ex. genom att man anger de immunologiska effekter som ligger till grund för metoden för att bestämma doseringen.

4. Produktutveckling

Det ska ges en förklaring till valet av sammansättning, beståndsdelar och behållare med stöd av vetenskapliga uppgifter från produktutvecklingen. Översättning ska anges och motiveras.

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

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

Av denna anledning ska den minst omfatta

- de olika stegen i tillverkningsprocessen (även antigenframställning och reningsmetoder) så att det går att bedöma reproducerbarheten och risken för ogynnsamma effekter på slutprodukterna, som t.ex. mikrobiologisk kontaminering; valideringen av de viktigaste faserna i tillverkningen ska dokumenteras och valideringen av tillverkningen som helhet ska dokumenteras med resultaten av tre på varandra följande satsar som framställts med den beskrivna metoden,
- vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att se till att varje sats av slutprodukten är homogen och att de olika tillverkningssatserna har identiska egenskaper,
- en uppräkningslista av alla substanser i de olika stadierna där de används, inklusive de substanser som inte kan återvinnas under tillverkningsprocessen,
- fullständiga uppgifter om blandningen med mängduppgifter för alla använda substanser,
- uppgifter om de steg i tillverkningen där prover tas för kontroller under tillverkningen.

C. PRODUKTION OCH KONTROLL AV STARTMATERIALET

I detta avsnitt avses med startmaterial alla beståndsdelar som används vid produktionen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet. De odlingssubstrat bestående av flera beståndsdelar som används för att producera den aktiva substansen ska betraktas som ett enda startmaterial. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av odlingssubstrat ska dock redovisas, i den mån myndigheterna anser att denna information är relevant för slutprodukten kvalitet och eventuella risker som kan uppstå. Om material av animaliskt ursprung används för beredning av dessa odlingssubstrat ska djurart och vävnad anges.

Dokumentationen ska innehålla specifikationer av alla använda beståndsdelar, information om de tester som görs för kvalitetskontrollen av varje tillverkningsats av startmaterial och resultaten för en sats, och den ska lämnas i enlighet med följande bestämmelser.

1. Startmaterial som är upptagna i farmakopéer

Monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla startmaterial som förekommer där.

Beträffande övriga substanser får varje medlemsstat i fråga om produkter som framställs inom dess territorium kräva att de ska motsvara kraven i den nationella farmakopén.

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

Färgämnen ska alltid uppfylla kraven i rådets direktiv 78/25/EEG.

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

Om specifikationerna eller de övriga bestämmelserna i en monografi i Europeiska farmakopén eller en medlemsstats farmakopé kanske inte är tillräckliga för att säkerställa substansens kvalitet, får de behöriga myndigheterna kräva mer relevanta specifikationer från innehavaren av godkännandet för försäljning. De brister som anses föreligga ska rapporteras till de myndigheter som ansvarar för den aktuella farmakopén.

Om ett startmaterial varken finns beskrivet i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, får det godtas att materialet motsvarar kraven i ett tredjelands farmakopé. I sådana fall ska sökanden lämna in en kopia av monografin och vid behov valideringen av de testmetoder som nämns i monografin, samt en översättning i tillämpliga fall.

När startmaterial av animaliskt ursprung används ska de vara förenliga med de tillämpliga monografierna, inklusive allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén. Testerna och kontrollerna ska vara anpassade för startmaterialet.

Sökanden ska lämna dokumentation som styrker att startmaterialet och tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet uppfyller kraven i riktlinjedokumentet 'Vägledning om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur' och kraven i motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om tillämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas som bevis på överensstämmelse.

2. Startmaterial som inte är upptagna i en farmakopé

2.1 Startmaterial av biologiskt ursprung

Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi.

Produktionen av vaccin ska i möjligaste mån baseras på ett system för ympmaterial (seed lot system) och på etablerade ympceller (cell seeds). Vid produktion av immunologiska veterinärmedicinska produkter som består av serum ska de producerande djurens ursprung, allmänna hälsostatus och immunologiska status anges, och väl definierade pooler för utgångsmaterialet ska användas.

Startmaterialens ursprung, även geografiskt, och bakgrundshistoria ska beskrivas och dokumenteras. När det gäller gentekniskt framställda startmaterial ska informationen bl.a. omfatta en beskrivning av utgångsceller eller utgångsstammar, expressionsvektorns konstruktion (namn, ursprung, replikonfunktion, promotor och andra styrelement), kontroll av den DNA- eller RNA-sekvens som slutinpassats, oligonukleotidsekvenser för plasmidvektorn i cellerna, den plasmid som använts för kotransfektion, tillförda eller avlägsnade gener, slutkonstruktionens biologiska egenskaper och exprimerade gener, antal kopior och genetisk stabilitet.

Ympmaterial, inklusive ympceller (cell seeds) och råserum för antiserumproduktion ska kontrolleras i fråga om identitet och främmande agens.

Det ska lämnas information om samtliga substanser av biologiskt ursprung som används på varje stadium av tillverkningsprocessen. Informationen ska innehålla

- uppgifter om råvarukällan,
- uppgifter om eventuell förädling, rening eller inaktivering med upplysningar om valideringen av dessa processer och om kontroller under tillverkningen,
- uppgifter om de eventuella kontamineringsprov som utförs på varje sats av substansen.

Om det upptäcks eller misstänks att främmande agens förekommer ska det material som berörs kasseras eller endast användas i absoluta undantagsfall då ytterligare behandling av produkten kan säkerställa att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras. Det ska styrkas att en sådan eliminering och/eller inaktivering av dessa främmande agens har skett.

Då ympceller (cell seeds) används ska det styrkas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade fram till och med den högsta passagenivån i produktionen.

I fråga om levande försvagade vacciner ska stabiliteten av ympmaterialets försvagade egenskaper styrkas.

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

Om så krävs ska det lämnas prover på det biologiska startmaterialet eller de reagens som används i testmetoderna, så att den behöriga myndigheten ges möjlighet att låta utföra kontrollprovningar.

2.2 Startmaterial av icke-biologiskt ursprung

Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi med följande rubriker:

- Namnet på startmaterialet enligt anvisningarna i avsnitt A punkt 2, samt uppgift om eventuella handelsnamn eller vetenskapliga synonymer.
- Beskrivning av startmaterialet, med en utformning som liknar den som tillämpas i Europeiska farmakopén.
- Startmaterialets funktion.
- Identifieringsmetoder.
- Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid förvaring av ett startmaterial och vid behov längsta förvaringstid.

D. KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

1. Dokumentationen ska innehålla uppgifter om kontrollerna av intermediet i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om slutprodukten.
2. När det gäller inaktiverade eller avgiftade vacciner ska inaktiveringen eller avgiftningen kontrolleras vid varje tillverkningstillfälle så snart som möjligt efter inaktiverings- eller avgiftningsprocessen, och efter eventuell neutralisering men före nästa produktionsfas.

E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

För alla slag av undersökningar ska beskrivningen av teknikerna för analysen av slutprodukten vara så detaljerad att en kvalitetsbedömning kan göras.

Dokumentationen ska omfatta uppgifter om de kontroller som ska göras av slutprodukten. När det finns tillämpliga monografier ska man, om man använder andra testmetoder och gränsvärden än dem som nämns i monografierna i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, lämna bevisning för att slutprodukten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade undersökts enligt de monografier som återfinns där. I ansökan om godkännande för försäljning ska det lämnas en förteckning över alla undersökningar som utförs på representativa prover av varje sats av slutprodukten. För de undersökningar som inte utförs på varje tillverkningsats ska frekvensen anges. Frisläppningsgränser ska anges.

Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten

Undersökningarna av allmänna egenskaper ska i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa och största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska eller kemiska tester och fysikaliska egenskaper som densitet, pH och viskositet. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange de specifikationer och toleransgränser som gäller i varje enskilt fall.

2. Identifiering av den eller de aktiva substanserna

Vid behov ska också ett särskilt identifieringstest utföras.

3. Titer eller styrka för tillverkningsatsen

En kvantifiering av den aktiva substansen ska göras på varje tillverkningsats för att visa att varje sats innehåller den styrka eller titer som garanterar satsens säkerhet och effekt.

4. Identifiering och haltbestämning av adjuvans

I den utsträckning lämpliga undersökningsmetoder finns ska adjuvansens och dess beståndsdelars art och mängd kontrolleras i slutprodukten.

5. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

Om möjligt ska hjälpämnena åtminstone underkastas identitetsbestämningar.

En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatorisk för konserveringsmedel. En kontroll på det högsta tillåtna gränsvärdet ska vara obligatorisk för varje annat hjälpämne som kan antas ge biverkningar.

6. Säkerhetsstudier

Oberoende av resultaten av undersökningar som inrapporterats enligt del 3 i denna avdelning (Säkerhetsstudier) ska det lämnas upplysningar om säkerhetsstudier av tillverkningsatser. Dessa undersökningar ska lämpligen vara överdoseringsstudier som utförts på åtminstone en av de känsligaste djurarter läkemedlet är avsett för och minst via den rekommenderade administreringsväg som innebär det största risktagandet. Av djurskyddsskäl kan det ges undantag från rutinmässiga säkerhetsstudier av tillverkningsatser, när tillräckligt många på varandra följande satser har framställts och konstaterats uppfylla undersökningskraven.

7. Kontroll av sterilitet och renhet

Lämpliga undersökningar för att styrka frånvaro av kontaminering från främmande agens eller andra substanser ska utföras och vara anpassade till det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets art och tillverkningsmetoden och tillverkningsbetingelserna. Om det rutinmässigt görs färre undersökningar än vad som krävs enligt Europeiska farmakopén ska de genomförda undersökningarna kunna ge avgörande besked om att kraven i monografin uppfylls. Det ska lämnas bevis för att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle uppfylla kraven om det genomgick en fullständig undersökning i enlighet med monografin.

8. Kvarvarande fuktighet

Varje sats av en frystorkad produkt ska kontrolleras med avseende på kvarvarande fuktighet.

9. Inaktivering

När det gäller inaktiverade vacciner ska en kontrollundersökning av inaktiveringen utföras på produkten i dess slutliga behållare, om den inte har utförts på ett sent stadium i tillverkningen.

F. REPRODUCERBARHET HOS TILLVERKNINGSSATSERNA

För att säkerställa att produktens kvalitet inte varierar mellan tillverkningssatserna och för att styrka att produkten motsvarar specifikationerna ska ett fullständigt protokoll lämnas för tre på varandra följande satser med resultaten av alla de kontroller som gjorts under tillverkningen och av slutprodukten.

G. HÅLLBARHETSTESTER

De uppgifter och den dokumentation som enligt artikel 12.3 f och 12.3 i ska åtfölja ansökan om godkännande för försäljning ska uppfylla följande krav.

Det ska lämnas en redogörelse av de undersökningar som utförts för att styrka den hållbarhetstid som föreslås av sökanden. Dessa undersökningar ska alltid vara realtidsundersökningar. De ska utföras på ett tillräckligt stort antal satser som tillverkats med den beskrivna tillverkningsprocessen och på produkter som förvaras i sina slutliga behållare. I dessa undersökningar ska ingå biologiska och fysikalisk-kemiska hållbarhetstester.

I redovisningen av slutsatserna ska analysresultaten ingå och de ska stödja den föreslagna hållbarhetstiden vid alla föreslagna förvaringsförhållanden.

När det gäller produkter som administreras uppblandade i fodret ska det också lämnas erforderlig information om produktens hållbarhetstid i olika uppblandningsstadier, om blandningen sker enligt tillverkarens anvisningar.

Om en slutprodukt behöver färdigställas innan den administreras, eller om den administreras i dricksvatten, ska upplysningar lämnas om den föreslagna hållbarhetstiden för produkten efter att den färdigställts enligt anvisningarna. Det ska lämnas uppgifter till stöd för den föreslagna hållbarhetstiden för den färdigställda produkten.

Hållbarhetsdata från kombinationsprodukter får användas som preliminära data för derivat som innehåller en eller flera likadana beståndsdelar.

Den föreslagna användningstiden ska motiveras.

Effektiviteten hos eventuella konserveringssystem ska styrkas.

Det får anses tillräckligt att lämna information om konserveringsmedlens effekt i andra liknande immunologiska veterinärmedicinska läkemedel från samma tillverkare.

H. ÖVRIG INFORMATION

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

DEL 3: SÄKERHETSSTUDIER

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA KRAV

Säkerhetsstudierna ska visa vilka risker med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet som kan uppstå vid den föreslagna användningen på djur. Dessa risker ska utvärderas i relation till produktens potentiella värde.

Då immunologiska veterinärmedicinska läkemedel består av levande organismer, särskilt sådana som kan spridas av vaccinerade djur, ska en bedömning göras av den potentiella risken för ovaccinerade djur av samma art eller för en annan djurart som kan komma att exponeras.

Säkerhetsstudierna ska utföras på den djurart läkemedlet är avsett för. Den dosering som ska användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid säkerhetsstudier ska tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.

För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en levande organism ska den dosering som ska användas vid laboratorieförsöken som beskrivs i avsnitten B.1 och B.2 vara den mängd av produkten som innehåller den högsta titern. Vid behov får antigenets koncentration justeras så att man uppnår den erforderliga doseringen. För inaktiverade vacciner ska den dosering som ska användas vara den mängd som föreslås som rekommenderad dos och som har den högsta antigenhalten, om inte undantag från detta kan motiveras.

Säkerhetsdokumentationen ska användas vid bedömning av de risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur.

B. LABORATORIEFÖRSÖK

1. Säkerhet vid administrering av en dos

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras i rekommenderad dos och via varje rekommenderad administreringsväg till djur av samtliga arter och kategorier som det är avsett att användas på. Djuren ska observeras och undersökas med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. I tillämpliga fall ska även detaljerade makroskopiska och mikroskopiska post mortem-undersökningar av injektionsstället ingå. Andra objektiva kriterier ska registreras, t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

Djuren ska observeras och undersökas tills inga reaktioner längre kan förväntas, dock i samtliga fall under minst fjorton dagar efter administreringen.

Denna studie kan ingå i den studie vid upprepad dosering som krävs enligt punkt 3 eller utelämnas om resultaten av den studie av överdosering som krävs enligt punkt 2 inte visar att det finns tecken på systemiska och lokala reaktioner.

2. Säkerhet vid administrering av en överdos

Bara levande immunologiska veterinärmedicinska läkemedel behöver testas med avseende på överdosering.

En överdos av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras via varje rekommenderad administreringsväg till djur som tillhör den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för, om inte administrering via den känsligaste av flera liknande administreringsvägar kan motiveras. För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som injiceras ska doserna och administreringsvägarna väljas med hänsyn till den största mängd som kan administreras på ett enda injektionsställe. Djuren ska observeras och undersökas under minst fjorton dagar efter administreringen med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. Andra kriterier ska registreras, t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

I tillämpliga fall ska även detaljerade makroskopiska och mikroskopiska post mortem-undersökningar av injektionsstället ingå, om detta inte har gjorts enligt punkt 1.

3. Säkerhet vid upprepad administrering av en dos

För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som ska administreras mer än en gång, som ett led i det allmänna vaccinationsprogrammet, ska det krävas en studie av upprepad administrering av en dos för att upptäcka eventuella biverkningar som orsakas av sådan administrering. Sådana undersökningar ska utföras på den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för (t.ex. vissa raser eller åldersgrupper) via rekommenderad administreringsväg.

Djuren ska observeras och undersökas under minst fjorton dagar efter den sista administreringen med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. Andra objektiva kriterier ska registreras, t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

4. Undersökning av fortplantningsförmågan

Undersökning av fortplantningsförmågan ska övervägas om det finns uppgifter som tyder på att det startmaterial som används vid framställning av produkten kan utgöra en riskfaktor. Hannars samt icke-dräktiga och dräktiga honors fortplantningsförmåga ska undersökas vid rekommenderad dosering och via den känsligaste administreringsvägen. Dessutom ska skadliga effekter på avkomman, samt även teratogena och abortframkallande effekter, undersökas.

Dessa studier kan ingå som en del av de säkerhetsstudier som beskrivs i punkterna 1, 2 och 3 eller som en del av de fältstudier som föreskrivs i avsnitt C.

5. Undersökning av immunfunktionerna

Om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle kunna påverka det vaccinerade djurets eller dess avkommas immunsvaret negativt, ska lämpliga undersökningar av immunfunktionerna utföras.

6. Särskilda krav för levande vaccin

6.1 Spridning av vaccinstammen

Spridning av vaccinstammen från vaccinerade till ovaccinerade djur av den djurart som läkemedlet är avsett för ska undersökas med avseende på den administreringsväg som mest sannolikt kan medföra spridning. Dessutom kan det vara nödvändigt att undersöka spridning till djurarter som läkemedlet inte är avsett för men som kan vara mycket mottagliga för en levande vaccinstam.

6.2 Spridning i det vaccinerade djuret

Fekalier, urin, mjölk, ägg samt orala, nasala och övriga sekret ska undersökas i syfte att spåra eventuell förekomst av organismen. Dessutom kan det krävas studier av vaccinstammens spridning i kroppen med särskilt avseende på de replikationsställen som organismen föredrar. För levande vaccin mot zoonoser i den mening som avses i Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/99/EG⁽¹⁾ som ska användas på livsmedelsproducerande djur ska man i dessa studier särskilt beakta organismens beständighet på injektionsstället.

6.3 Reversion till virulens hos försvagade vaccin

Reversion till virulens ska undersökas på ursprungsmaterialet (master seed). Om ursprungsmaterialet inte är tillgängligt i den mängd som krävs ska man undersöka det ympmaterial som undergått minst antal passager och som används vid tillverkning. Val av ett högre antal passager ska motiveras. Den inledande vaccineringen ska ske via den administreringsväg som mest sannolikt medför reversion till virulens. Flera på varandra följande passager ska göras på fem djurgrupper av den djurart som läkemedlet är avsett för, såvida det inte kan visas att det är motiverat att göra fler passager eller om organismen försvinner från försöksdjuren tidigare. Om organismen inte förmår reproducera sig i tillräcklig utsträckning ska så många passager som möjligt företas på den djurart som läkemedlet är avsett för.

6.4 Vaccinstammens biologiska egenskaper

Andra undersökningar kan vara nödvändiga för att så noggrant som möjligt fastställa vaccinstammens inneboende biologiska egenskaper (t.ex. neurotropism).

6.5 Rekombinering eller genomreassortering hos vaccinstammar

Möjligheten till rekombinering eller genomreassortering med fältstammar och andra stammar ska behandlas.

7. Användarsäkerhet

Detta avsnitt ska omfatta en diskussion om de verkningar som konstaterats i de tidigare avsnitten och relatera dessa verkningar till typen och omfattningen av människors exponering för produkten, för att man ska kunna utarbeta varningar till användarna och vidta andra riskhanteringsåtgärder.

⁽¹⁾ EUT L 325, 12.12.2003, s. 31.

8. Studier av rests substanser

I fråga om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är det normalt inte nödvändigt att företa studier med avseende på rests substanser. Om adjuvans och/eller konserveringsmedel används vid framställningen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska dock möjligheten av att rests substanser finns kvar i livsmedel beaktas. Vid behov ska sådana rests substansers verkan undersökas.

Ett förslag till karenstid ska lämnas och dennas lämplighet ska bedömas mot bakgrund av de eventuella rests substansstudier som har genomförts.

9. Interaktioner

Om det anges i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) att produkten är förenlig med andra immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska detta sambands säkerhet undersökas. Eventuella andra kända interaktioner med veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas.

C. FÄLTSTUDIER

Resultaten av laboratoriestudierna ska kompletteras med stödande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras, med användning av tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma fältstudie.

D. MILJÖRISKBEDÖMNING

Syftet med miljöriskbedömningen är att fastställa de skadliga effekter på miljön som användningen av produkten kan medföra och att identifiera förebyggande åtgärder som kan vara nödvändiga för att minska sådana risker.

Denna bedömning ska normalt utföras i två etapper. Den första etappen ska alltid genomföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med vedertagna riktlinjer. Man ska ange miljöns potentiella exponering för produkten och hur stor risk en sådan exponering utgör, med beaktande av

- avsedd djurart och föreslaget användningssätt,
- administreringsätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemet,
- den utsöndring som kan komma att ske av produkten och dess aktiva substanser i miljön genom de djur som behandlats och produktens beständighet i sådana exkret,
- bortskaffande av oanvända produkter eller avfallsprodukter.

När det gäller levande vaccinstammar som kan orsaka zoonoser ska det göras en bedömning av risken för människor.

Om de slutsatser som den första etappen leder fram till visar att en miljöexponering kan komma att ske av produkten ska sökanden fortsätta med den andra etappen och bedöma den risk för miljön som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra. Vid behov ska ytterligare undersökningar göras om produktens miljöpåverkan (på mark, vatten, luft, akvatiska system och organismer som läkemedlet inte är avsett för).

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

Om veterinärmedicinska läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG.

DEL 4: UNDERSÖKNINGAR AV EFFEKT

KAPITEL I

1. Allmänna principer

Syftet med de undersökningar som beskrivs i denna del är att påvisa eller bekräfta det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt. Allt som sökanden hävdar i fråga om produktens egenskaper, effekt och användningsområde ska kunna styrkas fullt ut av resultaten av särskilda prövningar som ingår i ansökan om godkännande för försäljning.

2. Genomförande av prövningarna

Alla effektprövningar ska utföras i enlighet med ett grundligt genomtänkt och detaljerat protokoll som ska redovisas skriftligt innan prövningen påbörjas. Försöksdjurens välbefinnande ska övervakas av veterinär och beaktas fullt ut varje gång ett prövningsprotokoll utarbetas och under hela den tid prövningen pågår.

I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder ska krävas för organisation, genomförande, datainsamling, dokumentation och kontroll av effektprövningarna.

Fältstudier ska utföras i enlighet med principerna för god klinisk sed, om inte annat är motiverat.

Ingen fältstudie får påbörjas utan att ägaren till de djur som ska användas vid prövningen efter att ha fått fullständig information har lämnat sitt medgivande, vilket ska dokumenteras. Särskilt ska djurägaren skriftligt informeras om vilka följder djurens deltagande i prövningen får för bortskaffningen av djuren eller för möjligheterna att använda behandlade djur för livsmedelsproduktion. En kopia av detta meddelande, kontrasierat av djurägaren med angivande av datum ska ingå i dokumentationen för prövningen.

Såvida inte fältstudien genomförs som en blindad studie ska bestämmelserna i artiklarna 55, 56 och 57 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogt på formuleringar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska fältstudier. I samtliga fall ska texten 'får endast användas vid veterinärmedicinska fältstudier' förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

KAPITEL II

A. Allmänna krav

1. Valet av antigener eller vaccinstammar ska vara motiverat med stöd av epizootiska data.
2. Laboratorieundersökningar av läkemedlets effekt ska vara kontrollerade prövningar i vilka en kontrollgrupp med obehandlade djur ingår, utom om detta av djurskyddsskäl inte kan motiveras och effekten kan styrkas på annat sätt.

Normalt ska sådana laboratorieundersökningar stödjas av fältförsök som också omfattar en kontrollgrupp med obehandlade djur.

Alla försök ska beskrivas så ingående att de kan upprepas vid kontrollerade prövningar på begäran av de behöriga myndigheterna. Försöksledaren ska validera alla tekniker som används.

Samtliga resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma, ska redovisas.

3. Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt ska styrkas för varje kategori av varje djurart som läkemedlet är avsett för och för vilken vaccination rekommenderas samt via varje rekommenderad administreringsväg med den föreslagna tidsplanen för administreringen. En tillfredsställande bedömning ska i förekommande fall göras av den påverkan passivt förvärvade och från moder till foster överförda antikroppar kan utöva på vaccinets effekt. Om inte undantag från detta kan motiveras ska etablering och varaktighet av immunitet styrkas med hjälp av prövningsdata.
4. Effekten hos varje beståndsdel i multivalenta och kombinerade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska styrkas. Om det rekommenderas att produkten administreras i kombination eller samtidigt med ett annat veterinärmedicinskt läkemedel ska det kunna styrkas att läkemedlen är kompatibla.
5. Om produkten ingår i ett vaccinationsprogram som rekommenderas av sökanden ska denne alltid styrka det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets promotor- eller boostereffekt eller dess bidrag till det sammantagna vaccinationsprogrammets effekt.
6. Den dosering som ska användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid undersökning av effekten ska tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.
7. Om det anges i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) att produkten är förenlig med andra immunologiska läkemedel ska detta sambands effekt undersökas. Eventuella andra kända interaktioner med veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas. Samtidig användning kan tillåtas med stöd av tillämpliga studier.
8. När det gäller immunologiska veterinärmedicinska diagnostika som ska administreras till djur ska sökanden ange hur reaktionerna på produkten ska tolkas.
9. Om det rör sig om vacciner som är avsedda att möjliggöra en distinktion mellan vaccinerade och infekterade djur (markörvacciner), och om påståendena om effekt är beroende av diagnostiska *in vitro*-tester, ska tillräckliga data om dessa diagnostiska tester lämnas för att möjliggöra en korrekt bedömning av påståendena om marköregenskaper.

B. Laboratorieundersökningar

1. Normalt ska påvisande av effekt ske under väl kontrollerade laboratorieförhållanden genom provokationstest efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till den djurart som läkemedlet är avsett för under rekommenderade användningsbetingelser. Förhållandena vid provokationstestet ska i möjligaste mån efterlikna de naturliga infektionsbetingelserna. Stammen som används vid provokationstestet och dess relevans ska beskrivas ingående.

För levande vaccin ska tillverkningssatser som innehåller den lägsta titern eller styrkan användas, om inte annat kan motiveras. För andra produkter ska tillverkningssatser med lägst aktivt innehåll användas, om inte annat kan motiveras.

2. Om möjligt ska man specificera och dokumentera den immunmekanism (cellförmedlad/humoral, lokal/allmänna immunglobulinklasser) som sätts igång efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till djur som det är avsett för via den rekommenderade administreringsvägen.

C. Fältstudier

1. Resultaten av laboratorieundersökningarna ska kompletteras med stödjande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras, med användning av tillverkningssatser som är representativa för den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma fältstudie.
2. Om effekten inte kan stödjas genom laboratorieundersökningar, kan resultat som uteslutande uppnåtts vid fältstudier godtas.

DEL 5: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

A. INLEDNING

I dokumentationen om läkemedlets säkerhet och effekt ska det ingå en inledning som definierar ämnet och anger vilka försök som har utförts enligt delarna 3 och 4 samt en sammanfattning med detaljerade hänvisningar till publicerad litteratur. Sammanfattningen ska omfatta en objektiv diskussion av samtliga resultat och utmytna i ett slutomdöme om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt. Om något av de angivna försöken eller prövningarna har utelämnats ska detta påpekas och motiveras.

B. LABORATORIESTUDIER

Följande uppgifter ska lämnas om alla studier:

1. En sammanfattning.
2. Namnet på det organ som utförde studierna.
3. Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om bl.a. djurens art eller ras, djurkategorier, varifrån de anskaffats, identifikationsuppgifter och antal, förvarings- och utfodringsbetingelser (bl.a. med uppgift om huruvida de var fria från eventuellt angivna antigener och/eller antikroppar, art och mängd av eventuella fodertillsatser), dos, administreringsväg och tidsplan med datum för administreringen samt en beskrivning och motivering av de använda statistiska metoderna.
4. I de fall en kontrollgrupp inkluderats, uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebo preparat eller ingen behandling.
5. I fråga om behandlade djur i förekommande fall uppgifter om huruvida de fick testprodukten eller en annan produkt som är godkänd i gemenskapen.
6. Samtliga allmänna och enskilda observationer och resultat (med medelvärden och standardavvikelser), såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem. Obearbetade data ska presenteras i tabellform. Till resultaten kan som förklaring eller illustration fogas reproduktioner av registreringar och mikrofotografier osv.
7. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
8. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
9. En statistisk resultatanalys, när försöksprogrammet motiverar detta, samt datavarians.
10. Eventuella tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
11. Fullständiga uppgifter om veterinärmedicinska läkemedel (vid sidan av det undersökta) som behövde administreras under studietiden.
12. En objektiv diskussion av resultaten som utmytnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

C. FÄLTSTUDIER

Upplysningarna om fältstudierna ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning. Följande ska ingå:

1. En sammanfattning.
2. Försöksledarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
3. Tid och plats för administreringen, identitetskod som kan kopplas till djurägarens namn och adress.
4. Uppgifter i provningsprotokollet som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, djurkategorier, observationstidens längd, serologisk respons och andra undersökningar som utfördes på djuren efter avslutad administrering.
5. Uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebo preparat eller ingen behandling.
6. Identifikationsuppgifter för de behandlade djuren samt för djuren i kontrollgruppen (kollektiva eller individuella, beroende på vad som är tillämpligt), t.ex. djurarter, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.
7. En kort beskrivning av uppfödnings- och utfodringsmetoderna med uppgift om typ och mängd av eventuella fodertillsatser.
8. Fullständiga upplysningar om observationer, prestationer och resultat (med medeltal och standardavvikelse). Individuella uppgifter ska anges om tester eller mätningar har utförts på enskilda djur.
9. Samtliga observationer som gjorts och samtliga resultat från studierna, såväl gynnsamma som ogynnsamma, med en fullständig redogörelse för observationerna och resultaten från de objektiva aktivitetstest som krävs för att utvärdera produkten. De tekniker som använts ska specificeras och signifikansen av eventuella resultatvariationer klargöras.
10. Påverkan på djurens produktivitet.
11. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
12. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
13. Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
14. Fullständiga uppgifter om veterinärmedicinska läkemedel (vid sidan av det undersökta) som administrerades antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten eller under observationsperioden. Uppgifter om eventuella interaktioner.
15. En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

DEL 6: LITTERATURHÄNVISNINGAR

De litteraturhänvisningar som upptas i den sammanfattning som nämns i del 1 ska innehålla fullständiga uppgifter och kopior ska tillhandahållas.

AVDELNING III

KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL**1. Generiska veterinärmedicinska läkemedel**

Ansökningar på grundval av artikel 13 (generiska veterinärmedicinska läkemedel) ska innehålla de uppgifter som avses i avdelning I delarna 1 och 2 i denna bilaga tillsammans med en miljöriskbedömning, uppgifter som visar att produkten har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som referensläkemedlet och uppgifter som visar att produkten är bioekvivalent med referensläkemedlet. Om det veterinärmedicinska referensläkemedlet är ett biologiskt läkemedel ska dokumentationskraven i avsnitt 2 för biologiska veterinärmedicinska läkemedel uppfyllas.

När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel ska de detaljerade och kritiska sammanfattningarna om säkerhet och effekt särskilt inriktas på följande aspekter:

- Grund för att åberopa jämförbarhet.
- Resumé av föroreningar i tillverkningsstanser av den eller de aktiva substanser och det färdiga läkemedel (samt i förekommande fall av nedbrytningsprodukter som kan bildas under förvaring) som ska utgöra det saluförda läkemedlet, samt en bedömning av dessa föroreningar.
- En utvärdering av studierna om bioekvivalens eller en motivering till varför studierna inte har genomförts i enlighet med fastställda riktlinjer.
- I tillämpliga fall ska sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter som ger belägg för jämförbar säkerhet och effekt hos salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans. Dessa uppgifter ska styrka att det inte föreligger några förändringar av den terapeutiska komponentens farmakokinetiska eller farmakodynamiska egenskaper och/eller av toxiciteten som skulle kunna påverka säkerhets- eller effektprofilen.

Varje påstående i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) som inte redan är känt eller kan härledas ur läkemedlets egenskaper och/eller den terapeutiska grupp det tillhör bör diskuteras i de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna och underbyggas med hänvisningar till publicerad litteratur och/eller kompletterande studier.

När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att administreras intramuskulärt, subkutant eller transdermalt, ska följande kompletterande uppgifter lämnas:

- Belägg för likvärdig eller avvikande reduktion av rests substanser från administreringsstället eventuellt med stöd av lämpliga studier av reduktion av rests substanser.
- Belägg för toleransen hos den djurart som läkemedlet är avsett för vid administreringsstället, eventuellt med stöd av lämpliga toleransstudier på djurarten.

2. Jämförbara biologiska veterinärmedicinska läkemedel

Om ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel ska den information som krävs enligt artikel 13.4 inte inskränka sig till delarna 1 och 2 (farmaceutiska, kemiska och biologiska uppgifter) samt kompletterande uppgifter om bioekvivalens och biotillgänglighet. I sådana fall ska ytterligare uppgifter lämnas, särskilt om produktens säkerhet och effekt.

- Vilken typ och hur mycket extra information som krävs (dvs. toxikologiska och andra studier av säkerheten samt tillämpliga kliniska studier) ska fastställas från fall till fall i enlighet med tillämpliga vetenskapliga riktlinjer.
- På grund av att biologiska veterinärmedicinska läkemedel är en så heterogen grupp ska den behöriga myndigheten ange vilka studier i delarna 3 och 4 som krävs, varvid hänsyn ska tas till varje enskilt läkemedels särskilda egenskaper.

De allmänna principer som ska tillämpas ska finnas i de riktlinjer som myndigheten ska anta, där det berörda biologiska veterinärmedicinska läkemedlets egenskaper ska beaktas. Om det biologiska veterinärmedicinska referensläkemedlet gäller för flera indikationer, ska effekt och säkerhet när det gäller det påstått likvärdiga biologiska veterinärmedicinska läkemedlet kunna styrkas eller vid behov beläggas separat för varje angiven indikation.

3. Väletablerad veterinärmedicinsk användning

Om det veterinärmedicinska läkemedlets aktiva substans eller substanser har 'en väletablerad medicinsk användning' i enlighet med artikel 13a med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsmarginal, ska följande regler gälla.

Sökanden ska lämna in delarna 1 och 2 som beskrivs i avdelning I i denna bilaga.

När det gäller delarna 3 och 4 ska en utförlig vetenskaplig litteraturförteckning anknyta till alla aspekter avseende säkerhet och effekt.

Följande särskilda regler ska tillämpas för att påvisa en väletablerad veterinärmedicinsk användning:

3.1 För att det ska gå att fastställa att beståndsdelarna i ett veterinärmedicinskt läkemedel har väletablerad veterinärmedicinsk användning ska följande faktorer beaktas:

- a) Den tid en aktiv substans har använts.
- b) Kvantitativa aspekter på användningen av den aktiva substansen.
- c) Vetenskapligt intresse för användningen av den aktiva substansen (vilket ska återspeglas i den publicerade vetenskapliga litteraturen).
- d) Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.

Det kan krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om substanser med väletablerad användning. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en veterinärmedicinsk produkt ska anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av substansen inom gemenskapen har dokumenterats.

3.2 Den dokumentation som sökanden lämnar ska täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen av produkten för den föreslagna indikationen hos den djurart läkemedlet är avsett för, vid föreslagen administrering och dosering. Den ska omfatta eller hänvisa till en översiktsartikel avseende den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till studier som genomförs innan och efter att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska studier, framför allt jämförande epidemiologiska studier. All dokumentation ska lämnas, oberoende av om den gagnar ansökan eller inte. Beträffande bestämmelserna om väletablerad medicinsk användning är det särskilt nödvändigt att klargöra att en bibliografisk hänvisning till andra styrkande källor (studier efter att produkten släppts ut på marknaden, epidemiologiska studier osv.), och inte bara till undersökningar och prövningar, kan utgöra tillräckligt bevis för produktens säkerhet och effekt, om sökanden på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor använts.

- 3.3 Om vissa uppgifter saknas, ska detta påpekas särskilt. Dessutom ska man motivera varför man anser sig kunna styrka godtagbar säkerhet och/eller effekt trots att vissa studier saknas.
- 3.4 I de detaljerade och kritiska sammanfattningarna om säkerhet och effekt ska det finnas en förklaring till att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som ska släppas ut på marknaden är relevanta. Det ska göras en bedömning av om den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses vara jämförbar med den produkt som ansökan om godkännande för försäljning gäller.
- 3.5 Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför sökandena ska ägna detta särskild uppmärksamhet.

4. Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel

Vid ansökningar på grundval av artikel 13b ska dokumentation som omfattar delarna 1, 2, 3 och 4 tillhandahållas för det veterinärmedicinska kombinationsläkemedlet. Det ska inte vara nödvändigt att tillhandahålla studier av säkerhet och effekt för varje enskild aktiv substans. Dock ska det vara möjligt att lämna information om de enskilda substanserna i ansökan för en fast kombination. Inlämning av uppgifter om varje enskild aktiv substans, tillsammans med erforderliga studier av användarsäkerheten, studier av reduktion av restsubstanser och kliniska studier av den fasta kombinationsprodukten, kan godtas som motivering för att utelämna uppgifter om kombinationsprodukten med hänvisning till djurskydd och för att undvika onödiga djurförsök, om det inte finns misstanke om interaktion som leder till ökad toxicitet. I tillämpliga fall ska information om tillverkningsställen och om säkerhetsbedömningen av främmande agens tillhandahållas.

5. Ansökningar med informerat samtycke

Ansökningar på grundval av artikel 13c ska innehålla de uppgifter som beskrivs i avdelning I del 1 i denna bilaga, under förutsättning att innehavaren av godkännandet för försäljning av det ursprungliga veterinärmedicinska läkemedlet har samtyckt till att sökanden hänvisar till innehållet i delarna 2, 3 och 4 i dokumentationen om den produkten. I detta fall är det inte nödvändigt att lämna detaljerade och kritiska sammanfattningar om kvalitet, säkerhet och effekt.

6. Dokumentation vid ansökningar i speciella fall

Godkännande för försäljning får beviljas på villkor att sökanden inför särskilda förfaranden, särskilt i fråga om det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt, enligt artikel 26.3 i detta direktiv, när sökanden kan visa att man inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser.

De grundläggande kraven för alla ansökningar som nämns i detta avsnitt bör fastställas i riktlinjer som myndigheten ska anta.

7. Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning

Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning är ansökningar där del(arna) 3 och/eller 4 i ansökan innehåller studier av säkerhet och effekt som sökanden utfört samt litteraturhänvisningar. Alla övriga delar ska överensstämma med den struktur som beskrivs i avdelning I del 1 i denna bilaga. Den behöriga myndigheten ska från fall till fall bestämma om den uppläggnings sökanden föreslår kan godtas.

AVDELNING IV

KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER

I denna del fastställs särskilda krav för vissa läkemedel beroende på de aktiva substanser som ingår i dem.

1. IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

A. VACCINE ANTIGEN MASTER FILE

Begreppet Vaccine Antigen Master File (VAMF) införs för särskilda immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, genom undantag från bestämmelserna i avdelning II del 2 avsnitt C om aktiva substanser.

Med VAMF menas i denna bilaga en fristående del av ansökan om godkännande för försäljning av ett vaccin, som innehåller all relevant information om kvaliteten hos var och en av de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet. Den fristående delen kan vara gemensam för ett eller flera monovalenta och/eller kombinerade vaccin från en sökande eller en innehavare av godkännande för försäljning.

Myndigheten ska anta vetenskapliga riktlinjer för inlämning och utvärdering av VAMF. Förfarandet för inlämning och utvärdering av VAMF ska följa den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants (ej översatt till svenska).

B. DOKUMENTATION FÖR FLERA STAMMAR

Begreppet dokumentation för flera stammar införs för vissa immunologiska veterinärmedicinska läkemedel (mot mul- och klövsjuka, aviär influensa och blåtunga) genom undantag från bestämmelserna i avdelning II del 2 avsnitt C om aktiva substanser.

Med dokumentation för flera stammar avses en enda dokumentation som innehåller relevanta uppgifter för en unik och noggrann bedömning av olika tänkbara stammar och kombinationer av stammar som gör det möjligt att godkänna vacciner mot virus med varierande antigena egenskaper.

Myndigheten ska anta vetenskapliga riktlinjer för inlämning och utvärdering av dokumentation för flera stammar. Förfarandet för inlämning och utvärdering av dokumentation för flera stammar ska följa den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants (ej översatt till svenska).

2. HOMEOPATIKA AVSEDDA FÖR DJUR

Detta avsnitt innehåller särskilda bestämmelser om hur avdelning I delarna 2 och 3 ska tillämpas på homeopatika avsedda för djur enligt definitionen i artikel 1.8.

Del 2

Bestämmelserna i del 2 ska gälla för dokument som lämnats in i enlighet med artikel 18 vid sådan förenklad registrering av homeopatika för djur som avses i artikel 17.1 liksom för dokument för godkännande av andra homeopatika avsedda för djur enligt artikel 19.1, med följande anpassningar.

a) *Termval*

Den latinska benämningen på den homeopatiska stamprodukt som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning ska överensstämma med den latinska beteckningen i Europeiska farmakopén, eller om sådan saknas, med en officiell farmakopé i en medlemsstat. I förekommande fall ska traditionella namn som används i medlemsstaterna tillhandahållas.

b) *Kontroll av startmaterial*

De uppgifter och den dokumentation, dvs. allt använt material inklusive råmaterial och intermediet fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i färdiga homeopatika avsedda för djur, som åtföljer ansökan ska kompletteras med extra information om den homeopatiska stamprodukten.

De allmänna kvalitetskraven ska gälla såväl alla start- och råmaterial som mellanliggande tillverkningssteg fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i den färdiga homeopatiska produkten. Vid förekomst av toxiska komponenter ska detta om möjligt kontrolleras i den slutliga utspädningsprodukten. Om detta är omöjligt p.g.a. för hög utspädning ska den toxiska komponenten normalt kontrolleras på ett tidigare stadium. Varje steg i tillverkningsprocessen, från startmaterial till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i slutprodukten, ska beskrivas ingående.

Om spädningsmoment ingår ska dessa moment utföras enligt de homeopatiska tillverkningsmetoder som fastställs i den relevanta monografin i Europeiska farmakopén eller om sådan saknas, enligt en medlemsstats officiella farmakopé.

c) *Kontroll av det färdiga läkemedlet*

De allmänna kvalitetskraven ska gälla för färdiga homeopatika avsedda för djur. Alla undantag ska vara vederbörligen motiverade av sökanden.

Alla toxikologiskt relevanta beståndsdelar ska identifieras och haltbestämmas. Om det finns en rimlig motivering till att alla de toxikologiskt relevanta beståndsdelarna inte går att identifiera eller haltbestämma, t.ex. på grund av utspädningsgraden i det färdiga läkemedlet, ska kvaliteten styrkas genom en fullständig validering av tillverknings- och utspädningsförfarandet.

d) *Hållbarhetstester*

Slutproduktens hållbarhet ska styrkas. Hållbarhetsdata om homeopatiska stamprodukter gäller som regel även efter utspädning och potensering. Om det inte går att identifiera eller haltbestämma den aktiva substansen på grund av spädningsgraden kan hållbarhetsdata för läkemedelsformen beaktas.

Del 3

Bestämmelserna i del 3 ska gälla för den förenklade registreringen av homeopatika avsedda för djur som avses i artikel 17.1 i detta direktiv med följande specifikation, utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i förordning (EEG) nr 2377/90 om substanser som ingår i stambereidningar avsedda att administreras till livsmedelsproducerande djurarter.

Om vissa uppgifter saknas ska detta motiveras. Det krävs t.ex. en motivering när sökanden anser sig ha styrkt en godtagbar säkerhetsnivå trots att vissa studier saknas.”

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2009/10/EG

av den 13 februari 2009

om ändring av direktiv 2008/84/EG om särskilda renhetskriterier för andra livsmedelstillsatser än färgämnen och sötningsmedel

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT
DETTA DIREKTIV

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av rådets direktiv 89/107/EEG av den 21 december 1988 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om livsmedelstillsatser som är godkända för användning i livsmedel⁽¹⁾, särskilt artikel 3.3 a,

efter att ha hört vetenskapliga livsmedelskommittén och Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa), och

av följande skäl:

(1) I kommissionens direktiv 2008/84/EG av den 27 augusti 2008 om särskilda renhetskriterier för andra livsmedelstillsatser än färgämnen och sötningsmedel⁽²⁾ fastställs renhetskriterier för de tillsatser som anges i Europaparlamentets och rådets direktiv 95/2/EG av den 20 februari 1995 om andra livsmedelstillsatser än färgämnen och sötningsmedel⁽³⁾.

(2) Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (nedan kallad Efsa) konstaterade i sitt yttrande av den 20 oktober 2006⁽⁴⁾ att nisin som framställts genom en modifierad process där ett sockerbaserat substrat används, i fråga om hälsoskyddet är likvärdigt med nisin som framställts genom den ursprungliga processen med mjölkbaserat sub-

strat. Med stöd av detta yttrande bör de befintliga specifikationerna för E 234 nisin ändras och definitionen och renhetskriterierna anpassas.

(3) Formaldehyd används som konserveringsmedel vid framställningen av alginsyra och alginater, dvs. salter och estrar av alginsyra. Enligt uppgifter kan rester av formaldehyd förekomma i slutprodukten i mängder upp till 50 mg/kg geleringsmedel. På begäran av kommissionen bedömde Efsa säkerheten vid användning av formaldehyd som konserveringsmedel vid framställningen och beredningen av livsmedelstillsatser⁽⁵⁾. Efsa konstaterade i sitt yttrande av den 30 november 2006 att den uppskattade exponeringen för geleringsmedel som innehåller restmängder av formaldehyd på 50 mg/kg tillsats inte bör ge anledning till oro beträffande säkerheten. De gällande renhetskriterierna för E 400 alginsyra, E 401 natriumalginat, E 402 kaliumalginat, E 403 ammoniumalginat, E 404 kalciumalginat och E 405 1,2-propylenglykolalginat bör därför ändras så att den högsta halten av formaldehyd fastställs till 50 mg/kg.

(4) Formaldehyd används för närvarande inte vid bearbetningen av alger för framställning av E 407 karragenan och E 407a bearbetade eucheuma-alger. Det kan dock förekomma naturligt i havsalger och därigenom som orenhet i slutprodukten. Det bör därför fastställas en högsta halt för oavsiktlig förekomst av det ovannämnda ämnet i dessa livsmedelstillsatser.

(5) Guarkärnmjöl godkändes som livsmedelstillsats genom direktiv 95/2/EG. Det används framför allt som förtjocknings-, emulgerings- och stabiliseringsmedel. Kommissionen har mottagit en begäran om att partiellt depolymeriserat guarkärnmjöl som framställts av naturligt guar-gummi genom en av de tre processerna värmebehandling, syrahydrolys eller alkalisk oxidation ska få användas som livsmedelstillsats. Efsa har bedömt säkerheten vid användning av tillsatsen och angav i sitt yttrande av

⁽¹⁾ EGT L 40, 11.2.1989, s. 27.

⁽²⁾ EUT L 253, 20.9.2008, s. 1.

⁽³⁾ EGT L 61, 18.3.1995, s. 1.

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

⁽⁵⁾ "Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to use of formaldehyde as a preservative during the manufacture and preparation of food additives". Fråga nr EFSA-Q-2005-032. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620766610.htm

den 4 juli 2007 ⁽¹⁾ att man har kunnat konstatera att partiellt depolymeriserat guarkärnmjöl är mycket likt naturligt guarkärnmjöl i fråga om slutprodukternas sammansättning. Efsa konstaterade vidare att partiellt depolymeriserat guarkärnmjöl inte ger anledning till oro beträffande säkerheten vid användning som förtjocknings-, emulgerings- eller stabiliseringsmedel. I samma yttrande rekommenderade Efsa dock att specifikationerna för E 412 guarkärnmjöl bör anpassas för att ta hänsyn till den högre halten av salter och eventuell förekomst av oönskade biprodukter som tillverkningsprocessen kan resultera i. Med stöd av Efsas rekommendationer bör specifikationerna för guarkärnmjöl ändras.

- (6) Det bör antas specifikationer för E 504(i) magnesiumkarbonat som godkändes som livsmedelstillsats genom direktiv 95/2/EG.
- (7) Enligt uppgifter från European Lime Association kan branschen vid framställningen av kalkprodukter ur tillgängliga råvaror inte följa de gällande renhetskriterierna för E 526 kalciumhydroxid och E 529 kalciumoxid vad gäller halterna av magnesium- och alkalialter. Eftersom magnesiumsalter inte ger anledning till oro beträffande säkerheten och med hänsyn tagen till specifikationerna i Codex Alimentarius som utarbetats av Gemensamma FAO-WHO-expertgruppen för livsmedelstillsatser (nedan kallad JECFA) bör halterna av magnesium- och alkalialter för E 526 kalciumhydroxid och E 529 kalciumoxid anpassas till de lägsta halter som är möjliga att uppnå, vilka fortfarande inte överstiger de halter som fastställts av JECFA.
- (8) Därutöver bör hänsyn tas till specifikationerna i Codex Alimentarius som utarbetats av JECFA i fråga om blyhalten i E 526 kalciumhydroxid och E 529 kalciumoxid. På grund av den naturligt höga bakgrundshalten av bly i den råvara (kalciumkarbonat) som utvinns i några medlemsstater och som dessa tillsatser härrör från verkar det emellertid vara svårt att anpassa blyhalten i dessa livsmedelstillsatser till den övre gräns som JECFA har satt. Det nuvarande gränsvärdet för bly bör därför sänkas till den lägsta nivå som är möjlig att uppnå.
- (9) E 901 bivax godkändes som livsmedelstillsats genom direktiv 95/2/EG. I sitt yttrande av den 27 november 2007 ⁽²⁾ bekräftade Efsa att det är säkert att använda

denna livsmedelstillsats. Efsa pekade emellertid också på att förekomsten av bly borde begränsas till lägsta möjliga nivå. Med hänsyn tagen till de reviderade specifikationerna för bivax i Codex Alimentarius som utarbetats av JECFA bör de gällande renhetskriterierna för E 901 bivax ändras för att sänka den högsta tillåtna blyhalten.

- (10) Högraffinerade vaxer som utvunnits ur syntetiska kolväteråvaror (syntetiska vaxer) och petroleumbaserade råvaror har bedömts tillsammans av vetenskapliga livsmedelskommittén som den 22 september 1995 avgav ett yttrande om mineraloljor och syntetiska kolväten ⁽³⁾. Kommittén ansåg att man hade tillräckligt med uppgifter för att kunna bestämma ett ADI-värde (acceptabelt dagligt intag) för hela gruppen som omfattar båda vaxtyperna, dvs. vaxer som utvunnits både ur petroleumbaserade och syntetiska kolväteråvaror. När renhetskriterierna för E 905 mikrokristallint vax fastställdes utelämnades de syntetiskt framställda kolväteväxerna och togs inte med i specifikationerna. Kommissionen anser därför att det är nödvändigt att ändra renhetskriterierna för E 905 mikrokristallint vax så att dessa även omfattar vaxer som utvunnits ur syntetiska kolväteråvaror.
- (11) Enligt EU-lagstiftningen är E 230 (difenyl) och E 233 (tiabendazol) inte längre tillåtna som tillsatser i livsmedel. Ämnena ströks genom direktiv 2003/114/EG respektive direktiv 98/72/EG. Bilaga I till direktiv 2008/84/EG bör därför uppdateras i enlighet med detta och specifikationerna för E 230 och E 233 bör utgå.
- (12) Det är nödvändigt att beakta specifikationerna och analysmetoderna för tillsatser i Codex Alimentarius som utarbetats av JECFA. Framför allt bör de särskilda renhetskriterierna vid behov anpassas efter gränsvärdena för de enskilda berörda tungmetallerna.
- (13) Direktiv 2008/84/EG bör därför ändras i enlighet med detta.
- (14) De åtgärder som föreskrivs i detta direktiv är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för livsmedelskedjan och djurhälsa.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Bilaga I till direktiv 2008/84/EG ska ändras i enlighet med bilagan till det här direktivet.

⁽¹⁾ "Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to an application on the use of partially depolymerised guar gum as a food additive". Fråga nr EFSA-Q-2006-122.

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178638739757.htm

⁽²⁾ "Beeswax (E 901) as a glazing agent and as carrier for flavours. Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food (AFC)". Fråga nr EFSA-Q-2006-021.

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178672652158.htm

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

Artikel 2

1. Medlemsstaterna ska senast den 13 februari 2010 sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De ska till kommissionen genast överlämna texten till dessa bestämmelser.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser ska de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen ska göras ska varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna texten till de centrala bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

Artikel 3

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

Artikel 4

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 13 februari 2009.

På kommissionens vägnar

Androulla VASSILIOU

Ledamot av kommissionen

BILAGA

Bilaga I till direktiv 2008/84/EG ska ändras på följande sätt:

1. Texten om E 234 nisin ska ersättas med följande:

”E 234 NISIN**Definition**

Nisin består av flera närbesläktade polypeptider som produceras av vissa naturliga stammar av *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* under fermenteringen av ett mjölk- eller sockersubstrat

Einecs-nummer

215-807-5

Kemisk formel

$C_{143}H_{230}N_{42}O_{37}S_7$

Molekylvikt

3 354,12

Innehåll

Nisinkoncentrat ska innehålla minst 900 enheter per mg i en blandning av fettfria mjölkproteiner eller fettfri fermenterad torrsbstans och en minimihalt natriumklorid på 50 %

Beskrivning

Vitt pulver

Renhetsgrad

Viktförlust vid torkning

Högst 3 % efter torkning till konstant vikt vid 102–103 °C

Arsenik

Högst 1 mg/kg

Bly

Högst 1mg/kg

Kvicksilver

Högst 1 mg/kg”

2. Texten om E 400 alginsyra ska ersättas med följande:

”E 400 ALGINSYRA**Definition**

Linjär glycuronoglycan som i huvudsak består av β -(1,4)-bundna D-mannuronsyraenheter och α -(1,4)-bundna L-guluronsyraenheter i form av en pyranosring. Hydrofil kolloidal kolhydrat som extraheras med hjälp av utspädd alkali från naturliga arter av olika slag av bruna alger (*Phaeophyceae*)

Einecs-nummer

232-680-1

Kemisk formel

$(C_6H_8O_6)_n$

Molekylvikt

10 000-600 000 (typiskt medelvärde)

Innehåll

Alginsyra ger, beräknat på vattenfri substans, minst 20 % och högst 23 % koldioxid (CO₂), vilket motsvarar minst 91 % och högst 104,5 % alginsyra $(C_6H_8O_6)_n$ (beräknad på en ekvivalent vikt av 200)

Beskrivning

Alginsyra förekommer i trådar, korn, granulat och pulver; den är vit till gulaktigt brun och nästan luktfri

Identifiering

- | | |
|---------------------------------------|--|
| A. Löslighet | Olösligt i vatten och organiska lösningsmedel, löses sakta i lösningar av natriumkarbonat, natriumhydroxid och trinatriumfosfat |
| B. Utfällningstest med kalciumklorid | Tillsätt en 2,5-procentig lösning av kalciumklorid motsvarande en femtedel av volymen av en 0,5-procentig lösning av provet upplöst i en 1 M natriumhydroxidlösning. En voluminös, geléartad fällning bildas. Testet skiljer alginsyra från gummi arabicum, natriumkarboximetylcellulosa, karboxi-metylstärkelse, karragenan, gelatin, ghattigummi, karayagummi, frukt-kärn-mjöl, metylcellulosa och dragant |
| C. Utfällningstest med ammoniumsulfat | Tillsätt en mättad lösning av ammoniumsulfat motsvarande hälften av volymen av en 0,5-procentig lösning av provet i en 1 M natriumhydroxidlösning. Ingen utfällning får bildas. Testet skiljer alginsyra från agar, natriumkarboximetylcellulosa, karragenan, avestrad pektin, gelatin, fruktkärnmjöl, metylcellulosa och stärke |
| D. Färgreaktion | Lös upp 0,01 g av provet så fullständigt som möjligt genom att skaka om det med 0,15 ml av 0,1 N natriumhydroxid och tillsätt 1 ml av en sur järnsulfatlösning. Inom fem minuter utvecklas en körsbärsröd färg som slutligen övergår i purpur |

Renhetsgrad

- | | |
|--|---|
| pH i 3 % suspension | Mellan 2,0 och 3,5 |
| Vikt förlust vid torkning | Högst 15 % (efter torkning vid 105 °C i 4 timmar) |
| Sulfataska | Högst 8 % beräknat på vattenfri substans |
| Substans olöslig i natriumhydroxid (1 M lösning) | Högst 2 % beräknat på vattenfri substans |
| Formaldehyd | Högst 50 mg/kg |
| Arsenik | Högst 3 mg/kg |
| Bly | Högst 5 mg/kg |
| Kvicksilver | Högst 1 mg/kg |
| Kadmium | Högst 1 mg/kg |
| Totalt antal per platta | Högst 5 000 kolonier per g |
| Jäst och mögel | Högst 500 kolonier per g |
| <i>E. coli</i> | Inga i 5 g |
| <i>Salmonella</i> spp. | Inga i 10 g |

3. Texten om E 401 natriumalginat ska ersättas med följande:

"E 401 NATRIUMALGINAT**Definition**

- | | |
|-------------------|--|
| Kemisk beteckning | Natriumsalt av alginsyra |
| Kemisk formel | (C ₆ H ₇ NaO ₆) _n |
| Molekylvikt | 10 000-600 000 (typiskt medelvärde) |

Innehåll	Natriumalginat ger, beräknat på vattenfri substans, minst 18 % och högst 21 % koldioxid, vilket motsvarar minst 90,8 % och högst 106,0 % natriumalginat (beräknad på en ekvivalent vikt av 222)
Beskrivning	Nästan luktfritt, vitt till gulaktigt pulver som är fibrigt eller kornigt
Identifiering	
Positiva tester med avseende på natrium och alginsyra	
Renhetsgrad	
Viktförlust vid torkning	Högst 15 % (efter torkning vid 105 °C i 4 timmar)
Substans olöslig i vatten	Högst 2 % beräknat på vattenfri substans
Formaldehyd	Högst 50 mg/kg
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 5 mg/kg
Kvicksilver	Högst 1 mg/kg
Kadmium	Högst 1 mg/kg
Totalt antal per platta	Högst 5 000 kolonier per g
Jäst och mögel	Högst 500 kolonier per g
<i>E. coli</i>	Inga i 5 g
<i>Salmonella</i> spp.	Inga i 10 g

4. Texten om E 402 kaliumalginat ska ersättas med följande:

E 402 KALIUMALGINAT

Definition

Kemisk beteckning	Kaliumsalt av alginsyra
Kemisk formel	$(C_6H_7KO_6)_n$
Molekylvikt	10 000-600 000 (typiskt medelvärde)
Innehåll	Kaliumalginat ger, beräknat på vattenfri substans, minst 16,5 % och högst 19,5 % koldioxid, vilket motsvarar minst 89,2 % och högst 105,5 % kaliumalginat (beräknad på en ekvivalent vikt av 238)
Beskrivning	Nästan luktfritt, vitt till gulaktigt pulver som är fibrigt eller kornigt
Identifiering	
Positiva tester med avseende på kalium och alginsyra	

Renhetsgrad	
Viktförlust vid torkning	Högst 15 % (efter torkning vid 105 °C i 4 timmar)
Substans olöslig i vatten	Högst 2 % beräknat på vattenfri substans
Formaldehyd	Högst 50 mg/kg
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 5 mg/kg
Kvicksilver	Högst 1 mg/kg
Kadmium	Högst 1 mg/kg
Totalt antal per platta	Högst 5 000 kolonier per g
Jäst och mögel	Högst 500 kolonier per g
<i>E. coli</i>	Inga i 5 g
<i>Salmonella</i> spp.	Inga i 10 g

5. Texten om E 403 ammoniumalginat ska ersättas med följande:

"E 403 AMMONIUMALGINAT

Definition

Kemisk beteckning	Ammoniumsolt av alginsyra
Kemisk formel	$(C_6H_{11}NO_6)_n$
Molekylvikt	10 000-600 000 (typiskt medelvärde)
Innehåll	Ammoniumalginat ger, beräknat på vattenfri substans, minst 18 % och högst 21 % koldioxid, vilket motsvarar minst 88,7 % och högst 103,6 % ammoniumalginat (beräknad på en ekvivalent vikt av 217)
Beskrivning	Vitt till gulaktigt pulver som är fibrigt eller kornigt

Identifiering

Positiva tester med avseende på ammonium och alginsyra

Renhetsgrad

Viktförlust vid torkning	Högst 15 % (efter torkning vid 105 °C i 4 timmar)
Sulfataska	Högst 7 % on the dried basis
Substans olöslig i vatten	Högst 2 % beräknat på vattenfri substans
Formaldehyd	Högst 50 mg/kg

Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 5 mg/kg
Kvicksilver	Högst 1 mg/kg
Kadmium	Högst 1 mg/kg
Totalt antal per platta	Högst 5 000 kolonier per g
Jäst och mögel	Högst 500 kolonier per g
<i>E. coli</i>	Inga i 5 g
<i>Salmonella</i> spp.	Inga i 10 g"

6. Texten om E 404 kalciumalginat ska ersättas med följande:

"E 404 KALCIUMALGINAT

Synonymer	Kalciumsalt av alginat
Definition	
Kemisk beteckning	Kalciumsalt av alginsyra
Kemisk formel	$(C_6H_7Ca_{1/2}O_6)_n$
Molekylvikt	10 000-600 000 (typiskt medelvärde)
Innehåll	Kalciumalginat ger, beräknat på vattenfri substans, minst 18 % och högst 21 % koldioxid, vilket motsvarar minst 89,6 % och högst 104,5 % kalciumalginat (beräknad på en ekvivalent vikt av 219)
Beskrivning	Nästan luktfritt, vitt till gulaktigt pulver som är fibrigt eller kornigt
Identifiering	
Positiva tester med avseende på kalcium och alginsyra	
Renhetsgrad	
Viktförlust vid torkning	Högst 15,0 % (efter torkning vid 105 °C i 4 timmar)
Formaldehyd	Högst 50 mg/kg
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 5 mg/kg
Kvicksilver	Högst 1 mg/kg
Kadmium	Högst 1 mg/kg
Totalt antal per platta	Högst 5 000 kolonier per g

Jäst och mögel	Högst 500 kolonier per g
<i>E. coli</i>	Inga i 5 g
<i>Salmonella</i> spp.	Inga i 10 g"

7. Texten om E 405 1,2-propylenglykolalginat ska ersättas med följande:

"E 405 1,2-PROPYLENGLYKOLALGINAT

Synonymer	Hydroxypropylalginat 1,2-propandiolester av alginsyra Propan-1,2-diolalginat
Definition	
Kemisk beteckning	Propylenglykolester av alginsyra, varierar i sammansättning beroende på graden av förestring och procentandelen fria och neutraliserade karbonatgrupper i molekylerna
Kemisk formel	$(C_9H_{14}O_7)_n$ (förestrad)
Molekylvikt	10 000-600 000 (typiskt medelvärde)
Innehåll	Propylenglykolalginat ger, beräknat på vattenfri substans, minst 16 % och högst 21 % koldioxid
Beskrivning	Nästan luktfritt, vitt till gulaktigt brunt pulver som är fibrigt eller kornigt
Identifiering	
Positiva tester med avseende på 1,2-propylenglykol och alginsyra efter hydrolys	
Renhetsgrad	
Viktförlust vid torkning	Högst 20 % (efter torkning vid 105 °C i 4 timmar)
Totalt halt av 1,2-propylenglykol	Minst 15 % och högst 45 %
Halt av fri 1,2-propylenglykol	Högst 15 %
Substans olöslig i vatten	Högst 2 % beräknat på vattenfri substans
Formaldehyd	Högst 50 mg/kg
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 5 mg/kg
Kvicksilver	Högst 1 mg/kg
Kadmium	Högst 1 mg/kg
Totalt antal per platta	Högst 5 000 kolonier per g
Jäst och mögel	Högst 500 kolonier per g

<i>E. coli</i>	Inga i 5 g
<i>Salmonella</i> spp.	Inga i 10 g"

8. Texten om E 407 karragenan ska ersättas med följande:

"E 407 KARRAGENAN

Synonymer

Kommersiella produkter säljs under olika namn som:

Irish moss gelose

Eucheuman (från *Eucheuma* spp.)

Iridophycan (från *Iridaea* spp.)

Hypnean (från *Hypnea* spp.)

Furcellaran eller dansk agar (från *Furcellaria fastigiata*)

Karragenan (från *Chondrus* och *Gigartina* spp.)

Definition

Karragenan framställs genom extraktion i vattenlösning av naturliga alger ur familjerna *Gigartinaceae*, *Solieriaceae*, *Hypneaceae* och *Furcellariaceae* av klassen *Rhodophyceae* (rödalg). Inga organiska utfällningsmedel får användas utom metanol, etanol och isopropanol. Karragenan består huvudsakligen av kalium-, natrium-, magnesium- och kalciumsalter från polysackaridsulfatestrar, vilka vid hydrolys ger galaktos och 3,6-anhydrogalaktos. Karragenan får inte hydrolyseras eller på annat sätt brytas ned kemiskt. Formaldehyd får förekomma som en oavsiktlig förorening upp till högst 5 mg/kg

Einecs-nummer

232-524-2

Beskrivning

Gulaktigt till färglöst, grovt till fint pulver som är praktiskt taget luktfritt

Identifiering

Positiva tester med avseende på galaktos, anhydrogalaktos och sulfat

Renhetsgrad

Halt av metanol, etanol, isopropanol

Högst 0,1 %, var för sig eller i kombination

Viskositet för en 1,5 % lösning vid 75 °C

Minst 5 mPa.s

Viktförlust vid torkning

Högst 12 % (efter torkning vid 105 °C i 4 timmar)

Sulfat

Minst 15 % och högst 40 % beräknat på torrs substans (som SO₄)

Aska

Minst 15 % och högst 40 % beräknat på torrs substans vid 550 °C

Aska olöslig i syra	Högst 1 % beräknat på torrsubstans (olösligt i 10 % saltsyra)
Substans olöslig i syra	Högst 2 % beräknat på torrsubstans (olösligt i 1 volymprocent svavelsyra)
Låg molekylvikt karragenan (Molekylviktfraktion under 50 kDa (kilodalton))	Högst 5 %
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 5 mg/kg
Kvicksilver	Högst 1 mg/kg
Kadmium	Högst 2 mg/kg
Totalt antal per platta	Högst 5 000 kolonier per g
Jäst och mögel	Högst 300 kolonier per g
<i>E. coli</i>	Inga i 5 g
<i>Salmonella</i> spp.	Inga i 10 g

9. Texten om E 407a bearbetade eucheuma-alger ska ersättas med följande:

"E 407a BEARBETADE EUCHEUMA-ALGER

Synonymer	PES (förkortning för "processed eucheuma seaweed" (bearbetade eucheuma-alger))
Definition	Bearbetade eucheuma-alger erhålls genom behandling i basisk vattenlösning (KOH) av de naturliga algarterna <i>Eucheuma cottonii</i> och <i>Eucheuma spinosum</i> av klassen <i>Rhodophyceae</i> (rödalg), varigenom orenheter avlägsnas, och genom tvättning i sötvatten och torkning för att erhålla produkten. Den kan renas ytterligare genom tvättning med metanol, etanol eller isopropanol och torkning. Den består huvudsakligen av kaliumsalter från polysackaridsulfatestrar, vilka vid hydrolys ger galaktos och 3,6-anhydrogalaktos. Natrium-, kalcium- och magnesiumsalter från polysackaridsulfatestrar förekommer i mindre mängd. Upp till 15 % algcellulosa ingår också i produkten. Karragenan i bearbetade eucheuma-alger får inte hydrolyseras eller på annat sätt brytas ned kemiskt. Formaldehyd får förekomma som en oavsiktlig förorening upp till högst 5 mg/kg
Beskrivning	Brunt till gulaktigt, grovt till fint pulver som är praktiskt taget luktfritt
Identifiering	
A. Positiva tester med avseende på galaktos, anhydrogalaktos och sulfat	
B. Löslighet	Bildar grumlig viskös suspension i vatten. Olösligt i etanol
Renhetsgrad	
Halt av metanol, etanol, isopropanol	Högst 0,1 %, var för sig eller i kombination
Viskositet för en 1,5 % lösning vid 75 °C	Minst 5 mPa.s

Viktförlust vid torkning	Högst 12 % (efter torkning vid 105 °C i 4 timmar)
Sulfat	Minst 15 % och högst 40 % beräknat på torrsubstans (som SO ₄)
Aska	Minst 15 % och högst 40 % beräknat på torrsubstans vid 550 °C
Aska olöslig i syra	Högst 1 % beräknat på torrsubstans (olösligt i 10 % saltsyra)
Substans olöslig i syra	Minst 8 % och högst 15 % beräknat på torrsubstans (olösligt i 1 volymprocent svavelsyra)
Låg molekylvikt karragenan	Högst 5 %
(Molekylviktfraktion under 50 kDa (kilodalton))	
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 5 mg/kg
Kvicksilver	Högst 1 mg/kg
Kadmium	Högst 2 mg/kg
Totalt antal per platta	Högst 5 000 kolonier per g
Jäst och mögel	Högst 300 kolonier per g
<i>E. coli</i>	Inga i 5 g
<i>Salmonella</i> spp.	Inga i 10 g

10. Texten om E 412 guarkärnmjöl ska ersättas med följande:

E 412 GUARKÄRNMJÖL

Synonymer	Guargummi
Definition	Guarkärnmjöl är den malda frövitaren av frön från naturliga arter av guarträdet, <i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (L.) Taub. (fam. Leguminosae). Mjölet består huvudsakligen av hydrokolloidala polysackarider med hög molekylvikt, sammansatta av enheter av galaktopyranos och mannopyranos som är sammankopplade genom glykosidlänkar, som kemiskt kan beskrivas som galaktomannan. För justering av viskositeten får guarkärnmjölet vara partiellt hydrolyserat genom antingen värmebehandling, mild syrahydrolys eller alkalisk oxidation
Einexc-nummer	232-536-0
Molekylvikt	Mjölet består huvudsakligen av hydrokolloidala polysackarider med hög molekylvikt (50 000-8 000 000)
Innehåll	Minst 75 % galaktomannan
Beskrivning	Vitt till gulvitt nästan luktfritt pulver
Identifiering	
A. Positiva tester med avseende på galaktos och mannos	
B. Löslighet	Lösligt i kallt vatten

Renhetsgrad	
Vikt förlust vid torkning	Högst 15 % (efter torkning vid 105 °C i 5 timmar)
Aska	Högst 5,5 % bestämd vid 800 °C
Substans olöslig i syra	Högst 7 %
Protein (N × 6,25)	Högst 10 %
Stärkelse	Ej påvisbar med följande metod: Tillsätt några droppar jodlösning till en 1:10 lösning av provet (ingen blå färg uppkommer)
Organiska peroxider	Högst 0,7 mekv aktivt syre/kg prov
Furfural	Högst 1 mg/kg
Bly	Högst 2 mg/kg
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Kvicksilver	Högst 1 mg/kg
Kadmium	Högst 1 mg/kg

11. Efter E 503 (ii) ska följande text om E 504(i) läggas till:

”E 504(i) MAGNESIUMKARBONAT

Synonymer	Hydromagnesit
Definition	Basiskt hydratiserat magnesiumkarbonat eller monohydrat av magnesiumkarbonat eller en blandning av dessa
Kemisk beteckning	Magnesiumkarbonat
Kemisk formel	$MgCO_3 \cdot nH_2O$
Einecs-nummer	208-915-9
Innehåll	Minst 24 % och högst 26,4 % Mg
Beskrivning	Lätt, vit spröd massa eller voluminöst vitt pulver, luktfri
Identifiering	
A. Löslighet	Praktiskt tagit olösligt i både vatten och etanol
B. Positiva tester med avseende på magnesium och karbonat	
Renhetsgrad	
Substans olöslig i syra	Högst 0,05 %
Vattenlöslig substans	Högst 1 %
Kalcium	Högst 0,4 %

Arsenik	Högst 4 mg/kg
Bly	Högst 2 mg/kg
Kviksilver	Högst 1 mg/kg”

12. Texten om E 526 kalciumhydroxid ska ersättas med följande:

”E 526 KALCIUMHYDROXID

Synonymer	Släckt kalk
Definition	
Kemisk beteckning	Kalciumhydroxid
Einecs-nummer	215-137-3
Kemisk formel	Ca(OH) ₂
Molekylvikt	74,09
Innehåll	Minst 92 %
Beskrivning	Vitt pulver
Identifiering	
A. Positiva tester med avseende på alkali och kalcium	
B. Löslighet	Svagt lösligt i vatten, olösligt i etanol, lösligt i glycerol
Renhetsgrad	
Aska olöslig i syra	Högst 1,0 %
Magnesium- och alkalialter	Högst 2,7 %
Barium	Högst 300 mg/kg
Fluorid	Högst 50 mg/kg
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 6 mg/kg”

13. Texten om E 529 kalciumoxid ska ersättas med följande:

”E 529 KALCIUMOXID

Synonymer	Bränd kalk, osläckt kalk
Definition	
Kemisk beteckning	Kalciumoxid
Einecs-nummer	215-138-9

Kemisk formel	CaO
Molekylvikt	56,08
Innehåll	Minst 95 % beräknad på glödgd substans
Beskrivning	Hårda, vita eller gråvita hopklumpade korn, eller vitt till gråaktigt pulver, luktfri
Identifiering	
A. Positiva tester med avseende på alkali och kalcium	
B. Värme utvecklas när provet fuktas med vatten	
C. Löslighet	Svagt lösligt i vatten, olösligt i etanol, lösligt i glycerol
Renhetsgrad	
Glödningsförlust	Högst 10 % (ca 800 °C till konstant vikt)
Substans olöslig i syra	Högst 1 %
Barium	Högst 300 mg/kg
Magnesium- och alkalialter	Högst 3,6 %
Fluorid	Högst 50 mg/kg
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 7 mg/kg

14. Texten om E 901 bivax ska ersättas med följande:

"E 901 BIVAX

Synonymer	Vitt vax, gult vax
Definition	Gult bivax utvinns genom att man smälter väggarna på den vaxkaka som tillverkats av honungsbiet, <i>Apis mellifera</i> L., med varmt vatten och avlägsnar föroreningar Vitt bivax framställs genom blekning av gult bivax
Einex-nummer	232-383-7 (bivax)
Beskrivning	Gulvita (vit form) eller gula till gråbruna (gul form) bitar eller flagor med finkornig och icke-kristallin brottyta och med angenäm, honungsluk doft
Identifiering	
A. Smältpunktsintervall	Mellan 62 °C och 65 °C
B. Densitet	Ca 0,96
C. Löslighet	Olösligt i vatten Svårösligt i alkohol Mycket lösligt i kloroform och eter

Renhetsgrad	
Syratal	Minst 17 och högst 24
Förtvålningstal	87-104
Peroxidtal	Högst 5
Glycerol och andra polyoler	Högst 0,5 % (som glycerol)
Ceresin, paraffiner och vissa andra vaxer	Inga
Fetter, japanskt vax, harts och tvålar	Inga
Arsenik	Högst 3 mg/kg
Bly	Högst 2 mg/kg
Kvicksilver	Högst 1 mg/kg

15. Texten om E 905 mikrokristallint vax ska ersättas med följande:

"E 905 MIKROKRISTALLINT VAX

Synonymer	Petroleumvax, kolvätevax, Fischer-Tropsch-vax, syntetiskt vax, syntetiskt paraffin
Definition	Raffinerade blandningar av fasta, mättade kolväten som utvinns ur petroleum eller syntetiska råvaror
Beskrivning	Vitt till bärnstensfärgat, luktfritt vax
Identifiering	
A. Löslighet	Olösligt i vatten, mycket svagt lösligt i etanol
B. Brytningsindex	n_D^{100} 1,434-1,448 Alternativt: n_D^{120} 1,426-1,440
Renhetsgrad	
Molekylvikt	Genomsnitt lägst 500
Viskositet	Minst $1,1 \times 10^{-5} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ at 100 °C Alternativt: Minst $0,8 \times 10^{-5} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ vid 120 °C, om fast vid 100 °C
Glödgningsrest	Högst 0,1 viktprocent
Koltal vid 5 % destillationspunkt	Högst 5 % molekyler med koltal under 25
Färg	Klarar test
Svavel	Högst 0,4 viktprocent
Arsenik	Högst 3 mg/kg

Bly	Högst 3 mg/kg										
Polycykliska aromatiska föreningar	De polycykliska aromatiska kolväten som erhålls vid extraktion med dimetylsulfoxid ska hålla sig inom följande gränsvärden för absorption av ultraviolett strålning: <table><thead><tr><th>Nm</th><th>Maximal absorptionsförmåga per cm våglängd</th></tr></thead><tbody><tr><td>280-289</td><td>0,15</td></tr><tr><td>290-299</td><td>0,12</td></tr><tr><td>300-359</td><td>0,08</td></tr><tr><td>360-400</td><td>0,02</td></tr></tbody></table> <p>Alternativt om fast vid 100 °C:</p> <p>PAC-metod enligt 21CFR175.250 (<i>Code of Federal Regulations</i>)</p> <p>Absorption vid 290 nm i dekahydronaftalen vid 88 °C: inte över 0,01”</p>	Nm	Maximal absorptionsförmåga per cm våglängd	280-289	0,15	290-299	0,12	300-359	0,08	360-400	0,02
Nm	Maximal absorptionsförmåga per cm våglängd										
280-289	0,15										
290-299	0,12										
300-359	0,08										
360-400	0,02										

16. Texterna om E 230 och E 233 ska utgå.

II

(Rättsakter som antagits i enlighet med EG- och Euratomfördragen och vars offentliggörande inte är obligatoriskt)

BESLUT

KOMMISSIONEN

KOMMISSIONENS BESLUT

av den 13 februari 2009

om gemenskapens bidrag för 2009 till finansieringen av ett bekämpningsprogram mot skadegörare på växter och växtprodukter i de franska utomeuropeiska departementen

[delgivet med nr K(2009) 801]

(Endast den franska texten är giltig)

(2009/126/EG)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT
DETTA BESLUT

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska
gemenskapen,

med beaktande av rådets förordning (EG) nr 247/2006 av den
30 januari 2006 om särskilda åtgärder inom jordbruket till
förmån för unionens yttersta randområden⁽¹⁾, särskilt arti-
kel 17.3 första stycket första meningen, och

av följande skäl:

(1) Odlingsförhållandena i de franska utomeuropeiska depar-
tementen kräver särskilda åtgärder inom växtodlingen.
Sådana åtgärder omfattar även kostsamma växtskyddsåtgärder.

(2) I kommissionens beslut 2007/609/EG av den 10 septem-
ber 2007 om definition av vilka åtgärder som berättigar
till bidrag från gemenskapen till program för bekämp-
ning av skadegörare på växter och växtprodukter i de
franska utomeuropeiska departementen samt på Azo-
rerna och Madeira⁽²⁾ anges de åtgärder som kan komma
i fråga för gemenskapsfinansiering inom ramen för be-
kämpningsprogram mot skadegörare på växter och växt-
produkter i de franska utomeuropeiska departementen
samt på Azorerna och Madeira.

(3) De franska myndigheterna har till kommissionen lämnat
in ett program för 2009 med växtskyddsåtgärder i de
franska utomeuropeiska departementen. I programmet
anges de mål som ska uppnås, förväntade resultat och
de åtgärder som ska genomföras, inklusive deras varak-
tighet och kostnaden för dem, för att gemenskapen even-
tuellt ska bidra till finansieringen av dem. Programmets
åtgärder uppfyller kraven i beslut 2007/609/EG.

(4) Enligt artikel 3.2 a i rådets förordning (EG) nr
1290/2005 av den 21 juni 2005 om finansieringen av
den gemensamma jordbrukspolitikens⁽³⁾ ska växtskydds-
åtgärder finansieras genom Europeiska garantifonden för
jordbruket. Den finansiella kontrollen av dessa åtgärder
omfattas av artiklarna 9, 36 och 37 i den förordningen.

(5) De åtgärder som föreskrivs i detta beslut är förenliga med
yttrandet från ständiga kommittén för växtskydd.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Gemenskapens ekonomiska bidrag för 2009 till Frankrike för
det officiella bekämpningsprogrammet mot skadegörare på
växter och växtprodukter i de franska utomeuropeiska depar-
tementen, i enlighet med del A i bilagan, ska godkännas.

⁽¹⁾ EUT L 42, 14.2.2006, s. 1.

⁽²⁾ EUT L 242, 15.9.2007, s. 20.

⁽³⁾ EUT L 209, 11.8.2005, s. 1.

Bidraget kan uppgå till högst 60 % av de sammanlagda bidragsberättigande utgifterna i enlighet med del B i bilagan, dock högst 246 660 EUR (exklusive moms).

Artikel 2

1. Ett förskott på 100 000 EUR ska utbetalas inom 60 dagar från det att en begäran om utbetalning inkommit från Frankrike.

2. Saldot av det ekonomiska bidraget ska utbetalas under förutsättning att en slutrapport om programmet lämnas till kommissionen i elektronisk form senast den 15 mars 2010.

Rapporten ska innehålla följande:

- a) En kortfattad teknisk utvärdering av hela programmet, inklusive genomförandenivån i fråga om de fysiska och kvalitativa målen och de framsteg som gjorts, och en utvärdering av den omedelbara växtskyddseffekten och de ekonomiska effekterna.
- b) En redovisning av kostnaderna med de faktiska utgifterna fördelade efter delprogram och åtgärd.

3. Frankrike får justera den preliminära budgetfördelningen i del B i bilagan vad avser finansieringen mellan olika åtgärder inom samma delprogram upp till högst 15 % av gemenskapens bidrag till delprogrammet, förutsatt att det totala beloppet av de bidragsberättigande kostnader som fastställts för programmet inte överskrider och att programmets huvudsyften inte äventyras.

Frankrike ska underrätta kommissionen om alla justeringar som görs.

Artikel 3

Detta beslut ska tillämpas från och med den 1 januari 2009.

Artikel 4

Detta beslut riktar sig till Republiken Frankrike.

Utfärdat i Bryssel den 13 februari 2009.

På kommissionens vägnar

Androulla VASSILIOU

Ledamot av kommissionen

BILAGA

PROGRAM OCH PRELIMINÄR BUDGETFÖRDELNING FÖR 2009

Del A

PROGRAM

Programmet ska bestå av fyra delprogram.

1. Delprogram för departementen:

- a) Åtgärd 1.1: Utveckling av metoder för att spåra skadegörare som bygger på kvantitativ polymeraskedjereaktion (PCR).
- b) Åtgärd 1.2: Stöd till överföring av växtmaterial av *Citrus*.

2. Delprogram för departementet Martinique:

- a) Åtgärd 2.1: Växtskyddsundersökningar och utarbetande av verktyg för integrerad hantering av växtskyddsfrågor.

3. Delprogram för departementet Guyana:

- a) Åtgärd 3.1: Förvaltning av ett fytosanitärt varningssystem för risproduktionen inom jordbruket.

4. Delprogram för departementet Guadeloupe:

- a) Åtgärd 4.1: Förvaltning av ett nätverk för kartläggning av fruktflugor.
- b) Åtgärd 4.2: Hantering av risken för att skadegörare förs in med turister.

Del B

PRELIMINÄR BUDGETFÖRDELNING

(i euro, med förväntade resultat)

Delprogram	Typ av resultat (S: tjänster, R: forskning eller studier)	Bidragsberät- tigande ut- gifter	Nationellt bidrag	Gemenska- pens bidrag
Delprogram för departementen				
Åtgärd 1.1	Kvantitativ PCR-metod (R)	120 000	48 000	72 000
Åtgärd 1.2	Forskning om växtmaterial av <i>Citrus</i> (R)	50 000	20 000	30 000
Delsumma		170 000	68 000	102 000
Martinique				
Åtgärd 2.1	Växtskyddsundersökningar och nya metoder för bekämpning av skadegörare (S)	95 600	38 240	57 360
Delsumma		95 600	38 240	57 360
Guyana				
Åtgärd 3.1	Förvaltning av ett fytosanitärt varningssystem inom jordbru- ket (S)	112 000	44 800	67 200
Delsumma		112 000	44 800	67 200
Guadeloupe				
Åtgärd 4.1	Förvaltning av ett nätverk för kartläggning av fruktflugor (S)	18 500	7 400	11 100
Åtgärd 4.2	Information till allmänheten om riskerna för att skadegörare förs in (S)	15 000	6 000	9 000
Delsumma		33 500	13 400	20 100
Summa		411 100	164 440	246 660

NOT TILL LÄSAREN

EU-institutionerna har beslutat att deras texter inte längre ska innehålla en hänvisning till den senaste ändringen av den ifrågavarande rättsakten.

Såvida inte annat anges, avser därför hänvisningarna i de texter som här offentliggörs rättsakter i deras gällande lydelse.