

Europeiska gemenskapernas
officiella tidning

ISSN 1024-3054

L 311

fyrtiofjärde årgången

28 november 2001

Svensk utgåva

Lagstiftning

Innehållsförteckning

I Rättsakter vilkas publicering är obligatorisk

- ★ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel 1
- ★ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel 67

Pris: 24,50 EUR

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.

I

(Rättsakter vilkas publicering är obligatorisk)

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/82/EG

av den 6 november 2001

om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

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

med beaktande av kommissionens förslag,

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ⁽¹⁾,i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget ⁽²⁾, och

av följande skäl:

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

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

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

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

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

(6) Av hänsyn till folkhälsan och de veterinärmedicinska läkemedlens fria rörlighet är det nödvändigt för de ansvariga myndigheterna att i fråga om godkända veterinärmedicinska läkemedel ha tillgång till all relevant information i form av godkända sammanfattningar av läkemedlens viktigare kännetecken.

(7) Med undantag av sådana läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarande för gemenskapstillstånd som införts genom rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ⁽⁷⁾ bör ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel utfärdat av behörig myndighet i en medlemsstat erkännas av de ansvariga myndigheterna i övriga medlemsstater, såvida det inte finns starka skäl att anta att det veterinärmedicinska läkemedlet, om det godkänns, kan medföra risker för människors eller djurs hälsa eller för miljön. I händelse av tvist mellan medlemsstaterna om ett läkemedels kvalitet, säkerhet eller verkan bör en vetenskaplig utvärdering av frågan göras

⁽¹⁾ EGT C 75, 15.3.2000, s. 11.

⁽²⁾ Europaparlamentets yttrande av den 3 juli 2000 (ännu ej offentliggjort i EGT) och rådets beslut av den 27 september 2001.

⁽³⁾ EGT L 317, 6.11.1981, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2000/37/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 25).

⁽⁴⁾ EGT L 317, 6.11.1981, s. 16. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/104/EG (EGT L 3, 6.1.2000, s. 18).

⁽⁵⁾ EGT L 373, 31.12.1990, s. 26.

⁽⁶⁾ EGT L 297, 13.10.1992, s. 12.

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

- på gemenskapsnivå, och denna utvärdering bör leda till ett enhetligt beslut inom det omdiskuterade området som skall vara bindande för berörda medlemsstater. Sådana beslut bör antas genom ett påskyndat förfarande som säkerställer ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna.
- (8) I detta syfte bör inrättas en kommitté för veterinärmedicinska läkemedel som bör höra under den europeiska läkemedelsmyndigheten vilken inrättades genom ovan nämnda förordning (EEG) nr 2309/93.
- (9) Detta direktiv utgör ett viktigt steg på vägen mot målet att uppnå en fri rörlighet för veterinärmedicinska läkemedel. För att förverkliga detta kommer det att behövas nya åtgärder för att avlägsna de återstående hindren mot en fri rörlighet, med ledning särskilt av de erfarenheter som samlats inom den nämnda kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.
- (10) Fodermedel som innehåller läkemedel faller inte inom tillämpningsområdet för detta direktiv. Det är dock nödvändigt, såväl av folkhälsoskäl som av ekonomiska orsaker, att förbjuda användning av icke godkända läkemedel för framställning av foderläkemedel.
- (11) Begrepp sådana som skadlighet och terapeutisk effekt kan endast bedömas i förhållande till varandra och har endast en relativ innebörd, beroende på den vetenskapliga kunskapens utveckling och läkemedlets avsedda användning. De uppgifter och den dokumentation som skall åtfölja ansökan om att få släppa ut ett veterinärmedicinskt läkemedel på marknaden måste visa att fördelarna med effekten uppväger de potentiella riskerna. Om inte detta visas måste ansökan avslås.
- (12) Godkännande för försäljning bör vägras om läkemedlet saknar terapeutisk effekt eller om effekten är otillräckligt dokumenterad. Med terapeutisk effekt skall avses den effekt som utlovas av tillverkarna.
- (13) Godkännande för försäljning bör vägras om den angivna karenstiden är otillräcklig för att eliminera de hälsorisker som härrör från restmängder.
- (14) Innan godkännande för försäljning för ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel kan utfärdas måste tillverkaren styrka sin förmåga att uppnå likformighet mellan tillverkningsstaterna.
- (15) De ansvariga myndigheterna bör även bemyndigas att förbjuda användning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel när det behandlade djurets immunologiska reaktion inverkar på genomförandet av ett nationellt program för diagnos, utrotande eller kontroll av djursjukdom.
- (16) I första hand är det önskvärt att förse användare av homeopatika med tydliga uppgifter om deras homeopatiska karaktär och med tillräckliga garantier för deras kvalitet och säkerhet.
- (17) Bestämmelserna i fråga om tillverkningen, kontrollen och inspektionen av homeopatika avsedda för djur måste harmoniseras för att tillåta fri rörlighet inom hela gemenskapen för säkra medel av god kvalitet.
- (18) Med hänsyn till de speciella egenskaperna hos homeopatika, såsom deras mycket låga innehåll av verksamma beståndsdelar och svårigheten att tillämpa konventionella statistiska metoder på dem i samband med kliniska prövningar, är det lämpligt att erbjuda ett särskilt, förenklat registreringsystem för de traditionella homeopatika som släpps ut på marknaden utan terapeutiska indikationer i en beredningsform och med en dosering som inte innebär någon risk för djuret.
- (19) Sedvanliga bestämmelser om tillstånd att försälja läkemedel bör tillämpas på homeopatika avsedda för djur, som säljs med terapeutiska indikationer eller i en form som kan innebära risker vilka måste vägas mot deras förväntade terapeutiska effekt. Medlemsstaterna bör ha möjlighet att tillämpa särskilda regler för att utvärdera de undersökningar och prövningar som är avsedda att styrka säkerheten hos och effektiviteten av dessa medel vid användning på sällskapsdjur och exotiska djurarter, under förutsättning att de låter kommissionen ta del av dem.
- (20) För att förbättra skyddet av människors och djurs hälsa och undvika onödigt dubbelarbete vid granskningen av ansökningar om godkännande för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel bör medlemsstaterna systematiskt utarbeta prövningsrapporter för varje veterinärmedicinskt läkemedel som de godkänner och på begäran utbyta rapporter. Vidare bör en medlemsstat kunna avbryta granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som samtidigt är föremål för pågående bedömning i en annan medlemsstat i syfte att senare erkänna det beslut som fattas av denna medlemsstat.
- (21) För att underlätta rörligheten över gränserna för veterinärmedicinska läkemedel och undvika att de kontroller som har utförts i en medlemsstat upprepas i en annan

- medlemsstat, bör veterinärmedicinska läkemedel vara underkastade minimikrav i fråga om tillverkning och import från tredje land och tillstånd i samband därmed.
- (22) Kvaliteten hos de veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats inom gemenskapen bör garanteras genom att kräva att principerna om god tillverkningssed respekteras i fråga om läkemedel oavsett deras slutliga destination.
- (23) Åtgärder bör också vidtas för att säkerställa att distributörer av veterinärmedicinska läkemedel innehar tillstånd av medlemsstaterna och för ordentliga register.
- (24) Normer och provningsplaner om hur veterinärmedicinska läkemedel skall undersökas och provas är ett effektivt led i kontrollen av dessa produkter och därmed i skyddet av folkhälsan och kan underlätta rörligheten för dessa produkter genom att det fastställs enhetliga regler för hur undersökningarna och provningarna skall utföras och hur ansökningshandlingarna skall sammanställas. Det ger de ansvariga myndigheterna möjlighet att fatta sina beslut med ledning av enhetliga undersökningar och utifrån enhetliga kriterier, vilket bidrar till att undvika skillnader i bedömningen.
- (25) Det finns anledning att mera exakt specificera de fall i vilka resultaten av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller kliniska provningar inte behöver redovisas för att få godkännande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som i allt väsentligt motsvarar en originalprodukt och samtidigt säkerställa att innovativa företag inte missgynnas. Det finns å andra sidan allmänpolitiska skäl för att inte upprepa undersökningar på djur utan övergripande skäl.
- (26) Efter det att den inre marknaden inrättats skall undantag från den särskilda kvalitetskontrollen av veterinärmedicinska läkemedel som importeras från tredje länder endast kunna göras, om gemenskapen har vidtagit lämpliga åtgärder för att säkerställa att de nödvändiga kontrollerna utförs i det exporterande landet.
- (27) För att säkerställa den fortsatta säkerheten hos veterinärmedicinska läkemedel efter att de släppts ut på marknaden är det nödvändigt att tillse att systemen för säkerhetsövervakning inom gemenskapen kontinuerligt anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.
- (28) Med tanke på skyddet av folkhälsan bör relevanta uppgifter som rör biverkningar hos människor och som är förbundna med användningen av veterinärmedicinska läkemedel samlas in och utvärderas.
- (29) Systemen för säkerhetsövervakning bör utformas med hänsyn till tillgängliga uppgifter om bristande effektivitet.
- (30) Insamling av uppgifter som rör biverkningar på grund av icke avsedd användning ("off-label"-användning), bedömning av karenperioden och potentiella miljöproblem kan bidra till förbättrade regelbundna kontroller av rätt användning av veterinärmedicinska läkemedel.
- (31) Det är nödvändigt att beakta de förändringar som är resultatet av internationell harmonisering av definitioner, terminologi och teknisk utveckling inom säkerhetsövervakningens område.
- (32) Avsikten med den ökade användningen av elektroniska kommunikationsmedel för information om biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel som säljs inom gemenskapen är att göra det möjligt att samla rapporteringen om biverkningar till ett enda ställe i gemenskapen och samtidigt säkerställa att dessa uppgifter meddelas de ansvariga myndigheterna i alla medlemsstater.
- (33) Det ligger i gemenskapens intresse att säkerställa att systemen för säkerhetsövervakning av veterinärmedicinska läkemedel som centralt godkänns för försäljning och veterinärmedicinska läkemedel som godkänns för försäljning genom andra förfaranden överensstämmer med varandra.
- (34) Innehavare av godkännanden för försäljning bör dessutom vara aktivt ansvariga för fortlöpande säkerhetsövervakning av de veterinärmedicinska läkemedel som de släpper ut på marknaden.
- (35) De åtgärder som krävs för att genomföra detta direktiv bör antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter ⁽¹⁾.
- (36) För att förbättra skyddet av människors hälsa är det nödvändigt att fastställa att livsmedel inte får härröra från djur som har använts vid kliniska provningar av veterinärmedicinska läkemedel, såvida inte ett gränsvärde har fastställts för restmängder av det aktuella läkemedlet enligt bestämmelserna i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 av den 26 juni 1990 om inrättandet av ett gemenskapsförfarande för att fastställa maximalt tillåtna restmängder av veterinärmedicinska läkemedel i livsmedel med animaliskt ursprung ⁽²⁾.
- (37) Kommissionen bör bemyndigas att besluta om de ändringar som krävs i bilaga 1 för anpassning till de vetenskapliga och tekniska framstegen.

⁽¹⁾ EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

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

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

— kemiskt, t.ex.

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

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

AVDELNING I

DEFINITIONER

Artikel 1

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

1. Farmaceutisk specialitet:

varje färdigberett läkemedel som försäljs under ett särskilt namn och i en särskild förpackning.

2. Veterinärmedicinskt läkemedel:

varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls för att behandla eller förebygga sjukdom hos djur.

Varje substans eller kombination av substanser som är avsedd att tillföras djur i syfte att ställa diagnos eller att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner hos djuret anses också vara ett veterinärmedicinskt läkemedel.

3. Färdigberett veterinärmedicinskt läkemedel:

varje veterinärmedicinskt läkemedel som färdigställts i förväg, som inte svarar mot definitionen på farmaceutiska specialiteter och som saluförs i sådan form att det kan användas utan vidare bearbetning.

4. Substans:

varje ämne oavsett ursprung, såsom

— humant, t.ex.

blod och blodprodukter från människa,

— animaliskt, t.ex.

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

— vegetabiliskt, t.ex.

mikroorganismer, växter, växtdelar, växtsekret, extrakter,

5. Förblandning för foderläkemedel:

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

6. Foderläkemedel:

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

7. Immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel:

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

8. Homeopatikum avsett för djur:

varje veterinärmedicinskt medel som framställts av s. k. stamberedningar (produkter, substanser eller kompositioner) samt enligt en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna.

Ett homeopatikum avsett för djur kan även innehålla ett antal farmaceutiska beståndsdelar.

9. Läkemedelsfri tid:

den period som under normala användningsbetingelser måste förflyta från det att det veterinärmedicinska läkemedlet senast ges till djur till dess att livsmedel framställs från sådana djur, i syfte att säkerställa att dessa livsmedel inte innehåller några restmängder utöver de enligt förordning (EEG) nr 2377/90 fastställda maximigränserna.

10. Biverkning:

skadlig och oavsedd reaktion, som inträffar vid doser som normalt används på djur vid profylax, diagnos, behandling av sjukdomar eller för att påverka fysiologiska funktioner.

11. Biverkningar hos människor:

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

12. *Allvarlig biverkning:*

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

13. *Oförutsedd biverkning:*

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

14. *Periodiska säkerhetsrapporter:*

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

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

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

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

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

17. *Distribution av veterinärmedicinska läkemedel:*

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

- leverans från en tillverkare av veterinärmedicinska läkemedel som själv framställt dem,
- detaljhandelsleverans av veterinärmedicinska läkemedel av personer som har tillstånd därtill i enlighet med artikel 66.

18. *Myndighet:*

Europeiska läkemedelsmyndigheten som inrättats genom förordning (EEG) nr 2309/93.

19. *Risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön:*

alla risker som hänför sig till det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

AVDELNING II

TILLÄMPNINGSOMRÅDE

Artikel 2

Bestämmelserna i detta direktiv skall tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som saluförs i form av bl.a. läkemedel, färdigberedda veterinärmedicinska läkemedel eller förblandningar för foderläkemedel.

Artikel 3

Bestämmelserna i detta direktiv skall inte tillämpas på

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

Foderläkemedel får dock endast framställas med hjälp av förblandningar som har godkänts i enlighet med detta direktiv.

2. Inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats av patogener och antigener som erhållits från ett djur eller från djur tillhörande en besättning och som används för behandling av detta djur eller djuren i ifrågavarande besättning på samma ort.
3. Varje läkemedel som beretts på apotek enligt ett recept som utfärdats för ett enskilt djur (dvs. receptpliktiga läkemedel).
4. Varje läkemedel som beretts på apotek enligt en farmakopéföreskrift och är avsett att säljas direkt till slutanvändaren (dvs. icke receptpliktiga läkemedel).
5. Veterinärmedicinska läkemedel baserade på radioaktiva isotoper.
6. Sådana tillsatser som täcks av rådets direktiv 70/524/EEG av den 23 november 1970 om fodertillsatser ⁽²⁾ när dessa blandas med djurfoder och tillsatser till djurfoder i enlighet med samma direktiv.

Emellertid får medlemsstaterna när de tillämpar artikel 10.1 c och 10.2 beakta de läkemedel som avses i punkterna 3 och 4 i första stycket.

Artikel 4

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

⁽¹⁾ EGT L 92, 7.4.1990, s. 42.

⁽²⁾ EGT L 270, 14.12.1970, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens förordning (EG) nr 45/1999 (EGT L 6, 12.1.1999, s. 3.)

2. Medlemsstaterna får inom sitt territorium medge undantag från bestämmelserna i artiklarna 5, 7 och 8 vad gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda enbart för akvariefiskar, burfåglar, brevduvor, terrariedjur och smågnagare, förutsatt att dessa preparat inte innehåller substanser vilkas användning kräver veterinärkontroll och att alla nödvändiga åtgärder har vidtagits för att förebygga obehörig användning av preparaten för andra djurarter.

AVDELNING III

SALUFÖRING

KAPITEL 1

Tillstånd för saluföring

Artikel 5

Ett veterinärmedicinskt läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den ansvariga myndigheten i medlemsstaten meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv eller om godkännande har meddelats enligt förordning (EEG) nr 2309/93.

Artikel 6

För att ett veterinärmedicinskt läkemedel som är avsett att administreras till livsmedelsproducerande djur, skall få godkännande, skall de aktiva substanserna som det innehåller nämnas i bilaga 1, 2 eller 3 till förordning (EEG) nr 2377/90.

Artikel 7

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

Artikel 8

I händelse av en svår sjukdomsepidemi får medlemsstaterna tillfälligt tillåta användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel utan godkännande för försäljning, när ett lämpligt medel saknas och efter att ha informerat kommissionen om de närmare villkoren för deras användning.

Artikel 9

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

Artikel 10

1. När det inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för ett sjukdomstillstånd får medlemsstaterna i exceptionella fall – för att undvika att de berörda djuren vållas otillbörligt lidande – till ett djur eller till ett litet antal djur i en bestämd besättning genom veterinär eller under hans/hennes personliga ansvar tillåta administrering

- a) av ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten med stöd av detta direktiv eller med stöd av förordning (EEG) nr 2309/93 för att användas för en annan djurart eller för ett annat tillstånd hos samma djurart, eller
- b) av ett läkemedel som i den berörda medlemsstaten omfattas av tillstånd att användas på människor med stöd av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽¹⁾ eller med stöd av förordning (EEG) nr 2309/93, när det inte finns något medel av det slag som avses under punkt a, eller
- c) av ett veterinärmedicinskt läkemedel som beretts för tillfället av en person som är behörig att göra detta enligt den nationella lagstiftningen i enlighet med de villkor som gäller för ett veterinärrecept, när det inte finns något medel av det slag som avses under punkt b och inom ramen för gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten.

Frasen "ett djur eller ett litet antal djur i en bestämd besättning" i första stycket innefattar även sällskapsdjur och bör ges en mera flexibel innebörd för små eller exotiska djurarter som inte används för livsmedelsproduktion.

2. Bestämmelserna i punkt 1 skall tillämpas under förutsättning att läkemedlet, när det ges till livsmedelsproducerande djur, endast innehåller substanser som förekommer i ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt för sådana djur inom den berörda medlemsstaten och att i fråga om livsmedelsproducerande djur den ansvarige veterinären anger en lämplig läkemedelsfri tid.

Med undantag för de fall då en läkemedelsfri tid angivits för den berörda djurarten skall tillämpas minst följande läkemedelsfria tider:

7 dagar:	ägg.
7 dagar:	mjölk.
28 dagar:	kött från fjäderfä och däggdjur innefattande fett och avfall.
500 temperaturberoende dagar:	kött från fisk.

⁽¹⁾ Se s. 67 i detta nr av EGT.

Den karenperiod som avses i andra stycket skall dock inte tillämpas på homeopatika avsedda för djur vilkas halt av aktiva beståndsdelar är lika med eller lägre än 1 ppm.

Artikel 11

När en veterinär tillämpar artikel 10, skall denne föra ordentliga journalanteckningar som innefattar datum när djuret undersöktes, uppgifter om ägaren, antalet djur som behandlats, diagnoserna, vilka läkemedel som skrivits ut, vilka doseringar som tillämpats, behandlingstidens längd och vilka karenstider som rekommenderats. Veterinären skall hålla dessa journalanteckningar tillgängliga för inspektion av de ansvariga myndigheterna under en tid av minst tre år. Detta krav kan av medlemsstaterna utvidgas till djur vilka inte är livsmedelsproducerande djur.

Artikel 12

1. För att erhålla ett godkännande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som inte berörs av förfarandet enligt förordning (EEG) nr 2309/93 skall en ansökan ges till den ansvariga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

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

3. Ansökan skall åtföljas av följande uppgifter och dokumentation i enlighet med bilaga 1:

- a) Namn eller firma och stadigvarande adress eller registrerat affärsställe för sökanden och, i förekommande fall, motsvarande uppgifter för tillverkaren eller tillverkarna jämte produktionsställena.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn (handelsnamn, generisk benämning med eller utan varumärke eller tillverkarens namn eller vetenskaplig benämning eller formel med eller utan varumärke eller tillverkarens namn).
- c) Uppgifter om art och mängd av samtliga beståndsdelar som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet i enlighet med gängse nomenklatur med utslutande av kemiska brutformler och med angivande av de internationella generiska benämningar som rekommenderats av Världshälsoorganisationen i de fall det finns en sådan benämning.
- d) Beskrivning av tillverkningsmetoden.
- e) Indikationer, kontraindikationer och biverkningar.
- f) Dosering för de olika djurarter för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett, dess läkemedelsform, administreringsätt och administreringsväg samt förväntad hållbarhetstid.
- g) Om tillämpligt, förklaringar av de försiktighetsmått och säkerhetsåtgärder som bör iakttas vid produktens lagring, när den administreras till djur och vid bortskaffandet av

avfall tillsammans med en anvisning om eventuella risker som produkten kan innebära för omgivningen och människors, djurs eller växters hälsa.

- h) Anvisning om den läkemedelsfria tiden. När så krävs skall sökanden föreslå och motivera en toleransnivå för restmängder som kan godtas i livsmedel utan risk för konsumtionen, tillsammans med rutinmetoder för analys som skulle kunna användas av de ansvariga myndigheterna för att spåra restmängder.
 - i) Beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren (kvalitativ och kvantitativ analys av beståndsdelarna och slutprodukten, specifika undersökningar som avser t.ex. sterilitet, närvaro av pyrogener och tungmetaller, stabilitet samt biologiska och toxikologiska undersökningar och undersökningar av mellanprodukter).
 - j) Resultat av
 - fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska undersökningar,
 - toxikologiska och farmakologiska undersökningar,
 - kliniska prövningar.
 - k) Sammanfattning i enlighet med artikel 14 av produktens viktigare egenskaper, ett eller flera prover eller modeller av den färdiga förpackning i vilket det veterinärmedicinska läkemedlet skall försälas tillsammans med packsedeln.
 - l) Dokument som visar att tillverkaren har behörighet i sitt eget land att tillverka veterinärmedicinska läkemedel.
 - m) Kopior av eventuella godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i tredje land för det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning enligt detta direktiv. Kopior av den sammanfattning av produktens viktigaste egenskaper som den sökande föreslagit enligt artikel 14 eller som den ansvariga myndigheten i medlemsstaten godkänt enligt artikel 25 och kopior av den föreslagna bipacksedeln samt uppgifter om eventuella beslut att vägra tillstånd, som fattats inom gemenskapen eller i tredje land, samt skälen till sådana beslut.
- Denna information skall uppdateras regelbundet.
- n) I fråga om veterinärmedicinska läkemedel som innehåller nya aktiva substanser som inte nämns i bilaga 1, 2 eller 3 i förordning (EEG) nr 2377/90, en kopia av de handlingar som lämnats in till kommissionen i enlighet med bilaga 5 till förordningen.

Artikel 13

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 12.3 j, och utan inskränkning av den lagstiftning som rör skyddet av industriell och kommersiell egendom, gäller följande:

a) sökanden skall inte åläggas att redovisa resultaten av toxikologiska och farmakologiska undersökningar och kliniska prövningar om han kan visa något av följande:

i) Antingen att det veterinärmedicinska läkemedlet i allt väsentligt liknar ett läkemedel för vilket utfärdats godkännande för försäljning i den medlemsstat som berörs av ansökan och att den som innehar godkännandet för originalprodukten har medgivit att de toxikologiska, farmakologiska och/eller kliniska referenser som ingår i ansökningshandlingarna för originalprodukten får användas som stöd för ifrågavarande ansökan.

ii) Genom utförliga hänvisningar till vetenskaplig litteratur visar att beståndsdelerna eller beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet har en väl etablerad medicinsk användning med erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsnivå.

iii) Att det veterinärmedicinska läkemedlet i allt väsentligt motsvarar ett läkemedel som varit godkänt för försäljning inom gemenskapen i enlighet med gällande EG-bestämmelser under minst sex år och saluförs i den medlemsstat i vilken ansökan görs. Denna period skall utsträckas till 10 år i fråga om högteknologiska läkemedel [som har godkänts med stöd av det förfarande som inrättats genom artikel 2.5 i rådets direktiv 87/22/EEG ⁽¹⁾]. Vidare får en medlemsstat också utsträcka denna period till 10 år genom ett enda beslut som täcker alla de läkemedel som saluförs inom dess territorium när den anser detta nödvändigt av hänsyn till folkhälsan. Det står medlemsstaterna fritt att inte tillämpa sexårsperioden efter det datum då patentskyddet för ifrågavarande läkemedel löpt ut.

b) i fråga om nya veterinärmedicinska läkemedel som innehåller kända beståndsdelar i en kombination som hittills inte använts för terapeutiskt bruk skall resultaten av toxikologiska och farmakologiska undersökningar jämte kliniska prövningar rörande denna kombination ges in, men det skall inte anses nödvändigt att lämna dokumentation för varje enskild beståndsdel.

2. Bilaga 1 skall tillämpas på motsvarande sätt i de fall hänvisning görs till publicerade data i enlighet med punkt 1 a ii.

Artikel 14

Sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper skall innehålla följande uppgifter:

1. Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.

⁽¹⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 38. Direktivet upphävt genom direktiv 93/41/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 40).

2. Uppgifter om art och mängd av de aktiva beståndsdelar och hjälpämnen som det är nödvändigt att känna till för att tillföra läkemedlet korrekt. De internationella generiska benämningar som rekommenderas av Världshälsoorganisationen skall användas i de fall sådana benämningar finns eller, om sådana benämningar saknas, gängse generiska benämning eller en kemisk beskrivning.

3. Läkemedelsform.

4. Farmakologiska egenskaper och, i den mån denna information är av värde för behandlingen, farmakokinetiska uppgifter.

5. Kliniska uppgifter om

5.1 vilka djurarter läkemedlet är avsett för,

5.2 indikationer för användningen med angivande av vilka djurarter läkemedlet är avsett för,

5.3 kontraindikationer,

5.4 biverkningar (frekvens och svårighetsgrad),

5.5 särskilda försiktighetsåtgärder vid användningen,

5.6 användning under dräktighet och laktation,

5.7 interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion,

5.8 dosering och administreringsätt,

5.9 överdosering (symtom, akuta åtgärder, antidoter) (om så erfordras),

5.10 särskilda varningar för varje djurart som kommer ifråga,

5.11 läkemedelsfria tider,

5.12 särskilda försiktighetsåtgärder som skall vidtas av den som administrerar läkemedlet till djur.

6. Farmaceutiska uppgifter om

6.1 viktigare inkompatibiliteter,

6.2 hållbarhetstid, om så erfordras efter upplösning av läkemedlet eller efter det att behållaren öppnats första gången,

6.3 särskilda försiktighetsåtgärder vid lagring,

6.4 arten och innehållsämnen i behållaren,

6.5 särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av läkemedel som inte använts eller eventuellt avfall.

7. namn eller firma och stadigvarande adress eller registrerat affärsställe för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 15

1. Medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de i artiklarna 12.3 h, 12.3 i, 12.3 j och 13.1 uppräknade dokumenten och uppgifterna sammanställs av experter som har den tekniska och yrkesmässiga kompetens som är nödvändig innan de överlämnas till de behöriga myndigheterna.

Dessa dokument och uppgifter skall undertecknas av de berörda experterna.

2. Alltefter deras särskilda kompetens skall experternas uppgift vara

a) att utföra det arbete som ligger inom deras särskilda kompetensområde (analys, farmakologi och liknande experimentella vetenskaper, kliniska prövningar) och att objektivt beskriva de uppnådda resultaten både kvantitativt och kvalitativt,

b) att i överensstämmelse med bilaga 1 beskriva de iakttagelser som de har gjort och speciellt redovisa

i) vad beträffar analytikerna, i vad mån läkemedlet överensstämmer med den uppgivna sammansättningen och därvid framlägga all den dokumentation som ligger till grund för de metoder för tillverkningskontroll som tillverkaren skall använda,

ii) vad beträffar farmakologerna och specialisterna med särskild kompetens

— läkemedlets toxicitet och dess farmakologiska egenskaper,

— i vad mån det efter tillförsel av det veterinärmedicinska läkemedlet vid normal användning enligt föreskrift och under iakttagande av den angivna läkemedelsfria tiden, finns rester i livsmedel från behandlade djur som kan innebära hälsorisker för konsumenterna,

iii) vad beträffar klinikerna, i vad mån man hos de djur som behandlats med läkemedlet har kunnat konstatera effekter som svarar mot de uppgifter som tillverkaren lämnat i enlighet med artikel 12 och artikel 13.1, huruvida läkemedlet tolereras väl av djuren, vilken dosering som rekommenderas samt eventuella kontraindikationer och biverkningar,

c) att motivera ett eventuellt återopande av den publicerade dokumentation som avses i artikel 13.1 e ii på de villkor som avses i bilaga 1.

3. Experternas utförliga rapporter skall utgöra en del av den dokumentation som sökanden skall lämna in till de ansvariga myndigheterna. En kortfattad meritförteckning för experten skall bifogas varje rapport.

KAPITEL 2

Särskilda bestämmelser som tillämpas på homeopatika avsedda för djur

Artikel 16

1. Medlemsstaterna skall se till att homeopatika avsedda för djur, som tillverkas och försäljs inom gemenskapen är registrerade eller godkända enligt bestämmelserna i artikel 17.1–17.2, och artiklarna 18 och 19. Varje medlemsstat skall ta vederbörlig hänsyn till registreringar och godkännanden som tidigare utfärdats i en annan medlemsstat.

2. En medlemsstat kan avstå från att inrätta ett särskilt, förenklat förfarande för registrering av sådana homeopatika avsedda för djur, som avses i artikel 17.1–17.2. En medlemsstat som tillämpar denna bestämmelse skall underrätta kommissionen om detta. Den berörda medlemsstaten skall, tillåta användning inom sitt territorium av homeopatika avsedda för djur, som registrerats av andra medlemsstater enligt artikel 17.1–17.2 såväl som artikel 18.

Artikel 17

1. Godkännande genom ett särskilt, förenklat registreringsförfarande kan endast ske avseende sådana homeopatika som uppfyller samtliga följande villkor:

— De skall vara avsedda att administreras till sällskapsdjur eller exotiska djurarter som inte används inom livsmedelsproduktionen.

— De skall administreras via en väg som beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana uppgifter saknas där, i de farmakopéer som används officiellt i medlemsstaterna.

— Ingen specifik terapeutisk indikation får förekomma i märkningen av det veterinärmedicinska medlet eller i någon åtföljande information.

— Graden av utspädning skall vara tillräcklig för att garantera att medlet är säkert. Särskilt får medlet inte innehålla mer än en del på 10 000 av modertinkturen eller mer än en hundradel av den lägsta dos som används allopatiskt då det gäller aktiva beståndsdelar vilkas förekomst i ett allopatiskt medel medför att veterinärrecept är obligatoriskt.

Samtidigt med registreringen skall medlemsstaterna bestämma vilken klassificering som skall gälla för utlämnandet av medlet.

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

3. Bevis på terapeutisk effekt skall dock inte krävas för homeopatika avsedda för djur, som registrerats enligt punkt 1 i denna artikel eller, i tillämpliga fall, tillåtits enligt artikel 16.2.

Artikel 18

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

- Det vetenskapliga namnet, eller ett annat namn som anges i en farmakopé, på den homeopatiska stamberedningen, eller stamberedningarna, tillsammans med ett omnämnande av de olika administrationsvägar, beredningsformer och spädningsgrader som skall registreras.
- Dokumentation som beskriver hur stamberedningen (eller stamberedningarna) framställs och kontrolleras och som styrker dess homeopatiska karaktär med stöd av en adekvat bibliografi. I fråga om homeopatika avsedda för djur, som innehåller biologiska substanser skall dessutom en beskrivning lämnas av de åtgärder som vidtagits för att säkerställa att produkten är fri från patogena organismer.
- Tillverknings- och kontrolljournal för varje beredningsform och en beskrivning av metoden för spädning och potensering.
- Tillverkningsstillstånd för det berörda medlet.
- Kopior av eventuella registreringsbevis eller tillstånd som utfärdats för samma medel i andra medlemsstater.
- Ett eller flera prover eller modeller av den yttre förpackningen och av primärförpackningen till de medel som skall registreras.
- Uppgifter om medlets stabilitet.

Artikel 19

1. Andra homeopatika avsedda för djur än de som avses i artikel 17.1 skall godkännas enligt bestämmelserna i artiklarna 12–15 och i kapitel 3.

2. En medlemsstat kan inom sitt territorium införa eller behålla särskilda bestämmelser för farmakologiska och toxikologiska kontroller och kliniska prövningar av andra homeopatika avsedda för sällskapsdjur och exotiska djurarter som inte används inom livsmedelsproduktionen än sådana som avses i artikel 17.1 i enlighet med de principer och särdrag som utmärker homeopatin i denna medlemsstat.

I detta fall skall medlemsstaten underrätta kommissionen om vilka särskilda bestämmelser som gäller.

Artikel 20

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

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

KAPITEL 3

Förfarande angående godkännande för försäljning

Artikel 21

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att förfarandet vid meddelande av godkännanden för försäljning är avslutat inom 210 dagar efter det att en giltig ansökan inlämnats.

2. Om en medlemsstat finner att en ansökan om godkännande för försäljning som inlämnats, redan är föremål för pågående granskning i en annan medlemsstat för samma veterinärmedicinska läkemedel, får den förstnämnda medlemsstaten besluta att avbryta den noggranna granskningen av ansökan och avvakta den prövningsrapport som den andra medlemsstaten skall utarbeta enligt artikel 25.4.

Den förstnämnda medlemsstaten skall underrätta den andra medlemsstaten och den sökande om sitt beslut att avbryta den noggranna granskningen av den aktuella ansökan. Den andra medlemsstaten skall, så snart den har avslutat sin granskning av ansökan och fattat beslut, lämna en kopia av sin prövningsrapport till den förstnämnda medlemsstaten.

Artikel 22

En medlemsstat, som enligt artikel 12.3 m underrättas om att en annan medlemsstat har meddelat godkännande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel, för vilket ansökan om godkännande för försäljning har inlämnats i den förstnämnda medlemsstaten, skall utan dröjsmål begära att myndigheterna i den medlemsstat som beviljat godkännandet skall överlämna den prövningsrapport som avses i artikel 25.4.

Den förstnämnda medlemsstaten skall inom 90 dagar efter mottagandet av prövningsrapporten antingen erkänna den andra medlemsstatens beslut och den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som denna medlemsstat har godkänt eller tillämpa förfarandena i artiklarna 33–38 i detta direktiv, om den finner att det finns skäl att anta att det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet, om det tilläts, skulle kunna medföra risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön.

Artikel 23

Vid granskningen av en ansökan som gjorts enligt artiklarna 12 och 13.1 skall följande gälla för en medlemsstats behöriga myndighet:

1. Den skall kontrollera att den dokumentation som bifogats till stöd för ansökan överensstämmer med vad som föreskrivs i artikel 12 och artikel 13.1 och med ledning av de rapporter som sammanställts av experterna i enlighet med artikel 15.2 och 15.3 undersöka om villkoren för att utfärda godkännande för försäljning har uppfyllts.
2. Den får genom ett statligt eller annat godkänt laboratorium låta undersöka läkemedlet, dess utgångsmaterial och om så erfordras, mellanprodukter eller andra innehållsämnen för att förvissa sig om att de kontrollmetoder som använts av tillverkaren och redovisats i ansökningshandlingarna i enlighet med artikel 12.3 i, är tillfredsställande.
3. Den får i förekommande fall ålägga sökanden att lämna ytterligare uppgifter i fråga om de punkter som räknas upp i artikel 12 och artikel 13.1. När den behöriga myndigheten begagnar sig av denna möjlighet skall de i artikel 21 angivna tidsfristerna flyttas fram tills begärd komplettering kommit in. Likaså skall fristen förlängas under den tid som sökanden kan beviljas för att denne skall kunna inkomma med en muntlig eller skriftlig förklaring.
4. Den får ålägga sökanden att sända in substanser i tillräckliga mängder för att verifiera den analytiska detektionsmetod som föreslagits av sökanden i enlighet med artikel 12.3 h, och att tillämpa den som ett led i rutinkontrollerna för att avslöja förekomst av rester av de berörda veterinärmedicinska läkemedlen.

Artikel 24

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att

- a) de behöriga myndigheterna förvissas sig om att tillverkarna och de som importerar veterinärmedicinska läkemedel från tredje land är i stånd att genomföra tillverkningen i enlighet med artikel 12.3 d och/eller företa kontroll enligt de metoder som beskrivits i den dokumentation som skall åtfölja ansökan enligt artikel 12.3 i,
- b) de behöriga myndigheterna, när omständigheterna så kräver, får ge tillstånd till tillverkarna och dem som importerar veterinärmedicinska läkemedel från tredje land att till tredje man överlåta vissa steg i tillverkningsproceduren och/eller vissa av de kontroller som avses under punkt a. I så fall skall de behöriga myndigheternas kontroller även innefatta de berörda företagen.

Artikel 25

1. När ett godkännande för försäljning har meddelats skall de ansvariga myndigheterna i ifrågavarande medlemsstat informera innehavaren att de godkänner sammanfattningen av produktens viktigaste egenskaper.

2. De ansvariga myndigheterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den information som lämnas i sammanfattningen överensstämmer med den som godkänts när godkännandet för försäljning meddelats eller senare.

3. De ansvariga myndigheterna skall till myndigheten lämna en kopia av godkännandet samt den sammanfattning av produktens viktigaste egenskaper.

4. De ansvariga myndigheterna skall utarbeta en provningsrapport och kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de analytiska, farmakologiska och toxikologiska undersökningarna och den kliniska prövningen av det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet. Provningsrapporten skall uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och verkan.

Artikel 26

1. Godkännandet för försäljning enligt artikel 5 kan göras avhängigt av att innehavaren på behållaren och/eller den yttre förpackningen samt på packsedeln, om sådan krävs, lämnar andra upplysningar som är viktiga för att tillgodose kravet på säkerhet och slå vakt om folkhälsan, däribland särskilda försiktighetsmått som skall iaktas under användningen jämte andra varningar som föranletts av de kliniska och farmakologiska undersökningar som föreskrivits i artiklarna 12.3 j och 13.1 eller av de erfarenheter som samlats under användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet efter det att det har släppts ut på marknaden.

2. För tillstånd kan också krävas att ett radioaktivt spårämne ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet.

3. I undantagsfall och efter samråd med den sökande får godkännande meddelas på vissa särskilda angivna villkor och underkastas årlig efterkontroll, inbegripet

— att ytterligare studier genomförs, efter det att godkännandet beviljats,

— att biverkningar av läkemedlet anmäls.

Dessa beslut i undantagsfall får fattas endast på objektiva och verifierbara grunder.

Artikel 27

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

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

2. På begäran av den ansvariga myndigheten måste innehavaren av godkännandet för försäljning också se över de analytiska detektionsmetoder som avses i artikel 12.3 h och föreslå alla ändringar som kan vara nödvändiga för att beakta vetenskapliga och tekniska framsteg.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall utan dröjsmål informera de ansvariga myndigheterna om all ny information som kan föranleda ändring av de uppgifter och den dokumentation som avses i artikel 12 och artikel 13.1 eller av den godkända sammanfattningen av produktens viktigare egenskaper. Framför allt skall han utan dröjsmål informera den ansvariga myndigheten om eventuella förbud eller inskränkningar som utfärdats av den ansvariga myndigheten i något land i vilket det veterinärmedicinska läkemedlet försäljs och om eventuella allvarliga oväntade biverkningar bland de berörda djuren eller människorna.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall åläggas att föra register över alla biverkningar som observerats på djur eller människor. De ifrågasvarande registren skall arkiveras under minst fem år och på begäran hållas tillgängliga för de ansvariga myndigheterna.

5. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall för att få tillstånd omedelbart underrätta de ansvariga myndigheterna om de eventuella ändringar som han ämnar att göra i de uppgifter och den dokumentation som avses i artikel 12 och artikel 13.1.

Artikel 28

Ett godkännande för försäljning skall gälla i fem år och kunna förnyas för en femårsperiod i taget, efter det att den som innehar godkännandet ansökt om detta senast tre månader innan det tidigare godkännandet upphör att gälla och uppdateringshandlingarna till den tidigare lämnade informationen granskats.

Artikel 29

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

Artikel 30

Godkännande för försäljning skall inte utfärdas om det efter kontroll av den i artikel 12 och artikel 13.1 uppräknade dokumentationen och uppgifterna visar sig att

- det veterinärmedicinska läkemedlet är skadligt vid användning enligt de föreskrifter som lämnats i ansökan om försäljningstillstånd, eller
- att det saknar terapeutisk effekt eller att sökanden inte tillfredsställande har dokumenterat dess effekt på den djurart som är avsedd att behandlas, eller
- att dess sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med den uppgivna, eller

- den av sökanden angivna läkemedelsfria tiden är otillräckligt dokumenterad eller är för kort för att säkerställa att livsmedel som framställts av de behandlade djuren inte innehåller restmängder som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten,
- det veterinärmedicinska läkemedlet saluförs för en användning som är förbjuden enligt gemenskapens bestämmelser.

I avvaktan på gemenskapsregler kan de behöriga myndigheterna dock vägra att medge försäljningstillstånd för ett veterinärmedicinskt läkemedel om en sådan åtgärd är nödvändig för att slå vakt om folkhälsan, om konsumenternas eller om djurens hälsa.

Godkännande skall inte heller ges om den dokumentation som lämnas in till de behöriga myndigheterna inte överensstämmer med artikel 12, artikel 13.1 och artikel 15.

KAPITEL 4

Ömsesidigt erkännande av tillstånd

Artikel 31

1. I syfte att underlätta för medlemsstaterna att fatta gemensamma beslut om godkännanden av veterinärmedicinska läkemedel på grundval av vetenskapliga kriterier avseende kvalitet, säkerhet och effekt och därigenom uppnå fri rörlighet för veterinärmedicinska läkemedel inom gemenskapen inrättas härmed en kommitté för veterinärmedicinska läkemedel, nedan kallad kommittén. Kommittén skall ingå i myndigheten.

2. Utöver sina övriga ansvarsområden enligt gemenskapslagstiftningen skall kommittén granska alla frågor, som rör meddelande, ändring eller tillfälligt eller slutgiltigt återkallelse av godkännanden för försäljning, och som hänskjuts till den enligt detta direktiv. Den får även granska alla frågor i samband med veterinärmedicinska läkemedelsförsök.

3. Kommittén skall själv fastställa sin arbetsordning.

Artikel 32

1. Innehavaren av godkännandet skall före ansökan om godkännande för försäljning underrätta den medlemsstat, som meddelade det godkännande på vilket ansökan stöds (nedan kallad referensmedlemsstat), om att en ansökan kommer att inges enligt detta direktiv och meddela eventuella tillägg till den ursprungliga dokumentationen. Denna medlemsstat får kräva att den sökande skall förse den med alla uppgifter och dokument som behövs för kontroll av att de handlingar som skall inges är identiska med dem som låg till grund för godkännandet.

Innehavaren av godkännandet skall vidare begära att den medlemsstat som meddelade det ursprungliga godkännandet utarbetar en prövningsrapport för det aktuella veterinärmedicinska

läkemedlet eller i tillämpliga fall uppdaterar en eventuell, befintlig provningsrapport. Denna medlemsstat skall utarbeta eller uppdatera provningsrapporten inom 90 dagar efter mottagandet av begäran.

Samtidigt som ansökan inges enligt punkt 2 skall den medlemsstat som meddelade det ursprungliga godkännandet översända provningsrapporten till den eller de medlemsstater som berörs av ansökan.

2. För att den som innehar ett godkännande för försäljning, som meddelats av en medlemsstat, skall få godkännandet erkänt i en eller flera medlemsstater enligt det förfarande som fastställs i detta kapitel skall han lämna en ansökan till denna medlemsstat eller dessa medlemsstater tillsammans med den information och de uppgifter som avses i artikel 12, artikel 13.1 och artiklarna 14 och 25. Han skall intyga att dokumentationen är identisk med den som godkänts av referensmedlemsstaten eller ange de eventuella tillägg eller ändringar som gjorts. I det senare fallet skall han intyga att den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper, som han föreslår enligt artikel 14 är identisk med den som godkänts enligt artikel 25 av referensmedlemsstaten. Han skall vidare intyga att all dokumentation som ligger till grund för förfarandet är identisk.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall anmäla denna ansökan till myndigheten och meddela vilka medlemsstater som berörs och ansökningsdatum samt översända en kopia av det tillstånd som meddelats av referensmedlemsstaten. Han skall även sända kopior till myndigheten av eventuella godkännanden för försäljning som meddelats av andra medlemsstater för det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet och ange om någon ansökan om godkännande för försäljning vid tillfället behandlas i någon annan medlemsstat.

4. Utom i det undantagsfall som avses i artikel 33.1 skall varje medlemsstat erkänna det godkännande för försäljning som meddelats av referensmedlemsstaten inom 90 dagar efter mottagandet av ansökan och provningsrapporten. Medlemsstaten skall underrätta referensmedlemsstaten, övriga medlemsstater som berörs av ansökan, myndigheten och innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 33

1. Om en medlemsstat finner skäl att anta att det veterinärmedicinska läkemedlet, om det godkändes, skulle kunna medföra risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön skall den, utan dröjsmål underrätta den sökande, referensmedlemsstaten, eventuella övriga medlemsstater som berörs av ansökan och myndigheten. Medlemsstaten skall redovisa utförliga skäl och ange på vilket sätt eventuella brister i ansökan kan åtgärdas.

2. Samtliga berörda medlemsstater skall eftersträva att nå enighet om vilka åtgärder som skall vidtas med anledning av ansökan. De skall bereda den sökande möjlighet att redovisa

sina synpunkter muntligt eller skriftligt. Om medlemsstaterna inte har nått enighet inom den tidsgräns som avses i artikel 32.4, skall de dock utan dröjsmål hänskjuta ärendet till myndigheten för att väcka talan hos kommittén för prövning enligt det förfarande som anges i artikel 36.

3. Inom den tidsgräns som avses i artikel 32.4 skall de berörda medlemsstaterna lämna en utförlig redovisning till kommittén om de frågor de inte kunnat nå enighet om och motiven för de olika ståndpunkterna. Den sökande skall erhålla en kopia av denna redovisning.

4. Den sökande skall utan dröjsmål, så snart han underrättats om att frågan har hänskjutits till kommittén, översända en kopia av den information och de uppgifter som avses i artikel 32.2 till kommittén.

Artikel 34

Om flera ansökningar ingivits enligt artikel 12, artikel 13.1 och artikel 14 om godkännande för försäljning för ett visst veterinärmedicinskt läkemedel och olika beslut har fattats i medlemsstaterna beträffande meddelande eller tillfälligt återkallande av godkännande för försäljning av läkemedlet eller dess tillbakadragande, får en medlemsstat, kommissionen eller innehavaren av godkännandet för försäljning hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artikel 36.

Den berörda medlemsstaten, innehavaren av godkännandet för försäljning eller kommissionen skall klart definiera den fråga som hänskjuts till kommittén för behandling och i tillämpliga fall underrätta innehavaren

Medlemsstaten och innehavaren av godkännandet för försäljning skall förse kommittén med all tillgänglig information som berör ärendet i fråga.

Artikel 35

Medlemsstaterna, kommissionen, den sökande eller innehavaren av godkännandet för försäljning får i särskilda fall, då gemenskapens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artikel 36, innan beslut fattas om en begäran om godkännande för försäljning, om tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av ett godkännande eller om varje annan ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning, som framstår som nödvändig, i synnerhet för att beakta den information som inhämtats enligt avdelning 7.

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

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

Artikel 36

1. När det förfarande som beskrivs i denna artikel skall tillämpas, skall kommittén behandla den fråga det gäller och avge ett yttrande med redovisning av motiven inom 90 dagar från det att frågan hänskjöts till den.

I frågor som hänskjuts till kommittén enligt artiklarna 34 och 35 får dock denna tid utsträckas med ytterligare 90 dagar.

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

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

3. I de fall som avses i artiklarna 33 och 34 skall kommittén, innan den avger sitt yttrande, bereda innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar.

I det fall som avses i artikel 35 skall innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanas att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar.

Kommittén får, om den så anser lämpligt, inbjuda varje annan person att lämna information i fråga till den.

Kommittén får förlänga den tidsfrist som avses i punkt 1 med den tid som innehavaren av godkännandet för försäljning behöver för att förbereda muntliga eller skriftliga förklaringar.

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

- ansökan inte motsvarar kriterierna för godkännande för försäljning,
- den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper, som den sökande föreslagit enligt artikel 14, bör ändras,
- godkännandet bör meddelas på vissa villkor av hänsyn till förhållanden som den anser väsentliga för en säker och effektiv användning av det veterinärmedicinska läkemedlet, däribland även frågor som rör säkerhetsövervakning, eller att
- ett godkännande för försäljning bör ändras eller tillfälligt eller slutgiltigt återkallas,

Innehavaren kan inom 15 dagar efter det att han mottagit yttrandet skriftligen meddela myndigheten att han önskar överklaga beslutet. Om så är fallet, skall han inom 60 dagar från det att han mottagit yttrandet fullständigt ange de grunder han

vill åberopa till stöd för sitt överklagande till myndigheten. Kommittén skall inom 60 dagar efter det att den mottagit grunderna för överklagandet avgöra om dess yttrande skall ändras, och beslutet med anledning av överklagandet skall bifogas den provningsrapport som avses i punkt 5.

5. Inom 30 dagar efter det att kommitténs slutliga yttrande antagits, skall myndigheten överlämna det till medlemsstaterna, kommissionen och innehavaren av försäljningstillståndet för det veterinärmedicinska läkemedlet tillsammans med en rapport om prövningen av det veterinärmedicinska läkemedlet, i vilken skälen till beslutet anges.

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

- a) Ett förslag till sammanfattning av produktens viktigare egenskaper enligt artikel 14. Om så är nödvändigt skall det i detta förslag tas hänsyn till de skillnader i veterinära förhållanden som råder mellan medlemsstaterna.
- b) Eventuella villkor enligt punkt 4 som skall gälla för godkännandet.

Artikel 37

Kommissionen skall, inom 30 dagar efter det att den mottagit yttrandet, utarbeta ett förslag till beslut i fråga om ansökan med beaktande av gemenskapslagstiftningen.

Om förslaget till beslut tillstyrker att det veterinärmedicinska läkemedlet godkänns för försäljning, skall de dokument som avses i artikel 36.5 andra stycket a och 36.5 andra stycket b bifogas.

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

Det föreslagna beslutet skall överlämnas till medlemsstaterna och till den sökande.

Artikel 38

1. Slutligt beslut om ansökan skall fattas enligt det förfarande som fastställs i artikel 89.2.

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

Denna anpassning skall omfatta följande:

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

— Varje medlemsstat skall ha minst 28 dagar till sitt förfogande för att lämna skriftliga anmärkningar angående beslutsförslaget till kommissionen.

— Varje medlemsstat skall med angivande av utförliga skäl skriftligt kunna begära att beslutsförslaget skall diskuteras i Ständiga kommittén.

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

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

3. Beslut som avses i punkt 1 skall riktas till berörda medlemsstater och till innehavaren av godkännandet för försäljning. Medlemsstaterna skall inom 30 dagar efter anmälan av beslutet antingen meddela eller återkalla godkännande för försäljning eller ändra villkoren i det i nödvändig utsträckning för att följa beslutet. De skall underrätta kommissionen och myndigheten om detta.

Artikel 39

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

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

I dessa förfaranden skall ingå ett anmälningssystem eller administrativa förfaranden för mindre ändringar, och begreppet "mindre ändring" skall ges en klar definition.

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

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

Artikel 40

1. Om en medlemsstat finner att det av hänsyn till skyddet av människors eller djurs hälsa eller av miljön är nödvändigt att ändra villkoren i ett godkännande för försäljning, som meddelats enligt bestämmelserna i detta kapitel, eller att tillfälligt eller slutgiltigt återkalla det, skall denna medlemsstat utan

dröjsmål hänskjuta ärendet till myndigheten för tillämpning av förfarandet i artiklarna 36–38.

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

Artikel 41

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

Artikel 42

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

2. Före den 1 januari 2001 skall kommissionen publicera en detaljerad redogörelse över tillämpningen av de förfaranden som fastställs i detta kapitel och föreslå de eventuella ändringar som kan visa sig nödvändiga för att förbättra dessa förfaranden.

Rådet skall inom ett år, efter det att kommissionen framlagt sitt förslag, besluta om det på det sätt som föreskrivs i fördraget.

Artikel 43

Bestämmelserna i artiklarna 31–38 skall inte tillämpas på homeopatika avsedda för djur som anges i artikel 19.2

AVDELNING IV

TILLVERKNING – IMPORT

Artikel 44

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

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

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

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

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

Artikel 45

För tillstånd till tillverkning krävs minst följande:

- a) Att sökanden specificerar vilka veterinärmedicinska läkemedel och läkemedelsformer som skall tillverkas eller importeras jämte platsen där tillverkningen och/eller kontrollen skall äga rum.
- b) Att sökanden förfogar över ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen för tillverkning eller import av produkterna samt teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de författningsenliga krav i fråga om tillverkning, kontroll och förvaring av läkemedlen som medlemsstaten har ställt upp i enlighet med artikel 24.
- c) Att sökanden bland sina anställda har minst en person med den kompetens som avses i artikel 52.

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

Artikel 46

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

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

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

Artikel 47

Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder säkerställa att tiden för förfarandet för att bevilja tillstånd till tillverkning inte

överskrider 90 dagar räknat från den dag då ansökan kom in till den behöriga myndigheten.

Artikel 48

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

Artikel 49

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

Artikel 50

Den som innehar tillstånd till tillverkning skall minst vara skyldig att

- a) ha tillgång till personal med sådan behörighet som föreskrivits i medlemsstaten såväl i fråga om tillverkning som kontroll,
- b) lämna ut de godkända veterinärmedicinska läkemedlen endast i enlighet med den lagstiftning som gäller i de berörda medlemsstaterna,
- c) lämna besked i förväg till den behöriga myndigheten om de ändringar som han kan önska göra i fråga om någon eller några av de uppgifter som lämnats i enlighet med artikel 45, och i alla händelser omedelbart underrätta den behöriga myndigheten i fall den person med särskild behörighet som avses i artikel 52 oväntat skulle ersättas med någon annan,
- d) medge att företrädare för medlemsstatens behöriga myndighet när som helst bereds tillträde till hans lokaler,
- e) möjliggöra för den person med särskild behörighet som avses i artikel 52 att fullgöra sina åligganden, särskilt genom att ställa alla nödvändiga hjälpmedel till hans förfogande,
- f) rätta sig efter de principer och riktlinjer för god tillverkningssed för läkemedel som fastställts i gemenskapsrätten,
- g) föra utförliga register över alla veterinärmedicinska läkemedel som levererats av honom, inklusive prover, i enlighet med destinationslandets lagstiftning. För varje transaktion skall minst följande uppgifter registreras, oavsett om den utförts mot betalning:

— Datum.

— Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.

- Levererad mängd.
- Mottagarens namn och adress.
- Satsnummer.

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

Artikel 51

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

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

Artikel 52

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

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

Artikel 53

1. Medlemsstaterna skall se till att den person med särskild kompetens som avses i artikel 52 uppfyller minst de krav som anges i punkterna 2 och 3.

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

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

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

utbildningsbevis som utfärdats efter genomgång av respektive utbildning betraktas såsom likvärdiga av staten ifråga.

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

- tillämpad fysik
- allmän och oorganisk kemi
- organisk kemi
- analytisk kemi
- farmaceutisk kemi, inklusive analys av läkemedel
- allmän och tillämpad biokemi (medicinsk)
- fysiologi
- mikrobiologi
- farmakologi
- farmaceutisk teknologi
- toxikologi
- farmakognosi (studiet av innehållsämnen och effekterna av de aktiva substanserna i naturligt förekommande ämnen av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung).

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

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

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

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

Artikel 54

1. Den som i en medlemsstat utför de uppgifter som avses i artikel 52 när direktiv 81/851/EEG träder i kraft, men som inte

uppfyllt kraven enligt artikel 53, skall ha rätt att fortsätta att utföra dessa uppgifter i den staten.

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

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

Artikel 55

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

- a) att varje tillverkningsatts av veterinärmedicinska läkemedel som framställts i den berörda medlemsstaten har tillverkats och kontrollerats i enlighet med den lagstiftning som gäller i medlemsstaten och i överensstämmelse med villkoren för försäljningstillståndet,
- b) att varje tillverkningsatts av veterinärmedicinska läkemedel som kommer från tredje land undergått fullständig kvalitativ analys i den importerande medlemsstaten och haltbestämning av åtminstone alla de aktiva substanserna och samtliga övriga undersökningar och kontroller som krävs för att garantera de veterinärmedicinska läkemedlens kvalitet i enlighet med de krav som legat till grund för försäljningstillståndet.

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

2. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel som importeras från ett tredje land, med vilket gemenskapen har träffat lämpliga föranstaltningar för att säkerställa att läkemedelstillverkaren tillämpar normer för god tillverkningssed som minst är likvär-

diga med dem som fastställts av gemenskapen samt att de kontroller, som avses i punkt 1 första stycket b, har utförts i exportlandet, får personen med särskild kompetens befrias från sitt ansvar att utföra dessa kontroller.

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

Artikel 56

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

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

Artikel 57

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

AVDELNING V

ETIKETTERING OCH PACKSEDLAR

Artikel 58

1. Följande information som skall överensstämna med de uppgifter och den dokumentation som lämnats i enlighet med artiklarna 12 och 13.1 och som måste godkännas av de behöriga myndigheterna skall återfinnas i lättläslig text på läkemedelsbehållare och yttre förpackningar:

- a) Namnet på det veterinärmedicinska läkemedlet, antingen i form av ett handelsnamn eller en generisk benämning jämte varumärke eller tillverkarens namn eller vetenskaplig benämning eller formel med eller utan varumärke eller tillverkarens namn.

När det särskilda namnet på ett läkemedel som innehåller endast en aktiv substans är ett handelsnamn, måste detta namn åtföljas i läslig form av den internationella generiska benämning som rekommenderats av Världshälsoorganisationen i de fall det finns någon sådan eller, när så inte är fallet, av den gängse generiska benämningen.

- b) En förteckning över de aktiva substanserna med angivande av såväl art som mängd per dosenhet eller, beroende på formen för administrering per en viss volym eller viktmängd, med användning av de internationella generiska benämningar som rekommenderats av Världshälsoorganisationen i de fall det finns sådana benämningar eller, när så inte är fallet, av de gängse generiska benämningarna.
- c) Tillverkarens satsnummer.
- d) Numret på godkännandet för försäljning.
- e) Namn eller firma och stadigvarande adress eller registrerat affärsställe beträffande innehavaren av godkännandet för försäljning samt beträffande tillverkaren om uppgifterna inte är desamma.
- f) De djurarter för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett samt administreringsätt och administreringsväg.
- g) Den läkemedelsfria tiden, även om denna är noll, i fråga om veterinärmedicinska läkemedel som administrerats till livsmedelsproducerande djur.
- h) Utgångsdatum i klartext.
- i) Särskilda förvaringsföreskrifter, i förekommande fall.
- j) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller av avfall som härrör från läkemedel, om så erfordras.
- k) Uppgifter som måste anges enligt artikel 26.1, i förekommande fall.
- l) Påskriften "Enbart för behandling av djur".

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

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

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

Artikel 59

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

- det veterinärmedicinska läkemedlets namn,
- mängden aktiva substanser,
- administreringsväg,

- tillverkarens satsnummer,
- utgångsdatum,
- påskriften "Enbart för behandling av djur".

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

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

Artikel 60

När yttre förpackning saknas skall alla uppgifter enligt artiklarna 58 och 59 anges på läkemedelsbehållaren.

Artikel 61

1. Att låta en packsedel ingå i förpackningen skall vara obligatoriskt såvida inte alla uppgifter som krävs enligt denna artikel kan återges på behållaren eller den yttre förpackningen. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att packsedeln avser enbart det veterinärmedicinska läkemedel som den packats med. Packsedeln skall vara avfattad på det eller de officiella språken i den medlemsstat i vilken läkemedlet släpps ut på marknaden.

2. Packsedeln skall innehålla minst följande information, som skall överensstämma med de uppgifter och den dokumentation som lämnats i enlighet med artiklarna 12 och 13.1 och skall ha godkänts av de behöriga myndigheterna:

- a) Namn eller firma och stadigvarande adress eller registrerat affärsställe beträffande innehavaren av godkännandet för försäljning samt beträffande tillverkaren om uppgifterna inte är desamma.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn tillsammans med uppgift om art och mängd av de aktiva substanserna.

De internationella generiska benämningar som rekommenderas av Världshälsoorganisationen skall användas i de fall sådana finns.

- c) Huvudsakliga terapeutiska indikationer.
- d) Kontraindikationer och biverkningar i den mån dessa uppgifter är nödvändiga för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

- e) De djurarter för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett, doseringen för varje djurart, administreringsätt och administreringsväg och anvisning om hur läkemedlet konkret skall användas, om så är nödvändigt.
- f) Den läkemedelsfria tiden, även om den är noll, i fråga om veterinärmedicinska läkemedel som administreras till livsmedelsproducerande djur.
- g) Särskilda förvaringsföreskrifter, i förekommande fall.
- h) Uppgifter som måste anges i enlighet med artikel 26.1, i förekommande fall.
- i) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från läkemedel, om så erfordras.
3. De uppgifter som avses i punkt 2 måste lämnas på språket eller språken i det land där produkten släpps ut på marknaden. All annan information skall vara klart åtskild från dessa uppgifter.

Artikel 62

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

Artikel 63

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

Artikel 64

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

2. Förutom att ordet "homeopatikum för veterinärmedicinskt bruk utan erkända terapeutiska indikationer" skall anges tydligt skall märkningen, och i förekommande fall bipacksedeln, för sådana medel som avses i artikel 17.1 innehålla följande uppgifter och ingen information därutöver:

- Det vetenskapliga namnet på stamprodukten (eller stamprodukterna) åtföljt av utspädningsgraden, med användning av symbolerna i den farmakopé som används enligt artikel 1.8.
- Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning av produkten samt, i tillämpliga fall, tillverkaren.
- Administrationssätt och, om så är nödvändigt, administrationsväg.

- Utgångsdatum i klartext (månad, år).
- Beredningsform.
- Försäljningsförpackningens innehåll.
- Eventuella särskilda lagringsföreskrifter.
- Avsedd djurart.
- Om så är nödvändigt, en särskild varningstext beträffande medlet.
- Tillverkarens satsnummer.
- Registreringsnummer.

AVDELNING VI

INNEHAV, PARTIHANDEL OCH LEVERANS AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Artikel 65

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

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

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

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

- a) Datum.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets exakta identitet.
- c) Tillverkarens satsnummer; utgångsdatum.
- d) Erhållen eller levererad mängd.
- e) Leverantörens eller mottagarens namn och adress.

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

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

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

Artikel 66

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

2. Var och en som innehar tillstånd enligt föregående punkt att sälja veterinärmedicinska läkemedel skall vara skyldig att föra utförliga register. Följande uppgifter skall noteras beträffande in- och utgående transaktioner:

- a) Datum.
- b) De veterinärmedicinska läkemedlens exakta namn eller beteckning.
- c) Tillverkarens satsnummer.
- d) In- och utgående kvantitet.
- e) Namn och adress på leverantören eller mottagaren.
- f) Om relevant, namn och adress på den förskrivande veterinären jämte en kopia av receptet.

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

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

3. Medlemsstaterna får begränsa omfattningen av det krav på utförliga register som avses under punkt 2. De skall dock alltid upprätthållas i fråga om veterinärmedicinska läkemedel avsedda att ges till livsmedelsproducerande djur och som kan fås endast mot veterinärrecept eller för vilka en läkemedelsfri tid måste iakttas.

4. Senast den 1 januari 1992 skall medlemsstaterna tillstålla kommissionen en förteckning över de veterinärmedicinska läkemedel som får lämnas ut utan recept.

Efter att ha tagit del av meddelandet från medlemsstaterna skall kommissionen undersöka om lämpliga åtgärder bör föreslås för att upprätta en gemenskapsförteckning över sådana läkemedel.

Artikel 67

Utan inskränkning av strängare bestämmelser inom gemenskapen eller de enskilda staterna i fråga om detaljförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel skall, när så är påkallat av hänsyn till människors och djurs hälsa, krävas recept för detaljförsäljning till allmänheten av följande veterinärmedicinska läkemedel:

- a) Läkemedel som omfattas av officiella begränsningar sådana som
 - begränsningar på grund av tillämpning av FN-konventioner som rör narkotiska och psykotropa substanser,
 - begränsningar i användningen av veterinärmedicinska läkemedel på grund av gemenskapsrätten.
- b) Läkemedel som kräver särskild försiktighet från veterinärens sida för att undvika all onödig risk för
 - den djurart som medlet är avsett för,
 - den som administrerar läkemedlen till djuret,
 - konsumenten av livsmedel som härrör från det behandlade djuret,
 - miljön.
- c) De läkemedel som är avsedda för behandlingar eller sjukdomsprocesser som kräver en på förhand ställd exakt diagnos eller vilkas användning kan vålla effekter som förhindrar eller försvårar efterföljande diagnostiska eller terapeutiska åtgärder.
- d) Magistrella beredningar avsedda för djur.

Utöver detta skall recept krävas för nya veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans som varit godkänd för användning i ett veterinärmedicinskt läkemedel i mindre än fem år, såvida inte de ansvariga myndigheterna genom den information och de uppgifter som lämnats av sökanden eller genom erfarenhet vid den praktiska användningen av läkemedlet försäkrat sig om att inget av de kriterier föreligger som avses i första stycket.

Artikel 68

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

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

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

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

Artikel 69

Medlemsstaterna skall se till att de personer som äger eller håller livsmedelsproducerande djur kan visa upp bevis på inköp, innehav och administration av veterinärmedicinska läkemedel innehållande substanser som avses i artikel 68. Medlemsstaterna får utvidga räckvidden av denna skyldighet till att omfatta andra veterinärmedicinska läkemedel.

Medlemsstaterna får i synnerhet kräva att minst följande uppgifter registreras:

- a) Datum.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.
- c) Mängd.
- d) Namn och adress på den som levererat det veterinärmedicinska läkemedlet.
- e) Identifiering av de djur som behandlats.

Artikel 70

Oavsett vad som sägs i artiklarna 9 och 67 skall medlemsstaterna se till att veterinärer som tjänstgör i en annan medlemsstat har rätt att medföra och administrera till djur mindre mängder av veterinärmedicinska läkemedel som inte överstiger dagsbehovet, i fråga om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel dock endast sådana som godkänts för användning inom den medlemsstat i vilken han tjänstgör (i fortsättningen kallad: värdlandet), på villkor att följande förutsättningar är uppfyllda:

- a) Försäljningstillstånd i enlighet med artiklarna 5, 7 och 8 har utfärdats av de ansvariga myndigheterna i den medlemsstat i vilken veterinären tjänstgör.
- b) De veterinärmedicinska läkemedlen transporteras av veterinären i tillverkarens originalförpackning.
- c) De veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att ges till livsmedelsproducerande djur har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser som de läkemedel som godkänts i enlighet med artiklarna 5, 7 och 8 i den medlemsstat som utgör värdland.
- d) En veterinär som tjänstgör i en annan medlemsstat skall ta del av de yrkesetiska regler som gäller i den medlemsstaten. Han skall se till att den läkemedelsfria tid som angivits på märkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet ifråga

iaktas, såvida han inte har goda skäl hävda att en längre läkemedelsfri tid bör tillämpas för att stå i överensstämmelse med dessa yrkesetiska regler.

- e) Veterinären skall till ägare eller vårdare av de djur som behandlas i den medlemsstat som är värdland endast tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel som är tillåtna i enlighet med bestämmelserna i värdlandet. Härvid skall han tillhandahålla endast vad som är nödvändigt för de djur han behandlar och endast de minimikvantiteter av veterinärmedicinska läkemedel som krävs för att genomföra behandlingen av de berörda djuren.
- f) Veterinären skall åläggas att föra en utförlig journal över de djur som behandlas, diagnos, vilka veterinärmedicinska läkemedel som administreras, vilken dosering som tillämpas, behandlingstidens längd och vilken läkemedelsfri tid som tillämpas. Dessa anteckningar skall hållas tillgängliga för de ansvariga myndigheterna i värdlandet under en period av minst tre år.
- g) Det totala sortimentet och de mängder av veterinärmedicinska läkemedel som veterinären för med sig skall inte överstiga vad som i allmänhet krävs för att täcka det dagliga behovet i enlighet med god veterinärsed.

Artikel 71

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

- a) administrering av läkemedlet till djur inverkar på genomförandet av ett nationellt program för diagnos, kontroll eller utrotning av någon djursjukdom eller orsakar svårigheter när det gäller att fastställa frånvaro av någon förorening hos levande djur eller i livsmedel eller i andra produkter som erhållits från behandlade djur,
- b) den sjukdom som läkemedlet avser att framkalla immunitet emot i stort sett saknas inom det berörda territoriet.

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

AVDELNING VII

SÄKERHETSÖVERVAKNING

Artikel 72

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

2. Medlemsstaterna kan föreskriva särskilda krav för praktiserande veterinärer och annan vårdpersonal när det gäller rapportering av misstänkta allvarliga biverkningar, oförutsedda biverkningar eller biverkningar hos människor, särskilt när sådan rapportering är ett villkor för godkännandet för försäljning.

Artikel 73

Medlemsstaterna skall upprätta ett system för säkerhetsövervakning av veterinärmedicinska läkemedel för att säkerställa att lämpliga beslut fattas i samband med den administrativa tillsynen över de veterinärmedicinska läkemedel som är godkända inom gemenskapen med beaktande av de uppgifter som framkommit om misstänkta biverkningar av läkemedel vid normal användning. Detta system skall användas för att samla in information som är av betydelse för kontrollen av veterinärmedicinska läkemedel, särskilt i fråga om biverkningar hos djur och människor som är förbundna med användningen av veterinärmedicinska läkemedel, samt för att vetenskapligt utvärdera denna information.

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

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

Artikel 74

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

Denne kvalificerade person skall ansvara för följande:

- a) Upprättande och vidmakthållande av ett system som säkerställer att information om samtliga misstänkta biverkningar som rapporteras till företagets personal och representanter samlas in och granskas så att de finns tillgängliga på åtminstone ett ställe inom gemenskapen.
- b) Utarbetande av de rapporter till de ansvariga myndigheterna, som avses i artikel 75, i en form som dessa myndigheter kan fastställa enligt de riktlinjer som avses i artikel 77.1.
- c) Säkerställande av att varje begäran från de ansvariga myndigheterna om kompletterande information som är nödvändig för att bedöma nyttan och riskerna med ett veteri-

närmedicinskt läkemedel besvaras fullständigt och utan dröjsmål, även i de fall informationen gäller försäljningsvolymen eller antal förskrivningar av det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet.

- d) De ansvariga myndigheternas tillhandahållande av eventuella ytterligare uppgifter som har betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med ett veterinärmedicinskt läkemedel, inbegripet relevant information om övervakningsundersökningar efter det att produkten släppts ut på marknaden.

Artikel 75

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

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall vara skyldig att rapportera alla misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor, förbundna med användningen av veterinärmedicinska läkemedel, som han rimligtvis kan förväntas ha kunskap om eller som har anmälts till honom, till den ansvariga myndigheten i den medlemsstat på vars territorium biverkningen inträffat, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att han mottog informationen.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall tillse att alla misstänkta allvarliga eller oförutsedda biverkningar och biverkningar hos människor som inträffar i tredje land rapporteras enligt de riktlinjer som avses i artikel 77.1, så att de finns tillgängliga för myndigheten och de ansvariga myndigheterna i den medlemsstat eller de medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt för försäljning, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att han mottog informationen.

4. När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som behandlats inom räckvidden för direktiv 87/22/EEG, eller som har gynnats av förfaranden för ömsesidigt erkännande enligt artiklarna 21, 22 och artikel 32.4 i detta direktiv samt veterinärmedicinska läkemedel som hänskjutits i enlighet med artiklarna 36, 37 och 38 i detta direktiv, skall innehavaren av godkännandet för försäljning dessutom tillse att alla misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor som inträffar inom gemenskapen rapporteras i en form och med intervaller som fastställs tillsammans med referensmedlemsstaten eller en ansvarig myndighet som utsetts till referensmedlemsstat, på ett sådant sätt att referensmedlemsstaten får tillgång till dem.

5. Om inte andra krav har fastställts som ett villkor för godkännandet för försäljning skall anmälan över alla biverkningar lämnas till de ansvariga myndigheterna i form av en periodisk säkerhetsrapport, antingen omedelbart vid begäran eller periodiskt på följande sätt: var sjätte månad under de första två åren efter det att godkännandet för försäljning beviljades, en gång om året under de följande två åren samt vid den tidpunkt då godkännandet skall förnyas för första gången. Därefter skall de

periodiska säkerhetsrapporterna överlämnas vart femte år tillsammans med ansökan om förnyat godkännande för försäljning. Den periodiska säkerhetsrapporten skall innehålla en vetenskaplig utvärdering av nyttan och riskerna med det veterinärmedicinska läkemedlet.

6. Efter det att godkännandet för försäljning beviljats kan innehavaren av detta godkännande begära en ändring av de perioder som avses i denna artikel enligt det förfarande som föreskrivs i kommissionens förordning (EG) nr 541/95 ⁽¹⁾, om detta är tillämpligt.

Artikel 76

1. Myndigheten skall tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen inrätta ett nätverk för databehandling, för att underlätta utbytet av information om säkerhetsövervakning av läkemedel som säljs inom gemenskapen.

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

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

Artikel 77

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

Dessa riktlinjer skall offentliggöras i volym 9 i publikationen Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen och de skall utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbete som utförs på säkerhetsövervakningens område.

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

⁽¹⁾ EGT L 55, 11.3.1995, s. 7. Förordning ändrad genom förordning (EG) nr 1146/98 (EGT L 159, 3.6.1998, s. 31).

Artikel 78

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

2. I brådskande fall får den berörda medlemsstaten tillfälligt dra in godkännandet för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel, förutsatt att myndigheten, kommissionen och övriga medlemsstater underrättas om detta senast nästföljande vardag.

Artikel 79

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

AVDELNING VIII

ÖVERVAKNING OCH SANKTIONER

Artikel 80

1. De ansvariga myndigheterna i den berörda medlemsstaten skall genom upprepade inspektioner se till att de rättsliga kraven i fråga om veterinärmedicinska läkemedel tillgodoses.

Sådana inspektioner skall verkställas genom bemyndigade tjänstemän vid den behöriga myndigheten som skall ha rätt att

- a) inspektera tillverknings- och försäljningsanläggningar och varje laboratorium som en innehavare av tillverkningstillstånd har anförtrott uppgiften att svara för de kontroller som avses i artikel 24,
- b) ta prov,
- c) granska alla dokument som avser föremålet för inspektionen, om inte annat följer av de bestämmelser som den 9 oktober 1981 gäller i medlemsstaterna och som innebär inskränkningar i rätten att kräva redovisning av tillverkningsmetoder.

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

3. De tjänstemän som representerar den ansvariga myndigheten skall efter varje inspektion som nämns i punkt 1 rapportera huruvida tillverkaren följer de principer och riktlinjer om god tillverkningsmetod som avses i artikel 51. Den tillverkare som varit föremål för inspektion skall delges innehållet i dessa rapporter.

Artikel 81

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att innehavaren av godkännande för försäljning och, i förekommande fall innehavaren av tillverkningstillstånd, styrker att kontroll av det veterinärmedicinska läkemedlet och/eller beståndsdelarna jämte mellansteg i tillverkningsprocessen har verkställts enligt de metoder som redovisades i anslutning till ansökan om godkännande för försäljning.

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

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

Artikel 82

1. När så anses nödvändigt får medlemsstaten ålägga innehavaren av försäljningstillstånd för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel att överlämna prover av den oförpackade och/eller färdigförpackade produkten för undersökning av ett statligt eller godkänt laboratorium innan det levereras för försäljning.

I fråga om en sats som tillverkas i en annan medlemsstat och som undersökts av den ansvariga myndigheten i en annan medlemsstat och förklarats stå i överensstämmelse med de nationella specifikationerna, får sådan kontroll utföras endast efter det att undersökningsprotokollen för ifrågavarande sats granskats och sedan kommissionen underrättats samt när skillnaden i veterinära betingelser mellan de två berörda medlemsstaterna gör detta berättigat.

2. Medlemsstaterna skall, utom när kommissionen har fått meddelande om att analyserna kräver längre tid, se till att ifrågavarande undersökning slutförs inom 60 dagar efter det att proverna mottagits. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall underrättas om resultatet av undersökningen inom samma tidsfrist.

3. Före den 1 januari 1992 skall medlemsstaterna meddela kommissionen vilka immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som är underkastade obligatorisk officiell kontroll innan de saluförs.

Artikel 83

1. De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna skall tillfälligt dra in eller återkalla godkännandet för försäljning om följande står klart:

- a) Det veterinärmedicinska läkemedlet visar sig skadligt under de användningsbetingelser som uppgavs vid tiden för ansökan om godkännande för försäljning eller senare.
 - b) Det har inte någon terapeutisk effekt på de djurarter för vilka det är avsett att användas.
 - c) Dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning överensstämmer inte med vad som uppgivits.
 - d) Den rekommenderade läkemedelsfria tiden är för kort för att säkerställa att livsmedel som erhållits från behandlade djur inte innehåller några restmängder som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten.
 - e) Det veterinärmedicinska läkemedlet saluförs för en användning som är förbjuden enligt andra gemenskapsbestämmelser.
- Dock får de ansvariga myndigheterna i avvaktan på gemenskapsregler vägra tillstånd för ett veterinärmedicinskt läkemedel om en sådan åtgärd är nödvändig för att slå vakt om folkhälsan, om konsumenternas eller om djurens hälsa.
- f) De uppgifter som har lämnats i ansökningshandlingar i enlighet med artikel 12, artikel 13.1 och artikel 27 är oriktiga.

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

h) Det åliggande som avses i artikel 26.2 har inte fullgjorts.

2. Tillståndet kan också tillfälligt dras in eller återkallas om det visar sig att

- a) de uppgifter till stöd för ansökan som avses i artikel 12 och artikel 13.1 inte har ändrats i enlighet med artikel 27.1 och 27.5,
- b) ny information av det slag som avses i artikel 27.3 inte har lämnats till de behöriga myndigheterna.

Artikel 84

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

- a) det står klart att det veterinärmedicinska läkemedlet är skadligt under de användningsbetingelser som uppgavs när ansökan om försäljningstillstånd lämnades in eller senare enligt artikel 27.5,
- b) det veterinärmedicinska läkemedlet inte har någon terapeutisk effekt på de djurarter som behandlingen var avsedd för,
- c) den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av det veterinärmedicinska läkemedlet inte är såsom uppgivits,

- d) den rekommenderade läkemedelsfria tiden är otillräcklig för att säkerställa att livsmedel som erhållits från behandlade djur inte innehåller restmängder som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten,
- e) de kontroller som avses i artikel 81.1 inte har verkställts eller något annat krav eller åliggande som rör beviljandet av tillverkningstillstånd inte har uppfyllts.

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

Artikel 85

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

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

Artikel 86

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

Artikel 87

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

AVDELNING IX

STÄNDIG KOMMITTÉ

Artikel 88

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

Artikel 89

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

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

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

3. Den ständiga kommittén skall själv anta sin arbetsordning.

AVDELNING X

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 90

Medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att se till att de berörda ansvariga myndigheterna låter varandra ta del av lämpliga uppgifter, i synnerhet vad gäller uppfyllandet av de krav som ställts upp för tillverkningstillstånd eller för godkännande för försäljning.

På motiverad begäran, skall medlemsstaterna utan dröjsmål delge de ansvariga myndigheterna i en annan medlemsstat de rapporter som avses i artikel 80.3. Om medlemsstaten efter att ha tagit del av rapporterna inte anser sig kunna godta de slutsatser som dragits av den ansvariga myndigheten i den medlemsstat där rapporterna upprättades, skall den meddela de berörda myndigheterna sina skäl för detta och kan begära ytterligare uppgifter. De berörda medlemsstaterna skall söka nå en överenskommelse. I händelse av allvarliga åsiktsskillnader skall om så krävs en av de berörda medlemsstaterna underrätta kommissionen.

Artikel 91

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

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

3. Medlemsstaterna skall se till att lämplig information om åtgärder som vidtagits i enlighet med punkterna 1 och 2 och som kan beröra skyddet av folkhälsan i tredje land utan dröjs-

mål delges vederbörande internationella organisationer med en kopia till myndigheten.

Artikel 92

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

Artikel 93

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

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

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

Artikel 94

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

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

Beslut om godkännande för försäljning eller om återkallelse av godkännanden skall offentliggöras av varje medlemsstat genom lämplig officiell publikation.

Artikel 95

Medlemsstaterna skall inte tillåta livsmedel som härrör från försöksdjur, såvida inte maximalt tillåtna restmängder har fastställts av gemenskapen enligt bestämmelserna i förordning (EEG) nr 2377/90 och en tillfredsställande karenperiod har fastställts för att säkerställa att detta gränsvärde inte kommer att överskridas i livsmedlen.

AVDELNING XI

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 96

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

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

Artikel 97

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

Artikel 98

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 6 november 2001.

På Europaparlamentets vägnar

N. FONTAINE

Ordförande

På rådets vägnar

D. REYNDERS

Ordförande

BILAGA I

**STANDARDER OCH PROTOKOLL I FRÅGA OM ANALYTISKA, PREKLINISKA OCH KLINISKA
UNDERSÖKNINGAR SAMT OSKADLIGHETSUNDERSÖKNINGAR AV VETERINÄRMEDICINSKA
LÄKEMEDEL**

INLEDNING

De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12 och artikel 13.1 skall redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och med beaktande av den vägledning som lämnas i "Meddelande till sökande av godkännande för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel i medlemsstaterna inom Europeiska gemenskapen", som offentliggjorts av kommissionen i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*, volym V: *Veterinärmedicinska läkemedel*.

När de sökande sammanställer ansökningshandlingarna för godkännandet, skall de beakta gemenskapens riktlinjer för veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt som har offentliggjorts av kommissionen i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*.

Alla upplysningar som är av betydelse för bedömningen av läkemedlet i fråga skall ingå i ansökan vare sig de är fördelaktiga eller ofördelaktiga för produkten. Det är av särskild betydelse att ange alla väsentliga omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda prövningar eller försök, som har samband med det veterinärmedicinska läkemedlet. Efter det att godkännande för försäljning har beviljats, skall dessutom samtliga nytillkomna uppgifter som inte återfinns i den ursprungliga ansökan och som är av betydelse för bedömningen av läkemedlets värde i förhållande till riskerna med det lämnas till den behöriga myndigheten.

Medlemsstaterna skall se till att alla djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används vid försök och i andra vetenskapliga syften ⁽¹⁾.

Bestämmelserna i avdelning 1 av denna bilaga skall tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel med undantag av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att tillföras djur i syfte att skapa aktiv eller passiv immunitet eller för att diagnostisera immunitetsstatus.

Bestämmelserna i avdelning 2 av denna bilaga skall tillämpas på immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

AVDELNING 1

Krav på veterinärmedicinska läkemedel med undantag av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

DEL 1

Sammanfattning av ansökningshandlingarna

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Det veterinärmedicinska läkemedel som ansökan gäller skall identifieras med namn och namn på aktiv(a) substans(er) samt styrka och läkemedelsform, administreringsätt och administreringsväg och en beskrivning av den slutliga utformningen av produkten vid försäljning.

Den sökandes namn och adress skall anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkningen (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna och i förekommande fall importörens namn och adress.

Den sökande skall ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och titlarna på dessa samt, om så har skett, vilka produktprover som även har bifogats.

Till de administrativa uppgifterna bifogas en handling som styrker att tillverkaren har tillverkningstillstånd för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen enligt artikel 44 samt en förteckning över de länder i vilka tillverkningstillstånd har beviljats, kopior av samtliga sammanfattningar av produktens viktigaste egenskaper enligt artikel 14 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in.

B. SAMMANFATTNING AV PRODUKTENS VIKTIGASTE EGENSKAPER

Den sökande skall föreslå en sammanfattning av produktens viktigaste egenskaper enligt artikel 14.

⁽¹⁾ EGT L 358, 18.12.1986, s. 1.

Dessutom skall den sökande tillhandahålla ett eller flera prover på eller modeller av det veterinärmedicinska läkemedlets försäljningsförpackning samt en bipacksedel om en sådan krävs.

C. EXPERTRAPPORTER

Enligt artikel 15.2 och 15.3 skall den sökande lämna expertrapporter om den analytiska dokumentationen, den farmakologiska och toxikologiska dokumentationen, dokumentationen om restprodukter samt den kliniska dokumentationen.

Varje expertrapport skall bestå av en kritisk bedömning av de undersökningar och/eller försök som har utförts enligt detta direktiv och meddela alla uppgifter som är av betydelse för bedömningen. Experten skall lämna ett yttrande om huruvida tillräckliga garantier har lämnats för produktens kvalitet, säkerhet och effekt. En faktsammanfattning är inte tillräcklig.

Samtliga viktiga uppgifter skall sammanfattas i en bilaga till expertrapporten som, i alla de fall då detta är möjligt, även skall innehålla grafisk presentation eller tabeller. Expertrapporten och sammanfattningarna skall innehålla noggranna korshänvisningar till de upplysningar som återfinns i huvuddokumentationen.

Samtliga expertrapporter skall utarbetas av en person med lämpliga kvalifikationer och lämplig erfarenhet. Rapporten skall undertecknas av experten med angivande av datum och till den skall fogas kortfattade upplysningar om expertens utbildningsbakgrund samt om hans yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet. Expertens yrkesmässiga förhållande till sökanden skall anges.

DEL 2

Analytiska (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska) provningar av veterinärmedicinska läkemedel med undantag av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

Samtliga undersökningsmetoder skall överensstämma med den vetenskapliga ståndpunkten vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas.

Undersökningsmetoden, eller i förekommande fall samtliga undersökningsmetoderna, skall beskrivas tillräckligt ingående för att kontrollundersökningar skall kunna utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning som kan komma att användas skall beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, om möjligt åtföljt av figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken skall om så är nödvändigt kompletteras med framställningsmetoden. Då det gäller undersökningsmetoder som ingår i *Europeisk farmakopé* eller i någon medlemsstats farmakopé kan denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

De uppgifter och dokument som skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12.3 c skall ställas samman enligt följande anvisningar:

1. Kvalitativa uppgifter

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

- den eller de aktiva substanserna,
- hjälpämnet eller hjälpämnen, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen o.s.v.,
- beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till djur, vilka ingår i läkemedlets hölje såsom kapslar, gelatinkapslar o.s.v.

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

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

- för substanser som är upptagna i *Europeiska farmakopén* – eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna – den beteckning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,

- för andra substanser, det internationella generiska namn 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 skall utgångsmaterialet och framställningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,
- vad beträffar färgämnen, deras beteckning genom den "E"-kod som de har tilldelats i rådets direktiv 78/25/EEG av den 12 december 1977 om tillnärmning av medlemsstaternas bestämmelser om färgämnen som är godkända för användning i läkemedel ⁽¹⁾.

3. Kvantitativa uppgifter

- 3.1 Vad gäller *kvantitativa uppgifter* om de verksamma beståndsdelarna i ett läkemedel måste, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans anges massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenheter eller per mass- eller volymenhet.

Enheter av biologisk aktivitet skall användas för ämnen som inte kan definieras kemiskt. Om en internationell enhet av biologisk aktivitet har definierats av Världshälsoorganisationen skall denna användas. Om ingen internationell enhet har definierats, skall enheterna av biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att det ger otvetydiga upplysningar om ämnens aktivitet.

Biologisk aktivitet skall alltid, när så är möjligt, anges i mass- eller volymenheter.

Denna information skall kompletteras

- i fråga om injektionspreparat, 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 färdigställning,
 - i fråga om läkemedel som är avsedda att ges droppvis, med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som ingår i det antal droppar som motsvarar 1 ml eller 1 g av beredningen,
 - i fråga om siraper, emulsioner, granulat och andra läkemedelsformer 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 skall anges kvantitativt genom totalvikten och, om så är nödvändigt eller relevant, genom massan av den aktiva delen eller delarna av molekylerna.
- 3.3 För läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken försäljningstillstånd söks för första gången i någon medlemsstat skall den kvantitativa uppgiften, om den aktiva substansen är ett salt eller ett hydrat, konsekvent uttryckas genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylerna. För alla läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna skall den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.

4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

En förklaring skall ges om valet av sammansättning, beståndsdelar och behållare samt om hjälpämnenas avsedda funktion i slutprodukten. Denna förklaring skall stödjas med vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Översättning skall anges och motiveras.

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

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

Av denna anledning skall den minst omfatta:

- 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 se till att den färdiga produkten är homogen.
- Den faktiska tillverkningsformeln med mängduppgifter för alla substanser som används, varvid dock i fråga om hjälpämnen endast ungefärliga mängder behöver uppges, om läkemedelsformen kräver detta. Varje substans som kan försvinna under tillverkningsprocessens gång skall omnämnas. Varje översättning skall anges och motiveras.

⁽¹⁾ EGT L 11, 14.1.1978, s. 18. Direktivet senast ändrat genom 1985 års anslutningspakt.

- Uppgifter om på vilka stadier i tillverkningen prover tas för processkontroll, när andra uppgifter i den dokumentation som ingår i registreringsansökan visar att sådan kontroll är nödvändig som ett led i kvalitetskontrollen av slutprodukten.
- Experimentella studier för validering av tillverkningsprocessen, om tillverkningsmetoden inte är allmänt använd eller om den är av avgörande betydelse för produkten.
- För sterila produkter, detaljer om steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

C. KONTROLL AV UTGÅNGSMATERIALET

1. I detta avsnitt avses med *utgångsmaterial* alla beståndsdelar som ingår i läkemedlet och, om så är nödvändigt, i den behållare som avses i punkt 1 i avsnitt A ovan.

I fråga om

- en aktiv substans som inte beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, eller
- en aktiv substans som beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, om den framställs enligt en metod som kan medföra förekomst av föroreningar som inte omnämns i monografin i farmakopén och för vilken monografin är otillräcklig för en tillfredsställande kvalitetskontroll

som tillverkas av någon annan än sökanden, kan denne vidta åtgärder så att tillverkaren av den aktiva substansen sammanställer en detaljerad beskrivning av tillverkningsmetoden, kvalitetskontrollen under tillverkningsprocessen och valideringen av processen och lämnar dessa handlingar direkt till den behöriga myndigheten. I detta fall skall tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att den senare skall kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren skall skriftligt bekräfta för sökanden att han kommer att se till att tillverkningsprocessens egenskaper inte varierar och att han inte kommer att förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring skall lämnas till de behöriga myndigheterna.

De uppgifter och handlingar som skall åtfölja en ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 12.3 i och 12.3 j såväl som artikel 13.1 skall innehålla resultaten av de undersökningar som gäller kvalitetskontrollen av samtliga beståndsdelar som används, däribland också analyser av tillverkningsfaser som särskilt gäller aktiva substanser. Dessa resultat skall sammanställas enligt följande föreskrifter:

1.1 *Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer*

Monografierna i *Europeiska farmakopén* skall gälla för alla substanser som förekommer där.

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

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

Dock gäller att när ett utgångsmaterial, som är upptaget i *Europeiska farmakopén* eller i den nationella farmakopén i en medlemsstat, har framställts enligt en metod som kan ge upphov till föroreningar som inte täcks av farmakopémonografin, skall dessa föroreningar och de maximalt tillåtna halterna av dem uppges samtidigt som en lämplig analysmetod skall anges.

Färgämnen skall alltid uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG.

Rutinundersökningar av varje tillverkningsfaser av utgångsmaterial skall ske på det sätt som har angivits i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra undersökningar än de som nämns i farmakopén utförs, skall det styrkas att utgångsmaterialet uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.

Om specifikationerna för någon substans enligt monografin i *Europeiska farmakopén* eller en medlemsstats farmakopé inte är tillräckliga för att säkerställa substansens kvalitet, kan den behöriga myndigheten kräva mer relevanta specifikationer från innehavaren av godkännande för försäljning.

De behöriga myndigheterna skall underrätta de myndigheter som är ansvariga för farmakopén i fråga. Innehavaren av godkännande för försäljning skall till de myndigheter som ansvarar för farmakopén tillhandahålla detaljerade upplysningar om de brister som har ansetts finnas och om de ytterligare specifikationer som tillämpas.

Om ett utgångsmaterial varken finns beskrivet i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialet motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och, om så är nödvändigt, valideringen av de undersökningsmetoder som nämns i monografin samt en översättning om detta krävs.

1.2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i en farmakopé

Beståndsdelar som inte är upptagna i någon farmakopé skall beskrivas i form av en monografi med följande rubriker:

- a) Namnet på substansen enligt anvisningarna i avsnitt A, punkt 2, skall kompletteras med uppgift om eventuella handelsnamn och vetenskapliga synonymer.
- b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i *Europeiska farmakopén*, skall åtföljas av erforderliga förklarande detaljer, med särskilt angivande av den molekylära strukturen i tillämpliga fall. Den måste åtföljas av en tillfredsställande beskrivning av syntesmetoden. Om substanserna endast kan beskrivas med hjälp av tillverkningsmetoden, måste beskrivningen vara tillräckligt utförlig för att karakterisera en substans som är konstant med avseende på såväl sammansättning som verkan.
- c) Identifieringsmetoder 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 skall beskrivas i relation till summan av förutsebara föroreningar, särskilt de som kan ha en skadlig effekt och, om så är nödvändigt, de 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 störa analysresultaten.
- e) Med hänsyn till komplexa substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung måste en distinktion 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.
- f) Om material av animaliskt ursprung används skall åtgärder för att säkerställa att materialet är fritt från potentiellt sjukdomsalstrande agens beskrivas.
- g) Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid lagring av ett utgångsmaterial och, om det är nödvändigt, längsta lagringstid före förnyad undersökning skall anges.

1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

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

- Kristallform och löslighetskoefficienter.
- Partikelstorlek, i tillämpliga fall efter pulvrisering.
- Kristallvattenhalt.
- Fördelningskoefficient olja/vatten ⁽¹⁾.

De tre första uppgifterna är inte tillämpliga på substanser som uteslutande används i lösningar.

2. Om källmaterial som mikroorganismer, vävnader av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung, celler eller vätskor (även blod) av humant eller animaliskt ursprung och bioteknologiskt modifierade celler används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel skall dessa utgångsmaterials ursprung och bakgrundshistoria beskrivas och dokumenteras.

I beskrivningen av utgångsmaterialen skall följande ingå: Tillverkningsmetoderna, metoder för rening och inaktivering, validering och alla metoder för kontroll av pågående tillverkningsprocesser som är avsedda att säkerställa slutproduktens kvalitet, säkerhet och oföränderlighet från tillverkningsstadiet till tillverkningsstadiet.

- 2.1 Om cellbanker används skall det kunna visas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade vid den nivå då de används i tillverkningen och därefter.

⁽¹⁾ De behöriga myndigheterna kan även begära pK- och pH-värden om de anser att dessa upplysningar är väsentliga

- 2.2 Frömateriäl, cellbanker och pooler för sera och andra materiäl av biologiskt ursprung och, sävitt möjligt, källmaterialen som de utvunnits från skall undersökas för att spära eventuella främmande agens.

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

D. SPECIFIKA ÅTGÄRDER FÖR ATT HINDRA ÖVERFÖRING AV ANIMAL SPONGIFORM ENCEFALOPATI

Den sökande skall styrka att det veterinärmedicinska läkemedlet har tillverkats i enlighet med den vägledning om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via veterinärmedicinska läkemedel och de uppdateringar av denna som offentliggjorts i volym 7 av Europeiska kommissionens publikation "Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen".

E. KONTROLL AV MELLANPRODUKTERNA UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

De uppgifter och den dokumentation som enligt artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall omfatta upplysningar om de kontroller som kan göras av mellanprodukterna under tillverkningsprocessens gång i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om produktens tekniska egenskaper.

Dessa analyser är väsentliga för att säkerställa att läkemedlets sammansättning överensstämmer med deklarationen, när en sökande undantagsvis föreslår en analysmetod för kontroll av den färdiga produkten som inte omfattar haltbestämning av samtliga aktiva substanser (eller av samtliga hjälpsubstanser som omfattas av samma krav som de aktiva substanserna).

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

F. KONTROLL AV DEN FÄRDIGA PRODUKTEN

1. Vid kontrollen av den färdiga produkten skall en tillverkningsats av denna omfatta samtliga enheter av en läkemedelsform som har producerats av samma ursprungliga mängd materiäl 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 försäljningstillstånd skall alla undersökningar som utförs rutinmässigt på varje sats av den färdiga produkten uppges. För de undersökningar som inte utförs rutinmässigt skall frekvensen uppges. Kvantitetsgränser för tillverkningen skall anges.

De uppgifter och den dokumentation som enligt artikel artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall omfatta uppgifter om de kontroller som skall göras av den färdiga produkten innan den släpps ut på marknaden. De skall redovisas enligt följande krav:

Bestämmelserna i de allmänna monografierna i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé skall tillämpas på samtliga produkter, som definieras där.

Om man använder andra undersökningsmetoder eller gränsvärden än dem som nämns i monografierna i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i den nationella farmakopén i en medlemsstat, skall bevisning lämnas för att den färdiga produkten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade undersökts enligt de monografier som återfinns där.

1.1 Allmänna kännetecken för den färdiga produkten

Vissa undersökningar med avseende på produktens allmänna kännetecken skall alltid ingå i kontrollen av den färdiga produkten. Dessa undersökningar skall i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa med största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska eller mikrobiologiska undersökningar, organoleptiska kännetecken, fysikaliska kännetecken såsom densitet, pH, brytningsindex etc. För vart och ett av dessa kännetecken skall den sökande ange de normer och toleransgränser som gäller i varje särskilt fall.

Förhållandena vid undersökningarna i tillämpliga fall, den utrustning och apparatur som används och normerna skall beskrivas med exakta detaljuppgifter om sådana inte återfinns i *Europeiska farmakopén* eller medlemsstaternas farmakopéer. Detsamma skall gälla om de metoder som föreskrivs i de nämnda farmakopéerna inte kan tillämpas.

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

1.2 Identifiering och haltbestämning av den eller de aktiva substanserna.

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

Högsta tillåtna avvikelse för halten av den aktiva substansen i den färdiga produkten skall inte överstiga $\pm 5\%$ vid tillverkningsstillfället, såvida inte något godtagbart motiv kan lämnas för en större avvikelse.

På grundval av hållbarhetsundersökningarna skall tillverkaren lämna ett underbyggt förslag till högsta godtagbara toleransgräns för innehållet av den aktiva substansen i den färdiga produkten fram till slutet av den föreslagna hållbarhetstiden.

I vissa undantagsfall 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, kan haltbestämning av en eller flera aktiva substanser i slutprodukter utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana analyser utförs på mellansteg i tillverkningsprocessen. Detta undantag får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågavarande substanser. Detta förenklade tillvägagångssätt skall 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 det att det har börjat säljas.

En biologisk haltbestämning *in vivo* eller *in vitro* skall vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder är otillräckliga för att ge nödvändiga upplysningar om produktens kvalitet. En sådan haltbestämning skall 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 den färdiga produkten får de genomföras på ett tidigare stadium så sent som möjligt under tillverkningsprocessen.

När uppgifterna enligt avsnitt B visar att en betydande översättning av en aktiv substans görs vid tillverkningen av läkemedlet, skall beskrivningen av kontrollmetoden för den färdiga produkten i tillämpliga fall innefatta den kemiska och, om så behövs, den toxikologisk-farmakologiska undersökningen av de förändringar som ifrågavarande beståndsdel har undergått samt, om möjligt, en karakterisering och/eller haltbestämning av nedbrytningsprodukterna.

1.3 Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpsubstanserna

Så långt det är möjligt skall hjälpsubstanserna åtminstone underkastas identitetsbestämningar.

Den undersökningsmetod som föreslås för identifiering av färgämnen måste kunna göra det möjligt att kontrollera att dessa ämnen är uppförda på den lista som ingår som bilaga i direktiv 78/25/EEG.

En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för konserveringsmedel och en kontroll på det högsta tillåtna gränsvärdet är obligatorisk för varje annan hjälpsubstans som kan antas påverka fysiologiska funktioner negativt. En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för en hjälpsubstans som kan antas påverka den aktiva substansens biotillgänglighet, såvida inte biotillgängligheten kan garanteras genom andra lämpliga undersökningar.

1.4 Test på oskadlighet

Oberoende av de toxikologisk-farmakologiska undersökningar som redovisas tillsammans med ansökan om försäljningsstillstånd skall de analytiska uppgifterna innefatta dokumentation som visar att produkten är oskadlig, t.ex. beträffande sterilitet, bakteriella endotoxiner, pyrogenicitet och lokal tolerans hos djur, i de fall en sådan kontroll måste utföras rutinmässigt för att säkerställa produktens kvalitet.

G. HÅLLBARHETSUNDERSÖKNINGAR

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

En redogörelse skall lämnas över de undersökningar enligt vilka hållbarhetstiden, de rekommenderade lagringsförhållandena och de specifikationer för slutet av hållbarhetstiden som den sökande föreslår har fastställts.

I fråga om premixer för foder som innehåller läkemedel skall även nödvändiga upplysningar lämnas om hållbarhetstiden vid rekommenderad användning för det foder med läkemedelsinnehåll som framställs med hjälp av dessa premixer.

Om en slutprodukt behöver färdigställas före administrering krävs uppgifter om hållbarhetstiden för den färdigställda produkten med stöd av relevanta hållbarhetsfakta.

I fråga om flerdosbehållare för injektion skall hållbarhetsfakta lämnas som stödjer hållbarhetstiden för innehållet i behållaren efter uttag av första dosen.

Om det färdiga läkemedlet kan ge upphov till sönderfallsprodukter måste den sökande deklarerat dessa och anvisa metoder för karakterisering och analys.

Konklusionerna skall innefatta de analysresultat som ligger till grund för beräkningen av hållbarhetstiden under de rekommenderade lagringsbetingelserna och specifikationerna för den färdiga produkten vid utgången av hållbarhetstiden under samma rekommenderade lagringsbetingelser.

Den högsta godtagbara nivån för sönderfallsprodukter vid utgången av hållbarhetstiden skall anges.

En studie av interaktionen mellan läkemedlet och behållaren skall redovisas om risk anses föreligga för en sådan interaktion, särskilt i fråga om injektionspreparat eller aerosoler för invärtes bruk.

DEL 3

Oskadlighetstest och kontroll av restprodukter

De uppgifter och de dokument som enligt artiklarna 12.3 j och 13.1 måste åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall uppfylla de krav som anges nedan.

Medlemsstaterna skall säkerställa att testen på oskadlighet utförs enligt de bestämmelser om god laboratoriesed som anges i rådets direktiv 87/18/EEG av den 18 december 1986 om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen ⁽¹⁾ och 88/320/EEG av den 9 juni 1988 om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP) ⁽²⁾.

A. OSKADLIGHETSTEST

Kapitel I

Utförande av undersökningarna

1. Inledning

Av dokumentationen om läkemedlets oskadlighet måste följande framgå:

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

Alla resultat måste vara tillförlitliga och allmängiltiga. När så är lämpligt skall matematiska och statistiska metoder användas vid planeringen av försöken och utvärderingen av resultaten. Dessutom är det nödvändigt att ge den personal som skall utföra den kliniska prövningen uppgifter om läkemedlets användbarhet vid sjukdomsbehandling samt 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 restprodukter som ger anledning till oro.

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

⁽¹⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 29. Direktivet ändrat genom kommissionens direktiv 1999/11/EG (EGT L 77, 23.3.1999, s. 8).

⁽²⁾ EGT L 145, 11.6.1981, s. 35. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/12/EG (EGT L 77, 23.3.1999, s. 22).

2. Farmakologi

Farmakologiska studier är av grundläggande betydelse för att klargöra genom vilka mekanismer läkemedlet utövar sin effekt vid behandling och därför bör 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 läkemedel ger farmakologiska effekter utan toxisk respons eller vid lägre doser än vad som krävs för att framkalla toxicitet bör dessutom dessa farmakologiska effekter beaktas vid bedömningen av produktens oskadlighet.

Dokumentationen om läkemedlets oskadlighet skall 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.

3. Toxikologi

3.1 Toxicitet efter enstaka dos

Studier av toxicitet vid enstaka dos 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 efter enstaka dos skall påvisa substansens akuta toxiska effekter och efter vilka tidsintervall dessa effekter inträder respektive avklingar.

Dessa undersökningar skall normalt utföras på minst två däggdjursarter. En däggdjursart kan i tillämpliga fall ersättas av en djurart som läkemedlet är avsett för. Normalt skall minst två olika administreringsvägar undersökas. En av dessa kan vara identisk med eller liknande den som föreslagits för användning på den avsedda djurarten. Om det kan förutses att den som använder läkemedlet kommer att exponeras i betydande utsträckning, till exempel genom inandning eller kontakt med huden, skall dessa administreringsvägar undersökas.

För att begränsa antalet djur som används i försöken och dessa djurs lidande utvecklas fortlöpande nya försöksplaner för undersökning av toxicitet efter enstaka dos. Studier som utförs enligt sådana nya metoder kommer att godkännas när metoderna har validerats på ett tillfredsställande sätt liksom även studier som utförs enligt etablerade, internationellt erkända riktlinjer.

3.2 Toxicitet vid upprepad dosering

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

Då det gäller substanser eller läkemedel som uteslutande är avsedda att användas på icke livsmedelsproducerande djur är det normalt tillräckligt med 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 undersökningen skall göras med beaktande av de föreslagna kliniska användningsbetingelserna. Försöksledaren skall ange sin motivering för försökens omfattning och tidslängd samt för vald dosering.

Då det gäller substanser eller läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur skall studien utföras på minst två djurarter av vilka en skall vara icke-gnagare. Försöksledaren skall ange sin motivering för valet av djurarter med beaktande av tillgänglig kunskap om produktens metabolism hos djur och människor. Försökssubstansen skall administreras oralt. Undersökningens längd skall vara minst 90 dagar. Försöksledaren skall klart ange och motivera administrerings sätt och doseringsfrekvens samt försökstidens längd.

Den högsta dosen bör normalt sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar skall framträda. Den lägsta dosen bör inte framkalla någon påvisbar toxicitet.

Utvärderingen av de toxiska effekterna skall 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 skall 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 upprepad dosering, med undantag av de fall där toxicitetsundersökningarna har visat förekomst av potentiering eller nya toxiska effekter, modifieras på lämpligt sätt av försöksledaren, samtidigt som skälen för en sådan åtgärd skall redovisas.

3.3 Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för

Detaljerade upplysningar skall lämnas om de eventuella tecken på intolerans som har iakttagits under studier på den djurart som läkemedlet är avsett för enligt föreskrifterna i del 4, kapitel I, avsnitt B. Uppgifter skall lämnas om vilka studier det gäller, vid vilken dosering intoleransen uppträdde och hos vilka djurarter och raser. Upplysningar skall även lämnas om eventuella oväntade fysiologiska förändringar.

3.4 Reproduktiv toxicitet (även teratogenicitet)

3.4.1 Undersökning av effekt på fortplantningsfunktionen

Syftet med detta slag av studier är att utreda möjliga störningar av fortplantningsförmågan hos hanne eller hona eller skadliga effekter på avkomman som uppkommer genom tillförsel av de läkemedel eller substanser som undersöks.

Då det gäller substanser eller läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur skall undersökningar av effekterna på fortplantningsförmågan utföras som en tvågenerationsstudie på åtminstone en djurart, vanligen en gnagare. Den substans eller produkt som undersöks skall administreras till hannar och honor vid en lämplig tidpunkt före parningen. Administreringen skall fortsätta till och med avvänjningen av F₂-generationen. Minst tre doseringsnivåer skall användas. Den högsta dosen bör sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar skall framträda. Den lägsta doseringsnivån bör inte ge upphov till någon påvisbar toxicitet.

Utvärderingen av effekterna på fortplantningsförmågan skall baseras på iakttagelser av (a) fruktbarhet, dräktighet och moderns beteende, (b) F₁-avkommans diande, tillväxt och utveckling från konception till full utveckling och © F₂-avkommans utveckling till och med avvänjningen.

3.4.2 Undersökning av toxiska effekter på embryo och foster (även teratogenicitet)

Då det gäller substanser eller läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur skall undersökningar av toxiska effekter på embryo och foster (även teratogenicitet) genomföras. Dessa undersökningar skall utföras på minst två däggdjursarter, vanligen en gnagare och kanin. Den detaljerade försöksupplägningen (antal djur, dosering, tidpunkt för administreringen och kriterier för utvärderingen av resultaten) skall anpassas till den vetenskapliga kunskapen vid tiden för ansökan om försäljningstillstånd samt till den statistiska signifikansnivå som krävs för resultaten. Undersökningen på gnagare kan kombineras med undersökningen av effekterna på fortplantningsförmågan.

Då det gäller substanser eller läkemedel som inte är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur krävs en undersökning av de toxiska effekterna på embryo och foster (även teratogenicitet) på minst en djurart, som kan vara den djurart som läkemedlet är avsett för, om produkten är avsedd att användas på djur som kan komma att användas för avel.

3.5 Mutagenicitet

Syftet med mutagenicitetsstudierna är att fastställa substansernas förmåga att framkalla ärftliga förändringar i det genetiska cellmaterialet.

En mutagenicitetsprövning är obligatorisk för samtliga nya substanser som är avsedda att användas i veterinärmedicinska läkemedel.

Arten och antalet av undersökningarna och kriterierna för utvärdering av resultaten skall vara beroende av hur långt de vetenskapliga kunskaperna nått vid den tid då ansökan lämnas in.

3.6 Cancerogenicitet

Långtidsundersökningar av cancerogenicitet hos djur skall normalt krävas för substanser som människor kommer att exponeras för, och

- som uppvisar nära kemisk släktskap med kända cancerogena ämnen
- som under mutagenicitetsundersökningarna uppvisade resultat som tyder på att cancerogena effekter kan förekomma,
- som under toxicitetsundersökningarna uppvisade resultat som ger anledning till misstanke.

Utformningen av cancerogenicitetsstudierna och utvärderingen av resultaten skall göras med beaktande av aktuell vetenskaplig kunskap vid den tid då ansökan lämnas in.

3.7 Undantag

Om ett läkemedel är avsett för utvärtes bruk skall 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 cancerogenicitet utslutas, såvida inte

- det kan förväntas att djuret intar läkemedlet oralt då detta används på föreskrivet sätt,
- läkemedlet kan tränga in i livsmedel som härrör från det behandlade djuret (intramammarier).

4. Övriga krav

4.1 Immunotoxicitet

Om specifika förändringar av lymfkörtlarnas vikt och/eller histologi och cellförändringar i lymfoida vävnader, benmärg eller perifera leukocyter har iakttagits under studierna av toxicitet vid upprepad dosering hos djur, skall försöksledaren överväga om behov finns av ytterligare studier av produktens effekt på immunsystemet.

Utformningen av dessa studier och utvärderingen av resultaten skall göras med beaktande av aktuell vetenskaplig kunskap vid den tid då ansökan lämnas in.

4.2 Restprodukternas mikrobiologiska egenskaper

4.2.1 Potentiella effekter på människans tarmflora

De mikrobiologiska risker som rester av antimikrobiella föreningar medför för människans tarmflora skall undersökas med beaktande av aktuell vetenskaplig kunskap vid den tid då ansökan lämnas in.

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 restprodukter kan orsaka problem som påverkar tekniska processer inom livsmedelsindustrin.

4.3 Observationer på människa

Information skall lämnas som visar om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet används som humanterapeutiskt läkemedel. Om så är fallet skall en rapport sammanställas om 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 läkemedlet och, om så är lämpligt, i belysning av försöksresultat som är dokumenterade i litteraturen. Om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet inte används, eller inte längre används, som läkemedel i humanterapi skall orsakerna till detta anges.

5. Ekotoxicitet

5.1 Syftet med undersökningarna av veterinärmedicinska läkemedels ekotoxicitet är att fastställa de potentiella skadliga effekter på miljön som användningen av produkten kan medföra och att påvisa eventuella förebyggande åtgärder som kan vara nödvändiga för att minska sådana risker.

5.2 En prövning av ekotoxiciteten skall vara obligatorisk vid samtliga ansökningar om försäljningstillstånd för veterinärmedicinska läkemedel med undantag av ansökningar som inlämnas enligt artiklarna 12.3 j och 13.1.

5.3 Denna prövning skall normalt utföras i två etapper.

Under den första etappen skall försöksledaren bedöma i hur hög grad miljön potentiellt kan komma att exponeras för produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter med beaktande av

- avsedd djurart och föreslaget användningssätt (till exempel massmedicinering eller medicinering av enstaka djur),
- administreringssätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemen,
- den exkretion 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 exkrement,
- oskadliggörande av oanvända produkter eller avfallsprodukter.

5.4 I en andra etapp skall försöksledaren, mot bakgrund av exponeringsgraden för produkten i miljön och tillgänglig information om föreningens fysikaliska, kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper som framkommit under de andra prövningar och försök som föreskrivs, överväga om ytterligare specifika undersökningar av produktens verkningar på vissa ekosystem är nödvändiga.

5.5 Ytterligare undersökningar kan i tillämpliga fall komma att krävas rörande produktens

- nedbrytning och reaktionssätt i marken,
- nedbrytning och reaktionssätt i vatten och luft,
- påverkan på vattenlevande organismer,
- påverkan på andra organismer än dem som produkten är avsedd för.

Dessa ytterligare undersökningar skall utföras enligt de försöksplaner som fastställts i bilaga 5 till rådets direktiv 67/548/EEG ⁽¹⁾ av den 27 juni 1967 om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen eller, om ett slutstadium inte utreds tillfredsställande genom dessa försöksplaner, enligt andra internationellt erkända försöksplaner för det veterinärmedicinska läkemedlet och/eller dess aktiva substans(er) och/eller de utsöndrade metaboliterna efter vad som är tillämpligt i varje enskilt fall. Vilka undersökningar som skall göras och i vilket antal samt kriterierna för utvärderingen skall vara beroende av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan.

Kapitel II

Redovisning av särskilda uppgifter och handlingar

I dokumentationen om testerna på oskadlighet skall, liksom i varje vetenskapligt arbete, följande ingå:

- a) En inledning som definierar ämnet med de eventuella litteraturhänvisningar som kan vara av betydelse.
- b) En detaljerad beskrivning av den undersökta substansens identitet, i vilken ingår
 - internationell generisk benämning (INN),
 - benämning enligt International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),
 - nummer enligt Chemical Abstract Service (CAS),
 - terapeutisk och farmakologisk klassificering,
 - synonymer och förkortningar,
 - strukturformel,
 - molekylformel,
 - molekylvikt,
 - grad av föroreningar,
 - föroreningarnas art och mängd,

⁽¹⁾ EGT 196, 16.8.1967, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2000/33/EG (EGT L 136, 8.6.2000, s. 90).

- beskrivning av fysikaliska egenskaper,
 - smältpunkt,
 - kokpunkt,
 - ångtryck,
 - löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur,
 - densitet,
 - brytningsindex, rotation etc.
- c) En detaljerad försöksplan med motivering för eventuellt utelämnande av vissa undersökningar som angivits ovan, beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts, upplysningar om djurens art, ras eller stam, varifrån de anskaffats, deras antal, betingelser för förvaring och utfodring samt en särskild uppgift om huruvida de var fria från specifika patogena ämnen (SPF).
- d) Samtliga uppnådda resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data från försöken skall beskrivas så detaljerat att resultaten kan utvärderas kritiskt och oberoende av den tolkning som gjorts av författaren. Resultaten kan åtföljas av förklarande illustrationer.
- e) En statistisk analys av resultaten, om försöksprogrammet kräver detta, med uppgifter om statistisk varians.
- f) En objektiv diskussion av de uppnådda resultaten som utmynnar i slutsatser om substansens oskadlighet, dess säkerhetsmarginal hos försöksdjur och hos den djurart som läkemedlet är avsett för och de möjliga biverkningarna, dess användningsområde, aktiva dosnivåer och eventuella möjliga inkompatibiliteter.
- g) En detaljerad beskrivning och en ingående diskussion av resultaten av undersökningen av restprodukteras oskadlighet i livsmedel och dennas relevans vid utvärderingen av de potentiella risker som restprodukterna kan medföra för människor. Denna diskussion skall följas av förslag som syftar till att säkerställa att varje fara för människor elimineras med tillämpning av internationellt erkända bedömningskriterier, till exempel halt utan påvisbar effekt hos djur, förslag till val av skyddsfaktor och högsta tillåtna dagsintag (ADI).
- h) En ingående diskussion om de eventuella riskerna för personer som bereder läkemedlet eller administrerar det till djur, följd av förslag till lämpliga åtgärder för att minska sådana risker.
- i) En ingående diskussion av de risker som den praktiska användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet kan innebära för miljön, följd av lämpliga förslag för att minska sådana risker.
- j) All information som är nödvändig för att så fullständigt som möjligt göra den kliniskt ansvarige förtrogen med den föreslagna produktens värde. Denna diskussion skall kompletteras med förslag i fråga om biverkningar och till möjlig behandling av akuta toxiska reaktioner hos djur som produkten är avsedd att administreras till.
- k) En avslutande expertrapport som ger en detaljerad kritisk analys av den information som angetts ovan i belysning av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för anmälan samt en detaljerad sammanfattning av resultaten av samtliga relevanta oskadlighetstester och fullständiga litteraturhänvisningar.

B. KONTROLL AV RESTPRODUKTER

Kapitel I

Utförandet av undersökningarna

1. Inledning

I detta direktiv avses med *rester* alla aktiva substanser eller metaboliter av dessa som finns kvar i kött eller andra livsmedel som härrör från det djur som tillförts det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet.

Syftet med att undersöka rester är att bestämma om och i vilken omfattning och under vilka förutsättningar rester finns kvar i livsmedel som framställts av de behandlade djuren och att fastställa vilka karenstider som bör iaktas för att undanröja varje risk för människors hälsa och/eller problem inom livsmedelsindustrin.

För att kunna bedöma riskerna i samband med rester krävs det att man fastställer om rester förekommer i djur som behandlats enligt de rekommenderade anvisningarna för läkemedlet samt att man undersöker verkan av dessa rester.

Då det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur skall det framgå av restämnesdokumentationen

1. i vilken utsträckning och hur länge rester av det veterinärmedicinska läkemedlet eller metaboliter av detta finns kvar i vävnader från det behandlade djuret eller i livsmedel som framställts av dessa,
2. att det är möjligt att fastställa realistiska karensperioder som kan iaktas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion, så att det går att undanröja varje hälsorisk vid konsumtionen av livsmedel från behandlade djur samt problem inom livsmedelsindustrin,
3. att det finns praktiskt genomförbara analysmetoder för att kontrollera att karensperioderna iaktas och att dessa analysmetoder är lämpade för rutinmässig användning.

2. Metabolism och restproduktskinetik

2.1 Farmakokinetik (absorption, distribution, biotransformering, exkretion)

Syftet med farmakokinetiska undersökningar i fråga om rester av veterinärmedicinska läkemedel är att utvärdera produktens absorption, distribution, omvandling i kroppen och utsöndring hos den djurart som produkten är avsedd för.

Slutprodukten, eller en bioekvivalent formulering, skall administreras till den djurart som läkemedlet är avsett för i högsta rekommenderade dos.

Omfattningen av läkemedlets absorption skall beskrivas fullständigt med beaktande av administrerings sättet. Om det kan visas att den systemiska absorptionen av läkemedel för utvärtes bruk är försumbar krävs inga ytterligare undersökningar av restprodukterna.

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

Vägarna för utsöndringen av produkten från det djur som läkemedlet är avsett för skall beskrivas. De viktigaste metaboliterna skall identifieras och karakteriseras.

2.2 Restproduktsreduktion

Syftet med detta slag av undersökningar, som mäter den hastighet med vilken restprodukterna reduceras i det djur som läkemedlet är avsett för efter det att läkemedlet sist administrerats, är att göra det möjligt att fastställa karensperioder.

Vid skilda tillfällen efter det att försöksdjuret har fått den sista dosen av läkemedlet skall de befintliga restmängderna bestämmas med lämpliga fysikaliska, kemiska eller biologiska metoder. De tekniska metoderna och deras tillförlitlighet och känslighet skall anges.

3. Rutinmässig analysmetod för påvisande av restprodukter

Förslag skall ges till analysmetoder som kan genomföras vid en rutinundersökning och som har en känslighetsnivå som gör det möjligt att med säkerhet påvisa brott mot de lagstadgade gränsvärdena för restmängder.

Den föreslagna analysmetoden skall beskrivas i detalj. Den skall valideras och vara tillräckligt osofistikerad för att kunna användas under normala förhållanden vid rutinkontroll av restprodukter.

Följande utmärkande drag skall beskrivas:

- Specificitet.
- Noggrannhet, även känslighet.
- Precision.
- Gräns för påvisande.
- Gräns för kvantifiering.
- Genomförbarhet och tillämplighet vid normala laboratorieförhållanden.
- Känslighet för störningar.

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

Kapitel II

Redovisning av särskilda uppgifter och handlingar

I dokumentationen om restproduktkontrollerna skall, liksom i varje vetenskapligt arbete, följande ingå:

- a) En inledning som definierar ämnet med de eventuella litteraturhänvisningar som kan vara av betydelse.
- b) En detaljerad beskrivning av den undersökta substansens identitet, i vilken ingår:
 - sammansättning,
 - renhet,
 - identifikationsuppgifter för tillverkningsplatsen,
 - förhållande till den slutliga produkten,
 - specifik aktivitet och radioaktiv renhet hos märkta substanser,
 - de märkta atomernas position i molekyl.
- c) En detaljerad försöksplan med motivering för eventuellt utelämnande av vissa undersökningar som angivits ovan, beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts, upplysningar om djurens art, ras eller stam, varifrån de anskaffats, deras antal, betingelser för förvaring och utfodring.
- d) Samtliga uppnådda resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data från försöken skall beskrivas så detaljerat att resultaten kan utvärderas kritiskt och oberoende av den tolkning som gjorts av författaren. Resultaten kan åtföljas av illustrationer.
- e) En statistisk analys av resultaten, om försöksprogrammet kräver detta, med uppgifter om statistisk varians.
- f) En objektiv diskussion av de uppnådda resultaten som utmynnar i förslag till gränsvärden för restmängder av de aktiva substanser som ingår i produkten, med uppgift om vilken markörrest och vilka målvävnader det gäller, samt förslag till nödvändiga karensperioder för att säkerställa att inga rester som kan utgöra en fara för konsumenten finns i livsmedel som härrör från behandlade djur.
- g) En avslutande expertrapport som ger en detaljerad kritisk analys av den information som angetts ovan i belysning av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för anmälan samt en detaljerad sammanfattning av resultaten av testerna rörande restprodukter och fullständiga litteraturhänvisningar.

DEL 4

Prekliniska och kliniska prövningar

De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om försäljningstillstånd enligt artiklarna 12.3 j och 13.1 skall redovisas enligt bestämmelserna i denna del.

Kapitel I

Prekliniska krav

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

A. FARMAKOLOGI

A.1. *Farmakodynamik*

De farmakodynamiska studierna skall planeras utifrån två klart skilda utgångspunkter.

För det första skall den verkningsmekanism och de farmakologiska effekter som den rekommenderade praktiska användningen grundar sig på beskrivas på ett tillfredsställande sätt. Resultaten skall uttryckas kvantitativt (med användning t.ex. av dos-effektkurvor, tid-effektkurvor etc.) och om möjligt i jämförelse med en substans med väl känd effekt. När effekten anges vara starkare för en aktiv substans skall skillnaden påvisas och styrkas genom statistisk signifikans.

För det andra skall den ansvarige forskaren lägga fram en allmän farmakologisk karakteristik av den aktiva substansen med särskild hänsyn till möjliga biverkningar. I allmänhet skall huvudfunktionerna undersökas.

Den ansvarige forskaren skall bestämma vilken verkan administreringsväg, formulering o.s.v. har på den aktiva substansens farmakologiska aktivitet.

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

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

Om inte goda skäl för motsatsen kan anföras, skall även en undersökning göras för att fastställa om upprepad tillförsel av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

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

A.2. Farmakokinetik

Grundläggande farmakokinetisk information om en ny aktiv substans är i allmänhet värdefull i kliniskt sammanhang.

Målen för farmakokinetiska studier gäller två huvudområden:

- i) deskriptiv farmakokinetik som leder till en bedömning av grundläggande parametrar som elimination ur kroppen, distributionsvolym(er), genomsnittlig tid som läkemedlet kvarstannar i kroppen o.s.v.,
- ii) användning av dessa parametrar för att undersöka förhållandena mellan doseringsföreskrifter, koncentration i plasma och vävnader och de farmakologiska, terapeutiska eller toxiska effekterna.

Det är som regel nödvändigt att genomföra farmakokinetiska studier på den djurart läkemedlet är avsett för för att kunna använda läkemedel med största möjliga effektivitet och säkerhet. Dessa studier är särskilt värdefulla som stöd för kliniker i upprättandet av doseringsföreskrifter (administreringsväg och -ställe, dos, doseringsintervall, antal administreringar o.s.v.) och i anpassningen av doseringsföreskrifterna till vissa populationsvariabler (t.ex. ålder, sjukdom). Sådana studier kan vara effektivare räknat i antal djur och, allmänt sett, ge mer information än de klassiska dositeringsstudierna.

Då det gäller nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna krävs inte 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.

A.2.1 Biotillgänglighet/bioekvivalens

Lämpliga biotillgänglighetsstudier skall företas för att fastställa bioekvivalens

- då en produkt med ny formulering jämförs med den redan existerande produkten,
- då ett nytt administreringsätt eller en ny administreringsväg skall jämföras med en vedertagen metod,
- i samtliga fall som avses i artikel 13.1.

B. TOLERANS HOS DEN DJURART SOM LÄKEMEDLET ÄR AVSETT FÖR

Syftet med denna studie, som skall utföras på alla djurarter som läkemedlet är avsett för, är att genomföra lokala och allmänna toleransförsök på samtliga dessa djurarter med en utformning som syftar till att fastställa ett tolererat doseringsintervall som är tillräckligt stort för att ge en tillräcklig säkerhetsmarginal samt också de kliniska symptomen på intolerans, då rekommenderad(e) administreringsväg(ar) används, i den utsträckning detta kan uppnås genom att behandlingsdosen och/eller behandlingstiden ökas. Försöksrapporten skall innehålla så många detaljer som möjligt om de förväntade farmakologiska effekterna och biverkningarna. Vid bedömningen av de senare skall vederbörlig hänsyn tas till att värdet av de djur som används kan vara mycket högt.

Läkemedlet skall åtminstone administreras via den rekommenderade administreringsvägen.

C. RESISTENS

Uppgifter om uppkomst av resistent organismer är nödvändiga då det gäller läkemedel som är avsedda att förebygga eller behandla infektionssjukdomar eller parasitangrepp hos djur.

Kapitel II

Kliniska krav

1. Allmänna principer

Syftet med kliniska prövningar är att påvisa eller dokumentera det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter att det administrerats i rekommenderad dos, att ange indikationer och kontraindikationer för det med hänsyn till djurart, ålder, ras och kön, bruksanvisningar och eventuella biverkningar samt dess oskadlighet och tolerans under normala användningsbetingelser.

Om inte undantag från detta kan motiveras skall kliniska prövningar utföras med en kontrollgrupp djur (kontrollerade kliniska prövningar). Den uppnådda effekten skall jämföras med ett placebo-preparat eller avsaknad av behandling och/eller effekten av ett godkänt läkemedel med känt terapeutiskt värde. Samtliga erhållna resultat, såväl positiva som negativa, skall rapporteras.

Diagnosmetoderna skall redovisas. Resultaten skall framläggas med tillämpning av kvantitativa eller konventionella kliniska kriterier. Lämpliga statistiska metoder skall användas och valet motiveras.

Då det gäller veterinärmedicinska läkemedel som i första hand är avsedda att verka prestationshöjande skall särskild uppmärksamhet ägnas

- avkastningen av husdjursproduktionen,
- husdjursproduktionens kvalitet (organoleptiska, näringsmässiga, hygieniska och tekniska kvaliteter),
- näringsmässig effektivitet och tillväxten hos djuret,
- djurets allmänna hälsostatus.

Experimentella data skall bekräftas av data som erhållits under normala produktionsbetingelser.

Om den sökande kan visa att han saknar möjlighet att ge fullständiga data om den terapeutiska effekten vid vissa indikationer av något av följande skäl:

- a) De indikationer läkemedlet är avsett för är så sällsynta att den sökande inte rimligen kan förväntas kunna lämna fullständig bevisning.
- b) På vetenskapens nuvarande ståndpunkt kan fullständig bevisning inte lämnas.

Vid sådant förhållande kan försäljningstillstånd endast lämnas på följande villkor:

- a) Läkemedlet i fråga skall endast kunna förskrivas av veterinär och, i vissa fall, endast administreras under strikt veterinärkontroll.
- b) Bipacksedeln och eventuellt annat informationsmaterial måste fästa den praktiserande veterinärens uppmärksamhet på att de befintliga uppgifterna om läkemedlet i fråga ännu i vissa, särskilt angivna, avseenden är ofullständiga.

2. Utförande av prövningarna

Alla veterinärmedicinska kliniska prövningar skall utföras enligt en fullständig och detaljerad försöksplan som skall redovisas skriftligt innan prövningen påbörjas. Försöksdjurens välbefinnande skall stå under tillsyn av veterinär och beaktas fullt ut varje gång en försöksplan utarbetas och under hela den tid prövningen pågår.

I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder skall krävas för organisation, genomförande, datainsamling och kontroll av de kliniska prövningarna.

Innan en prövning påbörjas skall ägaren till de djur som skall användas vid prövningen ges fullständig information och lämna sitt medgivande. Medgivandet skall dokumenteras. Särskilt skall djurägaren skriftligen informeras om följderna av att djuren deltar i prövningen för det fortsatta handhavandet av djuren eller för livsmedel från behandlade djur. En kopia av detta meddelande, kontrasierad av djurägaren med angivande av datum skall ingå i dokumentationen för prövningen.

Såvida inte prövningen genomförs som blindprov skall bestämmelserna i artiklarna 58, 59 och 60 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogiskt på beredningar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska kliniska prövningar. I samtliga fall skall texten "får endast användas vid veterinärmedicinska kliniska prövningar" förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

Kapitel III

Särskilda uppgifter och dokument

I dokumentationen om läkemedlets effekt skall, liksom i varje vetenskapligt arbete, ingå en inledning som definierar ämnet med de eventuella litteraturhänvisningar som kan vara av betydelse.

All preklinisk och klinisk dokumentation skall vara tillräckligt detaljerad för att en objektiv bedömning skall kunna göras. Alla studier och försök skall redovisas, oavsett om de är gynnsamma eller ogynnsamma för den sökande.

1. Redovisning av prekliniska iakttagelser

När så kan ske skall alltid uppgifter lämnas om

- a) försök som påvisar farmakologiska effekter,
- b) försök som påvisar de farmakologiska mekanismer som ligger bakom den terapeutiska effekten,
- c) försök som visar de huvudsakliga farmakokinetiska processerna.

Om oväntade resultat uppträder under prövningarna skall dessa redovisas ingående.

Dessutom skall följande uppgifter lämnas i alla prekliniska studier:

- a) En sammanfattning.
- b) En detaljerad försöksplan som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om t.ex. 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 produktens oskadlighet och effekt.

En förklaring måste lämnas om dessa uppgifter utelämnas helt eller delvis.

2.1 Redovisning av kliniska iakttagelser

Samtliga uppgifter skall lämnas av varje försöksansvarig, vid individuell behandling på individuella journaler och vid kollektiv behandling på kollektiva journaler.

Uppgifter skall lämnas enligt följande:

- a) Den ansvarige forskarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
- b) Tid och plats för behandlingen samt djurägarens namn och adress.

- c) Uppgifter i försöksplanen 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) Uppfödning- och utfodringsmetoder med uppgift om fodersammansättningen och art och mängd för eventuella fodertillsatser.
- e) Anamnes (så fullständig som möjligt), eventuella tillstötande sjukdomar och dessas förlopp.
- f) Diagnos och de medel som använts vid denna.
- g) Sjukdomssymptom och sjukdomens svårighetsgrad, om möjligt enligt konventionella kriterier.
- h) Detaljerad beskrivning av den kliniska försöksformulering som använts vid undersökningen.
- i) Doseringen av läkemedlet, administreringsätt, -väg och -frekvens och de eventuella försiktighetsåtgärder som vidtagits under administreringen (t.ex. hastigheten vid injicering).
- j) Behandlingstidens och den efterföljande observationsperiodens längd.
- k) Fullständiga upplysningar om de läkemedel (utöver det läkemedel som prövades) som administrerades under undersökningstiden, antingen före eller samtidigt med testprodukten samt i det senare fallet upplysningar om observerade interaktioner.
- l) Samtliga resultat av de kliniska prövningarna (även ogynnsamma eller negativa resultat) med en fullständig redogörelse för de kliniska observationerna och resultaten av de objektiva aktivitetstest (laboratorieanalyser, fysiologiska test) som krävs för att bedöma ansökan. De använda teknikerna måste specificeras och signifikansen av eventuella variationer i resultaten förklaras (till exempel metodvarians, varians mellan individer eller effekt av medicineringen). Att farmakodynamisk effekt kan påvisas hos djur skall inte i sig vara tillräcklig bevisning för slutsatser om eventuell terapeutisk effekt.
- m) Samtliga uppgifter om eventuella oavsedda effekter, skadliga eller ej, och om de åtgärder som kan ha vidtagits till följd av dessa. Förhållandet orsak-verkan skall om möjligt undersökas.
- n) Effekter på djurens produktivitet (till exempel: värpning, mjölkproduktion och fortplantningsförmåga).
- o) Effekter på kvaliteten hos de livsmedel som härrör från behandlade djur, särskilt då prövningen gäller läkemedel som är avsedda att användas som prestationshöjande medel.
- p) En sammanfattning av varje individuellt fall eller, i fråga om kollektiv behandling, varje kollektivt fall.

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

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

2.2 Sammanfattning och slutsatser av de kliniska iakttagelserna

De kliniska iakttagelserna vid varje klinisk prövning skall redovisas kortfattat i en sammanfattning av försöken och dess resultat, varvid följande särskilt skall anges:

- a) Antalet djur i kontrollgruppen, antalet – individuellt eller kollektivt – behandlade djur med uppdelning efter djurart, ras eller stam, ålder och kön.
- b) antal djur som i förtid avskildes från prövningarna och skälen till detta.
- c) i fråga om djur i kontrollgruppen, uppgift om de
 - inte fick någon behandling,
 - fick ett placebopreparat,
 - fick ett annat läkemedel som är godkänt och har känd verkan,
 - fick den prövade aktiva substansen i en annan formulering eller via en annan administreringsväg.

- d) de iakttagna biverkningarnas frekvens.
- e) iakttagelser om effekter på produktiviteten (till exempel värpning, mjölkproduktion, fortplantningsförmåga och livsmedelskvalitet).
- f) uppgifter om försöksdjur som kan löpa större risker på grund av ålder, uppfödning- eller utfodringsmetod eller den användning de är avsedda för eller djur vilkas fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskild uppmärksamhet.
- g) en statistisk utvärdering av resultaten, om försöksprogrammet motiverar detta.

Slutligen skall försöksledaren dra allmänna slutsatser av vad som framkommit under försöken och ange sin uppfattning om läkemedlets oskadlighet under de föreslagna användningsbetingelserna och dess terapeutiska effekt samt lämna eventuell betydelsefull information om indikationer och kontraindikationer, dosering och genomsnittlig behandlingstid samt, i tillämpliga fall, om eventuella observerade interaktioner med andra läkemedel eller med fodertillsatser samt om eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som bör vidtas under behandlingen och om kliniska symptom på överdosering.

Då det gäller kombinationsprodukter skall försöksledaren även dra slutsatser om produktens oskadlighet och effekt jämfört med separat administrering av de aktiva substanser som ingår i kombinationen.

3. Avslutande expertrapport

I den avslutande expertrapporten skall en ingående kritisk analys göras av all preklinisk och klinisk dokumentation i belysning av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan och en detaljerad sammanfattning lämnas av resultaten av de försök och prövningar som rapporterats med fullständiga bibliografiska hänvisningar.

AVDELNING II

Krav för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

Utan inskränkning av de särskilda kraven i gemenskapslagstiftningen beträffande bekämpning och utrotande av djursjukdomar skall följande krav gälla för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

DEL 5

Sammanfattning av ansökningshandlingarna

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som ansökan gäller skall identifieras med namn och namn på aktiva substanser samt styrka och läkemedelsform, administreringsätt och administreringsväg och en beskrivning av produktens slutliga utformning i samband med försäljning.

Den sökandes namn och adress skall anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skederna av tillverkningen (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna) och i förekommande fall importörens namn och adress.

Den sökande skall ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och titlarna på dessa samt, om så har skett, vilka produktprover som även har bifogats.

Till de administrativa uppgifterna bifogas kopior av en handling som styrker att tillverkaren har tillverkningstillstånd för de berörda immunologiska veterinärmedicinska läkemedlen enligt artikel 44 (med en kort beskrivning av produktionsanläggningen). Dessutom skall en förteckning lämnas över de organismer som hanteras på produktionsanläggningen.

Den sökande skall lämna en förteckning över de länder i vilka godkännande för försäljning har beviljats, kopior av samtliga sammanfattningar av produktens viktigaste egenskaper enligt artikel 14 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in.

B. SAMMANFATTNING AV PRODUKTENS VIKTIGASTE EGENSKAPER

Den sökande skall föreslå en sammanfattning av produktens viktigaste egenskaper enligt artikel 14.

Dessutom skall den sökande tillhandahålla ett eller flera prover på, eller modeller av, det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets försäljningsförpackning samt en bipacksedel om en sådan krävs.

C. EXPERTRAPPORTER

Enligt artikel 15.2 och 15.3 skall den sökande lämna expertrapporter om samtliga delområden som ingår i dokumentationen.

Varje expertrapport skall bestå av en kritisk bedömning av de undersökningar och/eller försök som har utförts enligt detta direktiv och meddela alla uppgifter som är av betydelse för bedömningen. Experten skall lämna ett yttrande om huruvida tillräckliga garantier har lämnats för produktens kvalitet, säkerhet och effekt. En faktasammanfattning är inte tillräcklig.

Samtliga viktiga uppgifter skall sammanfattas i en bilaga till expertrapporten som, i alla de fall då detta är möjligt, även skall innehålla grafisk presentation eller tabeller. Expertrapporten och sammanfattningarna skall innehålla noggranna korshänvisningar till de upplysningar som återfinns i huvuddokumentationen.

Samtliga expertrapporter skall utarbetas av en person med lämpliga kvalifikationer och lämplig erfarenhet. Rapporten skall undertecknas av experten med angivande av datum och till den skall fogas kortfattade upplysningar om expertens utbildningsbakgrund samt om hans yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet. Expertens yrkesmässiga förhållande till sökanden skall anges.

DEL 6

Analytiska (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska) prövningar av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

Samtliga undersökningsmetoder skall överensstämma med den vetenskapliga ståndpunkten vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas.

Undersökningsmetoden, eller i förekommande fall samtliga undersökningsmetoder, skall beskrivas tillräckligt ingående för att kontrollundersökningar skall kunna utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning skall beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, om möjligt åtföljt av figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken skall om så är nödvändigt kompletteras med tillverkningsmetoden. Då det gäller undersökningsmetoder som ingår i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé kan denna beskrivning ersättas av en fullständig hänvisning till den farmakopé som avses.

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

De uppgifter och dokument som skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12.3 c skall ställas samman enligt följande anvisningar:

1. Kvalitativa uppgifter

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

- den eller de aktiva substanserna,
- adjuvansämnen,
- hjälpämnen, oavsett art eller mängd, däribland konserveringsmedel, stabilisatorer, emulgatorer, färgämnen, smakämnen, aromämnen, markörer o.s.v.,
- beståndsdelarna i den läkemedelsform som är avsedd att administreras till djur.

Dessa uppgifter skall kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och, i tillämpliga fall, om dess förslutningsanordning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet och som skall levereras tillsammans med produkten.

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

- för substanser som är upptagna i *Europeiska farmakopén* – eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna – huvudtiteln i monografien, som skall 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 skall utgångsmaterialet och framställningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,
- vad beträffar 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 verksamma beståndsdelarna i ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel är det nödvändigt att alltid då så är möjligt ange antalet organismer, specifikt proteininnehåll, massa, antalet internationella enheter (IE) eller enheter av 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 vederbörligt beaktande av vad som föreskrivs i avsnitt B.

Om en internationell enhet av biologisk aktivitet har definierats skall denna användas.

Enheter av biologisk aktivitet för vilka uppgifter saknas i publicerat material skall uttryckas på att 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. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

En förklaring skall ges om valet av sammansättning, beståndsdelar och behållare med stöd av vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Översättning skall anges och motiveras. Effektiviteten hos eventuella konserveringssystem skall styrkas.

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN FÖR SLUTPRODUKTEN

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

Av denna anledning skall den minst omfatta

- de olika stegen i tillverkningsprocessen (även reningsmetoder) så att det går att bedöma reproducerbarheten samt om risker finns för ogynnsamma effekter på slutprodukterna, som t.ex. mikrobiologisk kontaminering,
- 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 tillverkningsstadierna har identiska egenskaper,
- uppgift om de substanser som inte kan återvinnas under tillverkningsprocessen,
- fullständiga uppgifter om blandningen med mängduppgifter för alla använda substanser,
- uppgifter om på vilket stadium i tillverkningen prover tas för processkontroll.

C. PRODUKTION OCH KONTROLL AV UTGÅNGSMATERIALET

I detta avsnitt avses med *utgångsmaterial* alla beståndsdelar som används vid produktionen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet. De odlingssubstrat som används för att producera den aktiva substansen betraktas som ett enda utgångsmaterial.

I fråga om

- en aktiv substans som inte beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé,

eller
- en aktiv substans som beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, om den framställs enligt en metod som kan medföra förekomst av föroreningar som inte omnämns i monografin i farmakopén och för vilken monografin är otillräcklig för en tillfredsställande kvalitetskontroll

som tillverkas av någon annan än sökanden, kan denne vidta åtgärder så att tillverkaren av den aktiva substansen sammanställer en detaljerad beskrivning av tillverkningsmetoden, kvalitetskontrollen under tillverkningsprocessen och valideringen av processen och lämnar dessa handlingar direkt till den behöriga myndigheten. I detta fall skall tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att den senare skall kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren skall skriftligt bekräfta för sökanden att han kommer att se till att tillverkningssatsernas egenskaper inte varierar och att han inte kommer att förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring skall lämnas till de behöriga myndigheterna.

De uppgifter och handlingar som skall åtfölja en ansökan om godkännande för försäljning enligt artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall innehålla resultaten av de undersökningar som gäller kvalitetskontrollen av samtliga beståndsdelar som används och sammanställas enligt följande föreskrifter.

1. Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer

Monografierna i *Europeiska farmakopén* skall gälla för alla substanser som förekommer där.

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

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

Hänvisningar till farmakopéer i tredje land kan tillåtas i de fall då substansen varken finns beskriven i *Europeiska farmakopén* eller i den nationella farmakopén i fråga. I detta fall skall monografin inlämnas, om så är nödvändigt tillsammans med en översättning för vilken den sökande är ansvarig.

Färgämnen skall alltid uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG.

Rutinundersökningar av varje tillverkningssats av utgångsmaterial skall ske på det sätt som har angivits i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra undersökningar än de som nämns i farmakopén utförs, skall det styrkas att utgångsmaterialet uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.

Om specifikationerna, eller de övriga bestämmelserna, för någon substans enligt monografin i *Europeiska farmakopén* eller en medlemsstats farmakopé inte är tillräckliga för att säkerställa substansens kvalitet, kan de behöriga myndigheterna kräva mer relevanta specifikationer från innehavaren av godkännande för försäljning.

De behöriga myndigheterna skall underrätta de myndigheter som är ansvariga för farmakopén i fråga. Innehavaren av godkännande för försäljning skall förse de myndigheter som ansvarar för farmakopén med detaljerade upplysningar om de brister som har ansetts finnas och om de ytterligare specifikationer som tillämpas.

Om ett utgångsmaterial varken finns beskrivet i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialet motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och, om så är nödvändigt, valideringen av de undersökningsmetoder som nämns i monografin samt en översättning om detta krävs. Då det gäller aktiva substanser skall bevisning lämnas för att monografin ger tillräckliga garantier för en tillfredsställande kontroll av deras kvalitet.

2. Utgångsmaterial som inte är upptagna i en farmakopé

2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung

Produktionen av vaccin skall alltid när så är möjligt baseras på lotsystem för främmaterial och på etablerade cellbanker. Vid produktion av immunologiska veterinärmedicinska produkter som består av sera skall de producerande djurens ursprung, allmänna hälsostatus och immunologiska status anges. Väl beskrivna pooler för källmaterial skall användas.

Utgångsmaterialens ursprung och bakgrund skall beskrivas och dokumenteras. Då det gäller gentekniskt framställda utgångsmaterial skall i denna information bl.a. ingå en beskrivning av utgångsceller eller -stammar, expressionsvektorns konstruktion (namn, ursprung, replikonfunktion, promotor och andra styrelement), kontroll av den DNA- eller RNA-sekvens som slutinpassat, oligonukleotidsekvenser för plasmidvektorn i cellerna, den plasmid som använts för kotransfektion, tillförda eller avlägsnade gener, slutkonstruktionens biologiska egenskaper och exprimerade gener, kopienummer och genetisk stabilitet.

Främmaterial, inklusive cellbanker och råserum för antiserumproduktion skall kontrolleras i fråga om identitet och främmande agens.

Information skall lämnas om samtliga substanser av biologiskt ursprung som används på varje stadium av tillverkningsprocessen. I denna information skall ingå

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

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

Då cellbanker används skall det styrkas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade fram till och med den mest framskridna nivån i produktionen.

I fråga om levande försvagade vacciner skall bevisning lämnas för att försvagningen av fröets egenskaper är stabil.

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

2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung

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

- Namnet på utgångsmaterialet enligt anvisningarna i avsnitt A, punkt 2, skall kompletteras med uppgift om eventuella handelsnamn eller vetenskapliga synonymmer.
- Beskrivning av utgångsmaterialet, med en utformning som är likartad med den som tillämpas i *Europeiska farmakopén*.
- Utgångsmaterialets funktion.
- Identifieringsmetoder.
- Renheten skall beskrivas i relation till summan av förutsebara föroreningar, särskilt de som kan ha en skadlig effekt och, om så är nödvändigt, de som, med hänsyn till substanskombination som ansökan om godkännande för försäljning gäller, kan ha en negativ inverkan på det veterinärmedicinska läkemedlets stabilitet eller störa analysresultaten. En kort beskrivning skall lämnas av de tester som görs för att fastställa renheten hos varje sats av utgångsmaterialet.
- Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid lagring av ett utgångsmaterial och, om det är nödvändigt, längsta lagringstid skall anges.

D. SPECIFIKA ÅTGÄRDER FÖR ATT HINDRA ÖVERFÖRING AV ANIMAL SPONGIFORM ENCEFALOPATI

Den sökande skall styrka att det veterinärmedicinska läkemedlet har tillverkats i enlighet med den vägledning om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via veterinärmedicinska läkemedel och de uppdateringar av denna som offentliggjorts i volym 7 av Europeiska kommissionens publikation "Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen".

E. KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

1. De uppgifter och den dokumentation som enligt artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall omfatta upplysningar om de kontroller som utförs av mellanprodukterna i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om den färdiga produkten.

2. Då det gäller inaktiverade eller avgiftade vacciner skall inaktiveringen eller avgiftningen kontrolleras vid varje tillverkningsstillfälle omedelbart efter inaktiverings- eller avgiftningsprocessen.

F. KONTROLL AV DEN FÄRDIGA PRODUKTEN

I de särskilda uppgifter och dokument som skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning enligt artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall ingå upplysningar om kontroller av den färdiga produkten. Då tillämpliga monografier finns gäller att, om man använder andra undersökningsmetoder och gränsvärden än dem som nämns i monografierna i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i den nationella farmakopén i en medlemsstat, skall bevisning lämnas för att den färdiga produkten 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 skall en förteckning lämnas över alla undersökningar som utförs på representativa prover av varje sats av den färdiga produkten. För de undersökningar som inte utförs på varje tillverkningsbatch skall frekvensen anges. Kvantitetsgränser för tillverknigen skall anges.

1. Allmänna kännetecken för den färdiga produkten

Vissa undersökningar med avseende på produktens allmänna kännetecken skall ingå i kontrollen av den färdiga produkten även om de utförts under tillverkningsprocessens gång.

Dessa undersökningar skall i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa med största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska, kemiska eller mikrobiologiska undersökningar, fysikaliska kännetecken som densitet, pH, brytningsindex etc. För vart och ett av dessa kännetecken skall den sökande ange de specifikationer och toleransgränser som gäller i varje särskilt fall.

2. Identifiering och haltbestämning av den eller de aktiva substanserna.

För alla slag av undersökningar skall beskrivningen av teknikerna för analysen av den färdiga produkten vara så detaljerad att en kontrollundersökning med samma metoder kan utföras utan att ytterligare upplysningar krävs.

Bestämningen av den, eller de aktiva substansernas biologiska aktivitet skall utföras antingen på ett representativt prov från tillverkningsbatchen eller genom att ett antal doseringsenheter analyseras individuellt.

Om så är nödvändigt skall även ett särskilt identifieringstest utföras.

I vissa undantagsfall då 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 tillverkningsbatcher, kan haltbestämning av en eller flera aktiva substanser i slutprodukter utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana analyser utförs på mellansteg i ett så sent skede som möjligt i tillverkningsprocessen. Detta undantag får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågakommande substanser. Detta förenklade tillvägagångssätt skall kompletteras med en metod för kvantitativ bestämning som möjliggör för den behöriga myndigheten att försäkra sig om att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning överensstämmer med den uppgivna specifikationen efter det att det har börjat säljas.

3. Identifiering och haltbestämning av adjuvans

I den utsträckning lämpliga undersökningsmetoder finns skall adjuvansens och dess beståndsdelars art och mängd kontrolleras i den färdiga produkten.

4. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

Så långt det är möjligt skall hjälpämnen åtminstone underkastas identitetsbestämningar.

Den undersökningsmetod som föreslås för identifiering av färgämnen måste kunna göra det möjligt att kontrollera att dessa ämnen är tillåtna enligt listan som återfinns i bilagan till direktiv 78/25/EEG.

En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för konserveringsmedel. En kontroll på det högsta tillåtna gränsvärdet är obligatorisk för varje annan hjälpsubstans som kan antas ge ogynnsam reaktion.

5. Tester på oskadlighet

Oberoende av resultaten av undersökningar som inrapporterats enligt del 7 i denna bilaga skall upplysningar om tester på oskadlighet inlämnas. Dessa tester skall lämpligen vara undersökningar av överdosering som utförts på åtminstone en av de känsligaste djurarter läkemedlet är avsett för och minst via den rekommenderade administreringsväg som innebär det största risktagandet.

6. Kontroll av sterilitet och renhet

Lämpliga undersökningar för att styrka frånvaro av kontaminering av främmande agens eller andra substanser skall utföras och vara anpassade till det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets art och tillverkningsmetoden och -betingelserna.

7. Inaktivering

I tillämpliga fall skall en kontrollundersökning av inaktiveringen utföras på produkten i dess slutliga behållare.

8. Kvarvarande fuktighet

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

9. Konstanta egenskaper för tillverkningsvattnen

För att säkerställa att produktens effekt inte varierar mellan tillverkningsvattnen och för att styrka att produkten motsvarar specifikationerna skall styrketester, som bygger på *in vitro*- eller *in vivo*-metoder och utnyttjar lämpligt referensmaterial om sådant finns tillgängligt, utföras på varje färdigt parti eller varje sats av den färdiga produkten, varvid lämpliga säkerhetsmarginaler skall tillämpas. I exceptionella fall får styrkeundersökning utföras på ett mellansteg i ett så sent skede som möjligt av tillverkningsprocessen.

G. HÅLLBARHETSUNDERSÖKNINGAR

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

En redogörelse skall lämnas över de undersökningar som utförts för att styrka den hållbarhetstid som föreslås av den sökande. Dessa undersökningar skall alltid vara realtidsundersökningar. De skall utföras på ett tillräckligt stort antal satsar som tillverkats med den beskrivna tillverkningsprocessen och på produkter som förvaras i slutliga behållare. I dessa undersökningar skall ingå biologiska och fysikalisk-kemiska hållbarhetstester.

I redovisningen av slutsatserna skall analysresultaten ingå och dessa skall stödja den föreslagna hållbarhetstiden vid alla föreslagna lagringsförhållanden.

Då det gäller produkter som administreras uppblandade i fodret skall även nödvändig information lämnas om produktens hållbarhetstid i olika uppblandningsstadiet om blandningen sker enligt tillverkarens anvisningar.

Om en slutprodukt måste färdigställas innan den administreras skall upplysningar lämnas om den föreslagna hållbarhetstiden för produkten efter det att den färdigställs enligt anvisningarna. Uppgifter till stöd för den föreslagna hållbarhetstiden för den färdigställda produkten skall lämnas.

DEL 7**Test på oskadlighet****A. INLEDNING**

1. Testerna på oskadlighet skall visa de potentiella risker med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet som kan uppstå vid den föreslagna användningen på djur. Dessa risker skall utvärderas i relation till produktens potentiella värde.

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

2. De särskilda uppgifter och dokument som enligt artiklarna 12.3 j och 13.1 måste åtfölja en ansökan om godkännande för försäljning skall motsvara kraven i avsnitt B.
3. Medlemsstaterna skall säkerställa att laboratorieförsöken utförs i enlighet med de principer för god laboratoriesed som fastställts i direktiv 87/18/EEG och 88/320/EEG.

B. ALLMÄNNA KRAV

1. Testerna på oskadlighet skall utföras på den djurart läkemedlet är avsett för.
2. Den dosering som skall användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos och som innehåller den högsta titer eller styrka som ansökan gäller.
3. Det prov som används vid oskadlighetstesterna skall tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning.

C. LABORATORIEFÖRSÖK**1. Oskadlighet vid administrering av en dos**

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

Djuren skall observeras och undersökas till dess att inga reaktioner längre kan förväntas, dock i samtliga fall under minst fjorton dagar efter administreringen.

2. Oskadlighet vid administrering av en överdos

En överdos av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skall administreras via varje rekommenderad administreringsväg till djur som tillhör den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för. Djuren skall observeras och undersökas med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. Andra objektiva kriterier skall registreras, som t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

Djuren skall observeras och undersökas under minst fjorton dagar efter administreringen.

3. Oskadlighet vid upprepad administrering av en dos

Upprepad administrering av en dos kan krävas för att upptäcka eventuella biverkningar som orsakas av sådan administrering. Sådana undersökningar skall utföras på den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för via rekommenderad administreringsväg.

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

4. Undersökning av fortplantningsförmågan

Undersökning av fortplantningsförmågan skall övervägas om uppgifter tyder på att det utgångsmaterial som används vid framställning av produkten kan utgöra en potentiell riskfaktor. Hannars samt icke-dräktiga och dräktiga honors fortplantningsförmåga skall undersökas vid rekommenderad dosering via varje rekommenderad administreringsväg. Dessutom skall skadliga effekter på avkomman, samt även teratogena och abortframkallande effekter, undersökas.

Detta slag av studier kan ingå som en del av de studier av oskadlighet som beskrivs i punkt 1.

5. Undersökning av immunfunktionerna

Om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle kunna påverka det vaccinerade djurets eller dess avkommas immunsvaret negativt skall 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 skall 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 i hög grad mottagliga för en levande vaccinstam.

6.2 Spridning i det vaccinerade djuret

Fekalier, urin, mjölk, ägg samt orala, nasala och övriga sekret skall 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. Sådana studier måste företas då det gäller levande vaccin mot väl etablerade zoonoser hos livsmedelsproducerande djur.

6.3 Återgång till virulens hos försvagade vaccin

Återgång till virulens skall undersökas på material från den minst försvagade spridningsnivån mellan ursprungs-inokulatet och den färdiga produkten. Den inledande vaccineringen skall ske via den rekommenderade administreringsväg som mest sannolikt medför återgång till virulens. Minst fem på varandra följande spridningar av vaccinet i djur av den djurart som läkemedlet är avsett för skall företas. Om detta inte är tekniskt möjligt på grund av att organismen inte förmår reproducera sig i tillräcklig utsträckning skall så många spridningar som möjligt företas på den djurart som läkemedlet är avsett för. Om så är nödvändigt kan *in vitro*-spridning av organismen genomföras mellan *in vivo*-spridningar. Spridningarna skall företas via den administreringsväg som mest sannolikt kan leda till återgång till virulens.

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 genomvariation hos vaccinstammar

Möjligheten till rekombinering eller genomvariation med fältstammar och andra stammar skall behandlas.

7. Undersökningar med avseende på restprodukter

I fråga om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är det normalt inte nödvändigt att företa undersökningar med avseende på restprodukter. Om adjuvans och/eller konserveringsmedel används vid framställningen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skall dock möjligheten av att restprodukter kan finnas kvar i livsmedel beaktas. Om så är nödvändigt skall sådana restprodukters verkan undersökas. Då det gäller levande vaccin mot zoonoser kan dessutom en bestämning av restprodukter på injektionsstället krävas förutom de undersökningar som beskrivs i punkt 6.2.

Ett förslag till läkemedelsfri tid skall lämnas och dennas lämplighet skall bedömas mot bakgrund av de eventuella restproduktundersökningar som har genomförts.

8. Interaktioner

Om kända interaktioner med andra produkter förekommer skall dessa anges.

D. FÄLTSTUDIER

Resultaten av laboratorieförsöken skall kompletteras med stödjande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras.

E. EKOTOXICITET

Syftet med undersökningarna av immunologiska veterinärmedicinska läkemedels ekotoxicitet är att fastställa de potentiella skadliga effekter på miljön som användningen av produkten kan medföra och att påvisa eventuella förebyggande åtgärder som kan vara nödvändiga för att minska sådana risker.

En prövning av ekotoxiciteten skall vara obligatorisk vid samtliga ansökningar om försäljningstillstånd för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel med undantag av ansökningar som inlämnas enligt artiklarna 12.3 j och 13.1.

Denna prövning skall normalt utföras i två etapper.

Den första etappen skall alltid genomföras. Försöksledaren skall bedöma i hur hög grad miljön potentiellt kan exponeras för produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter med beaktande av

— vilken djurart läkemedlet är avsett för och det föreslagna användningssättet (till exempel massmedicinering eller medicinering av enstaka djur),

- administreringsätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemen,
- den exkretion som kan ske av produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats och produktens beständighet i sådana exkrement,
- oskadliggörande av oanvända produkter eller avfallsprodukter.

Om de slutsatser som den första etappen leder fram till visar på att en miljöexponering kan komma att ske av produkten skall den sökande fortsätta med den andra etappen och bedöma produktens potentiella ekotoxicitet. I detta syfte skall han beakta i vilken omfattning och under hur lång tid miljön kommer att exponeras för produkten samt den information om föreningens fysikaliska, kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper som framkommit under de övriga prövningar och försök som krävs i detta direktiv. Om så är nödvändigt, skall ytterligare undersökningar företas om produktens miljöpåverkan (på mark, vatten, luft, akvatiska system och organismer som läkemedlet inte är avsett för).

Dessa ytterligare undersökningar skall utföras enligt de försöksplaner som fastställts i bilaga 5 till direktiv 67/548/EEG, eller, om ett slutstadium inte utreds tillfredsställande genom dessa försöksplaner, enligt andra internationellt erkända försöksplaner för det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet och/eller dess aktiva substanser och/eller de utsöndrade metaboliterna efter vad som är tillämpligt i varje enskilt fall. Vilka undersökningar som skall göras och i vilket antal samt kriterierna för utvärderingen skall vara beroende av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan.

DEL 8

Undersökningar av läkemedlets effekt

A. INLEDNING

1. Syftet med de undersökningar som beskrivs i denna del är att styrka eller bekräfta det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt. Allt som den sökande hävdar i fråga om produktens egenskaper, effekt och användningsområde skall kunna stödjas fullt ut genom resultaten av särskilda prövningar som ingår i ansökningshandlingarna för försäljningstillståndet.
2. De särskilda uppgifter och dokument som enligt artiklarna 12.3 j och 13.1 måste åtfölja ansökningar om försäljningstillstånd skall utformas enligt följande föreskrifter.
3. Alla veterinärmedicinska kliniska prövningar skall utföras enligt en fullständig och detaljerad försöksplan som skall redovisas skriftligt innan prövningen påbörjas. Försöksdjurens välbefinnande skall stå under tillsyn av veterinär och beaktas fullt ut varje gång en försöksplan utarbetas och under hela den tid prövningen pågår.

I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder skall krävas för organisation, genomförande, datainsamling, dokumentation och kontroll av de kliniska prövningarna.

4. Ingen prövning får påbörjas utan att ägaren till de djur som skall användas vid prövningen efter att ha fått fullständig information har lämnat sitt medgivande, vilket skall dokumenteras. Särskilt skall djurägaren skriftligt informeras om följderna av att djuren deltar i prövningen för det fortsatta handhavandet av djuren eller för livsmedel från behandlade djur. En kopia av detta meddelande, kontrasierad av djurägaren med angivande av datum skall ingå i dokumentationen för prövningen.
5. Såvida inte prövningen genomförs som blindprov skall bestämmelserna i artiklarna 58, 59 och 60 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogiskt på beredningar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska kliniska prövningar. I samtliga fall skall texten "får endast användas vid veterinärmedicinska kliniska prövningar" förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

B. ALLMÄNNA KRAV

1. Valet av vaccinstammar skall vara motiverat med stöd av epizootiska data.
2. Laboratorieundersökningar av läkemedlets effekt skall vara kontrollerade försök i vilka en kontrollgrupp med obehandlade djur ingår.

Normalt skall sådana försök stödjas av fältförsök som också omfattar en kontrollgrupp med obehandlade djur.

Alla försök skall beskrivas så ingående att kontrollförsök skall kunna utföras på begäran av de behöriga myndigheterna. Försöksledaren skall validera alla tekniker som används. Samtliga resultat skall redovisas med största möjliga exakthet.

Samtliga resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma, skall redovisas.

3. Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt skall 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 skall göras av den påverkan passivt förvärvade och från moder till foster överförda antikroppar kan utöva på vaccinetts effekt. Alla uppgifter om skyddets etablering och varaktighet skall stödjas av försöksresultat.
4. Effekten hos varje beståndsdel i multivalenta och kombinerade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel skall styrkas. Om det rekommenderas att produkten administreras i kombination eller samtidigt med ett annat veterinärmedicinskt läkemedel skall det kunna styrkas att läkemedlen är kompatibla.
5. Då produkten ingår i ett vaccinationsprogram som rekommenderas av den sökande skall denne alltid styrka produktens promotor- eller boostereffekt eller dess bidrag till det sammantagna vaccinationsprogrammets effekt.
6. Den dosering som skall användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos och som innehåller den högsta titer eller styrka som ansökan gäller.
7. De prover som används vid undersökningarna av läkemedlets effekt skall tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning.
8. Då det gäller immunologiska veterinärmedicinska diagnostika som skall administreras till djur skall den sökande ange hur reaktionerna på produkten skall tolkas.

C. LABORATORIEFÖRSÖK

1. Normalt skall påvisande av effekt ske under väl kontrollerade laboratorieförhållanden genom provokationsprov efter det att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till den djurart som läkemedlet är avsett för under rekommenderade användningsbetingelser. Så långt möjligt skall förhållandena vid provokationsprovet efterlikna de naturliga infektionsbetingelserna i fråga om t.ex. mängden av provokationsorganismen och administreringsvägen för provokationen.
2. Om så är möjligt skall den immunmekanism (cellförmedlad/humoral, lokal/allmänna immunglobulinklasser) som igångsätts efter det att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till djur som det är avsett för via den rekommenderade administreringsvägen specificeras och dokumenteras.

D. FÄLTSTUDIER

1. Resultaten av laboratorieförsöken skall kompletteras med stödande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras.
2. Om effekten inte kan styrkas genom laboratorieförsök, kan resultat som uteslutande uppnåtts vid fältstudier godtas.

DEL 9

Särskilda uppgifter och dokument beträffande immunologiska veterinärmedicinska läkemedels oskadlighet och effekt

A. INLEDNING

I dokumentationen om läkemedlets säkerhet och effekt skall, liksom i varje vetenskapligt arbete, ingå en inledning som definierar ämnet och anger vilka försök som har utförts enligt delarna 7 och 8 samt en sammanfattning med hänvisningar till publicerad litteratur. Om någon eller några av de provningar och försök som anges i delarna 7 och 8 har utelämnats skall detta påpekas och motiveras.

B. LABORATORIEFÖRSÖK

Följande uppgifter skall lämnas om alla studier:

1. En sammanfattning.
2. Namnet på det organ som utförde studierna.

3. En detaljerad försöksplan som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om t.ex. djurens art, ras eller stam, 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), dosering, administreringsväg och tidsplan med datum för administreringen samt en beskrivning av de använda statistiska metoderna.
4. Uppgift om djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat eller ingen behandling.
5. Samtliga individuella och generella observationer och erhållna resultat (med medelvärden och standardavvikelser), såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data skall vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem. Obearbetade data skall presenteras i tabellform. Till resultaten kan som förklaring eller illustration fogas reproduktioner av registreringar och mikrofotografier o.s.v.
6. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
7. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
8. En statistisk resultatanalys, när försöksprogrammet motiverar detta, samt datavarians.
9. Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och dessas förlopp.
10. Fullständiga uppgifter om läkemedel (vid sidan av det undersökta) som behövde administreras under undersökningstiden.
11. En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om produktens oskadlighet och effekt.

C. FÄLTSTUDIER

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

1. En sammanfattning.
2. Den ansvarige forskarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
3. Tid och plats för administreringen samt djurägarens namn och adress.
4. Uppgifter i försöksplanen 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 djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat eller ingen behandling.
6. Identifikationsuppgifter för de behandlade djuren samt för djuren i kontrollgruppen (kollektiva eller individuella, beroende på vad som är tillämpligt), som t.ex. djurarter, raser eller stammar, ålder, vikt, kön, fysiologisk status.
7. En kort beskrivning av uppfödnings- och utfodringsmetoderna med uppgift om art och mängd av eventuella fodertillsatser.
8. Fullständiga upplysningar om observationer, prestationer och resultat (med medeltal och standardavvikelse). Individuella uppgifter skall anges om tester eller mätningar har utförts på individuella 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 måste specificeras och signifikansen av eventuella resultatvariationer klargöras.
10. Effekten på djurens prestationer (t.ex. värpning, mjölkproduktion, fortplantningsförmåga).
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 dessas förlopp.

14. Fullständiga uppgifter om läkemedel (vid sidan av det undersökta) som administrerades antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten eller under observationsperioden. Uppgifter om eventuella observerade interaktioner.
15. En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets oskadlighet och effekt.

D. ALLMÄNNA SLUTSATSER

Allmänna slutsatser skall lämnas beträffande samtliga resultat av de provningar och försök som utförts enligt delarna 7 och 8. De skall innefatta en objektiv diskussion av samtliga erhållna resultat och utmynna i ett slutomdöme om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets oskadlighet och effekt.

E. LITTERATURHÄNVISNINGAR

De litteraturhänvisningar som upptas i den sammanfattning som nämns i avsnitt A skall innehålla fullständiga uppgifter.

—

BILAGA II

DEL A

**Upphävda direktiv och senare ändringar
(hänvisningar i artikel 96)**

Rådets direktiv 81/851/EEG (EGT L 317, 6.11.1981, s. 1).
 Rådets direktiv 90/676/EEG (EGT L 373, 31.12.1990, s. 15).
 Rådets direktiv 90/677/EEG (EGT L 373, 31.12.1990, s. 26).
 Rådets direktiv 92/74/EEG (EGT L 297, 13.10.1992, s. 12).
 Rådets direktiv 93/40/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 31).
 Kommissionens direktiv 2000/37/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 25).

Rådets direktiv 81/852/EEG (EGT L 317, 6.11.1981, s. 16).
 Rådets direktiv 87/20/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 34).
 Rådets direktiv 92/18/EEG (EGT L 97, 10.4.1992, s. 1).
 Rådets direktiv 93/40/EEG.
 Kommissionens direktiv 1999/104/EG (EGT L 3, 6.1.2000, s. 18).

DEL B

**Tidsgränser för genomförande i nationell lagstiftning
(hänvisningar i artikel 96)**

Direktiv	Tidsgräns för genomförande
Direktiv 81/851/EEG	9 oktober 1983
Direktiv 81/852/EEG	9 oktober 1983
Direktiv 87/20/EEG	1 juli 1987
Direktiv 90/676/EEG	1 januari 1992
Direktiv 90/677/EEG	20 mars 1993
Direktiv 92/18/EEG	1 april 1993
Direktiv 92/74/EEG	31 december 1993
Direktiv 93/40/EEG	1 januari 1995
	1 januari 1998 (artikel 1.7)
Direktiv 1999/104/EG	1 januari 2000
Direktiv 2000/37/EG	5 december 2001

BILAGA III

JÄMFÖRELSETABELL

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 1.1 och 1.2	artikel 1.1 och 1.2	artikel 1.1			
artikel 1.3		artikel 1.2 andra strecksatsen			
artikel 1.4	artikel 1.3	artikel 1.1			
artikel 1.5 och 1.6		artikel 1.2 tredje och fjärde strecksatserna			
artikel 1.7				artikel 1.2	
artikel 1.8					artikel 1
artikel 1.9		artikel 5 tredje stycket punkt 8			
artikel 1.10–1.16		artikel 42b första stycket			
artikel 1.17		artikel 50a.1 andra stycket			
artikel 1.18		artikel 16.1			
artikel 1.19		artikel 18.1 fotnot			
artikel 2		artikel 2.1			
artikel 3.1 första stycket		artikel 2.2 första strecksatsen			
artikel 3.1 andra stycket		artikel 2.3			
artikel 3.2				artikel 1.3	
artikel 3.3 och 3.4	artikel 1.4 och 1.5 och art 2.3	artikel 1.1			
artikel 3.5		artikel 2.2 tredje strecksatsen			
artikel 3.6		artikel 1.4			
artikel 4.1				artikel 1.4	
artikel 4.2		artikel 3			
artikel 5		artikel 4.1 första stycket			

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 6		artikel 4.2 första stycket			
artikel 7		artikel 4.1 andra stycket			
artikel 8		artikel 4.1 tredje stycket			
artikel 9		artikel 4.3 första stycket			
artikel 10.1 och 10.2 första och andra styckena		artikel 4.4 första och andra styckena			
artikel 10.2 tredje stycket					artikel 2.1 andra stycket
artikel 11		artikel 4.4 tredje stycket			
artikel 12.1		artikel 5 första stycket			
artikel 12.2		artikel 5 andra stycket			
artikel 12.3 a–12.3 i		artikel 5 tredje stycket punkt 1–9	artikel 1 första stycket		
artikel 12.3 j		artikel 5 tredje stycket punkt 10 första stycket			
artikel 12.3 k–12.3 n		artikel 5 tredje stycket punkt 11–14			
artikel 13.1		artikel 5 tredje stycket punkt 10 andra stycket			
artikel 13.2			artikel 1 andra stycket		
artikel 14		artikel 5a			
artikel 15.1		artikel 6			
artikel 15.2 och 15.3		artikel 7			
artikel 16					artikel 6
artikel 17.1					artikel 7.1
artikel 17.2					artikel 7.3
artikel 17.3					artikel 4 andra stycket
artikel 18					artikel 8
artikel 19					artikel 9
artikel 20 första stycket					artikel 2.3

artikel 20 andra stycket					artikel 9
artikel 21		artikel 8			
artikel 22		artikel 8a			
artikel 23		artikel 9			
artikel 24		artikel 10			
artikel 25		artikel 5b			
artikel 26.1 och 26.2		artikel 12			
artikel 26.3		artikel 15.2			
artikel 27.1		artikel 14.1 första stycket			
artikel 27.2		artikel 14.1 andra stycket			
artikel 27.3		artikel 14.2			
artikel 27.4 och 27.5		artikel 14.3 och 14.4			
artikel 28		artikel 15.1			
artikel 29		artikel 13			
artikel 30		artikel 11			
artikel 31.1		artikel 16.1			
artikel 31.2		artikel 16.2	Artikel 2		
artikel 31.3		artikel 16.3			
artikel 32.1		artikel 17.3			
artikel 32.2		artikel 17.1			
artikel 32.3		artikel 17.2			
artikel 32.4		artikel 17.4			
artikel 33		artikel 18			
artikel 34		artikel 19			
artikel 35		artikel 20			
artikel 36		artikel 21			
artikel 37		artikel 22.1			

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 38		artikel 22.2, 22.3 och 22.4			
artikel 39		artikel 23			
artikel 40		artikel 23a			
artikel 41		artikel 23b			
artikel 42		artikel 23c			
artikel 43		artikel 22.5			
artikel 44		artikel 24			
artikel 45		artikel 25			
artikel 46		artikel 26			
artikel 47		artikel 28.1			
artikel 48		artikel 28.2			
artikel 49		artikel 28.3			
artikel 50		artikel 27			
artikel 51		artikel 27a			
artikel 52		artikel 29			
artikel 53		artikel 31			
artikel 54		artikel 32			
artikel 55.1		artikel 30.1 första och andra stycket			
artikel 55.2		artikel 30.1 tredje stycket			
artikel 55.3		artikel 30.2			
artikel 56		artikel 33			
artikel 57					artikel 3
artikel 58.1–58.3		artikel 43			
artikel 58.4		artikel 47			
artikel 59.1		artikel 44			
artikel 59.2		artikel 45			

artikel 59.3		artikel 47			
artikel 60		artikel 46			
artikel 61.1		artikel 48 första stycket			
artikel 61.2		artikel 48 andra stycket			
artikel 61.3		artikel 48 tredje stycket			
artikel 62		artikel 49 första stycket			
artikel 63		artikel 50			
artikel 64.1					artikel 2.2
artikel 64.2					artikel 7.2
artikel 65.1		artikel 50a.1 första och tredje styckena			
artikel 65.2, 65.3 och 65.4		artikel 50a.2, 50a.3 och 50a.4			
artikel 66		artikel 50b			
artikel 67		artikel 4.3 tredje stycket			
artikel 68		artikel 1.5			
artikel 69		artikel 50c			
artikel 70		artikel 4.5			
artikel 71				artikel 4	
artikel 72		artikel 42e			
artikel 73		artikel 42a			
artikel 74		artikel 42c			
artikel 75		artikel 42d			
artikel 76		artikel 42f			
artikel 77.1		artikel 42g			
artikel 77.2		artikel 42b andra stycket			
artikel 78		artikel 42h			
artikel 79		artikel 42i			
artikel 80.1		artikel 34 första och andra styckena			

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 80.2				artikel 3.1	
artikel 80.3		artikel 34 tredje stycket			
artikel 81.1		artikel 35			
artikel 81.2				artikel 3.2	
artikel 82				artikel 3.3	
artikel 83		artikel 36			
artikel 84		artikel 37			
artikel 85		artikel 38			
artikel 86					artikel 4 första stycket
artikel 87		artikel 38a			
artikel 88			artikel 2a		
artikel 89		artikel 42j	artikel 2b		
artikel 90		artikel 39			
artikel 91		artikel 42			
artikel 92					artikel 5
artikel 93		artikel 24a			
artikel 94		artiklarna 40, 41 och 49 andra stycket			
artikel 95		artikel 4.2 andra stycket			
artikel 96	—	—	—	—	—
artikel 97	—	—	—	—	—
artikel 98	—	—	—	—	—
bilaga 1			bilaga		
bilaga 2	—	—	—	—	—
bilaga 3	—	—	—	—	—

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/83/EG

av den 6 november 2001

om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

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

med beaktande av kommissionens förslag,

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

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

av följande skäl:

(1) Rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller läkemedel ⁽³⁾, rådets direktiv 75/318/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och provningsplaner för undersökning av läkemedel ⁽⁴⁾, rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter ⁽⁵⁾, rådets direktiv 89/342/EEG av den 3 maj 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG om fastställande av ytterligare bestämmelser för immunologiska läkemedel som består av vacciner, toxiner eller sera och allergener ⁽⁶⁾, rådets direktiv 89/343/EEG av den 3 maj 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar som rör farmaceutiska specialiteter ⁽⁷⁾, rådets direktiv 89/381/EEG av den 14 juni 1989 om utvidgning av tillämpningsområdet för direktiven 65/65/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar som rör farmaceutiska specialiteter och som fastställer särskilda bestämmelser för läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa ⁽⁸⁾, rådets direktiv 92/25/EEG av den 31 mars

1992 om partihandeln med humanläkemedel ⁽⁹⁾, rådets direktiv 92/26/EEG av den 31 mars 1992 om klassificeringen vid tillhandahållande av humanläkemedel ⁽¹⁰⁾, rådets direktiv 92/27/EEG av den 31 mars 1992 om märkning av humanläkemedel och om bipacksedlar ⁽¹¹⁾, rådets direktiv 92/28/EEG av den 31 mars 1992 om marknadsföring av humanläkemedel ⁽¹²⁾, rådets direktiv 92/73/EEG av den 22 september 1992 om utökad räckvidd för direktiv 65/65/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av lagar och andra författningar beträffande läkemedel och fastställande av ytterligare bestämmelser som rör homeopatika ⁽¹³⁾ har undergått flera och omfattande ändringar. För att skapa klarhet och av rationella skäl bör därför en kodifiering företas av nämnda direktiv genom att sammanföra dem till en enda text.

- (2) Det främsta syftet med alla föreskrifter som reglerar tillverkningen, distributionen eller användningen av läkemedel måste vara att värna om folkhälsan.
- (3) Dock gäller att medlen för att uppnå detta syfte inte får hindra utvecklingen av läkemedel eller handeln med läkemedel inom gemenskapen.
- (4) Handeln med läkemedel inom gemenskapen hindras genom bristande överensstämmelse mellan de nationella bestämmelserna, i synnerhet vad gäller bestämmelserna för läkemedel (med undantag av substanser eller kombinationer av substanser som utgör livsmedel, fodermedel eller kosmetiska preparat), eftersom dessa skillnader direkt påverkar den inre marknadens funktion.
- (5) Dessa hinder måste följaktligen undanröjas, något som kräver en tillnärmning av bestämmelserna.
- (6) I syfte att minska kvarstående olikheter måste regler för kontrollen av läkemedel fastställas och de skyldigheter som åligger de ansvariga myndigheterna hos medlemsstaterna klargöras för att säkerställa att dessa överensstämmer med de rättsliga kraven.

⁽¹⁾ EGT C 368, 20.12.1999, s. 3.

⁽²⁾ Europaparlamentets yttrande av den 3 juli 2001 (ännu ej offentliggjort i EGT) och rådets beslut av den 27 september 2001.

⁽³⁾ EGT 22, 9.2.1965, s. 369/65. Direktivet senast ändrat genom direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).

⁽⁴⁾ EGT L 147, 9.6.1975, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9).

⁽⁵⁾ EGT L 147, 9.6.1975, s. 13. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2000/38/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 28).

⁽⁶⁾ EGT L 142, 25.5.1989, s. 14.

⁽⁷⁾ EGT L 142, 25.5.1989, s. 16.

⁽⁸⁾ EGT L 181, 28.6.1989, s. 44.

⁽⁹⁾ EGT L 113, 30.4.1992, s. 1.

⁽¹⁰⁾ EGT L 113, 30.4.1992, s. 5.

⁽¹¹⁾ EGT L 113, 30.4.1992, s. 8.

⁽¹²⁾ EGT L 113, 30.4.1992, s. 13.

⁽¹³⁾ EGT L 297, 13.10.1992, s. 8.

- (7) Begrepp sådana som skadlighet och terapeutisk effekt kan endast bedömas i förhållande till varandra och har endast en relativ betydelse, beroende på utvecklingen av den vetenskapliga kunskapen och den avsedda användningen av läkemedlet. Av den dokumentation som skall medfölja ansökan om försäljningstillstånd skall framgå att fördelarna med effekten uppväger de potentiella riskerna.
- (8) Normer och prövningsplaner över hur läkemedel skall undersökas och prövas är ett effektivt led i kontrollen av dessa produkter och därmed också till skydd för folkhälsan. Genom att tillämpa enhetliga regler för hur dessa undersökningar och prövningar skall genomföras, hur akterna skall sammanställas och hur ansökningarna skall granskas underlättas den fria rörligheten av läkemedel.
- (9) Erfarenheten har visat att det är lämpligt att närmare precisera de fall där resultaten av toxikologiska och farmakologiska undersökningar eller resultat av kliniska prövningar inte behöver framläggas för att erhålla tillstånd till försäljning av ett läkemedel som i allt väsentligt är likartat med ett tillåtet läkemedel och samtidigt säkerställa att innovativa företag inte åsamkas nackdelar.
- (10) Det finns däremot allmänpolitiska skäl mot att upprepa tidigare undersökningar på människor eller djur om det inte finns övergripande skäl att göra det.
- (11) Genom att anta samma normer och prövningsplaner i alla medlemsstater får Salla ansvariga myndigheter möjlighet att fatta sina beslut med ledning av enhetliga undersökningar och enligt enhetliga kriterier, vilket kommer att bidra till att undvika skillnader i bedömningen.
- (12) Med undantag av sådana läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarande för gemenskapstillstånd som upprättats genom rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet⁽¹⁾ bör ett godkännande för försäljning meddelat av en ansvarig myndighet i en medlemsstat erkännas av de ansvariga myndigheterna i övriga medlemsstater, såvida det inte finns starka skäl att anta att det aktuella läkemedlet, om det godkänns, kan medföra risker för människors hälsa. I händelse av tvist mellan medlemsstaterna om ett läkemedels kvalitet, säkerhet eller effekt bör en vetenskaplig utvärdering av frågan göras på gemenskapsnivå och leda till ett enhetligt beslut inom det omdiskuterade området som skall vara bindande för de berörda medlemsstaterna. Sådana beslut bör antas genom ett påskyndat förfarande som säkerställer ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna.
- (13) För detta ändamål bör tillsättas en kommitté för farmaceutiska specialiteter, underställd den europeiska läkemedelsmyndigheten som inrättades genom ovannämnda förordning (EEG) nr 2309/93.
- (14) Detta direktiv är ett viktigt steg i riktning mot målet att uppnå fri rörlighet för läkemedel men ytterligare åtgärder kan komma att krävas, för att med ledning av de erfarenheter som gjorts, särskilt inom den ovannämnda kommittén för farmaceutiska specialiteter, avskaffa varje återstående hinder mot fri rörlighet för farmaceutiska specialiteter.
- (15) För att förbättra skyddet av människors hälsa och undvika onödigt dubbelarbete vid granskningen av ansökningar om godkännande för försäljning bör medlemsstaterna systematiskt utarbeta prövningsrapporter för varje läkemedel som de godkänner och på begäran utbyta utredningsprotokoll. Vidare bör en medlemsstat kunna avbryta granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel som samtidigt är föremål för pågående bedömning i en annan medlemsstat i syfte att senare erkänna det beslut som fattas av denna medlemsstat.
- (16) Efter det att den inre marknaden inrättats skall undantag från den särskilda kvalitetskontrollen av läkemedel som importerats från tredje länder endast kunna göras, om gemenskapen har vidtagit lämpliga åtgärder för att säkerställa att de nödvändiga kontrollerna utförs i det exporterande landet.
- (17) Särskilda bestämmelser bör antas avseende immunologiska läkemedel, homeopatika och radiofarmaka samt läkemedel som härrör från blod eller plasma från mänskliga.
- (18) Alla föreskrifter som avser att reglera hanteringen av radiofarmaka måste utgå från bestämmelserna i rådets direktiv 84/466/Euratom av den 3 september 1984 om fastställande av grundläggande strålskyddsåtgärder för personer som genomgår medicinsk undersökning eller behandling⁽²⁾. Hänsyn bör också tas till rådets direktiv 80/836/Euratom av den 15 juli 1980 om ändring av direktiv om fastställande av de grundläggande normerna för befolkningens och arbetstagarnas hälsoskydd mot de

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

⁽²⁾ EGT L 265, 5.10.1984, s. 1. Direktivet upphävt med verkan från och med den 13 maj 2000 genom direktiv 97/43/Euratom (EGT L 180, 9.7.1997, s. 22).

- faror som uppstår till följd av joniserande strålning ⁽¹⁾, vilkas syfte är att förebygga att personal och patienter utsätts för extrema eller onödigt höga nivåer av joniserande strålning och särskilt till artikel 5c av det direktivet, som kräver att tillstånd inhämtas på förhand för tillförsatt av radioaktiva ämnen vid produktion och tillverkning av läkemedel liksom även för import av sådana läkemedel.
- (19) Gemenskapen stöder helt de ansträngningar som görs av Europarådet för att främja frivilliga insatser att utan ersättning lämna blod och plasma för att uppnå självförsörjning inom hela gemenskapen i fråga om tillgången på blodprodukter och för att säkerställa respekten för etiska principer i handeln med terapeutiska substanser av mänskligt ursprung.
- (20) De regler som har utformats för att säkerställa kvalitén, säkerheten och effektiviteten hos läkemedel som härrör från blod och plasma från människa måste tillämpas på samma sätt gentemot allmänna och privata inrättningar och i fråga om blod och plasma som importerats från tredje land.
- (21) Med hänsyn till de speciella egenskaperna hos homeopatika, såsom deras mycket låga innehåll av verksamma beståndsdelar och svårigheten att tillämpa konventionella statistiska metoder på dem i samband med kliniska prövningar, är det lämpligt att erbjuda ett förenklat registreringsystem för de homeopatika som släpps ut på marknaden utan specifika terapeutiska indikationer i en beredningsform och med en dosering som inte innebär någon risk för patienten.
- (22) Antroposofiska medel som finns beskrivna i en officiell farmakopé och som bereds enligt en homeopatisk metod skall, i fråga om registrering och försäljningstillstånd, behandlas på samma sätt som homeopatika.
- (23) I första hand är det önskvärt att förse användare av homeopatika med tydliga uppgifter om deras homeopatiska karaktär och med tillräckliga garantier för deras kvalitet och säkerhet.
- (24) Bestämmelserna i fråga om tillverkningen, kontrollen och inspektionen av homeopatika måste harmoniseras för att tillåta fri rörlighet inom hela gemenskapen för säkra medel av god kvalitet.
- (25) Sedvanliga bestämmelser om tillstånd att försälja medel skall tillämpas på homeopatika som släpps ut på marknaden med terapeutiska indikationer eller i en form som kan innebära risker vilka måste vägas mot deras förväntade terapeutiska effekt. I synnerhet bör de medlemsstater som har en homeopatisk tradition ha möjlighet att tillämpa särskilda regler för att utvärdera de undersökningar och prövningar som är avsedda att styrka säkerheten hos och effekten av dessa medel, under förutsättning att de låter kommissionen ta del av dem.
- (26) För att underlätta rörligheten för läkemedel och förebygga att kontrollproceduren som utförts i ett medlemsland upprepas i andra bör vissa minimikrav fastställas för tillverkning i och import från tredje land och för godkännanden som bygger på dessa.
- (27) Garantier måste skapas inom medlemsstaterna för att de som skall svara för övervakningen och kontrollen av tillverkningen av läkemedel uppfyller vissa minimikrav på kompetens.
- (28) Innan tillstånd att saluföra ett immunologiskt medel eller ett läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa kan meddelas måste tillverkaren styrka sin förmåga att garantera likformighet mellan tillverkningssatserna och vad gäller läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa, frihet från förorening med specifika virus i den utsträckning som är tekniskt möjlig.
- (29) Villkoren för att lämna ut läkemedel till allmänheten bör harmoniseras.
- (30) Personer som förflyttar sig inom gemenskapen har rätt att medföra en skälig mängd läkemedel som de erhållit i laga ordning och som är avsedd för personligt bruk. Det måste också vara möjligt för en person som är bosatt i en medlemsstat att från en annan medlemsstat erhålla en skälig mängd läkemedel för personligt bruk.
- (31) Enligt förordning (EEG) nr 2309/93 omfattas dessutom vissa läkemedel av ett godkännande för försäljning som gäller inom hela gemenskapen. I detta sammanhang måste de rättsliga förutsättningarna för att lämna ut läkemedel som omfattas av godkännande för hela gemenskapen läggas fast. Det är därför viktigt att bestämma på vilka grunder gemenskapens beslut skall fattas.
- (32) Det är därför lämpligt att som ett första steg harmonisera de grundläggande principer som skall tillämpas vid klassificeringen i samband med tillhandahållande av läkemedel inom gemenskapen eller inom den berörda medlemsstaten med utgångspunkt i de principer som redan har slagits fast på detta område av Europarådet liksom även det harmoniseringsarbete som utförts inom ramen för FN i fråga om narkotiska och psykotropa substanser.

⁽¹⁾ EGT L 246, 17.9.1980, s. 1. Direktivet ändrat genom direktiv 84/467/Euratom (EGT L 265, 5.10.1984, s. 4) och upphävt med verkan från och med den 13 maj 2000 genom direktiv 96/29/Euratom (EGT L 314, 4.12.1996, s. 20).

- (33) De bestämmelser som rör klassificeringen i samband med tillhandahållande av läkemedel skall inte påverka de nationella socialförsäkringssystemen för rabatter och kostnadsersättning i fråga om receptbelagda läkemedel.
- (34) Många av de förfaranden som berör partihandeln med humanläkemedel kan omfatta flera medlemsstater samtidigt.
- (35) För att garantera att dessa produkter lagras, transporteras och hanteras under lämpliga betingelser är det nödvändigt att kontrollera hela distributionskedjan, från det att läkemedlen tillverkas eller importeras till gemenskapen tills de når den enskilde konsumenten. De krav som måste uppställas för detta kommer att avsevärt underlätta indragning av felaktiga produkter från marknaden och tillåta effektivare insatser mot förfalskningar.
- (36) Var och en som bedriver partihandel med läkemedel bör inneha särskilt tillstånd. Apoteksföreståndare och personer som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten och som uteslutande ägnar sig åt denna verksamhet bör undantas från kravet på särskilt tillstånd. För att kontrollera hela distributionskedjan för läkemedel är det dock nödvändigt för apoteksföreståndare och personer med behörighet att lämna ut läkemedel till allmänheten att föra register över transaktionerna.
- (37) Tillståndet måste vara förenat med vissa fundamentala villkor och det åligger den berörda medlemsstaten att se till att dessa villkor uppfylls. Alla medlemsstater måste erkänna tillstånd som utfärdats av andra medlemsstater.
- (38) Några medlemsstater ålägger partihandlare, som levererar läkemedel till apoteksföreståndare och till personer som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten, vissa allmännyttiga skyldigheter. Dessa medlemsstater måste även i fortsättningen kunna ställa samma krav på partihandlare som är etablerade inom deras territorier. De måste även kunna ställa samma krav på partihandlare i andra medlemsstater, förutsatt att de inte föreskriver strängare skyldigheter än vad som åläggs partihandlare inom det egna territoriet samt att dessa skyldigheter kan anses vara motiverade med hänsyn till skyddet av folkhälsan och står i proportion till syftet med detta skydd.
- (39) Anvisningar bör ges om hur märkning och bipacksedlar skall utformas.
- (40) Bestämmelserna om de uppgifter som skall lämnas till användaren bör ge ett omfattande skydd för konsumenten så att läkemedlet skall kunna användas korrekt med hjälp av fullständig och begriplig information.
- (41) Försäljning av läkemedel vilkas märkning och bipacksedlar följer bestämmelserna i detta direktiv bör inte förbjudas eller hindras av skäl som har samband med märkningen eller bipacksedeln.
- (42) Det här direktivet får inte påverka tillämpningen av åtgärder som antagits enligt rådets direktiv 84/450/EEG av den 10 september 1984 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om vilseledande reklam ⁽¹⁾.
- (43) Samtliga medlemsstater har beslutat om ytterligare särskilda åtgärder beträffande marknadsföring av läkemedel. Det finns skillnader mellan dessa åtgärder. Sådana skillnader kan påverka den inre marknads funktion eftersom reklam som sprids i en medlemsstat kan få verkningar i andra medlemsstater.
- (44) Genom rådets direktiv 89/552/EEG av den 3 oktober 1989 om samordning av vissa bestämmelser i medlemsstaternas lagar och andra författningar beträffande utövandet av tv-utsändningsverksamhet ⁽²⁾ förbjöds tv-reklam för läkemedel som är receptbelagda i den medlemsstat inom vars lagstiftningsområde tv-sändaren är belägen. Denna princip bör tillämpas allmänt och utsträckas till att gälla andra medier.
- (45) Reklam som riktas till allmänheten kan, även om den gäller icke receptbelagda läkemedel, påverka människors hälsa om den är överdriven och oöverbärgad. Läkemedelsreklam som riktas till allmänheten bör därför, i den mån den är tillåten, uppfylla vissa grundläggande kriterier som bör fastställas.
- (46) Vidare bör utdelning i reklamsyfte av gratisprover till allmänheten förbjudas.
- (47) Läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel bidrar till att ge dessa personer ökad information. Sådan reklam bör dock vara föremål för stränga krav och effektiv kontroll som i första hand skall bygga på det arbete som utförts inom Europarådet.
- (48) Läkemedelsreklam bör vara föremål för en effektiv och ändamålsenlig kontroll. I detta syfte bör de kontrollmekanismer som fastställts genom direktiv 84/450/EEG beaktas.
- (49) Läkemedelsföretagens försäljningsrepresentanter spelar en betydande roll i marknadsföringen av läkemedel. De bör därför åläggas vissa krav, i synnerhet kravet att lämna en sammanfattning av produktens egenskaper till de personer de uppsöker.

⁽¹⁾ EGT L 250, 19.9.1984, s. 17. Direktivet ändrat genom direktiv 97/55/EG (EGT L 290, 23.10.1997, s. 18).

⁽²⁾ EGT L 298, 17.10.1989, s. 23. Direktivet ändrat genom direktiv 97/36/EG (EGT L 202, 30.7.1997, s. 60).

- (50) De personer som är behöriga att förskriva läkemedel måste kunna utföra sin verksamhet på ett objektivt sätt utan att påverkas av direkta eller indirekta ekonomiska bevakelsegrunder.
- (51) Det bör vara möjligt att, på villkor som innebär vissa begränsningar, lämna ut gratisprover av läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut sådana så att dessa personer kan bli förtrogna med nya produkter och skaffa sig erfarenhet av att hantera dem.
- (52) De personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel måste ha tillgång till en neutral och objektiv informationskälla beträffande de produkter som är tillgängliga på marknaden. Det är dock medlemsstaternas uppgift att vidta alla åtgärder i detta syfte mot bakgrund av förhållandena i det egna landet.
- (53) Varje företag som tillverkar eller importerar läkemedel bör införa metoder för att säkerställa att all information som ges om ett läkemedel överensstämmer med de godkända användningsvillkoren.
- (54) För att säkerställa den fortsatta säkerheten hos läkemedel som släppts ut på marknaden, är det nödvändigt att tillse att systemen för säkerhetsövervakning inom gemenskapen kontinuerligt anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.
- (55) Det är nödvändigt att beakta de förändringar som är resultatet av internationell harmonisering av definitioner, terminologi och teknisk utveckling inom säkerhetsövervakningens område.
- (56) Avsikten med den ökade användningen av elektroniska kommunikationsnätverk för information om biverkningar av läkemedel som säljs inom gemenskapen är att göra det möjligt för de ansvariga myndigheterna att ta del av informationen samtidigt.
- (57) Det ligger i gemenskapens intresse att säkerställa att systemen för säkerhetsövervakning av läkemedel som centralt godkänns för försäljning och läkemedel som godkänns för försäljning genom andra förfaranden överensstämmer med varandra.
- (58) Innehavare av godkännanden för försäljning bör vara ansvariga för en förebyggande och fortlöpande säkerhetsövervakning av de läkemedel som de släpper ut på marknaden.
- (59) De åtgärder som krävs för att genomföra detta direktiv skall antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter ⁽¹⁾.

- (60) Kommissionen bör bemyndigas att vidta alla nödvändiga förändringar av bilaga 1 för att anpassa den till vetenskapliga och tekniska framsteg.
- (61) Detta direktiv får inte påverka medlemsstaternas förpliktelser vad gäller de tidsgränser för genomförande i nationell lagstiftning som fastställs i bilaga 2 del B.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

AVDELNING I

DEFINITIONER

Artikel 1

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

1. *farmaceutisk specialitet*:

varje färdigberett läkemedel som försäljs under ett särskilt namn och i en särskild förpackning.

2. *läkemedel*:

varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls för att behandla eller förebygga sjukdom hos människor,

varje substans eller kombination av substanser som är avsedd att tillföras människor i syfte att ställa diagnos eller att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner.

3. *substans*:

varje ämne oavsett ursprung, såsom

— humant, t.ex.

blod och blodprodukter från människa,

— animaliskt, t.ex.

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

— vegetabiliskt, t.ex.

mikroorganismer, växter, växtdelar, växtsekret, extrakter etc.,

— kemiskt, t.ex.

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

⁽¹⁾ EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

4. *immunologiska läkemedel:*

varje läkemedel som består av vacciner, toxiner eller sera och allergener.

a) Vacciner, toxiner eller sera omfattar i synnerhet

i) medel som används för att framkalla aktiv immunitet, såsom koleravaccin, BCG, poliovaccin, smittkoppsvaccin,

ii) medel som används för att diagnostisera immunstatus, innefattande särskilt tuberkulin och tuberkulin PPD, toxiner för Schicks och Dicks test, brucellin,

iii) medel avsedda att framkalla passiv immunitet, såsom difteriantitoxin, antismittkoppsglobulin, antilymfocytglobulin.

b) Allergener är varje läkemedel som är avsett att identifiera eller framkalla en specifik förvärvad förändring av den immunologiska reaktionen på ett allergiframkallande ämne.

5. *homeopatikum:*

varje medel som framställts av s.k. stamberedningar (produkter, substanser eller kompositioner) samt enligt en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna.

Ett homeopatikum kan även innehålla ett antal farmaceutiska beståndsdelar.

6. *radiofarmakon (radioaktivt läkemedel):*

varje läkemedel som i bruksfärdig form innehåller en eller flera radionuklider (radioaktiva isotoper) för medicinskt ändamål.

7. *radionuklidgenerator:*

varje system där det ingår en fast moderradionuklid ur vilken framställs en dotterradionuklid, som avlägsnas genom eluering eller genom någon annan metod och som används i ett radiofarmakon.

8. *radionuklidkit:*

varje preparat som skall rekonstrueras eller kombineras med radionuklider i det slutliga radioaktiva läkemedlet, i regel innan det administreras.

9. *radionuklidprekursor:*

varje annan radionuklid som framställts för radioaktiv märkning av annan substans innan det administreras.

10. *läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor:*

läkemedel som är baserade på blod eller blodprodukter, som har framställts industriellt av allmänna eller privata inrättningar. Dessa läkemedel innefattar särskilt albumin, koagulationsfaktorer och immunglobuliner av humant ursprung.

11. *biverkning:*

skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel, som inträffar vid doser som normalt används på människor vid profylax, diagnos, behandling av sjukdomar eller för återställande eller korrigerande för att påverka fysiologiska funktioner.

12. *allvarlig biverkning:*

Biverkning som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till bestående eller allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, eller utgörs av en medfödd anomali eller defekt.

13. *oförutsedd biverkning:*

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

14. *periodiska säkerhetsrapporter:*

de periodiska rapporter som innehåller de register som avses i artikel 104.

15. *säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts:*

en farmakoepidemiologisk undersökning eller klinisk prövning som utförs enligt godkännandet för försäljning i syfte att identifiera eller kvantifiera en säkerhetsrisk som rör ett godkänt läkemedel.

16. *missbruk av läkemedel:*

en regelbunden eller sporadisk, avsiktlig och överdriven användning av läkemedel som ger skadliga fysiska eller psykiska effekter.

17. *partihandel med läkemedel:*

all verksamhet som innefattar anskaffning, innehav, leverans eller export av läkemedel med undantag av utlämnande av läkemedel till allmänheten; sådan verksamhet utförs gentemot tillverkare (eller dessas kommissionärer), importörer, andra partihandlare eller apoteksföreståndare och personer som har tillstånd eller är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten i den berörda medlemsstaten.

18. *allmännyttig skyldighet:*

den skyldighet som åläggs partihandlare att säkerställa att ett tillfredsställande urval läkemedel kontinuerligt hålls tillgängligt för att motsvara behoven inom ett avgränsat geografiskt område samt att inom mycket kort tid kunna utföra de begärda leveranserna inom hela detta område.

19. *recept:*

varje förskrivning av läkemedel som utfärdats av en yrkesverksam person med sådan behörighet.

20. *läkemedlets namn:*

det namn som åsatts ett läkemedel och som kan utgöras av ett fantasinamn, en gängse benämning tillsammans med ett varumärke eller tillverkarens namn eller en vetenskaplig benämning tillsammans med ett varumärke eller tillverkarens namn; risk för förväxling mellan fantasinamnet och den gängse benämningen får inte finnas.

21. *gängse benämning:*

det internationella generiska namn som rekommenderas av Världshälsoorganisationen eller, om sådant inte finns, den vanligtvis använda benämningen.

22. *läkemedlets styrka:*

Halten av den aktiva substansen, uttryckt i mängd per doseringsenhet, volymenhet eller viktenhet beroende på läkemedelsform.

23. *läkemedelsbehållare:*

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

24. *yttre förpackning:*

den förpackning som läkemedelsbehållaren placerats i.

25. *märkning:*

informationen på läkemedelsbehållaren eller på den yttre förpackningen.

26. *bipacksedel:*

det informationsblad för användaren som åtföljer läkemedlet.

27. *myndighet:*

Europeiska läkemedelsmyndigheten, inrättad genom förordning (EEG) nr 2309/93.

28. *risk för människors hälsa:*

varje risk i samband med läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

AVDELNING II

TILLÄMPNINGSOMRÅDE

Artikel 2

Bestämmelserna i detta direktiv skall gälla sådana läkemedel som är avsedda för människor och för försäljning inom medlemsstaterna.

Artikel 3

Detta direktiv skall inte gälla

1. varje läkemedel som beretts på apotek enligt ett recept som utfärdats för en enskild patient (dvs. receptpliktiga läkemedel),
2. varje läkemedel som beretts på apotek enligt en farmakopéföreskrift och är avsett att säljas direkt till de patienter som betjänas av apoteket (dvs. icke receptpliktiga läkemedel),
3. läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling,
4. mellanprodukter avsedda att bearbetas vidare av den som har tillstånd till tillverkning,
5. radionuklider i form av slutna strålningskällor,
6. helblod, plasma eller blodceller av humant ursprung.

Artikel 4

1. Ingenting i detta direktiv skall i något avseende inskränka giltigheten av gemenskapens regler för skyddet mot strålning av personer som undergår medicinsk undersökning eller behandling eller giltigheten av de regler inom gemenskapen som lägger fast de grundläggande normerna för skydd av allmänhet och personal mot de faror som är förbundna med joniserande strålning.

2. Detta direktiv skall gälla med förbehåll för rådets beslut 86/346/EEG om godkännande på gemenskapens vägnar av den europeiska överenskommelsen om utbyte av terapeutiska substanser av humant ursprung ⁽¹⁾

3. Bestämmelserna i detta direktiv skall inte påverka medlemsstaternas myndigheters befogenheter vare sig i fråga om prissättningen på läkemedel eller i fråga om dessas införlivande i de nationella sjukförsäkringssystemen mot bakgrund av hälsomässiga, ekonomiska och sociala förhållanden.

4. Detta direktiv skall inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar försäljning, tillhandahållande eller användning av sådana läkemedel som preventivmedel och abortframkallande medel. Medlemsstaterna skall till kommissionen överlämna berörda bestämmelser i nationell lagstiftning.

Artikel 5

En medlemsstat får, i enlighet med gällande lagstiftning och för att tillgodose speciella behov, undanta från att omfattas av bestämmelserna i detta direktiv läkemedel som tillhandahålls mot en spontan och i god tro avgiven beställning i enlighet med föreskrifter som lämnats av en behörig person inom hälso- och sjukvården att användas av hans patienter och under hans direkta personliga ansvar.

AVDELNING III

FÖRSÄLJNING

KAPITEL 1

Godkännande för försäljning

Artikel 6

1. Ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den ansvariga myndigheten i medlemsstaten meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv eller om godkännande har meddelats enligt förordning (EEG) nr 2309/93.

2. Det tillstånd som avses i punkt 1 skall även krävas för radionuklidgeneratorer, radionuklidkits, radionuklidprekursorer till radiofarmaka och industriellt framställda radiofarmaka.

Artikel 7

Godkännande för försäljning skall inte krävas för ett radiofarmakon som vid den tidpunkt då det skall användas har beretts av någon person eller institution, som enligt nationell lagstiftning har tillstånd att använda sådana läkemedel inom en god-

känd sjukvårdsinrättning, med användning av enbart godkända radionuklidgeneratorer, radionuklidkits eller radionuklidprekursorer i enlighet med fabrikantens instruktioner.

Artikel 8

1. För att erhålla godkännande för försäljning av ett läkemedel som inte omfattas av det förfarande som införts genom förordning (EEG) nr 2309/93, krävs att en ansökan lämnas in hos den ansvariga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

2. Godkännande för försäljning kan endast meddelas en sökande som är etablerad inom gemenskapen.

3. Ansökan skall åtföljas av följande uppgifter och dokumentation i enlighet med bilaga 1:

- a) Sökandens namn eller firma och postadress samt i tillämpliga fall motsvarande uppgifter för tillverkaren.
- b) Läkemedlets namn.
- c) Uppgifter om art och mängd av samtliga beståndsdelar som ingår i läkemedlet i enlighet med gängse nomenklatur, med uteslutande av kemiska bruttoformler, men med angivande av de internationella generiska benämningar som rekommenderats av Världshälsoorganisationen i de fall det finns någon sådan benämning.
- d) Beskrivning av tillverkningsmetoden.
- e) Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.
- f) Dosering, läkemedelsform, väg och sätt att administrera samt förväntad hållbarhet.
- g) I tillämpliga fall skälen till eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av läkemedlet, administration till patienter och bortskaflande av avfallsprodukter samt uppgift om eventuella potentiella miljörisiker som läkemedlet kan medföra.
- h) Beskrivning av de kontrollmetoder som tillämpas av tillverkaren (kvalitativ och kvantitativ analys av beståndsdelarna och av slutprodukten, speciella undersökningar, t.ex. sterilitetstest, undersökningar som avser förekomst av pyrogener och tungmetaller, stabilitet, toxicitet, biologiska undersökningar, kontroller utförda under tillverkningsprocessens gång).
- i) Resultat av
 - fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska undersökningar,
 - toxikologiska och farmakologiska undersökningar,
 - kliniska provningar.

⁽¹⁾ EGT L 207, 30.7.1986, s. 1.

- j) En sammanfattning, i överensstämmelse med artikel 11, av produktens egenskaper, ett eller flera prover eller modeller på den läkemedelsbehållare och yttre förpackning som skall användas för läkemedlet tillsammans med en bipacksedel.
- k) Dokument som visar att tillverkaren har rätt att i sitt hemland framställa läkemedel.
- l) Kopior av eventuella godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i tredje land samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning enligt detta direktiv. Kopior av den sammanfattning av produktens egenskaper, som den sökande föreslagit enligt artikel 11 eller som den ansvariga myndigheten i medlemsstaten godkänt enligt artikel 21. Kopior av den bipacksedel, som föreslagits enligt artikel 59 eller som godkänts av de ansvariga myndigheterna i medlemsstaten enligt artikel 61. Uppgifter om eventuella beslut att vägra tillstånd, som fattats inom gemenskapen eller i tredje land, samt skälen till sådana beslut.

Denna information skall uppdateras regelbundet.

Artikel 9

Utöver de krav som uppställts i artikel 8 och artikel 10.1 skall en ansökan om tillstånd att sälja en radionuklidgenerator också innehålla följande information och uppgifter:

- En allmän beskrivning av systemet tillsammans med en ingående beskrivning av de komponenter i systemet som kan inverka på sammansättningen eller kvalitén hos dotternuklidpreparatet.
- Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om eluatet eller sublimatet.

Artikel 10

1. Med undantag från bestämmelserna i artikel 8.3 i och med förbehåll för vad som gäller enligt lagstiftningen till skydd för industriell och kommersiell egendom skall

- a) sökanden inte åläggas att lägga fram resultat av toxikologiska och farmakologiska undersökningar eller resultat av kliniska provningar om han kan visa
- i) antingen att läkemedlet i allt väsentligt är jämförbart med ett läkemedel som godkänts i den medlemsstat som berörs av ansökan och att innehavaren av godkännandet för försäljning av det ursprungliga läkemedlet lämnat sitt medgivande till att de toxikologiska, farmakologiska och/eller kliniska referenser som framlagts i den ursprungliga ansökan om godkännande används som stöd för den aktuella ansökan,

- ii) eller, att beståndsdelarna eller beståndsdelarna i läkemedlet har en väletablerad medicinsk användning med erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsmarginal i enlighet med publicerade data.
- iii) eller att läkemedlet i allt väsentligt överensstämmer med ett läkemedel som under minst sex år varit tillåtet för försäljning inom gemenskapen i enlighet med gemenskapens gällande bestämmelser och som säljs inom den medlemsstat där ansökan inlämnats; denna period skall utsträckas till 10 år i fråga om högteknologiska läkemedel och som godkänts enligt det förfarande som införts genom artikel 2.5 i rådets direktiv 87/22/EEG ⁽¹⁾ vidare får en medlemsstat utsträcka denna period till 10 år genom ett enda beslut som innefattar alla de läkemedel som saluförs inom medlemsstatens territorium när den anser det nödvändigt med hänsyn till folkhälsan; det står medlemsstater fritt att inte tillämpa sexårsperioden efter det att ett patent som skyddar originalläkemedlet upphört att gälla.

När läkemedlet är avsett för ett annat terapeutiskt ändamål än det som angivits för läkemedlet som försäljs eller om det är avsett att administreras på annat sätt eller i andra doser, måste emellertid resultaten av lämpliga toxikologiska och farmakologiska undersökningar och/eller lämpliga kliniska provningar läggas fram.

- b) i fråga om ett nytt läkemedel som innehåller kända substanser vilka hittills inte använts i kombination för terapeutiska ändamål resultaten av toxikologiska och farmakologiska undersökningar och av kliniska provningar som avser samma kombination ges in men det är inte nödvändigt att lämna in referenser för varje enskild beståndsdel.

2. Bilaga I skall tillämpas på motsvarande sätt i de fall hänvisning görs till publicerade data i enlighet med punkt 1 a ii.

Artikel 11

En sammanfattning av produktens egenskaper skall innehålla följande uppgifter:

1. Läkemedlets namn.
2. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen med avseende på de verksamma beståndsdelarna och beståndsdelarna i de hjälpsubstanser som det är väsentligt att känna till för att korrekt administrera läkemedlet. De gängse benämningarna eller kemiska beteckningar skall användas.

⁽¹⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s.38. Direktivet upphävt genom direktiv 93/41/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 40).

3. Läkemedelsform. ringstid under vilken preparatet uppfyller specifikationerna, vare sig det utgör ett mellansteg, såsom ett eluat eller ett bruksfärdigt preparat.
4. Farmakologiska egenskaper och i den mån sådan information är av betydelse för den terapeutiska användningen, farmakokinetiska element.
5. Kliniska uppgifter
- 5.1 indikationer,
- 5.2 kontraindikationer,
- 5.3 biverkningar (frekvens och svårighetsgrad),
- 5.4 särskilda försiktighetsmått vid användningen, och för immunologiska läkemedel, uppgifter om alla de särskilda försiktighetsmått som skall iaktas av dem som handhar det immunologiska läkemedlet och av personer som administrerar det till patienter, tillsammans med eventuella försiktighetsmått som patienten har att iaktta.
- 5.5 användning under graviditet och amning,
- 5.6 interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion,
- 5.7 dosering och administreringsätt för vuxna och, om så erfordras, för barn,
- 5.8 överdosering (symtom, åtgärder vid akut förgiftning, antidoter),
- 5.9 särskilda varningar,
- 5.10 inverkan på förmågan att köra bil och sköta maskiner.
6. Farmaceutiska uppgifter
- 6.1 viktigare inkompatibiliteter,
- 6.2 hållbarhet, om så erfordras efter upplösning av läkemedlet eller efter det att läkemedelsbehållaren först öppnats,
- 6.3 särskilda förvaringsföreskrifter,
- 6.4 läkemedelsbehållarens art och innehåll,
- 6.5 särskilda försiktighetsmått vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från sådana läkemedel, om så erfordras.
7. Namn eller firmanamn och adress eller firmaadress till den som meddelats försäljningstillstånd.
8. För radiofarmaka, fullständiga uppgifter om intern strålningsmätning.
9. För radiofarmaka ytterligare utförliga anvisningar för ex temporeframställning och kvalitetskontroll av dessa läkemedel tillsammans med, i tillämpliga fall, den längsta lag-
- Artikel 12*
1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att de dokument och uppgifter som anges i artiklarna 8.3 h, 8.3 i och 10.1 sammanställs av experter som har tillräckliga tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer och därefter överlämnas till den ansvariga myndigheten. Dokumenten och uppgifterna skall undertecknas av experterna.
2. Experterna skall, beroende på sina särskilda kvalifikationer
- a) svara för uppgifter som faller inom deras kompetensområden (analys, farmakologi och liknande experimentella vetenskapsgrenar, kliniska prövningar) och objektivt redovisa erhållna resultat (kvalitativt och kvantitativt),
- b) lägga fram resultat och data i enlighet med bilaga 1 samt därvid särskilt redovisa
- i fråga om analytikern, att läkemedlet överensstämmer med deklarerad sammansättning och samtidigt ange vilka kontrollmetoder som tillämpas av tillverkaren,
- i fråga om farmakologen eller specialisten med motsvarande experimentella kompetens, data över läkemedlets toxicitet och observerade farmakologiska egenskaper,
- i fråga om den som ansvarat för den kliniska prövningen, i vad mån man lyckats fastställa effekter hos patienter som behandlats med läkemedlet vilka överensstämmer med den dokumentation som sökanden överlämnat enligt artiklarna 8 och 10, huruvida patienterna tolererat läkemedlet väl, vilken dosering som den prövningsansvarige rekommenderar samt eventuella kontraindikationer och biverkningar,
- c) i tillämpliga fall, på vilka grunder man hänvisat till publicerade data av det slag som avses i artikel 10.1 a ii, enligt de villkor som anges i bilaga 1.
3. Detaljerade rapporter från experterna skall ingå i den dokumentation som åtföljer ansökan om godkännande för försäljning när den inges till den ansvariga myndigheten.
- KAPITEL II*
- Särskilda bestämmelser avseende homeopatika**
- Artikel 13*
1. Medlemsstaterna skall se till att homeopatika som tillverkas och släpps ut på marknaden inom gemenskapen är registrerade eller godkända enligt bestämmelserna i artiklarna 14, 15 och 16 "såvida inte läkemedlen omfattas av en registrering eller

ett godkännande i enlighet med nationell lagstiftning till och med den 31 december 1993 (och oavsett en eventuell förlängning av registreringen eller godkännandet efter detta datum).” Varje medlemsstat skall ta vederbörlig hänsyn till registreringar och godkännanden som tidigare utfärdats i en annan medlemsstat,

2. En medlemsstat kan avstå från att inrätta ett särskilt, förenklat förfarande för registrering av sådana homeopatika som avses i artikel 14. En medlemsstat som tillämpar denna bestämmelse skall underrätta kommissionen om detta. Den berörda medlemsstaten skall, tillåta användning av homeopatika som registrerats av andra medlemsstater enligt artiklarna 14 och 15.

Artikel 14

1. Ett särskilt, förenklat registreringsförfarande kan endast tillämpas på sådana homeopatika som uppfyller samtliga följande villkor:

- De skall administreras oralt eller appliceras utvärtes.
- Ingen specifik terapeutisk indikation får förekomma i märkningen av medlet eller i någon åtföljande information.
- Graden av utspädning skall vara tillräcklig för att garantera att läkemedlet är säkert. Särskilt får läkemedlet inte innehålla mer än en del på 10 000 av modertinkturen eller mer än en hundradel av den lägsta dos som används allopatiskt då det gäller aktiva beståndsdelar vilkas förekomst i ett allopatiskt medel medför att läkarrecept är obligatoriskt.

Samtidigt med registreringen skall medlemsstaterna bestämma vilken klassificering som skall gälla för utlämnandet av medlet.

2. De kriterier och procedurregler som fastställts genom artiklarna 4.4 och 17.1, artiklarna 22–26, 112, 116 och 125 skall tillämpas analogt på det särskilda förenklade registreringsförfarandet för homeopatika, med undantag för bevis på terapeutisk effekt.

3. Bevis på terapeutisk effekt skall dock inte krävas för homeopatika som registrerats enligt punkt 1 i denna artikel eller, i tillämpliga fall, tillåtits enligt artikel 13.2.

Artikel 15

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

- Det vetenskapliga namnet, eller ett annat namn som anges i en farmakopé, på den homeopatiska stamberedningen, eller stamberedningarna, tillsammans med ett omnämnande av de olika administrationsvägar, beredningsformer och spädningsgrader som skall registreras.
- Dokumentation som beskriver hur stamberedningen (eller stamberedningarna) framställs och kontrolleras och som styrker dess homeopatiska karaktär med stöd av en adekvat bibliografi.
- Tillverknings- och kontrolljournal för varje beredningsform och en beskrivning av metoden för spädning och potensering.
- Tillverkningsstillstånd för det berörda medlet.
- Kopior av eventuella registreringsbevis eller tillstånd som utfärdats för samma medel i andra medlemsstater.
- Ett eller flera prover eller modeller av den yttre förpackningen och av läkemedelsbehållare till de medel som skall registreras.
- Uppgifter om medlets stabilitet.

Artikel 16

1. Andra homeopatika än de som avses i artikel 14.1 skall godkännas och förses med etikett enligt artiklarna 8, 10 och 11.

2. En medlemsstat kan inom sitt territorium införa eller behålla särskilda bestämmelser för toxikologiska och farmakologiska kontroller och kliniska prövningar av andra homeopatika än sådana som avses i artikel 14.1 i enlighet med de principer och särdrag som utmärker homeopatin i denna medlemsstat.

I detta fall skall medlemsstaten underrätta kommissionen om vilka särskilda bestämmelser som gäller.

3. Bestämmelserna i avdelning IX skall tillämpas på homeopatika, med undantag av dem som avses i artikel 14.1.

KAPITEL 3

Förfarande för godkännande för försäljning

Artikel 17

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att förfarandet vid meddelande av godkännanden för försäljning är avslutat inom 210 dagar efter det att en giltig ansökan inlämnats.

2. Om en medlemsstat finner att en ansökan om godkännande för försäljning redan är föremål för pågående granskning i en annan medlemsstat för samma läkemedel, får den förstnämnda medlemsstaten besluta att avbryta den noggranna granskningen av ansökan och avvakta den provningsrapport som den andra medlemsstaten skall utarbeta enligt artikel 21.4.

Den förstnämnda medlemsstaten skall underrätta den andra medlemsstaten och den sökande om sitt beslut att avbryta den noggranna granskningen av den aktuella ansökan. Den andra medlemsstaten skall, så snart den har avslutat sin granskning av ansökan och fattat beslut, lämna en kopia av sin provningsrapport till den förstnämnda medlemsstaten.

Artikel 18

En medlemsstat, som enligt artikel 8.3 l underrättas om att en annan medlemsstat har godkänt ett läkemedel för vilket ansökan om godkännande för försäljning har inlämnats i den förstnämnda medlemsstaten, skall utan dröjsmål begära att myndigheterna i den medlemsstat som beviljat godkännandet skall överlämna den provningsrapport som avses i artikel 21.4.

Den förstnämnda medlemsstaten skall inom 90 dagar efter mottagandet av provningsrapporten antingen erkänna den andra medlemsstatens beslut och den sammanfattning av produktens egenskaper som denna medlemsstat har godkänt eller tillämpa förfarandena i artiklarna 29–34, om den finner att det finns skäl att anta att det aktuella läkemedlet, om det tilläts, skulle kunna medföra risk för människors hälsa.

Artikel 19

Vid granskningen av ansökan enligt artikel 8 och artikel 10.1 gäller att den ansvariga myndigheten

1. skall se till att de uppgifter som lämnats som stöd för ansökan står i överensstämmelse med vad som föreskrivs i artikel 8 och artikel 10.1 och granska i vad mån villkoren för att meddela godkännande för försäljning är uppfyllda,
2. får underkasta läkemedlet, dess utgångsmaterial och, om så befinner sig nödvändigt, dess mellanprodukter eller andra beståndsdelar undersökning av ett statligt laboratorium eller ett laboratorium som är inrättat för detta ändamål, och säkerställa att de kontrollmetoder, som används av tillverkaren och som redovisats i anslutning till ansökan om försäljningstillstånd i enlighet med artikel 8.3 h är tillfredsställande,
3. får när så är lämpligt ålägga sökanden att komplettera den dokumentation som fogats till ansökan på de punkter som innefattas i artikel 8.3 och artikel 10.1; när den ansvariga myndigheten begagnar sig av denna möjlighet skall de frister som angivits i artikel 17 börja löpa först när den begärda kompletteringen kommit in; likaså skall dessa frister förlängas med den tid som sökanden kan behöva för att avge en muntlig eller skriftlig förklaring.

Artikel 20

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att

- a) de ansvariga myndigheterna verifierar att tillverkare och importörer av läkemedel från tredje land är i stånd att genomföra tillverkningen i enlighet med artikel 8.3 d och/eller genomföra kontroll enligt de metoder som angivits i de uppgifter som skall åtfölja ansökan enligt artikel 8.3 h.
- b) I undantagsfall får de ansvariga myndigheterna medge tillverkare och importörer av läkemedel från tredje land att till tredje man överlåta vissa steg i tillverkningsproceduren och/eller vissa av de kontroller som åsyftas i a. I sådana fall skall de ansvariga myndigheterna hos de berörda parterna verkställa den föreskrivna verifieringen.

Artikel 21

1. När ett godkännande för försäljning har meddelats, skall de ansvariga myndigheterna i ifrågavarande medlemsstat informera innehavaren av godkännandet att de godkänner sammanfattningen av produktens egenskaper.

2. De ansvariga myndigheterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den information som lämnas i sammanfattningen överensstämmer med den som godkänts när godkännandet för försäljning meddelats eller senare.

3. De ansvariga myndigheterna skall till myndigheten lämna en kopia av meddelandet om godkännande samt sammanfattningen av produktens egenskaper.

4. De ansvariga myndigheterna skall utarbeta en provningsrapport och kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de analytiska, farmakologiska och toxikologiska undersökningarna och den kliniska provningen av det aktuella läkemedlet. Provningsrapporten skall uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

Artikel 22

I undantagsfall och efter samråd med den sökande får godkännande meddelas på vissa särskilt angivna villkor, t.ex.

- att ytterligare studier genomförs, efter det att godkännandet meddelats,
- att biverkningar av läkemedlet anmäls.

Dessa beslut i undantagsfall får fattas endast på objektiva och verifierbara grunder och skall bygga på något av de skäl som anges i del 4 G i bilaga 1.

Artikel 23

Efter det att godkännande för försäljning meddelats måste innehavaren av godkännandet, när det gäller de tillverknings- och kontrollmetoder som avses i artikel 8.3 d och 8.3 h, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och vidta de ändringar som kan krävas för att läkemedlet skall kunna framställas och kontrolleras med allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

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

Artikel 24

Ett godkännande för försäljning skall gälla i fem år och kunna förnyas för en femårsperiod i taget, efter det att den som innehar godkännandet ansökt om detta senast tre månader innan det tidigare godkännandet upphör att gälla och den ansvariga myndigheten granskat en dokumentation som särskilt skall innehålla uppgifter om säkerhetsövervakning och annan information av betydelse för kontrollen av läkemedlet.

Artikel 25

Ett godkännande medför ingen ändring av tillverkarens civil- och straffrättsliga ansvar. Detta gäller i tillämpliga fall även i fråga om innehavaren av godkännandet för försäljning av läkemedlet.

Artikel 26

Godkännande för försäljning skall inte meddelas, om det efter granskning av de uppgifter och dokument som uppräknas i artikel 8 och artikel 10.1 framgår att

- a) läkemedlet är skadligt vid normal användning, eller
- b) att terapeutisk effekt saknas eller av sökanden inte har tillfredsställande dokumenterats, eller
- c) att läkemedlets sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med deklarationen.

Godkännande skall inte heller meddelas om de uppgifter och den dokumentation som bifogats inte är i överensstämmelse med artikel 8 och artikel 10.1.

*KAPITEL 4***Ömsesidigt erkännande av godkännanden***Artikel 27*

1. I syfte att underlätta för medlemsstaterna att fatta gemensamma beslut om godkännanden av humanläkemedel på grundval av vetenskapliga kriterier avseende kvalitet, säkerhet och effekt och därigenom uppnå fri rörlighet för läkemedel inom gemenskapen inrättas härmed en kommitté för humanlä-

kemedel, nedan kallad "kommittén". Kommittén skall ingå i myndigheten.

2. Utöver sina övriga ansvarsområden enligt gemenskapslagstiftning skall kommittén granska alla frågor, som rör meddelande, ändring eller återkallelse, tillfälligt eller slutgiltigt, av godkännanden för försäljning, och som hänskjuts till den enligt detta direktiv.

3. Kommittén skall utarbeta sin egen arbetsordning.

Artikel 28

1. Innehavaren av godkännandet skall före ansökan om erkännande av ett godkännande för försäljning underrätta den medlemsstat, som meddelade det godkännande på vilket ansökan stöds (i det följande kallad referensmedlemsstat), om att en ansökan kommer att inges enligt detta direktiv och meddela eventuella tillägg till den ursprungliga dokumentationen. Denna medlemsstat får kräva att den sökande skall förse den med alla uppgifter och dokument som behövs för kontroll av att de handlingar som skall inges är identiska med dem som låg till grund för godkännandet.

Innehavaren av godkännandet skall vidare begära att referensmedlemsstaten utarbetar en provningsrapport för det aktuella läkemedlet eller i tillämpliga fall uppdaterar en eventuell, befintlig provningsrapport. Denna medlemsstat skall utarbeta eller uppdatera provningsrapporten inom 90 dagar efter mottagandet av begäran.

Samtidigt som ansökan inges enligt punkt 2 skall referensmedlemsstaten översända provningsrapporten till den eller de medlemsstater som berörs av ansökan.

2. För att den som innehar ett godkännande för försäljning, som meddelats av en medlemsstat, skall få godkännandet erkänt i en eller flera medlemsstater enligt detta kapitel skall han lämna en ansökan till denna medlemsstat eller dessa medlemsstater tillsammans med den information och de uppgifter som avses i artikel 8, artikel 10.1 och artikel 11. Han skall intyga att dokumentationen är identisk med den som godkänts av referensmedlemsstaten eller ange de eventuella tillägg eller ändringar som gjorts. I det senare fallet skall han intyga att den sammanfattning av produktens egenskaper, som han föreslår enligt artikel 11 är identisk med den som godkänts enligt artikel 21 av referensmedlemsstaten. Han skall vidare intyga att all dokumentation som ligger till grund för förfarandet är identisk.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall anmäla denna ansökan till myndigheten och meddela vilka medlemsstater som berörs och ansökningsdatum samt översända en kopia av det godkännande som meddelats av referensmedlemsstaten. Han skall även sända kopior till myndigheten av eventuella godkännanden för försäljning som meddelats av andra medlemsstater för det aktuella läkemedlet och ange om någon ansökan om godkännande för försäljning vid tillfället behandlas i någon annan medlemsstat.

4. Utom i det undantagsfall som avses i artikel 29.1 skall varje medlemsstat erkänna det godkännande för försäljning som beviljats av referensmedlemsstaten inom 90 dagar efter mottagandet av ansökan och provningsrapporten. Medlemsstaten skall underrätta referensmedlemsstaten, övriga medlemsstater som berörs av ansökan, myndigheten och innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 29

1. Om en medlemsstat finner skäl att anta att läkemedlet, om det godkändes, skulle kunna medföra risk för människors hälsa skall den, utan dröjsmål underrätta den sökande, referensmedlemsstaten, eventuella övriga medlemsstater som berörs av ansökan och myndigheten. Medlemsstaten skall redovisa utförliga skäl och ange på vilket sätt eventuella brister i ansökan kan åtgärdas.

2. Samtliga berörda medlemsstater skall eftersträva att nå enighet om vilka åtgärder som skall vidtas med anledning av ansökan. De skall bereda den sökande möjlighet att redovisa sina synpunkter muntligt eller skriftligt. Om medlemsstaterna inte har nått enighet inom den tidsgräns som avses i artikel 28.4, skall de dock utan dröjsmål informera myndigheten för att ärendet skall hänskjutas till kommittén för prövning enligt det förfarande som anges i artikel 32.

3. Inom den tidsgräns som avses i artikel 28.4, skall de berörda medlemsstaterna lämna en utförlig redovisning till kommittén om de frågor de inte kunnat nå enighet om och motiven för de olika ståndpunkterna. Den sökande skall erhålla en kopia av denna redovisning.

4. Den sökande skall utan dröjsmål, så snart han underrättats om att frågan har hänskjutits till kommittén, översända en kopia av den information och de uppgifter som avses i artikel 28.2 till kommittén.

Artikel 30

Om flera ansökningar ingivits enligt artikel 8, artikel 10.1 och artikel 11 om godkännande för försäljning för ett visst läkemedel och olika beslut har fattats i medlemsstaterna beträffande meddelande eller tillfälligt återkallande av godkännandet av läkemedlet eller dess tillbakadragande, får en medlemsstat, kommissionen eller innehavaren av godkännandet för försäljning hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artikel 32.

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

Medlemsstaten och innehavaren av godkännandet för försäljning skall förse kommittén med all tillgänglig information som berör ärendet i fråga.

Artikel 31

Medlemsstaterna, kommissionen, den sökande eller innehavaren av godkännandet för försäljning får i särskilda fall, då gemenskapens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artikel 32, innan beslut fattas om en begäran om godkännande för försäljning, om tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av ett godkännande eller om varje annan ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig, i synnerhet för att beakta den information som inhämtats enligt kapitel IX.

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

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

Artikel 32

1. När det förfarande som beskrivs i denna artikel skall tillämpas, skall kommittén behandla den fråga det gäller och avge ett yttrande med redovisning av motiven inom 90 dagar från det att frågan hänskjuts till den.

I frågor som hänskjuts till kommittén enligt artiklarna 30 och 31 får dock denna tid utsträckas med ytterligare 90 dagar.

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

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

3. I de fall som avses i artiklarna 29 och 30 skall kommittén, innan den avger sitt yttrande, bereda innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar.

I det fall som avses i artikel 31 skall innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanas att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar.

Kommittén får, om den så anser lämpligt, inbjuda varje annan person att lämna information i frågan till den.

Kommittén får förlänga den tidsfrist som avses i punkt 1 med den tid som innehavaren av godkännandet för försäljning behöver för att förbereda muntliga eller skriftliga förklaringar.

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

- ansökan inte motsvarar kriterierna för godkännande för försäljning, eller att
- den sammanfattning av produktens egenskaper, som den sökande föreslagit enligt artikel 11, bör ändras, eller att
- godkännandet bör meddelas på vissa villkor av hänsyn till förhållanden som den anser väsentliga för en säker och effektiv användning av läkemedlet, däribland även frågor som rör säkerhetsövervakning, eller att
- ett godkännande för försäljning bör ändras eller tillfälligt eller slutgiltigt återkallas.

Innehavaren av godkännandet kan inom 15 dagar efter det att han mottagit yttrandet skriftligen meddela myndigheten att han önskar överklaga beslutet. Om så är fallet, skall han inom 60 dagar från det att han mottagit yttrandet fullständigt ange de grunder han vill åberopa till stöd för sitt överklagande till myndigheten. Kommittén skall inom 60 dagar efter det att den mottagit grunderna till överklagandet avgöra om dess yttrande skall ändras, och beslutet med anledning av överklagandet skall bifogas den provningsrapport som avses i punkt 5.

5. Inom 30 dagar efter det att kommitténs slutliga yttrande antagits, skall myndigheten överlämna det till medlemsstaterna, kommissionen och innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med en rapport om prövningen av läkemedlet, i vilken skälen till beslutet anges.

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

- a) Ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper enligt artikel 11.
- b) Eventuella villkor enligt punkt 4 som skall gälla för godkännandet.

Artikel 33

Kommissionen skall, inom 30 dagar efter det att den mottagit yttrandet, utarbeta ett förslag till beslut i fråga om ansökan med beaktande av gemenskapslagstiftningen.

Om förslaget till beslut tillstyrker att godkännande för försäljning meddelas, skall de dokument som avses i artikel 32.5 a–b bifogas.

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

Det föreslagna beslutet skall överlämnas till medlemsstaterna och till den sökande.

Artikel 34

1. Slutligt beslut om ansökan skall fattas enligt det förfarande som fastställs i artikel 121.2.

2. Arbetsordningen för den Ständiga kommitté som inrättas i artikel 121.1 skall anpassas med beaktande av de uppgifter som kommittén åläggs genom detta kapitel.

Denna anpassning skall omfatta följande:

- Ständiga kommitténs yttrande skall lämnas skriftligt, utom i de fall som avses i artikel 33 tredje stycket.
- Varje medlemsstat skall ha minst 28 dagar till sitt förfogande för att lämna skriftliga anmärkningar angående beslutsförslaget till kommissionen.
- Varje medlemsstat skall skriftligt med angivande av utförliga skäl kunna begära att beslutsförslaget skall diskuteras i Ständiga kommittén.

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

De bestämmelser som krävs för att genomföra denna punkt skall antas av kommissionen enligt det förfarande som fastställs i artikel 121.2.

3. Beslut enligt punkt 1 skall riktas till berörda medlemsstater och meddelas innehavaren av godkännandet för försäljning. Medlemsstaterna skall inom 30 dagar efter delgivningen av beslutet antingen meddela eller återkalla godkännande för försäljning eller ändra villkoren i det i nödvändig utsträckning för att följa beslutet. De skall underrätta kommissionen och myndigheten om detta.

Artikel 35

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

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

I dessa förfaranden skall ingå ett anmälningssystem eller administrativa förfaranden för mindre ändringar, och begreppet "mindre ändring" skall ges en klar definition.

Dessa förfaranden skall antas av kommissionen genom en tillämpningsförfordning enligt det förfarande som fastställs i artikel 121.2.

2. Då kommissionens skiljedomsförfarande skall tillämpas, skall förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34 i tillämpliga delar gälla ändringar i godkännanden för försäljning.

Artikel 36

1. Om en medlemsstat finner att det av hänsyn till skyddet av människors hälsa är nödvändigt att ändra ett godkännande för försäljning, som meddelats enligt bestämmelserna i detta kapitel, eller att tillfälligt eller slutgiltigt återkalla det, skall denna medlemsstat utan dröjsmål hänskjuta ärendet till myndigheten för tillämpning av förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34.

2. Utan att detta skall påverka bestämmelserna i artikel 31, får medlemsstaten i undantagsfall, då skyndsamma åtgärder är av avgörande betydelse för skyddet av människors hälsa tillfälligt förbjuda försäljning och användning av läkemedlet inom dess territorium i avvaktan på det definitiva beslutet. Medlemsstaten skall senast följande vardag underrätta kommissionen och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.

Artikel 37

Artiklarna 35 och 36 skall analogt gälla läkemedel som före den 1 januari 1995 godkänkts av medlemsstaterna efter yttrande från kommittén enligt artikel 4 i direktiv 87/22/EEG.

Artikel 38

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

2. Före den 1 januari 2001 skall kommissionen offentliggöra en detaljerad redogörelse över tillämpningen av de förfaranden som fastställs i detta kapitel och föreslå de eventuella ändringar som kan visa sig nödvändiga för att förbättra dessa förfaranden.

Rådet skall inom ett år, efter det att kommissionen framlagt sitt förslag, besluta om det på det sätt som föreskrivs i fördraget.

Artikel 39

Bestämmelserna i artiklarna 27–34 skall inte tillämpas på de homeopatika som anges i artikel 16.2.

AVDELNING IV

TILLVERKNING - IMPORT

Artikel 40

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att läkemedelstillverkning inom deras territorier sker endast med särskilt tillstånd. Sådant tillstånd till tillverkning skall krävas även i de fall läkemedlen är avsedda för export.

2. Det tillstånd som åsyftas i punkt 1 krävs oavsett om tillverkningen avser hela eller delar av läkemedlet, vissa steg i tillverkningsprocessen eller olika procedurer för uppdelning, förpackning eller emballering.

Sådant tillstånd skall dock inte krävas för beredning, uppdelning och ändring av förpackning eller emballage när dessa procedurer utförs uteslutande i samband med utlämnande till enskilda genom farmaceuter på apotek eller av de som enligt gällande lagstiftning inom medlemsstaterna är behöriga att ombesörja detta.

3. Tillstånd enligt punkt 1 krävs också för import till en medlemsstat från tredje land. Denna avdelning och artikel 118 skall tillämpas på sådan import på samma sätt som de tillämpas på tillverkning.

Artikel 41

För tillstånd till tillverkning krävs minst följande:

- Att sökanden specificerar de läkemedel och läkemedelsformer som skall tillverkas eller importeras samt platsen där tillverkningen och/eller kontrollen skall äga rum.
- Att sökanden utöver ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen för tillverkning eller import av läkemedlen förfogar över teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de krav i fråga om tillverkning, kontroll och förvaring av läkemedlen som medlemsstaten ställt upp i enlighet med artikel 20.
- Att sökanden bland sina anställda har minst en person med den kompetens som avses i artikel 48.

I sin ansökan måste sökanden lämna uppgifter som styrker att han uppfyller fordringarna enligt ovan.

Artikel 42

1. Den ansvariga myndigheten i medlemsstaten skall utfärda tillstånd till tillverkning först sedan den genom undersökningar utförda av dess företrädare försäkrat sig om riktigheten av de uppgifter som lämnats i enlighet med artikel 41.

2. I syfte att se till att de krav som åsyftas i artikel 41 uppfylls får som villkor för tillståndet krävas att sökanden åläggs vissa förpliktelser antingen när det utfärdas eller vid något senare tillfälle.

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

Artikel 43

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att besked om tillstånd till tillverkning lämnas senast inom 90 dagar räknat från den dag då ansökan kommit in till den ansvariga myndigheten.

Artikel 44

Om innehavaren av ett tillstånd till tillverkning skulle begära ändring i något av de förhållanden som avses i artikel 41.1 a och b, får handläggningstiden för denna begäran inte överstiga 30 dagar. Undantagsvis kan denna tid utsträckas till 90 dagar.

Artikel 45

Den behöriga myndigheten i medlemsstaten får kräva att sökanden lämnar kompletterande uppgifter enligt artikel 41 och vad beträffar den person med särskild kompetens som avses i artikel 48. I de fall den ansvariga myndigheten begagnar sig av denna möjlighet skall de i artiklarna 43 och 44 angivna fristerna börja löpa först när de kompletterande uppgifterna lämnats in.

Artikel 46

Den som beviljats tillstånd till tillverkning skall minst vara skyldig att

- a) ha tillgång till personal med sådan kompetens som föreskrivits i medlemsstaten såväl i fråga om tillverkning som kontroll,
- b) endast hantera de läkemedel för vilka tillstånd givits i enlighet med den lagstiftning som gäller i de berörda medlemsstaterna,
- c) lämna besked i förväg till den ansvariga myndigheten om de ändringar som sökanden kan önska göra i fråga om någon eller några av de uppgifter som lämnats i enlighet med artikel 41; den ansvariga myndigheten skall alla händelser omedelbart underrättas ifall den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 oväntat skulle ersättas med någon annan,
- d) medge att företrädare för den ansvariga myndigheten inom den berörda medlemsstaten när som helst bereds tillträde till sökandens lokaler,
- e) möjliggöra för den person med särskild behörighet som avses i artikel 48 att fullgöra sina åligganden t.ex. genom att ställa alla nödvändiga hjälpmedel till hans förfogande,
- f) rätta sig efter principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed för läkemedel i enlighet med gemenskapens lagstiftning.

Artikel 47

De principer och riktlinjer för god tillverkningssed för läkemedel som avses i artikel 46 f skall antas i form av ett direktiv i enlighet med det förfarande som fastställts i artikel 121.2.

Utförliga riktlinjer i överensstämmelse med dessa principer offentliggörs av kommissionen och revideras när så anses nödvändigt med hänsyn till utvecklingen inom vetenskap och teknik.

Artikel 48

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att innehavaren av tillståndet till tillverkning stadigvarande och fortlöpande har tillgång till minst en person med den särskilda kompetens som föreskrivits i artikel 49, med uppgift att svara för de skyldigheter som specificeras i artikel 51.

2. Om innehavaren av tillståndet själv uppfyller de villkor som stipulerats i artikel 49 kan han personligen åta sig de uppgifter som annars den som avses i punkt 1 ovan skall fullgöra.

Artikel 49

1. Medlemsstaterna skall se till att den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 uppfyller minst de krav som anges i punkterna 2 och 3.

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

Om utbildningen följs av en period med teoretisk och praktisk utbildning under minst ett år och innefattar en period av minst sex månader på ett apotek som är öppet för allmänheten och bekräftats genom en examen på högskolenivå, kan minimilängden av universitetskursen reduceras till 3 1/2 år.

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

Utbildningen skall omfatta teoretiska och praktiska studier med inriktning på åtminstone följande ämnesområden:

- Tillämpad fysik
- Allmän och oorganisk kemi

- Organisk kemi
- Analytisk kemi
- Farmaceutisk kemi, inklusive analys av läkemedel
- Allmän och tillämpad biokemi (medicinsk)
- Fysiologi
- Mikrobiologi
- Farmakologi
- Farmaceutisk teknologi
- Toxikologi
- Farmakognosi, dvs. studiet av innehållsämnen och effekterna av verksamma, naturligt förekommande substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung.

Studierna av dessa ämnen skall avvägas så att den som genomgått utbildningen är kapabel att fullgöra de åligganden som specificerats i artikel 51.

Skulle något av de diplom, certifikat eller andra formella utbildningsbevis som nämns i första stycket inte motsvara vad som föreskrivits i denna punkt skall den ansvariga myndigheten i medlemsstaten se till att den som berörs kan styrka tillräckliga kunskaper inom de ämnesområden som här avses.

3. Personen med särskild kompetens skall ha minst två års praktisk erfarenhet från ett eller flera företag som är behöriga att tillverka läkemedel, inom den del av verksamheten som omfattar kvalitativ analys av läkemedel och kvantitativ analys av aktiva läkemedelssubstanser, samt kvalitetskontroll av läkemedel.

Längden av den praktiska erfarenheten får reduceras med ett år om högskoleutbildningen omfattat minst fem år och med ett och ett halvt år om den omfattat minst sex år.

Artikel 50

1. Den som i en medlemsstat fullgör de uppgifter som avses i artikel 48, men som inte uppfyllt kraven i bestämmelserna enligt artikel 49 när direktiv 75/319/EEG träder i kraft, skall ha rätt att där fortsätta med samma verksamhet.

2. Den som innehar diplom, certifikat eller något annat formellt utbildningsbevis, som utfärdats efter genomgång av en högskoleutbildning – eller en utbildning som av ifrågavarande medlemsstat anses likvärdig – inom en vetenskaplig disciplin som gör honom kvalificerad att fullgöra de uppgifter som enligt landets lag en person som avses i artikel 48 är skyldig att göra får, om han påbörjat sin utbildning före den 21 maj 1975, anses kvalificerad att inom medlemsstaten fullgöra de skyldigheter som tillkommer den som avses i artikel 48, förutsatt att han före den 21 maj 1985 kan hänvisa till minst två

års erfarenhet inom ett eller flera av de verksamhetsområden som kräver tillstånd till tillverkning. Härmed avses tillverkningskontroll och/eller kvalitativ eller kvantitativ analys av aktiva substanser samt erforderlig undersökning och kontroll för att säkerställa kvalitén av läkemedel enligt uppställda kvalitetsnormer, under direkt ledning av en person med särskild kompetens enligt artikel 48.

Om personen ifråga förvärvat praktisk erfarenhet av det slag som åsyftas ovan före den 21 maj 1965, krävs ytterligare ett års praktik i enlighet med de villkor som uppställts i föregående stycke. Denna praktik skall fullgöras omedelbart innan vederbörande anlitas för de uppgifter som anges i denna artikel.

Artikel 51

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder säkerställa att den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 utan hänsyn till sin relation till innehavaren av tillståndet till tillverkning, vad gäller de procedurer som åsyftas i artikel 52, bär ansvaret för

- a) att varje tillverkningsatts av läkemedel som framställts inom de berörda medlemsstaterna har tillverkats och underkastats kontroll i enlighet med i medlemsstaten gällande lagstiftning och i överensstämmelse med villkoren för godkännandet för försäljning,
- b) att varje tillverkningsatts av läkemedel som härrör från tredje land undergått en fullständig kvalitativ analys i den importerande medlemsstaten och en kvantitativ analys av åtminstone de aktiva beståndsdelarna och samtliga övriga undersökningar och kontroller som krävs för att garantera läkemedlets kvalitet i enlighet med de krav som legat till grund för godkännandet för försäljning.

De tillverkningsattsor som genomgått sådan kontroll i en medlemsstat skall undantas från nämnda kontroller om de vid införseln till en annan medlemsstat åtföljs av ett analysbesked som undertecknats av en person med särskild kompetens.

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

3. I samtliga fall, och särskilt ifråga om läkemedel som omfattas av godkännande för försäljning, gäller att den som besitter särskild kompetens måste intyga i en journal eller någon annan likvärdig handling som upprättats för detta ändamål, att varje produktionssatts uppfyller bestämmelserna i denna artikel. Journalen eller den därmed likvärdiga handlingen

skall hållas aktuell och disponibel för kontrollmyndighetens företrädare under den tid som fastställts i medlemsstatens bestämmelser och i varje fall under minst fem år.

Artikel 52

Medlemsstaterna skall säkerställa att de skyldigheter uppfylls som tillkommer den som har särskild kompetens enligt artikel 48. Detta kan ske antingen genom lämpliga myndighetsåtgärder eller genom att ställa upp yrkesetiska regler för befattningen.

Medlemsstaterna får, om den person med särskild kompetens som avses i artikel 48 brister i fullgörandet av sina åligganden, besluta om tillfällig avstängning efter att ha inlett administrativt eller disciplinärt förfarande mot densamme.

Artikel 53

Bestämmelserna i denna avdelning skall därutöver tillämpas på homeopatika.

AVDELNING V

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Artikel 54

Följande uppgifter skall finnas på den yttre läkemedelsförpackningen eller, där sådan saknas, på läkemedelsbehållaren:

- Läkemedlets namn, följt av den gängse benämningen om läkemedlet endast innehåller en aktiv beståndsdel och dess namn är ett fantasinamn. Om ett läkemedel finns i flera läkemedelsformer och/eller styrkor skall läkemedelsformen och/eller styrkan (för spädbarn, barn resp. vuxna) ingå i läkemedlets namn.
- En deklARATION av de aktiva beståndsdelarna med angivande av såväl art som mängd per dosenheter eller, beroende på läkemedelsformen, per volym- eller viktenhet, med användning av de gängse benämningarna.
- Läkemedelsform och mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller antal doser av läkemedlet.
- En förteckning över sådana hjälpämnen som har känd verkan och som har tagits med i de riktlinjer som offentliggörs enligt artikel 65. Om produkten skall injiceras eller är avsedd för utvärtes bruk eller som ögonpreparat skall alla hjälpämnen anges.
- Administreringsväg och, om så är nödvändigt, administreringsväg.
- En särskild varning att läkemedlet måste förvaras oåtkomligt för barn.

- En särskild varningstext, om en sådan krävs för läkemedlet i fråga.
- Utgångsdatum i klartext (månad/år).
- Särskilda förvaringsanvisningar, om så erfordras.
- Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från läkemedel, om så erfordras.
- Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning.
- Numret på godkännandet för försäljning.
- Tillverkarens nummer på tillverkningsplatsen.
- Vid självmedicinering, bruksanvisning för läkemedlet.

Artikel 55

- De uppgifter som anges i artiklarna 54 och 62 skall förekomma på läkemedelsbehållare, med undantag av sådana läkemedelsbehållare som avses i punkterna 2 och 3.
- Följande uppgifter skall minst förekomma på läkemedelsbehållare i form av tryckförpackningar som är placerade i yttre förpackningar som motsvarar kraven i artiklarna 54 och 62:
 - Läkemedlets namn enligt artikel 54 a.
 - Namn på innehavaren av godkännandet för försäljning.
 - Utgångsdatum.
 - Satsnummer.
- Följande information skall minst förekomma på läkemedelsbehållare som är alltför små för att rymma alla de uppgifter som anges i artiklarna 54 och 62:
 - Läkemedlets namn och, om så är nödvändigt, styrka och administreringsväg.
 - Administreringsväg.
 - Utgångsdatum.
 - Satsnummer.
 - Mängdangivelse uttryckt i vikt, volym eller per enhet.

Artikel 56

De uppgifter som avses i artiklarna 54, 55 och 62 skall vara lätt läsbara, lättförståeliga och outplånliga.

Artikel 57

Utan hinder av artikel 60 får medlemsstaterna kräva användning av vissa former av märkning så att följande uppgifter kan framgå:

- Läkemedlets pris.
- Villkoren för kostnadsersättning genom det sociala trygghetssystemet.
- De rättsliga villkoren för att tillhandahålla läkemedlet till patienten, enligt avdelning VI.
- Uppgifter för identifiering av läkemedlet samt om dess äkthet.

Artikel 58

En bipacksedel skall ingå i läkemedelsförpackningen, såvida inte all information som krävs enligt artiklarna 59 och 62 meddelas direkt på den yttre förpackningen eller på läkemedelsbehållaren.

Artikel 59

1. Bipacksedeln skall utformas i överensstämmelse med sammanfattningen av produktens egenskaper. Följande uppgifter skall lämnas i den ordning de tas upp nedan.

a) För identifiering av läkemedlet:

- Läkemedlets namn följt av den gängse benämningen om läkemedlet endast innehåller en aktiv substans och dess namn är ett fantasinamn. Om ett läkemedel finns i flera läkemedelsformer och/eller styrkor måste läkemedelsformen och/eller styrkan (till exempel för spädbarn, barn eller vuxna) ingå i läkemedlets namn.
- En fullständig redogörelse för de aktiva substansernas och hjälpämnenas art samt de aktiva substansernas mängd med användning av gängse benämningar för varje form som läkemedlet förekommer i.
- Läkemedelsform och halter per viktenhet, volymenhet eller antal doser av läkemedlet för varje form som läkemedlet förekommer i.
- Farmakoterapeutisk grupp eller verkningsätt uttryckt på ett för patienten lättbegripligt sätt.
- Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning och tillverkaren.

b) Terapeutiska indikationer.

c) En förteckning med de upplysningar som är nödvändiga innan läkemedlet tas in, nämligen

- kontraindikationer,
- lämpliga försiktighetsåtgärder vid användningen,
- interaktioner med andra läkemedel och andra typer av interaktion (t.ex. med alkohol, tobak och livsmedel) som kan påverka läkemedlets effekt,
- särskilda varningar.

Denna förteckning måste

- ta hänsyn till vissa användarkategoriernas speciella tillstånd (t.ex. barn, gravida eller ammande kvinnor, äldre människor, patienter med särskilda sjukdomstillstånd),
- om så är påkallat, nämna de möjliga effekterna på förmågan att framföra fordon eller att sköta maskiner,
- ange de hjälpämnen som det är viktigt att känna till för att kunna använda läkemedlet på ett säkert och effektivt sätt och som upptas i de riktlinjer som skall offentliggöras enligt artikel 65.

d) De sedvanliga instruktioner som är nödvändiga för en korrekt användning, särskilt

- dosering,
- administreringsväg, och, om så är nödvändigt, administreringsväg,
- hur ofta läkemedlet skall tillföras, om så krävs med angivande av lämplig tid vid vilken läkemedlet kan eller måste tas in,

samt, när så är lämpligt beroende på läkemedlets art

- behandlingstidens längd, om denna bör begränsas,
- vilka åtgärder som skall vidtas i händelse av överdosering (till exempel symptom, akuta åtgärder),
- vad som bör göras när en eller flera doser inte har tagits in,
- om så är nödvändigt, uppgift om risken vid utsättning.

e) En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, om så krävs, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall. Patienten skall uttryckligen uppmanas att underrätta sin läkare eller apote-

kare om eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.

- f) En hänvisning till det utgångsdatum som anges på etiketten, samt
- en varning mot att använda läkemedlet efter detta datum,
 - om så är lämpligt, särskilda förvaringsanvisningar,
 - om så krävs, en varning för vissa synliga tecken på försämring av läkemedlets kvalitet.
- g) Datum för den senaste versionen av bipacksedeln.

2. Den behöriga myndigheten kan, utan hinder av punkt 1 b, besluta att vissa indikationer inte skall nämnas på bipacksedeln, om spridning av sådan information kan vara till allvarlig nackdel för patienten.

Artikel 60

Medlemsstaterna får inte förbjuda eller hindra försäljning av läkemedel inom sina territorier av skäl som har samband med märkningen eller bipacksedelns utformning om dessa följer bestämmelserna i denna avdelning.

Artikel 61

1. Vid ansökan om godkännande för försäljning för ett läkemedel skall ett eller flera prover på eller modeller av den yttre läkemedelsförpackningen och läkemedelsbehållaren tillställas de behöriga myndigheterna tillsammans med ett förslag till bipacksedel.

2. Den behöriga myndigheten får inte invända mot saluföring av ett läkemedel om märkningen eller bipacksedeln följer bestämmelserna i denna avdelning och om de motsvarar uppgifterna i sammanfattningen av produkttegenskaper.

3. Alla föreslagna förändringar av märkningen eller bipacksedeln i ett avseende som täcks av denna avdelning och som inte sammanhänger med sammanfattningen av produkttegenskaper skall tillställas de myndigheter som är behöriga att utfärda godkännande för försäljning. Om de behöriga myndigheterna inte har motsatt sig den föreslagna förändringen inom 90 dagar efter det att ansökan överlämnades får den sökande genomföra förändringen.

4. Det faktum att de behöriga myndigheterna inte har avslagit en begäran om godkännande för försäljning av sådana skäl som avses i punkt 2 eller inte har motsatt sig en förändring av märkningen eller bipacksedeln enligt punkt 3 påverkar inte det allmänna rättsliga ansvar som faller på tillverkaren eller, i tillämpliga fall, innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 62

Den yttre förpackningen eller bipacksedeln får innehålla symboler eller bildframställningar som är avsedda att förtydliga viss information som avses i artikel 54 och artikel 59.1 och annan information som är förenlig med sammanfattningen av produktens egenskaper och som har hälsofrämjande värde, dock under förutsättning att den inte har reklamkaraktär.

Artikel 63

1. De uppgifter som anges i artiklarna 54, 59 och 62 avseende märkning skall anges på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet säljs.

Bestämmelsen i första stycket hindrar inte att dessa uppgifter lämnas på flera språk, förutsatt att den information som lämnas är densamma på samtliga använda språk.

2. Bipacksedelns text måste vara lätt läsbar och utformad i för användaren klara och lättbegripliga ordalag på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet säljs.

Bestämmelsen i första stycket hindrar inte att bipacksedeln kan tryckas på flera språk, förutsatt att den information som lämnas är densamma på samtliga använda språk.

3. De behöriga myndigheterna får undanta enskilda läkemedel från kravet på att etiketten och bipacksedeln skall innehålla vissa uppgifter samt att bipacksedeln skall vara på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet säljs, om läkemedlet inte är avsett att lämnas ut till patienten för självadministrering.

Artikel 64

Om bestämmelserna i denna avdelning inte följs och en anmaning riktad till den som berörs har visat sig verkningslös, får de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna tillfälligt upphäva godkännandet för försäljning till dess att märkningen och bipacksedeln för det berörda läkemedlet har bragts i överensstämmelse med föreskrifterna i denna avdelning.

Artikel 65

Om så krävs skall kommissionen offentliggöra riktlinjer, i synnerhet i fråga om

- utformningen av särskilda varningstexter för vissa läkemedelskategorier,
- det särskilda informationsbehovet vid självadministrering,
- läsbarheten hos uppgifterna i märkningen och på bipacksedeln,

- metoder för identifiering och äkthetsprovning av läkemedel,
- förteckning över hjälpämnen som måste omnämnas i märkningen av läkemedel med anvisningar om hur hjälpämnen ska anges.

Dessa riktlinjer skall antas genom ett direktiv enligt det förfarande som anges i artikel 121.2.

Artikel 66

1. Den yttre förpackningen och läkemedelsbehållaren som innehåller radionuklider skall märkas i enlighet med föreskrifterna för säker transport av radioaktiva material som fastställts av det internationella atomenergiorganet. Vidare skall märkningen uppfylla bestämmelserna i punkterna 2 och 3.

2. Märkningen på skyddsavskärmningen skall innefatta de uppgifter som nämns i artikel 54. Dessutom skall märkningen på skyddsavskärmningen innehålla en fullständig förklaring av de kodbeteckningar som används på ampullen och skall, om så är nödvändigt, med angivande av tid och datum utvisa mängden radioaktivitet per dos eller per ampull och antalet kapslar, eller, för vätskor, antalet milliliter i behållaren.

3. Märkningen av ampullen skall innehålla följande uppgifter:

- läkemedlets namn och kodbeteckning, innefattande namnet på eller den kemiska symbolen för radionukliden.
- Satsidentifiering och utgångsdatum.
- Den internationella symbolen för radioaktivitet.
- Tillverkarens namn.
- Mängden radioaktivitet i enlighet med punkt 2.

Artikel 67

Den behöriga myndigheten skall kontrollera att ett detaljerat informationsblad ingår i förpackningar som innehåller radiofarmaka, radionuklidgeneratorer, radionuklidkits eller radionuklidprekursorer. Texten på detta skall utarbetas i enlighet med bestämmelserna i artikel 59. Dessutom skall på bipacksedeln anges vilka eventuella försiktighetsmått som skall iakttas av användaren och patienten när läkemedlet färdigställs och administreras samt vilka särskilda försiktighetsmått som gäller vid bortskaffandet av behållaren och dess oförbrukade innehåll.

Artikel 68

Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i artikel 69, skall homeopatika förses med etikett i enlighet med bestämmelserna i denna avdelning och kunna kännas igen genom ett tydligt och lättläst omnämnande av deras homeopatiska natur.

Artikel 69

1. Förutom att ordet "homeopatikum" skall anges tydligt skall märkningen, och i förekommande fall bipacksedeln, för sådana medel som avses i artikel 14.1 innehålla följande uppgifter och ingen information därutöver:

- Det vetenskapliga namnet på stamprodukten (eller stamprodukterna) åtföljt av utspädningsgraden, med användning av symbolerna i den farmakopé som används enligt artikel 1.5.
- Namn på och adress till innehavaren av inregistreringen samt, i tillämpliga fall, tillverkaren.
- Administrationssätt och, om så är nödvändigt, administrationsväg.
- Utgångsdatum i klartext (månad, år).
- Beredningsform.
- Försäljningsförpackningens innehåll.
- Eventuella särskilda lagringsföreskrifter.
- Om så är nödvändigt, en särskild varningstext.
- Tillverkarens satsnummer.
- Registreringsnummer.
- Texten "homeopatikum utan erkända terapeutiska indikationer".
- En varningstext som uppmanar användaren att rådfråga läkare om symptomen kvarstår under den tid som läkemedlet används.

2. Utan hinder av punkt 1 kan medlemsstaterna kräva att vissa slag av märkning används som visar:

- Medlets pris.
- Villkoren för rabatter genom socialförsäkringsorgan.

AVDELNING VI

LÄKEMEDELSKLASSIFICERING

Artikel 70

1. När ett godkännande för försäljning utfärdas skall den behöriga myndigheten ange om läkemedlet skall klassificeras som

- receptbelagt läkemedel, eller
- receptfritt läkemedel.

De kriterier som fastställs i artikel 71.1 skall tillämpas vid denna klassificering.

2. De behöriga myndigheterna får fastställa underavdelningar för receptbelagda läkemedel. I detta fall skall de utgå från följande klassificering:

- a) Läkemedel som lämnas ut på recept som får, respektive inte får, förnyas.
- b) Läkemedel som endast lämnas ut på speciellt läkarrecept.
- c) Läkemedel som i begränsad utsträckning lämnas ut på recept och endast är avsedda att användas inom vissa specialområden.

Artikel 71

1. Läkemedel skall vara receptbelagda om de

- kan utgöra en direkt eller indirekt fara, även då de används på ett korrekt sätt, om patienten inte står under tillsyn av läkare, eller
- ofta och i betydande omfattning används på ett felaktigt sätt och därigenom kan medföra direkt eller indirekt fara för människors hälsa, eller
- innehåller substanser, eller beredningar av substanser, vilkas verkan och/eller biverkningar behöver undersökas ytterligare, eller
- normalt föreskrivs av läkare för att administreras parenteralt.

2. Om medlemsstaterna beslutar att införa en underavdelning för läkemedel som endast lämnas ut på speciellt läkarrecept, skall de beakta följande faktorer:

- Läkemedlet innehåller en normalt otillåten mängd av en substans som klassificerats som narkotisk eller psykotrop enligt definitionerna i gällande internationella konventioner, som t.ex. Förenta nationernas konventioner av år 1961 och 1971.
- Läkemedlet kan, vid felaktig användning, medföra en betydande risk för läkemedelsmissbruk, beroende eller ej avsedd användning i kriminellt syfte.
- Läkemedlet innehåller en substans som av försiktighetskäl bör räknas till den grupp som avses i andra strecksatsen eftersom den är ny eller på grund av dess särskilda egenskaper.

3. Om medlemsstaterna beslutar att införa en underavdelning för läkemedel som endast i begränsad utsträckning lämnas ut mot recept, skall de beakta följande faktorer:

— Läkemedlet är uteslutande avsett för sådan behandling som endast kan ges på sjukhus på grund av läkemedlets farmaceutiska egenskaper, eftersom det är nyutvecklat eller av hänsyn till folkhälsan.

— Läkemedlet används vid behandling av sjukdomstillstånd som måste diagnostiseras på sjukhus eller institutioner med tillräckliga diagnosmöjligheter, även om administrering och uppföljning kan ske på annan plats.

— Läkemedlet är avsett för poliklinikpatienter men kan ge så allvarliga biverkningar att en specialist måste förskriva det på lämpligt sätt och särskild tillsyn krävs under hela behandlingen.

4. En behörig myndighet kan avstå från att tillämpa punkterna 1, 2 och 3 med beaktande av

- a) maximal enhetsdos, maximal daglig dos, styrka, läkemedelsform, vissa förpackningstyper, och/eller
- b) andra förhållanden vid användningen som myndigheten har angivit.

5. Om en behörig myndighet inte klassificerar läkemedel i de underavdelningar som avses i artikel 70.2 skall den inte desto mindre beakta de kriterier som anges i punkterna 2 och 3 i den här artikeln då den fastställer om ett läkemedel skall vara receptbelagt.

Artikel 72

Med receptfria läkemedel skall avses sådana läkemedel som inte motsvarar de kriterier som anges i artikel 71.

Artikel 73

De behöriga myndigheterna skall upprätta en förteckning över receptbelagda läkemedel inom sina respektive territorier, när så är nödvändigt med angivande av forskrivningskategori. De skall årligen aktualisera förteckningen.

Artikel 74

Då de behöriga myndigheterna efter femårsperiodens utgång skall förnya godkännandena för försäljning, eller om nya fakta kommer till deras kännedom, skall de pröva och i tillämpliga fall ändra klassificeringen av läkemedlen med tillämpning av de kriterier som anges i artikel 71.

Artikel 75

Medlemsstaterna skall varje år till kommissionen och till övriga medlemsstater meddela vilka ändringar som gjorts i den förteckning som avses i artikel 73.

AVDELNING VII

PARTIHANDEL MED LÄKEMEDEL*Artikel 76*

Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 6 skall medlemsstaterna vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att endast läkemedel för vilka godkännande för försäljning utfärdats i enlighet med gemenskapens lagstiftning distribueras inom deras territorium.

Artikel 77

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att partihandeln med läkemedel endast handhas av personer som har tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel med uppgift om inom vilket område tillståndet är giltigt.

2. Om personer som har tillstånd eller är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten enligt nationell lagstiftning även kan bedriva partihandel skall de omfattas av det tillståndskrav som avses i punkt 1.

3. Innehav av tillstånd till tillverkning skall medföra tillstånd att bedriva partihandel med sådana läkemedel som omfattas av tillståndet. Innehav av tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel medför däremot inte befrielse från skyldigheten att inneha tillverkningstillstånd och att underkasta sig de villkor som fastställts för sådan verksamhet, även om tillverknings- eller importverksamheten är sekundär.

4. På begäran av kommissionen eller av en medlemsstat skall medlemsstaterna lämna alla behövliga upplysningar om de individuella tillstånd som de har beviljat enligt punkt 1.

5. Den medlemsstat som utfärdat tillståndet skall svara för kontrollen av de personer som erhållit tillstånd att bedriva partihandel med läkemedel och inspektionen av deras lokaler.

6. Den medlemsstat som utfärdat det tillstånd som avses i punkt 1 skall tillfälligt dra in eller återkalla detta tillstånd om villkoren för tillståndet inte längre uppfylls. Den skall omedelbart underrätta de övriga medlemsstaterna och kommissionen om detta.

7. Om en medlemsstat anser att villkoren för tillstånd inte uppfylls, eller inte längre uppfylls, av en person som innehar ett tillstånd som utfärdats av en annan medlemsstat i enlighet med villkoren i punkt 1, skall den omedelbart underrätta kom-

missionen och den andra berörda medlemsstaten. Den senare skall vidta nödvändiga åtgärder och underrätta kommissionen och den första medlemsstaten om de beslut som fattats och motiveringen för dessa.

Artikel 78

Medlemsstaterna skall se till att handläggningstiden för att pröva ansökan om tillstånd att bedriva partihandel inte överstiger 90 dagar räknat från den dag då medlemsstatens behöriga myndighet tar emot ansökan.

Den behöriga myndigheten kan, om så är nödvändigt, kräva att sökanden skall lämna alla nödvändiga upplysningar om förutsättningarna för tillståndet. Om myndigheten väljer detta förfarande skall den tid som anges i första stycket räknas först från och med den dag då de begärda ytterligare uppgifterna har meddelats.

Artikel 79

För att få tillstånd att bedriva partihandel skall sökandena uppfylla följande minimikrav:

- a) De måste förfoga över lokaler samt installationer och utrustning som är lämpliga och tillräckliga för att säkerställa goda betingelser för att förvara och distribuera läkemedlen.
- b) De måste ha personal, i synnerhet en kvalificerad ansvarig person, som uppfyller de villkor som fastställts i den berörda medlemsstatens lagstiftning.
- c) De måste förbinda sig att iaktta de skyldigheter som åläggs dem enligt villkoren i artikel 80.

Artikel 80

De som innehar tillstånd att bedriva partihandel skall uppfylla följande minimikrav:

- a) Att hålla de lokaler och installationer samt den utrustning, som avses i artikel 79 a, tillgängliga när som helst för dem som ansvarar för inspektionen av dessa.
- b) Att som leverantörer av läkemedel endast anlita personer som själva innehar tillstånd att bedriva partihandel eller som är undantagna från kravet att inneha detta tillstånd enligt villkoren i artikel 77.3.
- c) Att leverera läkemedel endast till personer som själva innehar tillstånd att bedriva partihandel eller som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten inom den berörda medlemsstaten.

- d) Att ha en beredningsplan som säkerställer ett effektivt genomförande av varje indragning från marknaden som beordrats av de behöriga myndigheterna eller sker i samverkan med tillverkaren av det berörda läkemedlet eller innehavaren av godkännandet för försäljning.
- e) Att bokföra, med hjälp av inköps- och försäljningsfakturor, datamedium eller annan metod, varje transaktion rörande mottagna eller avsända läkemedel så att minst följande uppgifter finns registrerade:
- Datum.
 - Läkemedlets namn.
 - Levererad eller mottagen mängd.
 - Namn och adress på leverantör eller mottagare, efter vad som är tillämpligt.
- f) Att hålla de register som avses i e tillgängliga för de behöriga myndigheterna för inspektion under en period av fem år.
- g) Att följa de principer och riktlinjer för god distributionssed i fråga om läkemedel som anges i artikel 84.

Artikel 81

I fråga om leverans av läkemedel till apoteksföreståndare eller personer som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten skall medlemsstaterna inte ålägga innehavaren av tillstånd att bedriva partihandel och som har utfärdats av en annan medlemsstat, några skyldigheter, särskilt allmännyttiga skyldigheter, som är strängare än de skyldigheter som åläggs dem som medlemsstaterna själva har gett tillstånd att bedriva motsvarande verksamhet.

Utöver detta skall sådana skyldigheter, i enlighet med fördraget, vara berättigade med hänsyn till skyddet av folkhälsan och stå i proportion till syftet med skydd.

Artikel 82

Vid alla leveranser av läkemedel till en person som är behörig att lämna ut läkemedel till allmänheten i den berörda medlemsstaten skall den godkände partihandlaren bifoga en handling som gör det möjligt att fastställa

- datum,
- läkemedlets namn och läkemedelsform,
- levererad mängd,
- leverantörens och mottagarens namn och adresser.

Medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att personer som är behöriga att lämna ut läkemedel till allmänheten har möjlighet att lämna sådana upplysningar

som gör det möjligt att klarlägga distributionsvägen för varje enskilt läkemedel.

Artikel 83

Denna avdelning skall inte utgöra något hinder mot att tillämpa de strängare krav som kan ha fastställts av medlemsstater i fråga om partihandel med

- narkotiska eller psykotropa substanser inom deras territorier,
- läkemedel med blod som utgångsmaterial,
- immunologiska läkemedel,
- radioaktiva läkemedel.

Artikel 84

Kommissionen skall offentliggöra riktlinjer för god distributionssed. I detta syfte skall den samråda med Kommittén för farmaceutiska specialiteter och Farmaceutiska kommittén som inrättades genom rådets beslut 75/320/EEG ⁽¹⁾.

Artikel 85

Bestämmelserna i denna avdelning skall tillämpas på homeopati, med undantag av dem som avses i artikel 14.1.

AVDELNING VIII

MARKNADSFÖRING

Artikel 86

1. I denna avdelning avses med *marknadsföring av läkemedel* varje form av information vid uppsökande försäljning, lokala reklamkampanjer eller förmånserbjudanden som syftar till att främja förskrivning, leverans, försäljning eller konsumtion av läkemedel. Begreppet avser särskilt

- läkemedelsreklam som riktas till allmänheten,
- läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel,
- besök av läkemedelsrepresentanter hos personer som är behöriga att förskriva läkemedel,
- tillhandahållande av prover,

⁽¹⁾ EGT L 187, 9.6.1975, s. 23.

- användning av åtgärder för att främja förskrivning eller leverans av läkemedel som innebär gåva av, eller erbjudande eller löfte om, varje slag av förmån eller bonus, i pengar eller in natura, såvida inte det verkliga värdet av vad som erbjuds är obetydligt,
- sponsring av säljfrämjande sammankomster som besöks av personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel,
- sponsring av vetenskapliga kongresser som besöks av personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel och särskilt betalning av deras kostnader för resa och uppehälle i samband med detta.

2. Följande omfattas inte av denna avdelning:

- Märkning av läkemedel och utformning av bipacksedlar, på vilket bestämmelserna i avdelning V skall tillämpas.
- Sådan korrespondens, eventuellt åtföljd av material som saknar reklamkaraktär, som krävs för att besvara speciella frågor om vissa läkemedel.
- Faktamässiga och informativa meddelanden och referensmaterial som till exempel kan gälla förändringar av förpackningar, varningar för ogynnsamma reaktioner som ingår i de allmänna försiktighetsåtgärderna i fråga om läkemedel, produktkataloger och prislister, förutsatt att de inte innehåller några påståenden om läkemedlen.
- Uttalanden som gäller människors hälsa och sjukdomar, förutsatt att ingen hänvisning, ens indirekt, görs till läkemedel.

Artikel 87

1. Medlemsstaterna skall förbjuda varje marknadsföring av läkemedel för vilka ett godkännande för försäljning enligt gemenskapslagstiftningen inte har beviljats.
2. Marknadsföringen av ett läkemedel måste till alla delar överensstämma med de uppgifter som anges i sammanfattningen av produktens egenskaper.
3. Marknadsföringen av läkemedel

- skall främja en ändamålsenlig användning av läkemedlen genom en objektiv presentation som inte innehåller några överdrifter beträffande produkternas egenskaper,
- får inte vara missledande.

Artikel 88

1. Medlemsstaterna skall förbjuda reklam som riktas till allmänheten för läkemedel som
 - är receptbelagda, i enlighet med avdelning VI,

- innehåller psykotropa eller narkotiska ämnen, i den mening som avses i internationella konventioner, som t.ex. Förenta nationernas konventioner av år 1961 och 1971,
- inte får marknadsföras till allmänheten enligt bestämmelserna i punkt 2 andra stycket.

2. Läkemedel får marknadsföras till allmänheten, om de genom sin sammansättning och sitt syfte är avsedda och utformade för användning utan att en praktiserande läkare behöver medverka med att ställa diagnos, föreskriva eller kontrollera en behandling, men, om så är nödvändigt, med hjälp av apotekarens anvisningar.

Medlemsstaterna skall förbjuda att det i marknadsföring som riktas till allmänheten omnämns indikationer som

- tuberkulos,
- sexuellt överförda sjukdomar,
- andra allvarliga infektionssjukdomar,
- cancer och andra tumörsjukdomar,
- kronisk sömnlöshet,
- diabetes och andra ämnesomsättningssjukdomar.

3. Medlemsstaterna skall inom sina territorier kunna förbjuda marknadsföring som riktas till allmänheten för läkemedel för vilka kostnadsersättning kan lämnas.

4. Det förbud som avses i punkt 1 skall inte gälla vaccinationskampanjer som utförs av industrin och som är godkända av de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna.

5. Det förbud som avses i punkt 1 skall tillämpas utan att det påverkar tillämpningen av artikel 14 i direktiv 89/522/EEG.

6. Medlemsstaterna skall förbjuda industrin att distribuera läkemedel direkt till allmänheten i reklamsyfte; dock får de i särskilda fall godkänna sådan distribution i annat syfte.

Artikel 89

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 88 skall all läkemedelsreklam som riktas till allmänheten

- a) vara utformad så att det klart framgår att meddelandet är en annons och att produkten är klart beskriven som ett läkemedel,
- b) innehålla minst följande uppgifter:
 - Läkemedlets namn och den gängse benämningen, om läkemedlet innehåller endast en aktiv beståndsdel.

- De upplysningar som är nödvändiga för att läkemedlet skall användas på ett korrekt sätt.
- En uttrycklig och lätt läsbar uppmaning att noga ta del av informationen på bipacksedeln eller, i tillämpliga fall, den yttre förpackningen.

2. Medlemsstaterna får besluta om att läkemedelsreklam som riktas till allmänheten får, utan hinder av punkt 1, innehålla endast läkemedlets namn, om reklamen endast är avsedd som en påminnelse.

Artikel 90

I marknadsföring av läkemedel som riktas till allmänheten får inte något material förekomma som

- a) ger ett intryck av att det inte är nödvändigt att söka läkare eller genomgå en kirurgisk operation, i synnerhet om diagnos eller behandlingsförslag erbjuds per korrespondens,
- b) låter antyda att läkemedlets effekt är garanterad, inte åtföljs av några biverkningar eller är bättre än, eller likvärdig med, effekten av någon annan behandling eller något annat läkemedel,
- c) låter antyda att en persons hälsa kan förbättras genom att han intar läkemedlet,
- d) låter antyda att en persons hälsa kan påverkas av att han inte intar läkemedlet (detta förbud skall inte gälla de vaccinationskampanjer som avses i artikel 88.4),
- e) uteslutande eller i första hand riktas till barn,
- f) hänvisar till någon rekommendation av vetenskapsmän, personer som är verksamma inom hälso- och sjukvården eller personer som, utan att tillhöra någon av dessa kategorier, ändå på grund av sin ryktbarhet skulle kunna främja läkemedelskonsumtionen,
- g) låter antyda att läkemedlet är ett livsmedel, en kosmetisk produkt eller någon annan konsumtionsvara,
- h) låter antyda att läkemedlet är säkert eller effektivt på grund av att det är en naturprodukt,
- i) skulle kunna leda till en felaktig egendiagnos genom att ett sjukdomsfall beskrivs eller återges ingående,
- j) med felaktiga, oroväckande eller vilseledande ord och uttryck åberopar sig på påståenden om tillfrisknande på grund av läkemedlet,

- k) på ett felaktigt, oroväckande eller vilseledande sätt använder bildframställningar av förändringar av människokroppen som orsakats av sjukdom eller skada eller av ett läkemedels verkan på människokroppen eller dess delar,
- l) innehåller ett omnämnande av att läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning.

Artikel 91

1. I all läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel skall följande ingå:

- Grundläggande information som är förenlig med sammanfattningen av produktens egenskaper.
- Läkemedlets leveransklassificering.

Medlemsstaterna kan även kräva att sådan reklam skall innehålla försäljningspris eller cirkapris för de olika förpackningarna och villkoren för kostnadsersättning genom socialförsäkringsorganen.

2. Medlemsstaterna får besluta om att läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel får, utan hinder av punkt 1, innehålla endast läkemedlets namn, om reklamen endast är avsedd som en påminnelse.

Artikel 92

1. I varje dokumentation om ett läkemedel som överlämnas som en del av marknadsföringen av detta läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut det skall minst de upplysningar som anges i artikel 91.1 lämnas och det datum då dokumentationen upprättades eller senast reviderades skall anges.

2. All information som ingår i sådan dokumentation som avses i punkt 1 skall vara exakt, aktuell, möjlig att verifiera och så utförlig att den ger mottagaren möjlighet att bilda sig en uppfattning om det berörda läkemedlets värde vid behandling.

3. Citat samt tabeller och annat illustrationsmaterial som hämtats från medicinska tidskrifter eller andra vetenskapliga verk för att användas i sådan dokumentation som avses i punkt 1 skall återges troget och uppgifterna om källan skall vara fullständiga.

Artikel 93

1. Läkemedelsrepresentanterna skall ges lämplig utbildning av den firma som de är anställda hos och skall ha tillräckliga vetenskapliga kunskaper för att kunna ge exakta och i görligaste mån fullständiga upplysningar om de läkemedel som de marknadsför.

2. Vid varje besök skall läkemedelsrepresentanterna lämna, eller kunna tillhandahålla, sammanfattningar av produkttegenskaperna för de läkemedel de presenterar samt, om medlemsstatens lagstiftning tillåter detta, de prisuppgifter och villkor för kostnadsersättning som avses i artikel 91.1 till de personer de besöker.

3. Läkemedelsrepresentanterna skall till den vetenskapliga avdelning som avses i artikel 98.1 vidarebefordra alla upplysningar om de läkemedel som de marknadsför och särskilt eventuella biverkningar som rapporterats till dem av de personer de besökt.

Artikel 94

1. Vid marknadsföring av läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel får inga gåvor, ekonomiska förmåner eller naturaförmåner lämnas, erbjudas eller utlovas till dessa personer, såvida det inte rör sig om gåvor eller förmåner av ringa värde som har anknytning till medicinsk eller farmaceutisk verksamhet.

2. Representationsförmånerna vid säljfrämjande sammankomster skall alltid ligga på en rimlig nivå och vara underordnade sammankomstens huvudsakliga syfte och får inte erbjudas andra än yrkesverksamma inom hälso- och sjukvård.

3. Personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel får inte söka utverka, eller ta emot, några sådana köpfrämjande gåvor eller förmåner som är förbjudna enligt punkt 1 eller strider mot punkt 2.

4. Sådana åtgärder eller handelsbruk som redan existerar i medlemsstaterna och som gäller priser, marginaler och rabatter skall inte beröras av punkterna 1, 2 och 3.

Artikel 95

Bestämmelserna i artikel 94.1 skall inte utgöra hinder för att direkt eller indirekt erbjuda representationsförmåner vid arrangemang som anordnas i rent yrkesmässigt och vetenskapligt syfte. Sådana representationsförmåner skall alltid ligga på en rimlig nivå och vara underordnade sammankomstens huvudsakliga vetenskapliga syfte. De får inte erbjudas andra än yrkesverksamma inom hälso- och sjukvård.

Artikel 96

1. Gratisprover till personer som har befogenhet att förskriva dem skall endast kunna lämnas i undantagsfall och på följande villkor:

- a) Endast ett begränsat antal prover av varje läkemedel får lämnas per år till personer som är behöriga att förskriva dem.
- b) Varje provleverans skall ske som svar på en skriftlig, daterad och undertecknad begäran från en person som har behörighet att förskriva.

c) De personer som levererar proverna skall kontinuerligt tillämpa ett lämpligt system för kontroll och ansvarsfördelning.

d) Varje prov skall vara identiskt med den minsta förpackning som förekommer på marknaden.

e) Varje prov skall vara märkt med texten "gratis läkemedelsprov ej för försäljning" eller någon annan formulering med motsvarande innebörd.

f) Varje prov skall åtföljas av ett exemplar av sammanfattningen av produktens egenskaper.

g) Inga läkemedelsprover som innehåller psykotropa eller narkotiska ämnen, i den mening som avses i internationella konventioner som t.ex. Förenta nationernas konventioner av år 1961 och 1971, får levereras.

2. Medlemsstaterna får även införa ytterligare begränsningar för utdelningen av prover av vissa läkemedel.

Artikel 97

1. Medlemsstaterna skall se till att lämpliga och effektiva metoder finns för kontroll av marknadsföringen av läkemedel. Dessa metoder, som kan bygga på ett system med förhandsgranskning, skall alltid innefatta rättsregler som gör det möjligt för personer eller organisationer, som enligt den nationella lagstiftningen har ett berättigat intresse av att förbjuda varje slag av marknadsföring som inte överensstämmer med denna avdelning, att inleda rättsliga åtgärder mot sådan marknadsföring eller föra frågan inför en administrativ myndighet som antingen är behörig att själv fatta beslut i ärendet eller som kan inleda ett lämpligt rättsligt förfarande.

2. Enligt de rättsregler som avses i punkt 1 skall medlemsstaterna ge domstolarna eller de administrativa myndigheterna behörighet att, om de så finner nödvändigt med hänsyn till de intressen som saken rör och i synnerhet det allmänna intresset

— meddela föreläggande att den vilseledande marknadsföringen skall upphöra eller inleda lämpliga rättsliga förfaranden som syftar till ett sådant föreläggande,

— om den vilseledande marknadsföringen inte har publicerats men detta kommer att ske inom en nära framtid, utfärda förbud, eller inleda lämpliga rättsliga förfaranden som syftar till att förbud skall utfärdas, mot denna publicering,

även utan bevis för faktisk förlust eller skada eller för avsikt eller oaktsamhet från annonsörens sida.

3. Medlemsstaterna skall besluta om att de åtgärder som avses i punkt 2 skall kunna vidtas med ett skyndsamt förfarande med verkan under begränsad tid, eller med slutgiltig verkan.

Varje medlemsstat själv skall avgöra vilket av alternativen enligt första stycket som skall väljas.

4. Medlemsstaterna kan ge domstolarna eller de administrativa myndigheterna behörighet som gör det möjligt för dem att, i syfte att undanröja verkan av upprepad vilseledande marknadsföring som enligt föreläggande i ett slutligt beslut skall upphöra

— kräva att detta beslut skall publiceras, helt eller delvis, och i den form som de anser lämplig,

— dessutom kräva att ett beriktigande skall publiceras.

5. Punkterna 1–4 utesluter inte en frivillig kontroll av marknadsföringen av läkemedel genom självreglerande organ och hänvändelse till sådana organ, om ett förfarande inför sådana organ kan ske vid sidan av de rättsliga och administrativa förfaranden som avses i punkt 1.

Artikel 98

1. Den som innehar ett godkännande för försäljning skall inom sitt företag inrätta en vetenskaplig avdelning med uppgift att sköta informationen om det läkemedel som han släpper ut på marknaden.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall

— för de myndigheter eller organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel hålla tillgängligt, eller överlämna till dem, ett prov på varje reklammeddelande som härrör från hans företag tillsammans med en uppgift om till vilka personer det riktades, spridningsmetoden och det datum då det spreds för första gången,

— se till att hans företags marknadsföring av läkemedel överensstämmer med kraven i denna avdelning,

— kontrollera att de läkemedelsrepresentanter som är anställda av hans företag har fått lämplig utbildning och uppfyller de krav som de åläggs genom artikel 93.2 och 93.3,

— till de myndigheter eller organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel lämna den information och det bistånd de behöver för att fullgöra sina åligganden,

— se till att de beslut, som fattas av de myndigheter eller organ som ansvarar för kontrollen av marknadsföringen av läkemedel, följs omedelbart och till fullo.

Artikel 99

Medlemsstaterna skall vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att bestämmelserna i denna avdelning tillämpas och skall särskilt fastställa vilka sanktioner som skall utdömas i händelse

av att de bestämmelser som antagits till följd av denna avdelning inte iakttas.

Artikel 100

Marknadsföringen av sådana homeopatika som avses i artiklarna 13.2 och 14.1 skall vara underkastad bestämmelserna i denna avdelning, med undantag av artikel 87.1.

Endast sådan information som avses i artikel 69.1 får dock användas i marknadsföringen av sådana medel.

Dessutom kan varje medlemsstat förbjuda marknadsföring inom sitt territorium av sådana homeopatika som avses i artiklarna 13.2 och 14.1.

AVDELNING IX

SÄKERHETSÖVERVAKNING

Artikel 101

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att uppmåna läkare och annan sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar till de ansvariga myndigheterna.

Medlemsstaterna får föreskriva särskilda krav för läkare och annan vårdpersonal i fråga om rapportering av misstänkta allvarliga eller oförutsedda biverkningar, i synnerhet om en sådan rapportering är ett villkor för godkännandet för försäljning.

Artikel 102

Medlemsstaterna skall upprätta ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa att lämpliga beslut fattas vid den administrativa tillsynen över de läkemedel som är godkända inom gemenskapen med beaktande av de uppgifter som framkommit om biverkningar av läkemedel vid normal användning. Detta system skall användas för att samla in information som är av betydelse för säkerhetsövervakningen, särskilt i fråga om biverkningar på människor, samt för att vetenskapligt utvärdera denna information.

Informationen skall kopplas till uppgifter om läkemedelskonsumtion.

I detta system beaktas också all tillgänglig information om felaktig användning och missbruk av läkemedel som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen.

Artikel 103

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

Denne kvalificerade person skall ansvara för följande:

- a) Upprättande och vidmakthållande av ett system som säkerställer att information om samtliga misstänkta biverkningar som rapporteras till företagets personal och medicinska representanter insamlas och granskas så att de finns tillgängliga på åtminstone ett ställe inom gemenskapen.
- b) Utarbetande av de rapporter till de ansvariga myndigheterna, som avses i artikel 104, i en form som dessa myndigheter kan fastställa enligt de riktlinjer som avses i artikel 106.1.
- c) Säkerställande av att varje begäran från de ansvariga myndigheterna om kompletterande information som är nödvändig för att bedöma nyttan och riskerna med ett läkemedel besvaras fullständigt och utan dröjsmål, även i de fall informationen gäller försäljningsvolymen eller antal förskrivningar av det aktuella läkemedlet.
- d) De ansvariga myndigheternas tillhandahållande av eventuella ytterligare uppgifter som har betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med ett läkemedel, inbegripet relevant information om säkerhetsundersökningar efter det att produkten släppts ut på marknaden.

Artikel 104

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

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall vara skyldig att registrera och rapportera alla misstänkta allvarliga biverkningar, som har anmälts till honom av vårdpersonal, till den ansvariga myndigheten i den medlemsstat på vars territorium biverkningen inträffat, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att han mottog anmälningen.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall vara skyldig att registrera och rapportera alla övriga misstänkta allvarliga biverkningar som uppfyller rapporteringskraven i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 106.1 och som han rimligtvis kan förväntas ha kunskap om, till den ansvariga myndigheten i den medlemsstat på vars territorium biverkningen inträffat, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att han mottog informationen.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall tillse att alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar som inträffar i tredje land och som har kommit till innehavarens kännedom genom hälso- och sjukvårdspersonal rapporteras enligt de riktlinjer som avses i artikel 106.1, så att de finns tillgängliga för myndigheten och de ansvariga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet är godkänt för försäljning, utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att han mottog informationen.

5. När det gäller läkemedel som har behandlats enligt direktiv 87/22/EEG eller handlagts enligt proceduren för ömsesidigt erkännande enligt artiklarna 17 och 18 i detta direktiv eller

artikel 28.4 i detta direktiv samt läkemedel som hänskjutits i enlighet med artiklarna 32, 33 och 34 i detta direktiv, skall innehavaren av godkännandet för försäljning dessutom tillse att alla misstänkta allvarliga biverkningar som inträffar inom gemenskapen rapporteras i en form och med intervaller som fastställs tillsammans med referensmedlemsstaten eller en ansvarig myndighet som agerar som referensmedlemsstat, på ett sådant sätt att referensmedlemsstaten får tillgång till dem.

6. Om inte andra krav har fastställts som ett villkor för godkännande, eller fastställts senare på det sätt som föreskrivs i de riktlinjer som anges i artikel 106.1, skall register över alla biverkningar lämnas till de ansvariga myndigheterna i form av en periodisk säkerhetsrapport, antingen omedelbart vid begäran eller periodiskt på följande sätt: var sjätte månad under de första två åren efter det att godkännandet för försäljning beviljades, en gång om året under de följande två åren samt vid den tidpunkt då godkännandet skall förnyas för första gången. Därefter skall de säkerhetsrapporterna överlämnas vart femte år tillsammans med ansökan om förnyat godkännande för försäljning. Den periodiska säkerhetsrapporten skall innehålla en vetenskaplig utvärdering av nyttan och riskerna med läkemedlet.

7. Efter det att godkännandet för försäljning beviljats kan innehavaren av godkännandet för försäljning begära en ändring av de perioder som avses i denna artikel enligt det förfarande som föreskrivs i kommissionens förordning (EG) nr 541/95 (¹).

Artikel 105

1. Myndigheten skall tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen inrätta ett nätverk för databehandling, för att underlätta utbytet av information om säkerhetsövervakning av läkemedel som säljs inom gemenskapen i syfte att tillåta ansvariga myndigheter i samtliga medlemsstater att ta del av informationen samtidigt.

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

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

(¹) EGT L 55, 11.3.1995, s. 7. Förordningen senast ändrad genom förordning (EG) nr 1146/98 (EGT L 159, 3.6.1998, s. 31).

Artikel 106

1. För att underlätta informationsutbytet om säkerhetsövervakning inom gemenskapen skall kommissionen i samråd med myndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma riktlinjer för hur rapporter om biverkningar skall sammanställas, kontrolleras och presenteras, inbegripet tekniska krav för informationsutbyte på elektronisk väg om säkerhetsövervakning, i ett internationellt godkänt format, och skall offentliggöra en referens till en internationellt godkänd medicinsk terminologi.

Dessa riktlinjer skall offentliggöras i volym 9 i publikationen *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*, och de skall utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbete som utförs på säkerhetsövervakningens område.

2. För tolkning av de definitioner som avses i artikel 1.11–1.16 och de principer som beskrivs i denna avdelning hänvisas innehavaren av godkännandet för försäljning och de ansvariga myndigheterna till de riktlinjer som avses i punkt 1.

Artikel 107

1. Om en medlemsstat, efter att ha utvärderat uppgifter som rör säkerhetsövervakning av läkemedel, kommer till slutsatsen att ett godkännande för försäljning bör tillfälligt dras in, återkallas, eller ändras i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 106.1 skall den utan dröjsmål underrätta myndigheten, de övriga medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.

2. I brådskande fall får den berörda medlemsstaten tillfälligt dra in godkännandet för försäljning av ett läkemedel, förutsatt att myndigheten, kommissionen och övriga medlemsstater underrättas om detta senast nästföljande vardag.

Artikel 108

Varje ändring som kan visa sig nödvändig för att anpassa bestämmelserna i artikel 101–107 med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen skall antas enligt förfarandet i artikel 121.2.

AVDELNING X

SÄRSKILDA BESTÄMMELSER OM LÄKEMEDEL SOM HÄRRÖR FRÅN BLOD ELLER PLASMA FRÅN MÄNNISKA*Artikel 109*

1. I fråga om användningen av blod och plasma från människa som utgångsmaterial för framställning av läkemedel skall medlemsstaterna vidta de åtgärder som krävs för att förebygga överföring av smittsamma sjukdomar. I den utsträckning som detta omfattas av de tillägg som hänvisas till i artikel 121.1 tillsammans med tillämpningen av monografierna i Europeiska farmakopén i fråga om blod och plasma skall dessa åtgärder omfatta de rekommendationer som utfärdats av Europarådet

och Världshälsoorganisationen, särskilt vad beträffar valet och undersökningen av blod- och plasmagivare.

2. Medlemsstaterna skall vidta de åtgärder som krävs för att säkerställa att donatorer av blod och plasma från människa och blodgivningscentraler alltid kan identifieras.

3. Alla de säkerhetsgarantier som avses i punkterna 1 och 2 måste också ges av importörer av blod och plasma från människa från tredje land.

Artikel 110

Medlemsstaterna skall vidta de åtgärder som krävs för att främja gemenskapens självförsörjning med blod och plasma från människa. I detta syfte skall de uppmuntra att blod och plasma doneras frivilligt och utan ersättning och de skall vidta de åtgärder som krävs för att utveckla tillverkning och användning av produkter som härrör från blod eller plasma från människa från blod som givits frivilligt och utan ersättning. De skall underrätta kommissionen om sådana åtgärder.

AVDELNING XI

TILLSYN OCH SANKTIONER*Artikel 111*

1. Den ansvariga myndigheten i den berörda medlemsstaten skall genom upprepade inspektioner säkerställa att de rättsliga kraven i fråga om läkemedel uppfylls.

Sådana inspektioner skall verkställas genom tjänstemän vid den ansvariga myndigheten som har befogenhet att

- inspektera tillverkningsenheter eller försäljningsavdelningar och varje laboratorium som innehavare av tillverkningstillstånd anförtrott uppgiften att svara för kontroller som avses i artikel 20,
- ta prover,
- granska alla dokument av betydelse för inspektionen under iakttagande av de bestämmelser som gällde i medlemsstaterna den 21 maj 1975 och som innebär inskränkningar i rätten att kräva redovisning av tillverkningsmetoder.

2. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att de tillverkningsprocesser som används vid framställningen av immunologiska medel är ordentligt utvärderade och resulterar i en jämn produktkvalitet.

3. Efter varje sådan inspektion som avses i punkt 1 skall företrädarna för den ansvariga myndigheten rapportera i vad mån tillverkaren rättar sig efter de principer och riktlinjer för

god tillverkningsked som fastställts i artikel 47. Innehållet i denna rapport skall överlämnas till den tillverkare som varit föremål för inspektionen.

Artikel 112

Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder säkerställa att innehavaren av ett godkännande för försäljning och, i förekommande fall, innehavaren av tillverkningstillstånd, visar att kontroll av läkemedlet och/eller beståndsdelarna utförts. Samma sak gäller även mellansteg i tillverkningsprocessen, allt enligt de metoder som redovisats i anslutning till ansökan om godkännande enligt artikel 8.3 h.

Artikel 113

För att uppfylla artikel 112 får medlemsstaterna ålägga tillverkare av immunologiska preparat eller läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor att tillställa den ansvariga myndigheten kopior av alla kontrollbevis som undertecknats av den som har särskild kompetens i enlighet med artikel 51.

Artikel 114

1. En medlemsstat kan, när den finner det nödvändigt av hänsyn till folkhälsan, kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning av

- ej avdödade vacciner,
- immunologiska läkemedel avsedda att användas vid den primära vaccineringen av spädbarn eller andra riskgrupper,
- immunologiska läkemedel som används vid immuniseringsprogram inom den allmänna hälsovården,
- nya immunologiska läkemedel eller immunologiska läkemedel som tillverkats med hjälp av en teknik som är ny eller ändrad eller som är ny för en viss tillverkare, under en övergångsperiod som normalt anges i anslutning till godkännandet för försäljning,

innan medlet släpps ut på marknaden sänder in prover på varje tillverkningsked av den oförpackade produkten och/eller det färdigförpackade läkemedlet till ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium för undersökning såvida inte, i fråga om en tillverkningsked som framställts i en annan medlemsstat, den ansvariga myndigheten i den medlemsstaten dessförinnan undersökt ifrågavarande tillverkningsked och funnit den stå i överensstämmelse med de godkända specifikationerna. Medlemsstaterna skall se till att en sådan undersökning genomförs inom 60 dagar efter det att proverna mottagits.

2. De ansvariga myndigheterna kan, av hänsyn till folkhälsan och förutsatt att en medlemsstats lagstiftning tillåter detta, ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning av läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor att innan produkterna saluförs, för undersökning genom ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet särskilt inrättat laboratorium, sända in prover från varje tillverkningsked av bulkvaran och/el-

ler den färdiga produkten innan den släpps fri för försäljning, såvida inte de ansvariga myndigheterna i en annan medlemsstat undersökt ifrågavarande tillverkningsked och förklarat att den uppfyller de specifikationer som har godkänts. Medlemsstaterna skall se till att varje sådan undersökning slutförs inom 60 dagar efter det att proverna mottagits.

Artikel 115

Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som krävs för att säkerställa att de tillverknings- och reningsprocesser som används vid framställningen av läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa är ordentligt genomprovade, resulterar i likformighet mellan tillverkningskederna och så långt det är tekniskt möjligt garanterar frånvaro av föroreningar i form av specifika virus. För att uppnå detta skall tillverkarna meddela de ansvariga myndigheterna vilken metod som används för att eliminera patogena virus som riskerar att bli överförda genom läkemedel som härrör från blod eller plasma från människa. Den ansvariga myndigheten får till ett statligt laboratorium överlämna prover av den oförpackade produkten eller av läkemedlet för undersökning, antingen i anslutning till granskningen av ansökan i enlighet med artikel 19 eller efter det att godkännande för försäljning har utfärdats.

Artikel 116

Den ansvariga myndigheten i medlemsstaten skall tillfälligt dra in eller återkalla godkännandet för försäljning, om läkemedlet visas vara skadligt vid normal användning eller om den visar sig sakna terapeutisk effekt eller om sammansättningen till art och mängd inte överensstämmer med den uppgivna. Terapeutisk effekt saknas, om det kan fastställas att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.

Godkännandet skall också tillfälligt dras in eller återkallas om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8, artikel 10.1 och artikel 11 är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 23, eller om de kontroller som avses i artikel 112 inte utförts.

Artikel 117

1. Utan hinder av de åtgärder som föreskrivits i artikel 116 skall medlemsstaterna genom lämpliga åtgärder se till att tillhandahållandet av ett visst läkemedel förbjuds och läkemedlet dras in från marknaden om

- a) läkemedlet visar sig ha skadliga effekter vid normal användning, eller
- b) det brister i terapeutisk effektivitet, eller
- c) dess sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med vad som deklarerats, eller

d) kontrollerna av läkemedlet och/eller beståndsdelarna eller av mellanstegen i tillverkningsprocessen eller under processens gång inte har utförts eller något annat krav eller åliggande, som utgjort en förutsättning för tillstånd till tillverkning inte har uppfyllts.

2. Den ansvariga myndigheten får begränsa ett beslut om indragning eller förbud att tillhandahålla läkemedlet till att gälla de tillverkningssatser som ifrågasatts.

Artikel 118

1. Den ansvariga myndigheten skall tillfälligt dra in eller återkalla tillståndet till tillverkning för en läkemedelsgrupp eller samtliga läkemedel för vilka något av kraven enligt artikel 41 inte längre uppfylls.

2. Utöver de åtgärder som specificerats i artikel 117 kan den ansvariga myndigheten beordra att tillverkningen eller importen av ett läkemedel från tredje land tillfälligt skall upphöra, eller tillfälligt dra in eller återkalla tillståndet till tillverkning för en viss kategori av läkemedel eller samtliga läkemedel för vilka kraven i artiklarna 42, 46, 51 och 112 inte uppfyllts.

Artikel 119

Bestämmelserna i denna avdelning skall gälla för homeopatika, om inte annat följer av artikel 14.3.

AVDELNING XII

STÄNDIG KOMMITTÉ

Artikel 120

Alla ändringar som krävs för att anpassa bilaga 1 med hänsyn till de vetenskapliga och tekniska framstegen skall antas i enlighet med förfarandet i artikel 121.2.

Artikel 121

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

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

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

3. Den ständiga kommittén skall själv anta sin arbetsordning.

AVDELNING XIII

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 122

Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att de berörda myndigheterna utbyter information som är av betydelse för att garantera att kraven för tillverkningstillstånd eller för godkännande för försäljning uppfylls.

Efter skälig begäran skall medlemsstaterna utan dröjsmål överlämna de protokoll som avses i artikel 111.3 till de ansvariga myndigheterna i en annan medlemsstat. Om den medlemsstat som tillställts protokollen efter att ha tagit del av dem inte anser sig kunna godkänna de slutsatser som dragits av de ansvariga myndigheterna i den stat i vilken rapporten upprättats, skall den meddela de berörda ansvariga myndigheterna skälen till detta och ha rätt att begära ytterligare uppgifter. Medlemsstaterna skall sträva efter att nå enighet. Om så anses nödvändigt på grund av starka meningsskiljaktigheter skall en av de berörda medlemsstaterna underrätta kommissionen.

Artikel 123

1. Varje medlemsstat skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att beslut rörande ett läkemedel, som innebär att ett godkännande för försäljning beviljas, avslås eller återkallas, att tidigare beslut om detta upphävs eller innebär att ett läkemedel inte längre får tillhandahållas eller måste dras in från marknaden, utan dröjsmål meddelas myndigheten jämte de skäl som legat till grund för beslutet.

2. Innehavaren av ett godkännande för försäljning skall vara skyldig att utan dröjsmål delge de berörda medlemsstaterna varje åtgärd som han vidtagit för att dra in eller inte längre tillhandahålla ett läkemedel och samtidigt uppge orsakerna till detta, om de sammanhänger med läkemedlets effekt eller är av betydelse för folkhälsan. Medlemsstaterna skall säkerställa att denna information kommer till myndighetens kännedom.

3. Medlemsstaterna skall säkerställa att lämplig information om en åtgärd som vidtagits i enlighet med punkterna 1 och 2 och som kan vara av betydelse för folkhälsan i tredje land utan dröjsmål kommer till Världshälsoorganisationens kännedom tillsammans med en kopia till myndigheten.

4. Kommissionen skall en gång om året offentliggöra en förteckning över alla läkemedel som är förbjudna inom gemenskapen.

Artikel 124

Medlemsstaterna skall låta varandra ta del av alla uppgifter som är nödvändiga för att garantera kvaliteten och säkerheten hos homeopatika som tillverkas och försäljs inom gemenskapen och i synnerhet de uppgifter som nämns i artiklarna 122 och 123.

Artikel 125

Alla beslut som medlemsstaternas behöriga myndigheter fattar enligt detta direktiv skall motiveras utförligt.

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

Beslut om godkännande för försäljning eller om återkallelse av godkännanden skall offentliggöras av varje medlemsstat genom lämplig officiell publikation.

Artikel 126

Ett godkännande för försäljning får inte vägras, tillfälligt dras in eller återkallas annat än på de grunder som fastställts genom detta direktiv.

Ett beslut som innebär förbud mot att tillverka eller att importera läkemedel från tredje land eller förbud mot att tillhandahålla läkemedel eller avser indragning av läkemedel får inte fattas på andra grunder än de som angivits i artiklarna 117 och 118.

Artikel 127

1. Medlemsstaterna skall på begäran av tillverkaren, exportören eller myndigheterna i det importerande tredje landet intyga att en läkemedelstillverkare innehar tillverkningsstillstånd. Sådant intyg skall utfärdas i enlighet med följande villkor:

a) Medlemsstaterna skall ta hänsyn till de rådande administrativa förhållandena inom Världshälsoorganisationen.

b) För läkemedel avsedda för export som redan tillåtits inom det egna landet skall medlemsstaterna tillhandahålla den sammanfattning av läkemedlets egenskaper som godkänts i enlighet med artikel 21.

2. Om tillverkaren inte har något godkännande för försäljning skall han tillställa de myndigheter, som har utfärdat det intyg som anges i punkt 1 en förklaring till varför inget godkännande finns.

AVDELNING XIV

SLUTBESTÄMMELSER*Artikel 128*

Direktiven 65/65/EEG, 75/318/EEG, 75/319/EEG, 89/342/EEG, 89/343/EEG, 89/381/EEG, 92/25/EEG, 92/26/EEG, 92/27/EEG, 92/28/EEG och 92/73/EEG i deras lydelse enligt direktiven i bilaga 2 del A skall upphöra att gälla utan att det påverkar medlemsstaternas förpliktelser vad gäller de tidsfrister som anges i bilaga 2 del B.

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

Artikel 129

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

Artikel 130

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 6 november 2001.

På Europaparlamentets vägnar

N. FONTAINE

Ordförande

På rådets vägnar

D. REYNERS

Ordförande

BILAGA I

ANALYTISKA, TOXIKOLOGISK-FARMAKOLOGISKA OCH KLINISKA STANDARDER OCH PROTOKOLL I FRÅGA OM UNDERSÖKNING AV LÄKEMEDEL

INLEDNING

De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8 och artikel 10.1 skall redovisas i fyra delar enligt de krav som anges i denna bilaga och med beaktande av den vägledning som har offentliggjorts av kommissionen i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 2: Anvisning för sökande av försäljningstillstånd för läkemedel för humant bruk inom Europeiska gemenskapens medlemsstater*.

När de sökande sammanställer ansökningshandlingarna för försäljningstillståndet skall de beakta gemenskapens riktlinjer för läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt som har offentliggjorts av kommissionen i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, vol. 3* med bilagor: *Riktlinjer för kvalitet, säkerhet och effekt hos läkemedel för humant bruk*.

Alla upplysningar som är av betydelse för bedömningen av läkemedlet i fråga skall ingå i ansökan vare sig de är fördelaktiga eller ofördelaktiga för produkten. Det är av särskild betydelse att alla väsentliga omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda farmakologiska och toxikologiska eller kliniska prövningar eller försök, som har samband med produkten, anges. Efter det att försäljningstillstånd har beviljats, skall dessutom varje förändring av uppgifterna i ansökningshandlingarna, samtliga nytillkomna uppgifter som inte återfinns i den ursprungliga ansökan och samtliga biverkningsrapporter lämnas till de behöriga myndigheterna som underlag för den fortsatta bedömningen av läkemedlets värde i förhållande till riskerna för biverkningar.

I huvudavsnitten i denna bilaga anges kraven för samtliga kategorier av läkemedel. De kompletteras av avsnitt som innehåller särskilda bestämmelser för radioaktiva läkemedel och för biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som framställts av blod eller plasma från människa. De ytterligare särskilda kraven för biologiska läkemedel skall också tillämpas på läkemedel som framställs med de processer som avses i del A och första strecksatsen i del B i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93.

Medlemsstaterna skall även se till att samtliga djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål ⁽¹⁾.

DEL 1

SAMMANFATTNING AV ANSÖKNINGSHANDLINGARNA**A. Administrativa uppgifter**

Det läkemedel som ansökan gäller skall identifieras med namn och namn på aktiv(a) substans(er) samt läkemedelsform, administreringsätt, styrka och slutlig utformning inklusive förpackning.

Den sökandes namn och adress skall anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkningen (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna) och i förekommande fall importörens namn och adress.

Den sökande skall ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och, om så har skett, vilka produktprover som även har bifogats.

Till de administrativa uppgifterna bifogas kopior av det tillverkningstillstånd som avses i artikel 40 samt en förteckning över de länder i vilka tillverkningstillstånd har beviljats, kopior av samtliga sammanfattningar av produktens egenskaper enligt artikel 11 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in.

B. Sammanfattning av produktens egenskaper

Den sökande skall föreslå en sammanfattning av produktens egenskaper enligt artikel 11.

⁽¹⁾ EGT L 358, 18.12.1986, s. 1.

Dessutom skall den sökande tillhandahålla prover på eller modeller av förpackning, etiketter och bipacksedlar för läkemedlet.

C. Expertrappporter

Enligt artikel 12.2 skall den sökande lämna expertrappporter om den kemiska, farmaceutiska och biologiska, den farmakologiska och toxikologiska samt den kliniska dokumentationen.

Expertrappporten skall bestå av en kritisk bedömning av läkemedlets kvalitet och av de undersökningar som har utförts på djur och människa och meddela alla uppgifter som är av betydelse för bedömningen. Den skall utformas så att den möjliggör för läsaren att skaffa sig en god förståelse av läkemedlets egenskaper och kvalitet samt de föreslagna specifikationerna och kontrollmetoderna samt av dess säkerhet, effekt och för- och nackdelar.

Samtliga viktiga uppgifter skall sammanfattas i en bilaga till expertrappporten som, i alla de fall då detta är möjligt, även skall innehålla grafisk presentation eller tabeller. Expertrappporten och sammanfattningarna skall innehålla noggranna korshänvisningar till de upplysningar som återfinns i huvuddokumentationen.

Samtliga expertrappporter skall utarbetas av en person med lämpliga kvalifikationer och lämplig erfarenhet. Rapporten skall undertecknas av experten med angivande av datum och till den skall fogas kortfattade upplysningar om expertens utbildningsbakgrund samt om hans yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet. Expertens yrkesmässiga förhållande till sökanden skall anges.

DEL 2

KEMISKA, FARMACEUTISKA OCH BIOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR AV LÄKEMEDEL

Samtliga undersökningsmetoder skall överensstämma med den vetenskapliga ståndpunkten vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas.

Undersökningsmetoden, eller i förekommande fall samtliga undersökningsmetoder, skall beskrivas tillräckligt ingående för att en kontrollundersökning skall kunna utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning skall beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, om möjligt åtföljt av figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken skall om så är nödvändigt kompletteras med tillverkningsmetoden. Då det gäller undersökningsmetoder som ingår i *Europeisk farmakopé* eller i någon medlemsstats farmakopé kan denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

A. Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om beståndsdelarna

De uppgifter och dokument som skall åtfölja ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8.3 c skall ställas samman enligt följande anvisningar.

1. Kvalitativa uppgifter

1.1 "Kvalitativa uppgifter" om läkemedlets samtliga beståndsdelar skall avse beteckningen på eller beskrivning av

- den eller de aktiva substanserna,
- beståndsdelar i hjälpämnen, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen etc.,
- beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till patient, vilka ingår i läkemedlets hölje såsom kapslar, rektalkapslar etc.

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

1.2 Då det gäller radiofarmaceutiska kits som skall märkas radioaktivt efter att de har levererats av tillverkaren, skall den aktiva substansen anses vara den del av kompositionen som är avsedd att bära eller binda radionukliden. Detaljer om källan till radionukliden skall anges. Dessutom skall samtliga ämnen som är nödvändiga för den radioaktiva märkningen anges.

I en generator skall såväl moder- som dotterradionukliden betraktas som aktiv substans.

2. Den "gångse terminologi" som skall användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i läkemedel skall, oavsett övriga bestämmelser i artikel 8.3 c, avse
- för substanser som är upptagna i *Europeiska farmakopén* – eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna – den beteckning som används i huvudtiteln i monografin 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 inget sådant finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning skall utgångsmaterialet och tillverknings sättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,
 - vad beträffar färgämnen, deras beteckning genom den "E"-kod som de har tilldelats i rådets direktiv 78/25/EEG ⁽¹⁾ av den 12 december 1977 om tillnärmning av medlemsstaternas bestämmelser om färgämnen som är godkända för användning i läkemedel.

3. *Kvantitativa uppgifter*

- 3.1 Vad gäller "kvantitativa uppgifter" om de verksamma substanserna i ett läkemedel måste, beroende på den aktuella beredningsformen, för varje aktiv substans anges massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenheter eller per mass- eller volymenhet.

Enheter för biologisk aktivitet skall användas för ämnen som inte kan definieras kemiskt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats av Världshälsoorganisationen skall denna användas. Om ingen internationell enhet har definierats, skall enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att det ger otvetydiga upplysningar om ämnens aktivitet.

Biologisk aktivitet skall alltid, när så är möjligt, anges i massenheter.

Denna information skall kompletteras

- i fråga om injektionspreparat, med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som enhetsbehållaren innehåller, med hänsyn tagen till den användbara volymen, i förekommande fall efter upplösning,
 - i fråga om läkemedel som är avsedda att ges droppvis, med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som ingår 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 massan eller biologisk aktivitet av varje aktiv substans per uppmätt mängd.
- 3.2 Aktiva substanser som föreligger i form av föreningar eller derivat skall anges kvantitativt genom totalvikten och, om så är nödvändigt eller relevant, genom massan av den aktiva delen eller delarna av molekylerna.
- 3.3 För läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken försäljningstillstånd söks för första gången i någon medlemsstat skall den kvantitativa uppgiften, om den aktiva substansen är ett salt eller ett hydrat, konsekvent uttryckas genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylerna. För alla läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna skall den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.
- 3.4 För allergener skall de kvantitativa uppgifterna uttryckas med enheter av biologisk aktivitet, med undantag av väldefinierade allergener för vilka koncentrationen kan anges genom massa per volymenhet.
- 3.5 Kravet att ange innehållet av aktiva substanser med de aktiva molekyldelarnas massa, som i punkt 3.3, skall inte tillämpas på radioaktiva läkemedel. För radionuklider skall radioaktiviteten anges i becquerel vid ett visst datum och, om det är nödvändigt, klockslag med angivande av tidszon. Typen av strålning skall anges.

4. *Farmaceutiskt utvecklingsarbete*

- 4.1 En förklaring skall ges om valet av sammansättning, beståndsdelar och behållare samt om hjälpämnenas avsedda funktion i slutprodukten. Denna förklaring skall stödjas med vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Översättning skall anges och motiveras.

⁽¹⁾ EGT L 11, 14.1.1978, s. 18. Direktivet senast ändrat genom 1985 års anslutningsakt.

- 4.2 För radioaktiva läkemedel skall denna förklaring även innehålla en bedömning av kemisk/strålningskemisk renhet och dess förhållande till fördelningen i organismen.

B. Beskrivning av tillverkningsmetoden

1. Den beskrivning av tillverkningsmetoden som skall ingå i ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 8.3 d skall utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

Av denna anledning skall den minst omfatta följande:

- Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av den farmaceutiska formen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.
 - Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om garantier för att den färdiga produkten är homogen.
 - Den faktiska tillverkningsföreskriften med mängduppgifter för alla substanser som används, varvid dock i fråga om hjälpämnen, i den mån läkemedelsformen kräver sådana, endast ungefärliga mängder behöver uppges. Varje produkt som kan försvinna under tillverkningsprocessens gång skall omnämnas. Varje översatsning skall anges och motiveras.
 - Uppgifter om på vilka stadier i tillverkningen prover tas för processkontroll, när andra uppgifter i den dokumentation som ingår i registreringsansökan visar att sådan kontroll är nödvändig som ett led i kvalitetskontrollen av slutprodukten.
 - Experimentella studier för validering av tillverkningsprocessen, om tillverkningsmetoden inte är allmänt använd eller om den är av avgörande betydelse för produkten.
 - För sterila läkemedel, detaljer om steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.
2. För radiofarmaceutiska kits skall beskrivningen av tillverkningsmetoden även innehålla uppgifter om tillverkningen av dessa kits och detaljer om det slutliga tillvägagångssätt som rekommenderas för att framställa det radioaktiva läkemedlet.

För radionuklider skall kärnreaktionerna behandlas.

C. Kontroller av utgångsmaterialet

1. I detta avsnitt avses med *utgångsmaterial* alla beståndsdelar som ingår i läkemedlet och, om så är nödvändigt, i den behållare som avses i avsnitt A punkt 1 ovan.

I fråga om

- en aktiv substans som inte beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, eller
- en aktiv substans som beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, om den framställs enligt en metod som kan medföra förekomst av föroreningar som inte omnämns i monografin i farmakopén och för vilken monografin är otillräcklig för en tillfredsställande kvalitetskontroll, och

som tillverkas av någon annan än sökanden, kan denne vidta åtgärder så att tillverkaren av den aktiva substansen sammanställer en detaljerad beskrivning av tillverkningsmetoden, kvalitetskontrollen under tillverkningsprocessen och valideringen av processen och lämnar dessa handlingar direkt till den behöriga myndigheten. I detta fall skall tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att den senare skall kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren skall skriftligt bekräfta för sökanden att han kommer att se till att tillverkningssetternas egenskaper inte varierar och att han inte kommer att förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring skall lämnas till de behöriga myndigheterna.

De uppgifter och handlingar som skall åtfölja en ansökan om försäljningstillstånd enligt artiklarna 8.3 h, 8.3 i och 10.1 skall innehålla resultaten av de undersökningar som gäller kvalitetskontrollen av de beståndsdelar som används, däribland också analyser av tillverkningssetter som särskilt gäller aktiva substanser. Dessa resultat skall sammanställas enligt följande föreskrifter:

- 1.1 Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer

Monografierna i *Europeiska farmakopén* skall gälla för alla substanser som förekommer där.

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

Beståndsdelar som uppfyller kraven i *Europeiska farmakopén* eller farmakopén i någon medlemsstat skall anses uppfylla kraven i artikel 8.3 h. I detta fall får beskrivningen av analysmetoderna ersättas med en utförlig hänvisning till ifrågavarande farmakopé.

Dock gäller att när ett utgångsmaterial, som är upptaget i *Europeiska farmakopén* eller i den nationella farmakopén i en medlemsstat, har framställts enligt en metod som kan ge upphov till föroreningar som inte täcks av farmakopémonografin, skall dessa föroreningar och de maximalt tillåtna halterna av dem uppges samtidigt som en lämplig analysmetod skall anges.

Färgämnen skall alltid uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG.

Rutinundersökningar av varje tillverkningsstap av utgångsmaterial skall ske på det sätt som har angivits i ansökningsen om försäljningstillstånd. Om andra undersökningar än de som nämns i farmakopén utförs, skall det styrkas att utgångsmaterialet uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.

Om specifikationerna för någon substans enligt monografin i *Europeiska farmakopén* eller en medlemsstats farmakopé inte är tillräckliga för att säkerställa substansens kvalitet, kan den behöriga myndigheten kräva mer relevanta specifikationer från innehavaren av försäljningstillståndet för läkemedlet.

De behöriga myndigheterna skall underrätta de myndigheter som är ansvariga för farmakopén i fråga. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall till de myndigheter som ansvarar för farmakopén tillhandahålla detaljerade upplysningar om de brister som har ansetts finnas och om de ytterligare specifikationer som tillämpas.

Om ett utgångsmaterial varken finns beskrivet i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialet motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och, om så är nödvändigt, valideringen av de undersökningsmetoder som nämns i monografin samt en översättning om detta krävs.

1.2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i en farmakopé

Beståndsdelar som inte är upptagna i någon farmakopé skall beskrivas i form av en monografi med följande rubriker:

- a) Namnet på substansen enligt anvisningarna i avsnitt A punkt 2 skall kompletteras med uppgift om eventuella handelsnamn och vetenskapliga synonymer.
- b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i *Europeiska farmakopén*, skall åtföljas av erforderliga förklarande detaljer, med särskilt angivande av den molekylära strukturen i tillämpliga fall. Den måste åtföljas av en tillfredsställande beskrivning av syntesmetoden. Om substanserna endast kan beskrivas med hjälp av tillverkningsmetoden, måste beskrivningen vara tillräckligt utförlig för att karakterisera en substans som är konstant med avseende på såväl sammansättning som verkan.
- c) Identifieringsmetoder 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 skall beskrivas i relation till summan av förutsebara föroreningar, särskilt de som kan ha en skadlig effekt och, om så är nödvändigt, de 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 störa analysresultaten.
- e) Med hänsyn till komplexa substanser av vegetabiliskt, animaliskt eller humant ursprung måste en distinktion 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 doseringsmetod kan accepteras.
- f) Om material av animaliskt eller humant ursprung används skall åtgärder för att säkerställa att materialet är fritt från potentiellt sjukdomsalstrande agens beskrivas.
- g) För radionuklider skall radionuklidens art, isotopens beteckning, sannolika föroreningar, bäraren, användning och specifik aktivitet anges.
- h) Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid lagring av ett utgångsmaterial och, om det är nödvändigt, längsta lagringstid före förnyad undersökning skall anges.

1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

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

- Kristallform och löslighetskoefficienter.
- Partikelstorlek, i tillämpliga fall efter pulvrering.
- Kristallvattenhalt.
- Fördelningskoefficient olja/vatten ⁽¹⁾.

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

2. Kraven i denna punkt skall gälla biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa.

I denna punkt avses med utgångsmaterial varje substans som används vid tillverkningen av läkemedlet. Detta innefattar beståndsdelarna i läkemedlet och, om så är nödvändigt, dess behållare enligt avsnitt A punkt 1 ovan och även källmaterial som mikroorganismer, vävnader av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung, celler eller vätskor (även blod) av humant eller animaliskt ursprung och bioteknologiskt modifierade celler. Utgångsmaterialens ursprung och bakgrundshistoria skall beskrivas och dokumenteras.

I beskrivningen av utgångsmaterialen skall följande ingå: tillverkningsmetoderna, metoder för rening och inaktivering samt hur validering skett och alla metoder för kontroll av pågående tillverkningsprocesser som är avsedda att säkerställa slutproduktens kvalitet, säkerhet och oföränderlighet från tillverkningsstadiet till tillverkningsstadiet.

- 2.1 Om cellbanker används skall det kunna visas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade vid den nivå då de används i tillverkningen och därefter.
- 2.2 Frömaterial, cellbanker, pooler för sera eller plasma och andra material av biologiskt ursprung och, så vitt möjligt, källmaterialen som de utvunnits från skall undersökas för att spåra eventuella främmande agens.

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

- 2.3 Produktionen av vacciner skall så långt möjligt baseras på ett lotsystem för frön och på etablerade cellbanker. För serum skall väl beskrivna pooler med utgångsmaterial användas.

För bakteriella vacciner och virusvacciner skall smittämnetts egenskaper visas på fröet. För levande vacciner skall dessutom de försvagande egenskapernas stabilitet visas på fröet. Om denna bevisning inte är tillräcklig skall de försvagande egenskaperna även visas under produktionsstadiet.

- 2.4 För allergener skall källmaterialens specifikationer och de kontrollmetoder som används för dem beskrivas så detaljerat som möjligt. I denna beskrivning skall uppgifter om insamling, förbehandling och lagring ingå.
- 2.5 För läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa skall ursprunget och kriterierna och metoderna vid insamling, transport och lagring av källmaterialet beskrivas och dokumenteras.

Väl beskrivna pooler för källmaterial skall användas.

3. Vad beträffar radioaktiva farmaka skall även målmaterial räknas som utgångsmaterial.

D. Specifika åtgärder för att hindra överföring av animal spongiform encefalopati

Den sökande måste styrka att den medicinska produkten tillverkas i enlighet med den vägledning om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via medicinska produkter och de uppdateringar av denna som offentliggjorts i volym 3 av kommissionens publikation *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*.

⁽¹⁾ Behörig myndighet kan även begära pK/pH-värden om dessa anses erforderliga.

E. Kontroll av mellanprodukterna under tillverkningsprocessen

1. De uppgifter och den dokumentation som enligt artiklarna 8.3 h, 8.3 i och 10.1 i skall åtfölja ansökan om godkännande skall omfatta upplysningar om de kontroller som kan göras av mellanprodukterna under tillverkningsprocessens gång i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om produktens tekniska egenskaper.

Dessa analyser är väsentliga för att säkerställa att läkemedlets sammansättning överensstämmer med deklarationen, när en sökande undantagsvis föreslår en analysmetod för kontroll av den färdiga produkten som inte omfattar haltbestämning av samtliga aktiva substanser eller av samtliga hjälpsubstanser som omfattas av samma krav som de aktiva substanserna.

Detsamma gäller när kontrollen av den färdiga produktens kvalitet beror på processkontrollen, särskilt i de fall då läkemedlet huvudsakligen definieras genom framställningssättet.

2. För biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa skall de metoder och kriterier för godkännande som Världshälsoorganisationen offentliggjort som rekommendationer (*Krav för biologiska produkter*) användas som riktlinjer för alla kontroller under tillverkningsprocessen som inte har specificerats i *Europeiska farmakopén* eller, om så inte är fallet, i någon medlemsstats nationella farmakopé.

För inaktiverade eller avgiftade vacciner skall effektiv inaktivering eller avgiftning verifieras för varje produktionsserie, såvida inte kontrollen kräver en undersökning för vilken tillgången på mottagliga djur är begränsad. I detta fall skall undersökningen utföras till dess att det har säkerställts att produktionen är likformig och att en korrelation finns till lämpliga kontroller under tillverkningsprocessen. Därefter skall undersökningen ersättas med lämpliga kontroller under tillverkningsprocessen.

3. Vad gäller modifierade eller absorberade allergener skall dessa bestämmas kvalitativt och kvantitativt under tillverkningsprocessen på ett så sent stadium som möjligt.

F. Kontroll av den färdiga produkten

1. Vid kontrollen av den färdiga produkten skall en tillverkningssats av ett läkemedel 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 skall alla undersökningar som utförs rutinmässigt på varje sats av den färdiga produkten uppges. För de undersökningar som inte utförs rutinmässigt skall frekvensen uppges. Kvantitetsgränser för tillverkningen Frisläppningsgränser skall anges.

De uppgifter och den dokumentation som enligt artiklarna 8.3 h, 8.3 i och 10.1 skall åtfölja ansökan om godkännande, skall omfatta uppgifter om de kontroller som skall göras av den färdiga produkten innan den släpps ut på marknaden. De skall redovisas enligt följande krav:

Bestämmelserna i monografierna om läkemedelsformer, immunsera, vacciner och radioaktiva beredningar i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé skall tillämpas på samtliga produkter. För kontroller av biologiska läkemedel, som t.ex. immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa, för vilka specifikationer saknas i *Europeiska farmakopén* eller, i andra hand, farmakopén i en medlemsstat, skall de metoder och kriterier för godkännande som offentliggjorts som rekommendationer av Världshälsoorganisationen (*Krav på biologiska substanser*) tjäna som riktlinjer.

Om man använder andra undersökningsmetoder eller gränsvärden än dem som nämns i monografierna i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i den nationella farmakopén i en medlemsstat, skall bevisning lämnas för att den färdiga produkten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade undersökts enligt de monografier som återfinns där.

1.1 Allmänna kännetecken för den färdiga produkten

Vissa undersökningar med avseende på produktens allmänna kännetecken skall alltid ingå i kontrollen av den färdiga produkten. Dessa undersökningar skall i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa med största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska eller mikrobiologiska undersökningar, organoleptiska kännetecken, fysikaliska kännetecken såsom densitet, pH, brytningsindex etc. För vart och ett av dessa kännetecken skall den sökande ange de normer och toleransgränser som gäller i varje särskilt fall.

Förhållandena vid undersökningen (i tillämpliga fall), den utrustning och apparatur som används och normerna skall beskrivas med exakta detaljuppgifter om sådana inte återfinns i *Europeiska farmakopén* eller medlemsstaternas farmakopéer. Detsamma skall gälla om de metoder som föreskrivs i de nämnda farmakopéerna inte kan tillämpas.

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

1.2 Identifiering och haltbestämning av den eller de verksamma aktiva substanserna

Identifieringen och haltbestämningen av den eller de aktiva substanserna skall utföras antingen på ett representativt genomsnittspröv från tillverkningsmassen eller genom att ett antal doseringsenheter analyseras individuellt.

Högsta tillåtna avvikelse för halten av den aktiva beståndsdelen i den färdiga produkten skall inte överstiga $\pm 5\%$ vid tillverkningstillfället, såvida inte någon godtagbar förklaring kan lämnas till en större avvikelse.

På grundval av hållbarhetsundersökningarna skall tillverkaren lämna ett underbyggt förslag till högsta godtagbara toleransgränser för innehållet av den aktiva substansen i den färdiga produkten fram till slutet av den föreslagna hållbarhetstiden.

I vissa undantagsfall 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 tillverkningsmassor, kan haltbestämning av en eller flera aktiva substanser i slutprodukter utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana analyser utförs på mellansteg i tillverkningsprocessen. Detta undantag får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågavarande substanser. Detta förenklade tillvägagångssätt skall 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 det att det har börjat säljas.

En biologisk haltbestämning *in vivo* eller *in vitro* skall vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder är otillräckliga för att ge nödvändiga upplysningar om produktens kvalitet. En sådan haltbestämning skall 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 den färdiga produkten får de genomföras på ett tidigare stadium så sent som möjligt under tillverkningsprocessen.

När uppgifterna enligt B visar att en betydande översättning av en aktiv substans görs vid tillverkningen av läkemedlet, skall beskrivningen av kontrollmetoden för den färdiga produkten i tillämpliga fall innefatta den kemiska och, om så behövs, den toxikologisk-farmakologiska undersökningen av de förändringar som ifrågavarande beståndsdelen har undergått samt, om möjligt, en karakterisering och/eller haltbestämning av nedbrytningsprodukterna.

1.3 Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpsubstanserna

Om möjligt skall hjälpsubstanserna åtminstone underkastas karaktäriserande undersökningar.

Den undersökningsmetod som föreslås för identifiering av färgämnen måste kunna göra det möjligt att kontrollera att dessa ämnen är uppförda på den lista som ingår som bilaga till direktiv 78/25/EEG.

En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för konserveringsmedel och en kontroll på det högsta tillåtna gränsvärdet är obligatorisk för varje annan hjälpsubstans som kan antas påverka organiska funktioner negativt. En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för en hjälpsubstans som kan antas påverka den aktiva substansens biotillgänglighet, såvida inte biotillgängligheten kan garanteras genom andra lämpliga undersökningar.

1.4 Test på oskadlighet

1. Oberoende av de toxikologisk-farmakologiska undersökningar som redovisas tillsammans med ansökan om försäljningstillstånd skall de analytiska uppgifterna innefatta dokumentation som visar att läkemedlet är oskadligt, t.ex. beträffande sterilitet, bakteriella endotoxiner, pyrogenicitet och lokal tolerans hos djur, i de fall en sådan kontroll måste utföras rutinmässigt för att säkerställa produktens kvalitet.
2. Beträffande alla kontroller av biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa som inte finns specificerade i *Europeiska farmakopén* eller, i andra hand, i den nationella farmakopén i en medlemsstat skall de metoder och kriterier för godkännande som offentliggjorts som rekommendation av Världshälsoorganisationen (*Krav för biologiska substanser*) tjäna som riktlinjer.

3. För radioaktiva läkemedel skall radionuklidrenhet, strålningskemisk renhet och specifik aktivitet beskrivas. I fråga om radioaktivt innehåll får avvikelser från vad som anges på etiketten inte överstiga $\pm 10\%$.

För generatorer krävs uppgifter om undersökningarna av moder- och dotterradionuklider. För generatoreluat skall undersökningar av moderradionuklider och andra beståndsdelar i generatorsystemet tillhandahållas.

För kits skall specifikationerna för den färdiga produkten även innehålla undersökningar av produkternas effektivitet efter märkning med radioaktiv isotop. Lämpliga kontroller av strålningskemisk renhet och radionuklidrenhet hos den radioaktivt märkta föreningen skall ingå. Varje material som är av avgörande betydelse för den radioaktiva märkningen skall identifieras och mängdbestämmas.

G. Hållbarhetsundersökningar

1. De uppgifter och den dokumentation som enligt artikel 8.3 g och 8.3 h måste åtfölja ansökan om godkännande skall uppfylla följande krav:

En redogörelse skall lämnas över de undersökningar enligt vilka hållbarhetstiden, de rekommenderade lagringsförhållandena och de specifikationer för slutet av hållbarhetstiden som den sökande föreslår har fastställts.

Om det färdiga läkemedlet kan ge upphov till sönderfallsprodukter måste den sökande deklarerat dessa och anvisa metoder för karakterisering och analys.

Konklusionerna skall innefatta de analysresultat som ligger till grund för beräkningen av hållbarhetstiden under de rekommenderade lagringsbetingelserna och specifikationerna för den färdiga produkten vid utgången av hållbarhetstiden under samma rekommenderade lagringsbetingelser.

Den högsta godtagbara nivån för sönderfallsprodukter vid utgången av hållbarhetstiden skall anges.

En studie av interaktionen mellan läkemedlet och behållaren skall redovisas om risk anses föreligga för en sådan interaktion, särskilt i fråga om injektionspreparat eller aerosoler för invärtes bruk.

2. Om, i fråga om biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa, hållbarhetsundersökningar inte kan utföras på de färdiga produkterna kan det godtas att undersökningar för att fastställa hållbarheten företas på ett tidigare stadium så sent som möjligt under tillverkningsprocessen. Dessutom skall den färdiga produktens hållbarhet även bedömas genom andra kompletterande undersökningar.
3. För radioaktiva läkemedel skall uppgifter om hållbarheten lämnas för radionuklidgeneratorer, radionuklidkits och radioaktivt märkta produkter. Hållbarheten under användning skall dokumenteras för radioaktiva läkemedel i flerdosbehållare.

DEL 3

TOXIKOLOGISKA OCH FARMAKOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR

I. Inledning

1. De uppgifter och de dokument som enligt artiklarna 8.3 i och 10.1 måste åtfölja ansökan om godkännande, skall uppfylla de krav som anges nedan.

Medlemsstaterna skall säkerställa att testen på oskadlighet utförs enligt de bestämmelser om god laboratoriesed som anges i rådets direktiv 87/18/EEG⁽¹⁾ och 88/320/EEG⁽²⁾.

Av de toxikologiska och farmakologiska undersökningarna måste följande framgå:

- a) Den potentiella toxiciteten hos produkten och dess eventuella farliga och oönskade toxiska effekter när det används för människor enligt föreskrift. Den betydelse som dessa effekter skall tillmätas, skall bedömas med hänsyn till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som skall behandlas.

⁽¹⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 29.

⁽²⁾ EGT L 145, 11.6.1988, s. 35. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 90/18/EEG (EGT L 11, 13.1.1990, s. 37).

- b) Läkemedlets farmakologiska egenskaper avseende dosering och farmakologisk verkan i relation till dess föreslagna användning på människor. Alla resultat måste vara tillförlitliga och allmängiltiga. När så är lämpligt skall matematiska och statistiska metoder användas vid planeringen av försöken och utvärderingen av resultaten.

Dessutom är det nödvändigt att delge de läkare som skall utföra den kliniska prövningen uppgifter om läkemedlets användbarhet vid sjukdomsbehandling.

2. Om ett läkemedel är avsett att användas utvärtes måste upptagningen undersökas med vederbörlig hänsyn till om produkten kan komma att användas på sprucken hud och till absorption genom andra ytor som kan komma i fråga. Endast om det kan visas att den systemiska absorptionen är försumbar under sådana förhållanden kan man utesluta undersökningar av systemisk toxicitet, toxicitet på foster och studier av fortplantningsfunktionen.

Om däremot upptagning kan påvisas under terapeutiska experiment, skall toxicitetsundersökningar utföras på djur och, om detta är nödvändigt, även undersökningar av toxicitet på djurfoster.

I samtliga fall skall undersökningar av lokal tolerans efter upprepad applicering utföras med särskild noggrannhet och även omfatta histologiska undersökningar. Möjligheten till sensibilisering skall undersökas samt eventuella potentiellt cancerframkallande egenskaper i de fall som avses i punkt II E i denna del.

3. För biologiska läkemedel som immunologiska läkemedel och läkemedel som beretts av blod eller plasma från människa kan kraven i denna del behöva anpassas till enskilda produkter. Därför skall den sökande lämna en förklaring till valet av undersökningsprogram.

När undersökningsprogrammet upprättas skall följande beaktas:

— Alla undersökningar som kräver en upprepad administrering av produkten skall utformas så att eventuell induktion av, eller interferens genom, antikroppar beaktas.

— Undersökningar av fortplantningsfunktionen, av toxiciteten på embryon och foster och perinatal toxicitet samt av eventuella potentiellt mutationsframkallande eller cancerframkallande egenskaper skall beaktas. Om andra substanser än den eller de som är aktiva tillskrivs den skadliga egenskapen kan bevis för att dessa substanser har avlägsnats ersätta undersökningen.

4. För radioaktiva läkemedel anses toxiciteten vara förknippad med en strålningsdos. Vid diagnos är detta en följd av användningen av radioaktiva farmaka – vid terapi är det den önskvärda egenskapen. Bedömningen av de radioaktiva farmakas oskadlighet och effektivitet skall därför inriktas på krav för läkemedlen och på strålningsdosimetriska aspekter. Organs och vävnaders exponering för strålning skall dokumenteras. Uppskattningar av den absorberade strålningsdosen skall beräknas med ett angivet, internationellt erkänt system via en bestämd administreringsväg.
5. Om en hjälpsubstans används för första gången inom det farmaceutiska området skall dess toxicitet och farmakokinetik undersökas.
6. Om det finns risk för betydande nedbrytning under lagringen av läkemedlet måste nedbrytningsprodukternas toxicologi beaktas.

II. UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA

A. Toxicitet

1. Toxicitet efter enstaka dos

Undersökning av akut toxicitet är en kvalitativ och kvantitativ studie av de toxiska reaktioner som kan uppträda efter tillförsel av en enstaka dos av den aktiva substansen eller av de substanser som ingår i läkemedlet i de proportioner och i det fysikalisk-kemiska tillstånd i vilka de ingår.

Undersökningen av akut toxicitet måste utföras på två eller fler däggdjursarter av känd härkomst, såvida det inte kan motiveras att endast en art används. Normalt skall minst två olika administreringsvägar användas, varav en skall vara identisk med eller liknande den som föreslagits för användning på människa och den andra en väg som säkerställer systemisk absorption av substansen.

Denna studie skall omfatta de symptom som observeras och de lokala reaktioner som kan uppträda. Den period under vilken försöksdjuren skall undersökas skall fastställas av den ansvarige försöksledaren så att den är tillräckligt lång för att skador på eller läknad av vävnader eller organ skall kunna upptäckas. Periodens längd blir därigenom vanligtvis 14 dagar och lägst sju dagar. Djuren skall inte utsättas för långvarigt lidande. Djur som avlider

under försöksperioden skall obduceras liksom även djur som överlever till försöksperiodens slut. Histopatologiska undersökningar skall övervägas för varje organ som visar makroskopiska förändringar vid obduktionen. Största möjliga mängd upplysningar skall insamlas från de djur som används i studien.

Undersökningar av toxicitet efter en enstaka dos skall utföras så att symptom på akut toxicitet upptäcks och dödsorsaken fastställs i så stor utsträckning som detta rimligen låter sig göras. Hos lämpliga arter skall en kvantitativ uppskattning av den ungefärliga dödliga dosen göras och upplysningar inhämtas om sambandet mellan dos och effekt, men någon hög precisionsgrad krävs inte.

Dessa studier kan ge viss vägledning om de troliga effekterna av akut överdosering hos människa och kan vara till nytta vid utformningen av toxicitetsstudier som kräver upprepad dosering på lämpliga djurarter.

I fråga om kombinationer av aktiva substanser måste studien utföras så att det kan kontrolleras om toxiciteten ökar eller inte samt om nya toxiska effekter uppträder.

2. Toxicitet vid upprepad dosering (subakut eller kronisk toxicitet)

Undersökningarna av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa de fysiologiska och/eller anatomiskpatologiska 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.

I allmänhet är det önskvärt att två undersökningar utförs, en korttidsstudie omfattande två till fyra veckor och en långtidsstudie. Längden av den senare måste anpassas efter den avsedda kliniska användningen. Dess syfte skall vara att på experimentell väg fastställa det icke-toxiska dosintervallet för läkemedlet och normalt skall studien pågå i tre till sex månader.

I fråga om läkemedel som skall administreras endast vid enstaka tillfällen till människor skall ett enda försök med en längd av två till fyra veckor utföras.

Om dock den ansvarige försöksledaren med hänsyn till den föreslagna användningstiden på människa väljer att låta studien pågå en längre eller kortare tid än vad som angivits ovan, skall han ange godtagbara skäl för detta.

Motivering skall även ges för valet av dosering.

Toxicitetsundersökningar vid upprepad dosering skall utföras på två olika däggdjursarter, av vilka en måste vara en icke-gnagare. Administreringsvägen eller -vägarna skall väljas med hänsyn tagen till det terapeutiska syftet och möjligheterna till systemisk absorption. Doseringsmetod och -frekvens skall tydligt anges.

Den högsta dosen bör sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar skall framträda. De lägre doserna skall göra det möjligt att bestämma hur väl djuret tolererar läkemedlet.

Om möjligt och alltid vid försök på små gnagare skall försöken och kontrollprocedurerna utformas med hänsyn till det aktuella problemets vidd och möjligheten att fastställa konfidensgränser.

Utvärderingen av de toxiska effekterna skall baseras på observationer av beteende och tillväxt samt hematologiska och biokemiska funktionella undersökningar, särskilt sådana som berör utsöndringsmekanismerna, och dessutom på obduktionsrapporter och tillhörande histologiska data. Valet och omfattningen av varje grupp av undersökningar skall 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 de kroniska långtidsstudierna, med undantag av de fall där undersökningarna av akut och subakut toxicitet har visat förekomst av potentiering eller nya toxiska effekter, modifieras på lämpligt sätt av försöksledaren, samtidigt som skälen för en sådan åtgärd skall redovisas.

B. Undersökning av effekt på fortplantningsfunktionen

Om resultaten av andra undersökningar avslöjar någonting som tyder på skadliga effekter på avkomman eller någon störning av fortplantningsförmågan hos hane eller hona, skall detta utredas genom lämpliga undersökningar.

C. Toxisk effekt på embryo och foster samt perinatal toxicitet

Denna undersökning omfattar påvisande av toxiska och i synnerhet teratogena effekter som observerats hos fostret efter att den undersökta substansen har tillförts djuret under dräktigheten.

Även om dessa undersökningar hittills har haft endast begränsat värde vad gäller möjligheten att förutsäga sådana effekter genom att överföra resultaten till människa, anses de ge viktiga upplysningar i de fall resultaten visar sådana effekter som upptagning och andra avvikelser.

Att utelämna dessa undersökningar, antingen därför att läkemedlet i normala fall inte kommer att användas av kvinnor i fertil ålder eller av andra skäl, måste ges en tillfredsställande motivering.

Studier av toxicitet på embryo och foster skall normalt utföras på två däggdjursarter av vilka den ena inte skall vara en gnagare. Peri- och postnatala studier skall utföras på åtminstone en art. Om det är känt att ett läkemedels metabolism hos en särskild art liknar metabolismen hos människa, är det önskvärt att denna art medtas i undersökningen. Det är även önskvärt att en av arterna är den samma som i studierna av toxicitet vid upprepad dosering.

Den detaljerade försöksuppläggningsen (antal djur, vilka mängder som tillförts, dosernas fördelning över tiden och kriterierna för utvärdering av resultaten) skall anpassas till den vetenskapliga kunskapen vid den tid när ansökan lämnas in och vilken statistisk signifikansnivå som krävs för resultaten.

D. Mutationsframkallande egenskaper

Syftet med studierna av mutationsframkallande egenskaper är att upptäcka de förändringar som en substans kan orsaka i det genetiska materialet hos individer eller celler och som har till följd att nya generationer via arvsanlagen får en bestående olikhet med föräldragenerationen. Denna typ av studier är obligatorisk för samtliga nya substanser.

Arten och antalet av undersökningsresultaten och kriterierna för utvärdering av dem skall vara beroende av hur långt de vetenskapliga kunskaperna nått vid den tid då ansökan lämnas in.

E. Cancerframkallande egenskaper

Undersökningar för att spåra cancerframkallande egenskaper skall normalt krävas i följande fall:

- a) För substanser som uppvisar nära kemisk släktskap med substanser om vilka man vet att de kan framkalla cancer eller med substanser som kan bidra till uppkomsten av sådana effekter.
- b) För substanser som har gett upphov till misstänkta förändringar under undersökningarna av toxicitet vid långvarig tillförsel.
- c) För substanser som uppvisar resultat som ger anledning till misstanke under undersökningarna av mutationsframkallande egenskaper eller i andra korttidsundersökningar av cancerframkallande egenskaper.

Sådana undersökningar kan också krävas i fråga om substanser som skall ingå i läkemedel som kan förväntas bli tillförda regelbundet under långa perioder av patientens liv.

Tillvägagångssättet vid undersökningarna skall fastställas med hänsyn till de vetenskapliga kunskaper som finns vid den tid då ansökan lämnas in.

F. Farmakodynamik

Denna rubrik innefattar variationer i de fysiologiska funktionerna som orsakas av läkemedlet, oavsett om dessa funktioner är normala eller har modifierats på experimentell väg.

Dessa studier skall planeras utifrån två klart skilda utgångspunkter.

För det första skall de verkningar som den rekommenderade terapeutiska användningen grundar sig på beskrivas på ett tillfredsställande sätt. Resultaten skall uttryckas kvantitativt med användning t.ex. av dos-effektkurvor, tid-effektkurvor etc. och om möjligt i jämförelse med data som hänför sig till en substans med känd effekt. När effekten anges vara starkare skall skillnaden påvisas och styrkas med säkerhetsmarginal.

För det andra skall den ansvarige forskaren lägga fram en allmän farmakologisk karakteristik av substansen med särskild hänsyn till biverkningar. I allmänhet skall de fysiologiska huvudfunktionerna undersökas. Dessa undersökningar måste göras mer ingående allt eftersom de doser som framkallar biverkningar närmar sig dem som krävs för att uppnå de huvudsakliga effekter som ligger till grund för den föreslagna användningen.

Försökstekniken skall, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och den ansvarige forskaren måste styrka dess tillämplighet. De experimentella resultaten skall läggas fram på ett överskådligt sätt, och statistisk signifikans skall anges när detta är relevant.

Om inte goda skäl för motsatsen kan anföras skall en undersökning göras för att fastställa om upprepad tillförsel av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

Undersökningar av aktiva substanser i kombination kan vara berättigade att göra antingen på farmakologiska grunder eller på grund av angiven terapeutisk effekt.

I det första fallet skall den farmakodynamiska studien påvisa interaktioner som skulle kunna göra kombinationen av värde vid terapeutisk användning.

I det senare fallet, när man eftersträvar ett vetenskapligt berättigande för kombinationen genom terapeutiska försök, skall det av undersökningen framgå om de effekter som förväntas från kombinationen kan påvisas hos djur och betydelsen av eventuella biverkningar skall åtminstone undersökas.

Om det i kombinationen ingår en ny aktiv substans måste denna tidigare ha undersökts ingående.

G. Farmakokinetik

Med farmakokinetik avses studiet av de förändringar den aktiva substansen genomgår i organismen, vilket innefattar studiet av substansens absorption, distribution, omvandling i kroppen och utsöndring.

Studiet av dessa olika faser kan utföras med hjälp av såväl fysikaliska, kemiska som biologiska metoder och genom observation av den farmakodynamiska aktivitet som substansen besitter.

Uppgifter om distribution och elimination (dvs. omvandling i kroppen och utsöndring) skall vara obligatoriska i samtliga fall där man måste ha tillgång till sådana data för att fastställa doseringen hos människor och i fråga om kemoterapeutiska substanser (antibiotika etc.) och substanser vilkas användning betingas av att de saknar farmakodynamiska effekter (t.ex. många diagnostika etc.).

Farmakokinetisk undersökning av farmakologiskt aktiva substanser är nödvändig.

I fråga om nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt föreskrifterna i detta direktiv kan farmakokinetiska studier utelämnas om toxicitetsstudierna och de kliniska försöken motiverar detta.

H. Lokal tolerans

Syftet med studier av lokal tolerans är att säkerställa att läkemedel (såväl aktiva substanser som hjälpämnen) kan fördras av de områden av kroppen som kan komma i kontakt med läkemedlen till följd av att de administreras vid klinisk användning. Uppläggningsen av försöken skall vara sådan att eventuella mekaniska effekter vid administreringen och de rent fysikalisk-kemiska verkningar som produkterna kan ha kan särskiljas från toxikologiska och farmakodynamiska effekter.

I. Väletablerad medicinsk användning

Följande särskilda regler skall tillämpas när man i enlighet med artikel 10.1 a ii vill styrka att användningen av beståndsdelarna i en medicinsk produkt är väletablerad med en godtagbar säkerhetsnivå:

- a) Indikatorer på att den medicinska användningen av beståndsdelarna i en medicinsk produkt är "väletablerad" är den tid under vilken de olika beståndsdelarna har använts, kvantitativa uppgifter om deras användning, graden av vetenskapligt intresse för deras användning (såsom den återspeglas i publicerad vetenskaplig litteratur) och den vetenskapliga bedömningens samstämmighet. Det kan därför krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om beståndsdelar med "väletablerad användning". Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en medicinsk produkt skall anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av beståndsdelarna inom gemenskapen dokumenterats.

- b) De upplysningar som den sökande lämnar bör täcka alla frågor rörande säkerhetsbedömningen och måste omfatta eller hänvisa till en artikel i den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till undersökningar som genomförs innan och efter det att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska undersökningar, framför allt jämförande epidemiologiska undersökningar. Alla upplysningar bör lämnas, oberoende av om de gagnar ansökan eller ej.
- c) Om vissa uppgifter saknas, måste detta påpekas särskilt. Dessutom måste man motivera varför man anser sig kunna styrka en godtagbar säkerhetsnivå trots att vissa undersökningar saknas.
- d) I expertrapporten måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som kommer att beviljas försäljningstillstånd.
- e) Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför de sökande bör ägna detta särskild uppmärksamhet.

DEL 4

KLINISK DOKUMENTATION

De uppgifter och den dokumentation som åtföljer ansökan om godkännande enligt artikel 8.3 i och artikel 10.1 skall lämnas enligt bestämmelserna nedan.

Med klinisk prövning avses varje systematisk studie av läkemedels effekt på människor, såväl patienter som frivilliga försökspersoner, i syfte att upptäcka eller bekräfta effekterna hos läkemedel som är föremål för undersökning och/eller att identifiera eventuella biverkningar av dem och/eller att studera deras absorption, distribution, metabolism och utsöndring så att man kan säkerställa läkemedlets effekt och oskadlighet.

Bedömningen av en ansökan om godkännande för försäljning skall grundas på kliniska prövningar som även innefattar kliniskt-farmakologiska prövningar som är avsedda att fastställa läkemedlets effekt och oskadlighet vid normal användning med beaktande av de terapeutiska indikationerna för användning på människa. Terapeutiska fördelar måste överväga i förhållande till potentiella risker.

A. Allmänna krav

De kliniska uppgifter som skall lämnas enligt artikel 8.3 i och artikel 10.1 måste göra det möjligt att på tillräckligt goda grunder och med vetenskapligt giltiga skäl ta ställning till om läkemedlet uppfyller kriterierna för att ett godkännande för försäljning skall kunna beviljas. Följaktligen är det ett oeftergivligt krav att resultaten meddelas av samtliga kliniska prövningar, såväl de som är gynnsamma för läkemedlet som de som är ogynnsamma.

Kliniska prövningar måste alltid föregås av tillräckliga farmakologiska och toxikologiska undersökningar som har utförts på djur enligt kraven i del 3 av denna bilaga. Försöksledaren måste göra sig förtrogen med de slutsatser som har dragits av de farmakologiska och toxikologiska undersökningarna och därför måste den sökande förse honom åtminstone med en försöksledarbroschyr som består av alla uppgifter av betydelse som är kända innan den kliniska prövningen inleds och som innefattar kemiska, farmaceutiska och biologiska uppgifter, toxikologiska, farmakokinetiska och farmakodynamiska uppgifter för djur och resultat av tidigare kliniska prövningar tillsammans med de uppgifter som behövs för att motivera den föreslagna prövningens art, omfattning och längd. Fullständiga farmakologiska och toxikologiska rapporter skall finnas tillgängliga vid anfordran. Beträffande material av animaliskt ursprung eller från människa skall alla tillgängliga medel utnyttjas för att säkerställa att materialet skyddas mot smittämnen innan prövningen inleds.

B. Utförande av prövningarna**1. God klinisk sed**

1.1 Alla skeden i den kliniska undersökningen, inklusive studier av biotillgänglighet och bioekvivalens, skall utformas, genomföras och rapporteras enligt god klinisk sed.

1.2 Alla kliniska prövningar skall utföras enligt de etiska principer som har fastlagts i den gällande, reviderade upplagan av Helsingforsdeklarationen. I princip skall varje försöksperson lämna sitt medgivande av fri vilja och med full kännedom om förhållandena vid prövningen och detta skall dokumenteras.

Den som bekostar prövningen och/eller försöksledaren skall lämna prövningsplan, (inklusive statistisk uppläggning) uppgift om metoder och dokumentation till den etiska kommitté som är närmast ansvarig för yttrande. Prövningen får inte inledas innan ett skriftligt yttrande från denna kommitté har mottagits.

- 1.3 I förväg upprättade förfaranden, som skall presenteras skriftligt i systematisk form, skall krävas för organisation, genomförande, insamling av uppgifter, dokumentation och verifikation vid den kliniska prövningen.
- 1.4 I fråga om radioaktiva läkemedel skall kliniska prövningar utföras med en läkare som har behörighet att använda radionuklider i medicinskt syfte som ansvarig för prövningen.

2. Arkivering

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall vidta åtgärder för arkivering av dokumentationen.

- a) Försöksledaren skall se till att koderna för identifiering av patienterna bevaras under minst 15 år efter det att prövningen har slutförts eller avbrutits.
- b) Patientjournaler och andra källuppgifter skall bevaras under den längsta tid som tillåts av sjukhuset, institutionen eller den privata praktiken.
- c) Den som bekostar prövningen eller annan person som är i besittning av uppgifterna skall bevara all annan dokumentation som rör prövningen under hela den tid som läkemedlet är godkänt. I denna information skall följande ingå:
 - Försöksplan, inklusive resonerande förklaring, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som undersöktes, referensläkemedlet och/eller det placebopreparat som användes.
 - Standardförfaranden vid genomförandet.
 - Alla skriftliga yttranden om försöksplan och metoder.
 - Försöksledarens broschyr.
 - Formulär med fallstudier för varje försöksperson.
 - Slutrapport.
 - Granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns.
- d) Den som bekostar prövningen eller den följande ägaren skall bevara slutrapporten i fem år efter det att läkemedlet har upphört att vara godkänt.

Varje förändring av äganderätten till uppgifterna skall dokumenteras skriftligt.

Samtliga uppgifter och dokument skall på begäran göras tillgängliga för ansvariga myndigheter.

C. Redovisning av resultaten

1. Uppgifterna om varje klinisk prövning måste vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning:
 - Försöksplan, inklusive resonerande förklaring, mål och statistisk uppläggning och metod som gäller prövningen, tillsammans med de betingelser under vilka den genomfördes och leddes och uppgifter om det läkemedel som användes vid undersökningen.
 - Granskningsintyg, om sådant (eller sådana) finns.
 - En förteckning över försöksledarna som samtliga skall uppge namn, adress, uppdrag, kvalifikationer och kliniska uppgifter samt ange var prövningen utfördes och sammanställa uppgifter individuellt för varje patient inklusive formulär för fallbeskrivning för varje försöksperson.
 - Slutrapporten, undertecknad av försöksledaren och, vid prövning på flera centra, av samtliga försöksledare eller den samordnande (ansvarige) försöksledaren.
2. De uppgifter om de kliniska prövningarna som avses ovan skall lämnas till de behöriga myndigheterna. Den sökande kan dock efter överenskommelse med de behöriga myndigheterna utelämnas en del av dessa upplysningar. På begäran skall fullständig dokumentation lämnas utan dröjsmål.

3. De kliniska observationerna skall sammanfattas för varje prövning med uppgift om följande:
- Antal patienter som har behandlats med uppgift om kön.
 - Urvalsprinciper och åldersfördelning för de patientgrupper som har undersökts och för kontrollgrupperna de jämförande prövningarna.
 - Antal patienter som har skilts från prövningarna i förtid och orsakerna till detta.
 - Om kontrollerade prövningar utfördes under ovannämnda betingelser, uppgift om kontrollgruppen
 - inte fick någon behandling,
 - fick ett placebo-preparat,
 - fick ett annat läkemedel med känd verkan,
 - fick en annan behandling än läkemedelsterapi.
 - De iakttagna biverkningarnas frekvens.
 - Uppgifter om patienter som kan vara utsatta för ökad risk, t.ex. äldre, barn, kvinnor som är havande eller har menstruation, eller patienter vilkas fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskild uppmärksamhet.
 - Parametrar eller utvärderingskriterier för effekten och resultaten uttryckta med dessa parametrar.
 - En statistisk utvärdering av resultaten om detta är befogat med hänsyn till prövningarnas utformning och de variabler som ingår.
4. Den för prövningen ansvarige klinikern skall i de allmänna slutsatserna, som kan dras av de experimentella data, avge ett utlåtande om läkemedlets säkerhet under normala användningsbetingelser, dess kompatibilitet tolerans och effekt samt all information av värde vad beträffar indikationer och kontraindikationer, dosering och behandlingens genomsnittliga varaktighet tillsammans med eventuella särskilda försiktighetsmått som bör iaktas under behandlingen och de kliniska symptomen vid överdosering. Vid rapportering av resultat av en studie som har utförts vid flera centra skall den ansvarige försöksledaren i sin sammanfattning ge ett utlåtande om det undersökta läkemedlets säkerhet och effekt på samtliga centras vägnar.
5. Dessutom skall den för prövningen ansvarige klinikern alltid meddela sina iakttagelser i fråga om
- tecken på vanebildning, tillvänjning eller svårigheter vid utsättande,
 - eventuella interaktioner som har observerats med andra läkemedel som har givits samtidigt,
 - vilka kriterier som har legat till grund för att utesluta patienter från prövningen,
 - eventuella dödsfall som har inträffat under prövningen eller uppföljningsperioden.
6. Uppgifter om en ny kombination av läkemedelssubstanser måste vara identiska med dem som krävs för ett nytt läkemedel och måste styrka kombinationens säkerhet och effekt.
7. Om uppgifter utelämnas helt eller delvis måste detta förklaras. Om oväntade resultat uppträder under prövningarna måste ytterligare prekliniska toxikologiska och farmakologiska undersökningar företas och granskas.

Om läkemedlet är avsett för långvarig användning skall uppgifter ges om eventuella förändringar av den farmakologiska verkan efter upprepad administrering samtidigt som en dosering vid långvarigt bruk upprättas.

D. **Klinisk farmakologi**

1. *Farmakodynamik*

Den farmakodynamiska verkan som har samband med effekten skall visas med uppgift om

- förhållandet dos-respons och tidsförloppet för detta,
- motivering av doseringen och administreringsbetingelserna,
- om möjligt, verkningsmekanism.

Den farmakodynamiska verkan som inte har samband med effekten skall beskrivas.

Att farmakodynamiska effekter påvisats hos människa skall inte i sig vara tillräckligt för att motivera slutsatser om någon särskild potentiell terapeutisk effekt.

2. Farmakokinetik

Följande farmakokinetiska egenskaper skall beskrivas:

- Absorption (hastighet och omfattning).
- Distribution.
- Metabolism.
- Utsöndring.

Kliniskt betydelsefulla egenskaper skall beskrivas, däribland även de kinetiska uppgifternas samband med doseringsregimen särskilt för riskutsatta patienter och skillnader mellan människa och de djurarter som har använts i de prekliniska studierna.

3. Interaktioner

Om läkemedlet normalt skall ges samtidigt med andra läkemedel skall uppgifter lämnas om undersökningar med samtidig administrering som har utförts för att påvisa en eventuell förändring av läkemedlets farmakologiska verkan.

Om det finns farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner mellan substansen och andra läkemedel eller ämnen som alkohol, koffein, tobak eller nikotin som kan komma att intas samtidigt, eller om sådana interaktioner är sannolika, skall de beskrivas och diskuteras med särskild hänsyn till deras kliniska relevans och deras överensstämmelse med den uppgift om interaktioner som ingår i den sammanfattning av produktens egenskaper som skall inges enligt artikel 11.5.6.

E. Biotillgänglighet/bioekvivalens

En bedömning av biotillgängligheten måste göras i alla de fall då det är nödvändigt, t.ex. om den terapeutiska dosen ligger nära den toxiska dosen eller när tidigare undersökningar har visat på anomalier som kan sättas i samband med farmakodynamiska egenskaper som t.ex. varierande absorption.

Dessutom skall en bedömning av biotillgängligheten göras om det är nödvändigt för att påvisa bioekvivalens för de läkemedel som avses i artikel 10.1 a.

F. Klinisk effekt och säkerhet

1. I allmänhet skall kliniska prövningar utföras som "kontrollerade kliniska prövningar" och om möjligt göras slumpmässigt. För varje annan uppläggning skall en motivering lämnas. Behandlingen av kontrollgruppen varierar från fall till fall och är också avhängigt av etiska överväganden. Därför kan det i vissa fall vara lämpligare att jämföra ett nytt läkemedels effekt med den som ett etablerat läkemedel med visat terapeutiskt värde har än med en placeboeffekt.

Så långt som det är möjligt, och särskilt i prövningar där läkemedlets effekt är föremål för subjektiv uppskattning, skall åtgärder vidtas för att undvika en partisk bedömning bland annat genom slumpmässighet och blindtester.

2. I planen för prövningen måste en grundlig beskrivning av de statistiska metoder som skall användas ingå samt antalet patienter och grunderna för urvalet (inklusive beräkning av prövningens statistiska värde), den signifikansnivå som skall tillämpas och en beskrivning av den statistiska enheten. Åtgärderna för att undvika en partisk bedömning, i synnerhet randomiseringsmetoder, skall dokumenteras. Att ett stort antal försökspersoner medtas i en prövning skall inte betraktas som en tillfredsställande ersättning för en korrekt kontrollerad prövning.
3. Kliniska uppgifter som inte är vetenskapligt underbyggda om ett läkemedels effekt eller säkerhet vid normala användningsbetingelser kan inte godtas som tillfredsställande bevisning.

4. Värdet av uppgifter om ett läkemedels effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser ökar i betydande utsträckning om dessa uppgifter kommer från flera kompetenta kliniker som arbetar oberoende av varandra.
5. För vacciner och sera är försökspopulationens immunologiska status och ålder samt den lokala epidemiologin av avgörande betydelse och skall kontrolleras under prövningen och beskrivas fullständigt.

För levande försvagade vacciner skall de kliniska prövningarna utformas så att en potentiell överföring av immuniseringsämnet från vaccinerade till icke-vaccinerade personer kan upptäckas. Om överföring är möjlig skall immuniseringsämnets genotypiska och fenotypiska stabilitet undersökas.

För vacciner och immunologiska läkemedel skall uppföljningsstudierna även omfatta lämpliga immunologiska undersökningar och i tillämpliga fall analys av antikroppar.

6. De olika prövningarnas relevans för fastställandet av säkerheten och utvärderingsmetodernas giltighet skall diskuteras i expertrapporten.
7. Alla onormala händelser, även onormala kliniskt biologiska värden, skall redovisas separat och diskuteras, särskilt
 - på ett övergripande sätt,
 - i förhållande till verkningarnas art, allvarlighetsgrad och kausalitet.
8. En kritisk bedömning av den relativa säkerheten med beaktande av biverkningarna skall göras med hänsyn tagen till
 - den sjukdom som skall behandlas,
 - andra terapeutiska metoder,
 - särskilda egenskaper hos undergrupper av patienter,
 - prekliniska uppgifter om toxikologi och farmakologi.
9. Rekommendationer skall utformas för användningsbetingelserna i syfte att minska biverkningarnas frekvens.

G. Dokumentation vid ansökningar i speciella fall

Om den sökande kan visa att han, då det gäller särskilda terapeutiska indikationer, inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser, på grund av att

- de indikationer för vilka produkten i fråga är avsedd uppträder så sällan att den sökande inte rimligen kan förväntas kunna tillhandahålla fullständig bevisning,
- den vetenskapliga kunskap som har uppnåtts vid ansökningstillfället inte medger fullständiga upplysningar, eller
- det skulle strida mot allmänt vedertagna medicinskt-etiska principer att insamla sådana uppgifter

kan godkännande för försäljning beviljas på följande villkor:

- a) Den sökande fullgör en fastställd undersökningsserie inom en period som har fastställts av den behöriga myndigheten och resultaten av dessa studier ligger till grund för en förnyad bedömning av förhållandet mellan värdet av och riskerna med läkemedlet.
- b) Läkemedlet i fråga kan göras receptbelagt och i vissa fall endast få administreras under sträng medicinsk kontroll, eventuellt på sjukhus och beträffande radioaktiva läkemedel av en behörig person.
- c) Bipacksedeln och eventuell annan medicinsk information skall fästa den praktiserande läkarens uppmärksamhet på att uppgifterna om läkemedlet i fråga ännu är otillräckliga i vissa angivna avseenden.

H. Erfarenheter efter att läkemedlet börjat saluföras

1. Om läkemedlet redan är godkänt i andra länder skall upplysningar lämnas beträffande biverkningar för läkemedlet i fråga och för läkemedel som innehåller samma aktiva substans(er), om möjligt med hänsyn till doseringsmängden. Uppgifter från världsomspännande studier som är av betydelse för bedömningen av läkemedlets säkerhet skall samtidigt lämnas.

I detta sammanhang avses med biverkning av läkemedel en verknings som är skadlig och oavsedd och som inträffar vid doser som normalt används på människa för profylax, diagnos eller sjukdomsbehandling eller för att förändra fysiologiska funktioner.

2. I fråga om vacciner som redan är godkända i andra länder skall upplysningar om kontrollen av vaccinerade personer i syfte att utvärdera sjukdomens utbredning hos dem i jämförelse med icke-vaccinerade personer lämnas om sådana finns tillgängliga.
3. För allergener skall responsen vid perioder av ökad exponering för antigener fastställas.

I. Väletablerad medicinsk användning

Följande särskilda regler skall tillämpas när man i enlighet med artikel 10.1 a ii vill styrka att användningen av beståndsdelarna i en medicinsk produkt är väletablerad med erkänd effekt:

- a) Indikatorer på att den medicinska användningen av beståndsdelarna i en medicinsk produkt är "väletablerad" är den tid under vilken de olika beståndsdelarna har använts, kvantitativa uppgifter om deras användning, graden av vetenskapligt intresse för deras användning (såsom den återspeglas i publicerad vetenskaplig litteratur) och den vetenskapliga bedömningens samstämmighet. Det kan därför krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om beståndsdelar med "väletablerad användning". Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en medicinsk produkt skall anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av beståndsdelarna inom gemenskapen dokumenterats.
- b) De upplysningar som den sökande lämnar bör täcka alla frågor rörande effektbedömningen och måste omfatta eller hänvisa till en artikel i den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till undersökningar som genomförs innan och efter det att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska undersökningar, framför allt jämförande epidemiologiska undersökningar. Alla upplysningar bör lämnas, oberoende av om de gagnar ansökan eller ej.
- c) Om vissa uppgifter saknas, måste detta påpekas särskilt. Dessutom måste man motivera varför man anser sig kunna styrka effekten trots att vissa undersökningar saknas.
- d) I expertrapporten måste det finnas en förklaring om att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som skall släppas ut på marknaden är relevanta. Det måste göras en bedömning av huruvida den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses likna den produkt som kommer att beviljas försäljningstillstånd.
- e) Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför de sökande bör ägna detta särskild uppmärksamhet.

BILAGA II

DEL A

**Upphävda direktiv och senare ändringar
(hänvisningar i artikel 128)**

- Rådets direktiv 65/65/EEG (EGT 22, 9.2.1965, s. 369/65).
- Rådets direktiv 66/454/EEG (EGT 144, 5.8.1966, s. 2658/66).
- Rådets direktiv 75/319/EEG (EGT L 147, 9.6.1975, s. 13).
- Rådets direktiv 83/570/EEG (EGT L 332, 28.11.1983, s. 1).
- Rådets direktiv 87/21/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 36).
- Rådets direktiv 89/341/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 11).
- Rådets direktiv 92/27/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 8).
- Rådets direktiv 93/39/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 22).
- Rådets direktiv 75/318/EEG (EGT L 147, 9.6.1975, s. 1).
- Rådets direktiv 83/570/EEG.
- Rådets direktiv 87/19/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 31).
- Rådets direktiv 89/341/EEG.
- Kommissionens direktiv 91/507/EEG (EGT L 270, 26.9.1991, s. 32).
- Rådets direktiv 93/39/EEG.
- Kommissionens direktiv 1999/82/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 7)
- Kommissionens direktiv 1999/83/EG (EGT L 243, 15.9.1999, s. 9)
- Rådets direktiv 75/319/EEG.
- Rådets direktiv 78/420/EEG (EGT L 123, 11.5.1978, s. 26).
- Rådets direktiv 83/570/EEG.
- Rådets direktiv 89/341/EEG.
- Rådets direktiv 92/27/EEG.
- Rådets direktiv 93/39/EEG.
- Kommissionens direktiv 2000/38/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 28)
- Rådets direktiv 89/342/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 14).
- Rådets direktiv 89/343/EEG (EGT L 142, 25.5.1989, s. 16).
- Rådets direktiv 89/381/EEG (EGT L 181, 28.6.1989, s. 44).
- Rådets direktiv 92/25/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 1).
- Rådets direktiv 92/26/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 5).
- Rådets direktiv 92/27/EEG.
- Rådets direktiv 92/28/EEG (EGT L 113, 30.4.1992, s. 13).
- Rådets direktiv 92/73/EEG (EGT L 297, 13.10.1992, s. 8).

DEL B

**Tidsgränser för genomförande i nationell lagstiftning
(hänvisningar i artikel 128)**

Direktiv	Tidsgräns för genomförande
Direktiv 65/65/EEG	31 december 1966
Direktiv 66/454/EEG	—
Direktiv 75/318/EEG	21 november 1976
Direktiv 75/319/EEG	21 november 1976
Direktiv 78/420/EEG	—
Direktiv 83/570/EEG	31 oktober 1985
Direktiv 87/19/EEG	1 juli 1987
Direktiv 87/21/EEG	1 juli 1987
	1 januari 1992 ⁽¹⁾
Direktiv 89/341/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/342/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/343/EEG	1 januari 1992
Direktiv 89/381/EEG	1 januari 1992
Direktiv 91/507/EEG	1 januari 1992 ⁽²⁾
	1 januari 1995 ⁽³⁾
Direktiv 92/25/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/26/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/27/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/28/EEG	1 januari 1993
Direktiv 92/73/EEG	31 december 1993
Direktiv 93/39/EEG	1 januari 1994 ⁽⁴⁾
	1 januari 1998 ⁽⁵⁾
Direktiv 1999/82/EG	1 januari 2000
Direktiv 1999/83/EG	1 mars 2000
Direktiv 2000/38/EG	5 december 2001

⁽¹⁾ Tidsgräns för genomförande i Grekland, Spanien och Portugal.

⁽²⁾ Med undantag av del 2 avsnitt 2A punkt 3.3 i bilagan.

⁽³⁾ Tidsgräns för genomförande av del 2 avsnitt 2A punkt 3.3 i bilagan.

⁽⁴⁾ Med undantag av artikel 1.6.

⁽⁵⁾ Tidsgräns för genomförande av artikel 1.7.

BILAGA III
JÄMFÖRELSETABELL

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 1.1–1.3	art 1.1–1.3										
art 1.4			bilaga	art 1.1 och 1.2							
art 1.5											art 1
art 1.6–1.9					art 1.2						
art 1.10						art 1.1					
art 1.11–1.16			art 29b st 1								
art 1.17 och 1.18							art 1.2				
art 1.19								art 1.2 andra meningen			
art 1.20–1.26									art 1.2		
art 1.27			art 8 st 1								
art 1.28			art 10.1								
art 2	art 2.1										
art 3.1–3.2	art 1.4–1.5 art 2.3 1:a streck										
art 3.3–3.4	art 2.3 2:a–3:e streck										
art 3.5					art 1.1						
art 3.6						art 1.2					
art 4.1					art 1.3						
art 4.2						art 1.3					

art 4.3	art 3 st 2										
art 4.4	art 6										
art 5	art 2.4										
art 6.1	art 3 st 1										
art 6.2					art 2 1:a meningen						
art 7					art 2 2:a meningen						
art 8.1–8.2	art 4 st 1–2										
art 8.3 a–8.3 e)	art 4 st 3 punkt 1–5	art 1 st 1									
art 8.3 f–8.3 i)	art 4 st 3 punkt 6–8.1										
art 8.3 j–8.3 l)	art 4 st 9–11										
art 9					art 3						
art 10.1	art 4 st 3 punkt 8.2										
art 10.2		art 1 st 2									
art 11.1–11.5.3	art 4a.1–1.5.3										
art 11.5.4	art 4a.5.4			art 3							
art 11.5.5–6.4	art 4a.5.5–4a.6.4										
art 11.6.5	art 4a.6.6										
art 11.7	art 4a.6.5										
art 11.8–11.9					art 4						
art 12.1			art 1								

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 12.2 och 3			art 2								
art 13											art 6.1 och 2
art 14.1–14.2											art 7.1 och 7.4
art 14.3											art 4 st 2
art 15											art 8
art 16											art 9
art 17	art 7										
art 18	art 7a										
art 19			art 4								
art 20			art 5								
art 21	art 4b										
art 22	art 10.2										
art 23	art 9a										
art 24	art 10.1										
art 25	art 9										
art 26	art 5										
art 27			art 8								
art 28.1			art 9.3								
art 28.2			art 9.1								
art 28.3			art 9.2								
art 28.4			art 9.4								
art 29			art 10								
art 30			art 11								
art 31			art 12								
art 32			art 13								
art 33			art 14.1								
art 34			art 14.2–14.4								
art 35			art 15								

art 36			art 15a								
art 37			art 15b								
art 38			art 15c								
art 39			art 14.5								
art 40			art 16								
art 41			art 17								
art 42			art 18								
art 43			art 20.1								
art 44			art 20.2								
art 45			art 20.3								
art 46			art 19								
art 47			art 19a								
art 48			art 21								
art 49			art 23								
art 50			art 24								
art 51.1–51.2			art 22.1								
art 51.3			art 22.2								
art 52			art 25								
art 53											art 3
art 54									art 2.1		
art 55									art 3		
art 56									art 4.1		
art 57									art 5.2		
art 58									art 6		
art 59									art 7.1–7.2		
art 60									art 5.1 och art 9		
art 61									art 10.1–10.4		
art 62									art 2.2 och art 7.3		

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 63.1									art 4.2		
art 63.2									art 8		
art 63.3									art 10.5		
art 64									art 11.1		
art 65									art 12		
art 66					art 5						
art 67					art 6.1						
art 68											art 2.2
art 69											art 7.2–7.3
art 70								art 2			
art 71								art 3			
art 72								art 4			
art 73								art 5.1			
art 74								art 5.2			
art 75								art 6.2			
art 76							art 2				
art 77							art 3				
art 78							art 4.1				
art 79							art 5				
art 80							art 6				
art 81							art 7				
art 82							art 8				
art 83							art 9				
art 84							art 10				
art 85											art 9
art 86										art 1.3–1.4	
art 87										art 2	
art 88										art 3.1–3.6 första meningen	

art 89										art 4	
art 90										art 5	
art 91										art 6	
art 92										art 7	
art 93										art 8	
art 94										art 9	
art 95										art 10	
art 96										art 11	
art 97.1–97.4										art 12.1–12.2	
art 97.5										art 12.4	
art 98										art 13	
art 99										art 14	
art 100											art 6.3
art 101			art 29e								
art 102			art 29a								
art 103			art 29c								
art 104			art 29d								
art 105			art 29f								
art 106.1			art 29g								
art 106.2			art 29b st 2								
art 107			art 29h								
art 108			art 29i								
art 109							art 3.1–3.3				
art 110							art 3.4				
art 111.1			art 26 st 1 och 2								
art 111.2				art 4.1							
art 111.3			art 26 st 3								

detta dir	65/65/EEG	75/318/EEG	75/319/EEG	89/342/EEG	89/343/EEG	89/381/EEG	92/25/EEG	92/26/EEG	92/27/EEG	92/28/EEG	92/73/EEG
art 112	art 8		art 27								
art 113				art 4.2		art 4.2					
art 114.1				art 4.3							
art 114.2						art 4.3					
art 115						art 4.1					
art 116	art 11										
art 117			art 28								
art 118			art 29								
art 119											art 4 st 1
art 120		art 2a st 1									
art 121		art 2b	art 37a								
art 122			art 30								
art 123			art 33								
art 124											art 5
art 125	art 12		art 31				art 4.2		art 11.2	art 12.3	
art 126 st 1	art 21										
art 126 st 2			art 32								
art 127			art 28a								
art 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
art 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bilaga I		bilaga									
bilaga II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bilaga III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—