



EUROPEISKA UNIONEN

EUROPAPARLAMENTET

RÅDET

**Strasbourg den 11 december 2018
(OR. en)**

**2014/0257 (COD)
LEX 1850**

**PE-CONS 45/1/18
REV 1**

**AGRILEG 104
VETER 54
PHARM 38
MI 494
CODEC 1151**

**EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING
OM VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL
OCH OM UPPHÄVANDE AV DIREKTIV 2001/82/EG**

**EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS
FÖRORDNING (EU) 2018/...**

av den 11 december 2018

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

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DENNA
FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt, särskilt artiklarna 114
och 168.4 b,

med beaktande av Europeiska kommissionens förslag,

efter översändande av utkastet till lagstiftningsakt till de nationella parlamenten,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande¹,

efter att ha hört Regionkommittén,

i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet², och

¹ EUT C 242, 23.7.2015, s. 54.

² Europaparlamentets ståndpunkt av den 25 oktober 2018 (ännu ej offentliggjord i EUT) och rådets beslut av den 26 november 2018.

av följande skäl:

- (1) Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG¹ och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004² utgjorde unionens regelverk för utsläppande på marknaden, tillverkning, import, export, tillhandahållande, distribution, farmakovigilans, kontroll och användning av veterinärmedicinska läkemedel.
- (2) Mot bakgrund av erfarenheter och kommissionens utvärdering av den inre marknaden för veterinärmedicinska läkemedel bör regelverket för veterinärmedicinska läkemedel anpassas till den vetenskapliga utvecklingen, de nuvarande marknadsförhållandena och den ekonomiska verkligheten, och samtidigt fortsätta att säkerställa ett gott skydd för djurs välbefinnande och hälsa och för miljön samt värna om folkhälsan.
- (3) Regelverket för veterinärmedicinska läkemedel bör ta hänsyn till de behov som företagen i läkemedelssektorn har och till handeln med veterinärmedicinska läkemedel i unionen. Det bör också omfatta de viktigaste politiska målen i kommissionens meddelande av den 3 mars 2010 med titeln *Europa 2020 – En strategi för smart och hållbar tillväxt för alla*.

¹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 1).

² Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 30.4.2004, s. 1).

- (4) Man vet av erfarenhet att behoven ser mycket olika ut i sektorn för veterinärmedicinska läkemedel och sektorn för humanläkemedel. Framför allt skiljer sig drivkrafterna för investeringar åt på marknaderna för veterinärmedicinska läkemedel och humanläkemedel. Inom veterinärsektorn finns det t.ex. många olika djurslag, vilket skapar en fragmenterad marknad och kräver stora investeringar för att man ska kunna utvidga godkännanden för befintliga veterinärmedicinska läkemedel för ett djurslag till att omfatta ytterligare djurslag. Vidare fungerar prissättningen på de två marknaderna helt olika. Följaktligen är veterinärmedicinska läkemedel normalt sett väsentligt billigare än humanläkemedel. Den veterinärmedicinska industrin är också mycket mindre än humanläkemedelsindustrin. Därför bör det utarbetas ett regelverk som är anpassat till den veterinärmedicinska sektorns kännetecken och särdrag och som inte kan tjäna som modell för marknaden för humanläkemedel.
- (5) Denna förordning syftar till att minska den administrativa bördan, stärka den inre marknaden och öka tillgången på veterinärmedicinska läkemedel, samtidigt som man säkerställer bästa möjliga skydd för folk- och djurhälsan och miljön.

- (6) Identifiering av förpackningar för veterinärmedicinska läkemedel med hjälp av identifikationskoder är allmän praxis i flera medlemsstater. Dessa medlemsstater har utarbetat integrerade elektroniska system på nationell nivå, kopplade till nationella databaser, för att dessa koder ska fungera ordentligt. Det har inte gjorts någon bedömning av kostnader och administrativa konsekvenser för införandet av ett harmoniserat unionsövergripande system. I stället bör medlemsstaterna ges möjlighet att på nationell nivå besluta om huruvida de ska anta ett system för identifikationskoder som läggs till informationen på det veterinärmedicinska läkemedlets yttre förpackning.
- (7) De befintliga system för identifikationskoder som för närvarande används på nationell nivå varierar dock sinsemellan och det finns inte något standardformat. Det bör ges möjlighet till utveckling av en harmoniserad identifikationskod för vilken kommissionen bör anta enhetliga regler. Att kommissionen antar regler avseende en sådan identifikationskod skulle inte hindra medlemsstaterna från att kunna välja om de ska använda en sådan identifikationskod eller inte.

- (8) Trots de åtgärder som lantbrukare och andra aktörer är skyldiga att vidta på grundval av de regler som antagits på unionsnivå i fråga om hållna djurs hälsa, god djurhållning, hygien, foder, skötsel och biosäkerhet kan djur drabbas av ett brett spektrum av sjukdomar som kan förebyggas eller botas med hjälp av veterinärmedicinska läkemedel av skäl som rör djurens hälsa och välbefinnande. Effekterna av djursjukdomar och de åtgärder som krävs för att begränsa dem kan vara förödande för enskilda djur, djurpopulationer, djurhållare och för ekonomin. Djursjukdomar som kan överföras till människor kan också få stor inverkan på folkhälsan. För att garantera en hög standard för folk- och djurhälsan i unionen och utveckla jordbruks- och vattenbrukssektorn bör man se till att det finns tillräckligt med effektiva veterinärmedicinska läkemedel i unionen.
- (9) Denna förordning bör ställa höga krav på veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt så att man kan hantera vanliga problem avseende skyddet av folk- och djurhälsan samt miljön. Samtidigt bör förordningen innehålla harmoniserade regler för godkännande och utsläppande på unionsmarknaden av veterinärmedicinska läkemedel.
- (10) Denna förordning bör inte tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som inte har genomgått en industriell process, som till exempel obearbetat blod.
- (11) Antiparasitära medel bör också inbegripa repellerande medel som är avsedda för användning som veterinärmedicinska läkemedel.

- (12) Det finns för närvarande inte tillräcklig information om traditionella växtbaserade läkemedel som används vid behandling av djur för att det ska gå att inrätta ett förenklat system. Därför bör möjligheten att införa ett sådant förenklat system utvärderas av kommissionen på grundval av den information som medlemsstaterna lämnar om användningen av sådana produkter på deras territorium.
- (13) Denna förordning gäller veterinärmedicinska läkemedel, inbegripet de produkter som direktiv 2001/82/EG betecknar som *förblandningar* och som i denna förordning anses vara en läkemedelsform för ett veterinärmedicinskt läkemedel fram till dess att dessa produkter ingår i foder som innehåller läkemedel eller mellanprodukter, varefter Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2018/...¹⁺ är tillämplig i stället för denna förordning.

¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2018/... av den om tillverkning, utsläppande på marknaden och användning av foder som innehåller läkemedel och om upphävande av rådets direktiv 90/167/EEG (EUT L ...).

⁺ EUT: Vänligen inför nummer i texten, och i fotnoten nummer, datum och EUT-hänvisning för dokumentet i COD 2014/0255.

- (14) För att säkerställa en korrekt administrering och lämplig dosering av vissa veterinärmedicinska läkemedel som ska administreras oralt i foder eller dricksvatten till djur, särskilt vid behandling av grupper av djur, bör sådan administrering beskrivas utförligt i produktinformationen. Ytterligare anvisningar för rengöring av den utrustning som används för administreringen av dessa produkter bör fastställas för att undvika korskontaminering och minska antimikrobiell resistens. För att förbättra den ändamålsenliga och säkra användningen av veterinärmedicinska läkemedel som godkänts och skrivits ut för att administreras oralt på annat sätt än via foder som innehåller läkemedel, såsom genom att dricksvatten blandas med ett veterinärmedicinskt läkemedel eller genom att ett veterinärmedicinskt läkemedel manuellt blandas i foder och administreras av djurhållaren till livsmedelsproducerande djur, bör kommissionen vid behov anta delegerade akter. Kommissionen bör ta hänsyn till Europeiska läkemedelsmyndighetens, inrättad genom förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*), rekommendationer om exempelvis åtgärder för att minimera överdosering eller underdosering, oavsiktlig administrering till ej avsedda djur, risk för korskontaminering och spridning av dessa produkter i miljön.
- (15) För att harmonisera den inre marknaden för veterinärmedicinska läkemedel i unionen och förbättra den fria rörligheten för dem bör man fastställa regler för förfarandena för godkännande av dessa läkemedel som garanterar samma villkor för alla ansökningar och ett öppet regelverk för alla berörda parter.

- (16) Det bör vara obligatoriskt att använda ett centraliserat godkännandeförfarande där godkännandena är giltiga i hela unionen bl.a. i fråga om läkemedel som innehåller nya aktiva substanser och läkemedel som innehåller eller består av bearbetade vävnader eller celler, däribland nya veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi, med undantag för blodkomponenter, såsom plasma, trombocytkoncentrat eller erythrocyter. För att största möjliga tillgång på veterinärmedicinska läkemedel i unionen ska garanteras bör samtidigt små och medelstora företags tillgång till det centraliserade förfarandet för godkännande underlättas genom alla lämpliga medel och dess användning utvidgas så att ansökningar om godkännande enligt det förfarandet kan lämnas in för alla veterinärmedicinska läkemedel, även generiska varianter av nationellt godkända veterinärmedicinska läkemedel.
- (17) Utbyte eller tillägg av en ny antigen eller ny stam för redan godkända immunologiska veterinärmedicinska läkemedel mot till exempel aviär influensa, blåtunga, mul- och klövsjuka eller hästinfluensa bör inte betraktas som tillägg av en ny aktiv substans.
- (18) Det nationella förfarandet för att godkänna veterinärmedicinska läkemedel bör bibehållas, eftersom behoven, liksom de små och medelstora företagens affärsmodeller, är olika i olika delar av unionen. Det bör säkerställas att godkännanden för försäljning som beviljats i en medlemsstat erkänns i de andra medlemsstaterna.
- (19) För att hjälpa sökande och särskilt små och medelstora företag att uppfylla kraven i denna förordning bör medlemsstaterna tillhandahålla rådgivning. Denna rådgivning bör ges utöver de operativa vägledningsdokument och annan rådgivning och bistånd som läkemedelsmyndigheten tillhandahåller.

- (20) För att de sökande och de behöriga myndigheterna ska slippa onödiga administrativa och ekonomiska bördor bör en fullständig och ingående bedömning av en ansökan om godkännande för ett veterinärmedicinskt läkemedel endast göras en gång. Därför bör det fastställas särskilda förfaranden för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden.
- (21) Dessutom bör förfarandet för ömsesidigt erkännande innehålla regler för att man utan oskäligt dröjsmål ska kunna lösa eventuella skiljaktigheter mellan de behöriga myndigheterna i en samordningsgrupp för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden för veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad *samordningsgruppen*). I denna förordning fastställs också nya arbetsuppgifter för samordningsgruppen, däribland att upprätta en årlig förteckning över veterinärmedicinska referensläkemedel som omfattas av harmonisering av produktresumén, utfärda rekommendationer om farmakovigilans av läkemedel och delta i signalhanteringen.
- (22) Om en medlemsstat, kommissionen eller innehavaren av godkännandet för försäljning anser att det finns skäl att tro att ett veterinärmedicinskt läkemedel skulle kunna utgöra en allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön, bör det göras en vetenskaplig utvärdering av läkemedlet på unionsnivå som sedan ska leda till att det på grundval av en övergripande bedömning av nytta/risikförhållandet fattas ett enda beslut, som är bindande för de berörda medlemsstaterna, i den fråga där det råder oenighet.
- (23) Endast godkända veterinärmedicinska läkemedel vars kvalitet, säkerhet och effekt har påvisats bör få släppas ut på marknaden i unionen.

- (24) Om ett veterinärmedicinskt läkemedel är avsett för livsmedelsproducerande djurslag bör ett godkännande för försäljning endast beviljas om de farmakologiskt aktiva substanser som läkemedlet innehåller får användas enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009¹ och rättsakter som antagits på grundval av den förordningen för de djurslag som det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett för.
- (25) Det kan dock uppstå situationer där det inte finns några lämpliga godkända veterinärmedicinska läkemedel. I sådana fall bör veterinärerna undantagsvis få förskriva andra läkemedel till djur som de ansvarar för i enlighet med stränga regler och endast för att bevara djurs hälsa eller välbefinnande. När det gäller livsmedelsproducerande djur bör veterinärerna se till att det föreskrivs en lämplig karenstid så att skadliga rests substanser från dessa läkemedel inte kommer in i livsmedelskedjan, och särskild omsorg bör därför iakttas när antimikrobiella medel ges.
- (26) Medlemsstaterna bör i undantagsfall få tillåta användning av veterinärmedicinska läkemedel utan godkännande för försäljning, om det behövs för att behandla någon av de förtecknade sjukdomarna i unionen, eller nya djursjukdomar, och om hälsoläget i en medlemsstat så kräver.

¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009 av den 6 maj 2009 om gemenskapsförfaranden för att fastställa gränsvärden för farmakologiskt verksamma ämnen i animaliska livsmedel samt om upphävande av rådets förordning (EEG) nr 2377/90 och ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 152, 16.6.2009, s. 11).

- (27) Med hänsyn till behovet av enkla regler för ändringar av godkännanden för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel bör det endast krävas en vetenskaplig bedömning av sådana ändringar som kan påverka folkhälsan, djurhälsan, eller miljön.
- (28) Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU¹ innehåller bestämmelser om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål, på grundval av principerna om ersättning, begränsning och förfining. Det direktivet är inte tillämpligt på kliniska provningar av veterinärmedicinska läkemedel. Kliniska provningar, som ger viktig information om ett veterinärmedicinskt läkemedels säkerhet och effekt, bör, i fråga om deras utformning och genomförande, därför ta hänsyn till principerna om ersättning, begränsning och förfining i samband med skötsel och användning av levande djur för vetenskapliga ändamål, och bör optimeras för att ge de mest tillfredsställande resultaten med användning av så få djur som möjligt, och förfarandena för dessa kliniska provningar bör utformas på så sätt att man undviker att orsaka djuren smärta, lidande och ångest samt att hänsyn tas till principerna i direktiv 2010/63/EU, inbegripet användning av alternativa testmetoder där så är möjligt, i enlighet med VICH:s (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) riktlinjer.

¹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU av den 22 september 2010 om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål (EUT L 276, 20.10.2010, s. 33).

- (29) Det är allmänt erkänt att ökad tillgång till information ger större medvetenhet, ger människor möjlighet att yttra sig och gör det möjligt för myndigheterna att beakta dessa synpunkter. Allmänheten bör därför ha tillgång till information i produktdatabasen, databasen för farmakovigilans och databasen över tillverkning och partihandel, efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har tagits bort av den behöriga myndigheten. Genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1049/2001¹ ges allmänhetens rätt till tillgång till handlingar största möjliga effekt och allmänna principer och gränser för denna rätt fastställs. Läkemedelsmyndigheten bör därför i möjligaste mån ge tillgång till handlingar och därvidlag göra en noggrann avvägning mellan rätten till information och kraven på uppgiftsskydd. Vissa allmänna och privata intressen, t.ex. personuppgifter och uppgifter som rör affärshemligheter, bör skyddas genom undantagsbestämmelser i enlighet med förordning (EG) nr 1049/2001.
- (30) Företagen har mindre intresse av att utveckla veterinärmedicinska läkemedel för små marknader. För att dessa marknader ska få ökad tillgång till veterinärmedicinska läkemedel i unionen bör det i vissa fall vara möjligt att bevilja godkännande för försäljning trots att ansökan inte är fullständig, på grundval av en nytta-riskbedömning och vid behov på särskilda villkor. Beviljande av sådana godkännande för försäljning bör särskilt vara möjligt i fråga om veterinärmedicinska läkemedel för mindre vanligt förekommande djurslag eller för att behandla eller förebygga sällan förekommande eller geografiskt begränsade sjukdomar.

¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1049/2001 av den 30 maj 2001 om allmänhetens tillgång till Europaparlamentets, rådets och kommissionens handlingar (EGT L 145, 31.5.2001, s. 43).

- (31) Vid alla nya ansökningar om godkännande för försäljning bör det vara obligatoriskt att göra miljöriskbedömningar i två etapper. Under den första etappen bör man beräkna i vilken utsträckning miljön exponeras för läkemedlet, dess aktiva substanser och andra beståndsdelar, och i den andra etappen bör man bedöma effekterna av den aktiva restsubstansen.
- (32) Om det befaras att en läkemedelssubstans skulle kunna utgöra en allvarlig risk för miljön, kan det vara lämpligt att granska denna substans inom ramen för unionens miljölagstiftning. Det kan framför allt vara lämpligt att, i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/60/EG¹, identifiera om substansen är ett ämne som bör föras upp på bevakningslistan för ytvatten, i syfte att samla in övervakningsdata om den. Det kan vara lämpligt att föra upp substansen på listan över prioriterade ämnen och fastställa en miljökvalitetsnorm för den, liksom att identifiera åtgärder för att minska utsläpp av den i miljön. Dessa åtgärder bör omfatta åtgärder för att minska utsläpp från tillverkning med hjälp av bästa tillgängliga teknik, i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/75/EU², särskilt om utsläpp av aktiva läkemedelsingredienser har identifierats som en viktig miljöfråga vid utarbetandet eller översynen av relevanta referensdokument för bästa tillgängliga teknik och deras medföljande slutsatser om bästa tillgängliga teknik.

¹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/60/EG av den 23 oktober 2000 om upprättande av en ram för gemenskapens åtgärder på vattenpolitikens område (EGT L 327, 22.12.2000, s. 1).

² Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/75/EU av den 24 november 2010 om industriutsläpp (samordnade åtgärder för att förebygga och begränsa föroreningar) (EUT L 334, 17.12.2010, s. 17).

- (33) Tester, prekliniska studier och kliniska prövningar utgör en stor investering för företagen, som de måste göra för att kunna lämna in de uppgifter som krävs i ansökan om godkännande för försäljning eller för att fastställa ett MRL-värde för farmakologiskt aktiva substanser i det veterinärmedicinska läkemedlet. Den investeringen bör skyddas för att stimulera forskning och innovation, framför allt om dels veterinärmedicinska läkemedel för mindre vanligt förekommande djurslag och dels antimikrobiella medel, så att det säkerställs att man i unionen har tillgång till de veterinärmedicinska läkemedel som behövs. Därför bör de uppgifter som lämnas till en behörig myndighet eller till läkemedelsmyndigheten skyddas så att de inte kan användas av andra sökande. För att medge konkurrens bör detta skydd dock vara tidsbegränsat. Liknande skydd för investeringar bör tillämpas på studier som stöder en ny läkemedelsform, administreringsväg eller dosering, som minskar den antimikrobiella eller antiparasitära resistensen eller förbättrar nytta/riskförhållandet.
- (34) Vissa uppgifter och handlingar som normalt sett ska lämnas tillsammans med en ansökan om godkännande för försäljning bör inte krävas för ett veterinärmedicinskt läkemedel som är ett generikum till ett veterinärmedicinskt läkemedel som är eller har varit godkänt i unionen.

- (35) Ett läkemedels potentiella inverkan på miljön kan bero på hur stor mängd som använts och den mängd av läkemedelssubstansen som kan nå ut i miljön. Om det finns bevis för att en beståndsdel i ett läkemedel för vilket det har lämnats in en ansökan om godkännande för försäljning som generiskt veterinärmedicinskt läkemedel är miljöfarlig, bör man för att skydda miljön begära uppgifter om den potentiella miljöpåverkan. I sådana fall bör de sökande försöka ta fram sådana uppgifter tillsammans för att minska kostnaderna och minska försöken med ryggradsdjur. Inrättandet av ett gemensamt europeiskt förfarande för bedömning av miljöegenskaperna hos aktiva substanser som används inom veterinärmedicinen genom ett system för granskning baserat på aktiv substans (nedan kallat *monografisystem*) kan vara ett möjligt alternativ. Kommissionen bör därför överlämna en rapport till Europaparlamentet och rådet i vilken man undersöker genomförbarheten av ett sådant monografisystem och andra möjliga alternativ för miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel, om så är lämpligt åtföljd av ett lagstiftningsförslag.
- (36) Skyddet av den tekniska dokumentationen bör gälla nya veterinärmedicinska läkemedel samt uppgifter som utarbetats till stöd för innovation av läkemedel för vilka det finns eller hänvisas till ett befintligt godkännande för försäljning. I så fall kan ändringen eller ansökan om godkännande för försäljning delvis gälla uppgifter som lämnats in vid en tidigare ansökan om godkännande för försäljning eller ändring, och den bör omfatta nya uppgifter som särskilt tagits fram till stöd för innovationen av det befintliga läkemedlet.

- (37) Skillnader i tillverkningen av biologiska läkemedel eller en ändring av de hjälpämnen som används kan leda till skillnader i det generiska läkemedlets egenskaper. Vid ansökan om godkännande för försäljning för ett generiskt biologiskt veterinärmedicinskt läkemedel bör bioekvivalensen därför påvisas, med utgångspunkt i aktuell forskning, för att säkerställa att det har samma kvalitet, säkerhet och effekt.
- (38) För att behöriga myndigheter och läkemedelsindustrin ska slippa onödiga administrativa och ekonomiska bördor bör ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel beviljas utan tidsbegränsning. Det bör endast undantagsvis uppställas villkor för en förlängning av ett godkännande för försäljning, och villkoren bör motiveras.
- (39) Det är allmänt erkänt att enbart en vetenskaplig riskbedömning i vissa fall inte är tillräcklig som underlag för ett beslut om riskhantering, och att andra relevanta faktorer, t.ex. samhälleliga, ekonomiska, etiska, miljömässiga och välfärdsrelaterade aspekter samt möjligheten att göra kontroller också bör beaktas.
- (40) I vissa fall där det finns en betydande risk för folk- eller djurhälsan men där det råder vetenskaplig osäkerhet kan lämpliga åtgärder vidtas i enlighet med artikel 5.7 i WTO-avtalet om tillämpningen av sanitära och fytosanitära åtgärder som har tolkats för unionen i kommissionens meddelande av den 2 februari 2000 om försiktighetsprincipen. Under sådana omständigheter bör medlemsstaterna eller kommissionen försöka få fram de ytterligare uppgifter som krävs för en mer opartisk bedömning av problemet och se över åtgärden i enlighet med detta inom rimlig tid.

- (41) Antimikrobiell resistens mot humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel är ett växande hälsoproblem i unionen och resten av världen. Problemet är komplext och gränsöverskridande och utgör en stor ekonomisk belastning och får därför inte bara allvarliga konsekvenser för människors och djurs hälsa utan har också blivit ett globalt hot mot folkhälsan som påverkar samhället som helhet och kräver omedelbara och samordnade sektorsövergripande åtgärder, i enlighet med *One health*-modellen. Dessa åtgärder omfattar ökad ansvarsfullhet vid användningen av antimikrobiella medel, så att man undviker rutinmässig profylaktisk och metafylaktisk användning av dem, åtgärder för att begränsa användningen på djur av antimikrobiella medel som är kritiskt viktiga för att förebygga eller behandla livshotande infektioner hos människor samt främja och stimulera utvecklingen av nya antimikrobiella medel. Det måste också säkerställas att antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedels märkning innehåller lämpliga varningar och vägledning. Sådan användning som inte sker i enlighet med villkoren för ett godkännande för försäljning av vissa nya eller mycket viktiga antimikrobiella medel för människor bör begränsas i veterinärsektorn. Reglerna för att marknadsföra antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel bör skärpas och kraven för godkännande bör i tillräcklig utsträckning kopplas till riskerna och fördelarna med antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel.

- (42) Risken för utveckling av antimikrobiell resistens mot humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel måste minskas. Därför bör en ansökan avseende ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt läkemedel innehålla information om de potentiella riskerna för att användningen av det läkemedlet kan leda till utveckling av antimikrobiell resistens hos människor och djur eller hos organismer i anslutning till dem. För att ett högt skydd för folk- och djurhälsan ska kunna garanteras bör antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel få användas först efter en noggrann vetenskaplig bedömning av nytta/risikförhållandet. Vid behov bör godkännandet för försäljning innehålla villkor för att begränsa användningen av läkemedlet. Dessa villkor bör inbegripa begränsningar för sådan användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som inte är förenlig med villkoren i godkännandet för försäljning, särskilt produktresumén.
- (43) Kombinerad användning av flera antimikrobiella aktiva substanser kan utgöra en särskild risk för utveckling av antimikrobiell resistens. Sådan kombinerad användning bör därför beaktas vid bedömningen av om ett veterinärmedicinskt läkemedel ska godkännas.

- (44) Utvecklingen av nya antimikrobiella substanser har inte hållit jämna steg med ökningen av resistensen mot befintliga antimikrobiella substanser. Med tanke på de begränsade framgångarna med att utveckla nya antimikrobiella substanser är det av största vikt att de befintliga antimikrobiella substanserna behåller sin effekt så länge som möjligt. Användningen av antimikrobiella substanser i läkemedel som används på djur kan leda till uppkomst och spridning av resistenta mikroorganismer och kan äventyra en effektiv användning av det redan begränsade antalet befintliga antimikrobiella substanser för att behandla infektioner hos människa. Onödig användning av antimikrobiella medel bör därför förbjudas. Antimikrobiella läkemedel bör inte användas som profylax annat än i väl definierade fall för administrering till ett enskilt djur eller ett begränsat antal djur när infektionsrisken är mycket hög eller följderna av en infektion sannolikt kommer att bli allvarliga. Antibiotiska läkemedel bör inte användas för profylax annat än i undantagsfall och endast för administrering till ett enskilt djur. Antimikrobiella läkemedel bör användas för metafylax endast när risken för spridning av en infektion eller av en smittsam sjukdom i en grupp djur är hög och inga lämpliga alternativ är tillgängliga. Sådana begränsningar bör göra det möjligt att minska den profylaktiska och metafylaktiska användningen på djur så att den utgör en mindre andel av den totala användningen av antimikrobiella medel på djur.

- (45) För att stärka medlemsstaternas nationella strategier för ansvarsfull användning av antimikrobiella medel, särskilt de antimikrobiella medel som är viktiga för att behandla infektioner hos människor men som också är nödvändiga för användning inom veterinärmedicin, kan det bli nödvändigt att begränsa eller förbjuda användningen av dem. Medlemsstaterna bör därför, efter vetenskapliga rekommendationer, tillåtas att fastställa begränsande villkor för hur de används, t.ex. genom villkor om att resistensbestämning ska utföras för att säkerställa att det inte finns några andra tillgängliga antimikrobiella medel som är tillräckligt effektiva eller lämpliga för att behandla den diagnostiserade sjukdomen.
- (46) För att så länge som möjligt bibehålla vissa antimikrobiella substansers effekt vid behandling av infektioner hos människor kan det blir nödvändigt att uteslutande reservera dessa antimikrobiella substanser för människor. Därför bör man kunna besluta att vissa antimikrobiella medel, efter en vetenskaplig rekommendation från läkemedelsmyndigheten, inte får tillhandahållas på marknaden i veterinärsektorn. Kommissionen bör också, när den fattar sådana beslut om antimikrobiella medel, ta hänsyn till tillgängliga rekommendationer i frågan från Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) och andra relevanta unionsbyråer och unionsorgan, som i sin tur också tar hänsyn till alla relevanta rekommendationer från internationella organisationer såsom Världshälsoorganisationen (WHO), Världsorganisationen för djurhälsa (OIE) och Codex Alimentarius.

- (47) Ett antimikrobiellt medel som administreras eller används felaktigt utgör en risk för folk- eller djurhälsan. Därför bör antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel alltid vara receptbelagda. Veterinärerna spelar en nyckelroll för att se till att antimikrobiella medel används ansvarsfullt, och följaktligen bör de förskriva antimikrobiella läkemedel på grundval av sina kunskaper om antimikrobiell resistens, sina epidemiologiska och kliniska kunskaper och sin förståelse av riskfaktorer för det enskilda djuret eller den enskilda gruppen av djur. Dessutom bör veterinärerna respektera sina yrkesetiska riktlinjer. Veterinärer bör se till att de inte befinner sig i en intressekonflikt när de förskriver läkemedel, och samtidigt vara medvetna om sin legitima detaljhandelsverksamhet i enlighet med nationell rätt. Veterinärer bör särskilt inte påverkas direkt eller indirekt av ekonomiska incitament när de förskriver dessa läkemedel. Dessutom bör veterinärerna få tillhandahålla endast den mängd veterinärmedicinska läkemedel som krävs för behandling av de djur som står under deras vård.
- (48) En ansvarsfull användning av antimikrobiella medel är oerhört viktig för att man ska komma till rätta med antimikrobiell resistens. Alla berörda parter bör tillsammans främja ansvarsfull användning av antimikrobiella medel. Det är därför viktigt att riktlinjerna om ansvarsfull användning av antimikrobiella medel inom veterinärmedicin beaktas och vidareutvecklas. Att identifiera riskfaktorer och ta fram kriterier för att inleda administrering av antimikrobiella medel, samt att identifiera alternativa åtgärder, skulle kunna bidra till att undvika onödig användning av antimikrobiella läkemedel, inbegripet genom metafylax. Dessutom bör medlemsstaterna tillåtas att vidta ytterligare begränsande åtgärder för att genomföra nationell politik om ansvarsfull användning av antimikrobiella medel, förutsatt att sådana åtgärder inte otillbörligen begränsar den inre marknadens funktion.

- (49) Det är viktigt att beakta utvecklingen av antimikrobiell resistens i ett internationellt perspektiv när man bedömer nytta/risikförhållandet för vissa antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel i unionen. Organismer som är resistenta mot antimikrobiella substanser kan spridas till människor och djur i unionen och i tredjeländer genom konsumtion av produkter av animaliskt ursprung från unionen eller från tredjeländer, genom direktkontakt med djur eller människor eller på annat sätt. Därför bör åtgärder som begränsar användningen av antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel i unionen grundas på vetenskapliga utlåtanden och bör behandlas inom ramen för samarbetet med tredjeländer och internationella organisationer. Av dessa skäl bör det också, på ett icke-diskriminerande och proportionerligt sätt, säkerställas att aktörerna i tredjeländer respekterar vissa grundläggande villkor rörande antimikrobiell resistens hos djur och produkter av animaliskt ursprung som exporteras till unionen. Varje sådan åtgärd bör respektera unionens skyldigheter enligt relevanta internationella avtal och bör bidra till den internationella kampen mot antimikrobiell resistens, framför allt i linje med WHO:s globala handlingsplan och OIE:s strategi om antimikrobiell resistens och ansvarsfull användning av antimikrobiella medel.

- (50) Det saknas fortfarande tillräckligt detaljerade och jämförbara uppgifter på unionsnivå för att man ska kunna fastställa trender och identifiera möjliga riskfaktorer som kan föranleda åtgärder för att begränsa risken med antimikrobiell resistens och övervaka effekten av redan vidtagna åtgärder. Det är därför viktigt att fortsätta insamlingen av sådana uppgifter och vidareutveckla den stegvis. Dessa uppgifter bör, när de finns tillgängliga, analyseras tillsammans med uppgifter om användningen av antimikrobiella medel för människor och uppgifter om organismer som är resistenta mot antimikrobiella substanser och som påvisats hos djur och människor samt i livsmedel. För att säkerställa att de insamlade uppgifterna kan användas på ett effektivt sätt bör man fastställa lämpliga tekniska regler om insamling och utbyte av uppgifter. Medlemsstaterna bör ansvara för insamling av uppgifter om försäljningen och användningen av antimikrobiella medel som används på djur, med läkemedelsmyndigheten som samordnare. Det bör finnas möjlighet att ytterligare justera kraven på insamling av uppgifter när förfarandena i medlemsstaterna för insamling av uppgifter om försäljning och användning av antimikrobiella medel är tillräckligt tillförlitliga.
- (51) Större delen av de veterinärmedicinska läkemedlen på marknaden har godkänts i enlighet med nationella förfaranden. Produktresuméerna är inte harmoniserade för de veterinärmedicinska läkemedel som har godkänts nationellt i flera medlemsstater, vilket skapar nya och onödiga hinder för veterinärmedicinska läkemedels rörlighet i unionen. Dessa produktresuméer måste harmoniseras, åtminstone när det gäller dosering, användning och varningar för de veterinärmedicinska läkemedlen.

- (52) För att minska den administrativa bördan och öka tillgången på veterinärmedicinska läkemedel i medlemsstaterna bör man fastställa förenklade regler för förpackningar och märkning. Texten bör bli kortare och om möjligt skulle piktogram och förkortningar kunna utvecklas och användas som ett alternativ till sådan text. Piktogram och förkortningar bör vara standardiserade i unionen. Man bör se till att dessa regler inte äventyrar folk- eller djurhälsan eller miljösäkerheten.
- (53) Medlemsstaterna bör dessutom kunna välja vilket språk som ska användas i produktresumén och på märkningen och bipacksedeln för de veterinärmedicinska läkemedel som är godkända på deras territorium.
- (54) För att tillgången på veterinärmedicinska läkemedel i unionen ska ökas bör en och samma innehavare av godkännande för försäljning kunna beviljas mer än ett godkännande för försäljning för ett specifikt veterinärmedicinskt läkemedel i samma medlemsstat. I sådana fall bör det veterinärmedicinska läkemedlets samtliga produktrelaterade egenskaper och samtliga uppgifter till stöd för ansökningarna avseende veterinärmedicinska läkemedel vara identiska. Att göra flera ansökningar för ett specifikt veterinärmedicinskt läkemedel bör dock inte ses som ett sätt att kringgå principen om ömsesidigt erkännande, och därför bör denna typ av ansökningar i olika medlemsstater göras inom ramen för förfarandet för ömsesidigt erkännande.
- (55) Till skydd för folk- och djurhälsan och för miljön behövs det regler om farmakovigilans av läkemedlen. Insamling av information om misstänkta biverkningar bör bidra till korrekt användning av veterinärmedicinska läkemedel.

- (56) Miljöincidenter som iakttagits efter administrering av ett veterinärmedicinskt läkemedel till ett djur bör också rapporteras som misstänkta biverkningar. Sådana incidenter kan exempelvis bestå av en betydande ökning av markförorening genom ett ämne, till nivåer som anses vara skadliga för miljön eller höga halter av veterinärmedicinska läkemedel i dricksvatten som producerats från ytvatten.
- (57) De behöriga myndigheterna, läkemedelsmyndigheten och innehavarna av godkännanden för försäljning bör underlätta för och uppmuntra framför allt veterinärer och annan hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar när sådana händelser inträffar under utförandet av deras uppgifter samt underlätta för veterinärer att få lämplig återkoppling om den rapportering som gjorts.
- (58) Erfarenheten har visat att det måste vidtas åtgärder för att få systemet för farmakovigilans att fungera bättre. Det systemet bör innehålla och bevaka uppgifter på unionsnivå. Det ligger i unionens intresse att säkerställa att systemen för farmakovigilans av alla godkända veterinärmedicinska läkemedel överensstämmer med varandra. Det är också nödvändigt att beakta de förändringar som är resultatet av internationell harmonisering av definitioner, terminologi och teknisk utveckling inom farmakovigilansen.
- (59) Innehavare av godkännanden för försäljning bör vara ansvariga för fortlöpande farmakovigilans i syfte att säkerställa att det fortlöpande utförs bedömningar av nytta/risikförhållandet för de veterinärmedicinska läkemedel som de släpper ut på marknaden. De bör samla in rapporter om veterinärmedicinska läkemedels misstänkta biverkningar, även sådana som rör användning som inte omfattas av villkoren i godkännandet för försäljning.

- (60) Myndigheterna måste i högre grad dela på resurserna för att systemet för farmakovigilans ska bli effektivare. De insamlade uppgifterna bör finnas tillgängliga på ett enda ställe så att andra kan ta del av informationen. De behöriga myndigheterna bör använda dessa uppgifter för att säkerställa att det fortlöpande utförs bedömningar av nytta/riskförhållandet för de veterinärmedicinska läkemedlen på marknaden.
- (61) I vissa fall, eller ur ett folkhälso-, djurhälso- och miljöperspektiv, är det nödvändigt att komplettera de uppgifter om säkerhet och effekt som var tillgängliga vid tiden för godkännandet med information som tillkommit efter att det veterinärmedicinska läkemedlet släppts ut på marknaden. Det bör därför vara möjligt att ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning att utföra studier efter att läkemedlet godkänts.
- (62) Det bör skapas en databas för farmakovigilans på unionsnivå för att registrera och samla information om misstänkta biverkningar rörande alla godkända veterinärmedicinska läkemedel i unionen. Databasen bör göra det lättare att upptäcka misstänkta biverkningar och möjliggöra och underlätta kontroll av farmakovigilansen och arbetsdelningen mellan de behöriga myndigheterna. Den databasen bör inbegripa mekanismer för utbyte av uppgifter med de befintliga nationella databaserna för farmakovigilans.

- (63) De förfaranden som behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten kommer att anta i syfte att bedöma uppgifterna om misstänkta biverkningar som de tar emot, bör vara i överensstämmelse med åtgärder om god praxis för farmakovigilans som bör antas av kommissionen och, där så är lämpligt, bygga på en gemensam standard som härrör från kommissionens nuvarande riktlinjer om farmakovigilans av veterinärmedicinska läkemedel. Den bedömning som på detta sätt görs av den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten kan vara ett av de sätt genom vilka det fastställs om det har skett någon förändring av nytta/riskförhållandet för de aktuella veterinärmedicinska läkemedlen. Det ska dock betonas att signalhanteringen är *gylle standard* för detta ändamål och bör ägnas ordentlig uppmärksamhet. Den signalhanteringen består av arbetsuppgifter för detektering, validering, bekräftelse, analys, prioritering och bedömning av signaler samt rekommendationer om åtgärder.
- (64) Man måste kontrollera hela distributionskedjan för veterinärmedicinska läkemedel, från tillverkning eller import till unionen via leverans till slutanvändaren. Veterinärmedicinska läkemedel från tredjeländer bör uppfylla samma krav som veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats i unionen, eller krav som konstaterats vara minst likvärdiga med de kraven.

- (65) Parallellhandeln med veterinärmedicinska läkemedel avser som säljs från en medlemsstat till en annan och skiljer sig från import, på så sätt att import avser produkter som kommer från tredjeländer till unionen. Parallellhandeln med veterinärmedicinska läkemedel som godkänts enligt nationella, decentraliserade förfaranden för ömsesidigt erkännande eller efterföljande erkännande bör regleras för att säkerställa att principerna om fri rörlighet för varor begränsas endast i syfte att skydda folk- och djurhälsan på ett harmoniserat sätt och med respekt för rättspraxis från Europeiska unionens domstol (nedan kallad *domstolen*). Administrativa förfaranden som införs bör inte medföra en orimlig börda. Framför allt bör varje godkännande av licens för sådan parallellhandel grunda sig på ett förenklat förfarande.
- (66) För att underlätta rörligheten för veterinärmedicinska läkemedel och för att undvika att kontroller som genomförts i en medlemsstat upprepas i andra medlemsstater bör det införas minimikrav för veterinärmedicinska läkemedel som tillverkas i eller importeras från tredjeländer.
- (67) Kvaliteten hos de veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats inom unionen bör garanteras genom krav på att principerna om god tillverkningsledning för läkemedel följs oberoende av deras slutdestination.
- (68) Den goda tillverkningsledning bör, med avseende på tillämpningen av denna förordning, ta hänsyn till unionens och internationella djurskyddsstandarder när aktiva substanser framställs från djur. Åtgärder för att förhindra eller minimera utsläpp av aktiva substanser i miljön bör också beaktas. Sådana åtgärder bör införas först efter en bedömning av deras effekt.

- (69) För att säkerställa en enhetlig tillämpning av principerna om god tillverkningssed och god distributionssed bör sammanställningen av unionsförfaranden för inspektioner och informationsutbyte tjäna som underlag för de behöriga myndigheterna när de utför kontroller av tillverkare och partihandlare.
- (70) Även om inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 2.3 bör tillverkas i enlighet med principerna om god tillverkningssed bör detaljerade riktlinjer för god tillverkningssed tas fram särskilt för dessa produkter eftersom de framställs på ett sätt som skiljer sig från industriellt framställda produkter. Detta skulle bevara deras kvalitet utan att det hindrar framställningen av dem eller deras tillgänglighet.
- (71) Företaget bör inneha ett tillstånd för att det ska få bedriva partihandel med veterinärmedicinska läkemedel och bör följa principerna om god distributionssed, för att garantera att dessa läkemedel lagras, transporteras och hanteras på lämpligt sätt. Medlemsstaterna bör ansvara för att säkerställa att dessa villkor uppfylls. Godkännandena bör vara giltiga i hela unionen och bör också krävas vid parallellhandel med veterinärmedicinska läkemedel.
- (72) För att garantera insyn bör det skapas en databas på unionsnivå där en förteckning offentliggörs över partihandlare som har konstaterats uppfylla kraven i unionslagstiftningen, efter inspektion av de behöriga myndigheterna i en medlemsstat.

- (73) Villkoren för att lämna ut veterinärmedicinska läkemedel till allmänheten bör harmoniseras i unionen. Veterinärmedicinska läkemedel bör endast få tillhandahållas av personer som har fått tillstånd till detta av den medlemsstat där de är etablerade. För att förbättra tillgången på veterinärmedicinska läkemedel i unionen bör detaljhandlare som har fått tillstånd att tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de är etablerade också få sälja receptfria veterinärmedicinska läkemedel på distans till köpare i andra medlemsstater. Med tanke på att det för närvarande i vissa medlemsstater är praxis att sälja även receptbelagda veterinärmedicinska läkemedel på distans bör medlemsstaterna tillåtas att, på vissa villkor, fortsätta denna praxis inom sina territorier. I sådana fall bör dess medlemsstater vidta lämpliga åtgärder för att undvika oavsiktliga följder av sådana leveranser och fastställa bestämmelser om lämpliga sanktioner.
- (74) Veterinärer bör alltid utfärda ett veterinärrecept när de endast tillhandahåller ett receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel och inte administrerar det själva. När veterinärer själva administrerar sådana läkemedel själva bör det överlåtas till nationella bestämmelser att fastslå om ett veterinärrecept behöver utfärdas. Dock bör veterinärer alltid föra register över de läkemedel som de har administrerat.

- (75) Illegal distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel till allmänheten kan utgöra ett hot mot folk- och djurhälsan, eftersom falska eller undermåliga läkemedel kan komma ut till allmänheten på det sättet. Detta hot måste bemötas. Det bör tas hänsyn till att specifika villkor för tillhandahållande av läkemedel till allmänheten inte har harmoniserats på unionsnivå och att medlemsstaterna därför får införa villkor för utlämnande av läkemedel till allmänheten med de begränsningar som fastställs i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget).
- (76) När domstolen prövade om villkoren för tillhandahållande av läkemedel var förenliga med unionsrätten konstaterade den, i fråga om humanläkemedel, att läkemedel på grund av de terapeutiska effekter som utmärker dem har en särskild karaktär som påtagligt skiljer dem från andra varor. Domstolen har också fastslagit att människors hälsa och liv ges högsta prioritet bland de värden och intressen som åtnjuter skydd enligt EUF-fördraget och att det ankommer på medlemsstaterna att fastställa på vilken nivå de vill säkerställa skyddet för folkhälsan och på vilket sätt denna nivå ska uppnås. Eftersom nivån kan variera från en medlemsstat till en annan, måste medlemsstaterna medges ett visst utrymme för skönsmässig bedömning beträffande villkoren för att tillhandahålla läkemedel till allmänheten inom sina territorier. Medlemsstaterna bör därför ha möjlighet att föreskriva villkor som är motiverade med hänsyn till skyddet för folk- eller djurhälsan för sådan handel med läkemedel som sker genom distansförsäljning via informationssamhällets tjänster. Dessa villkor bör inte på ett otillbörligt sätt begränsa den inre marknaden. Av omsorg om folk- och djurhälsan eller miljöskyddet bör medlemsstaterna få ställa upp strängare villkor för tillhandahållandet av veterinärmedicinska produkter för detaljhandel, förutsatt att dessa villkor är rimliga med hänsyn till risken och inte oskäligt begränsar den inre marknads funktion.

- (77) Som garanti för att de veterinärmedicinska läkemedel som säljs på distans håller hög standard och är säkra bör allmänheten få hjälp att identifiera de webbplatser som lagligen säljer sådana läkemedel. Det bör införas en gemensam logotyp som är igenkännbar i hela unionen och samtidigt gör det möjligt att identifiera den medlemsstat där den person som erbjuder distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel är etablerad. Denna gemensamma logotyp bör utformas av kommissionen. Webbplatser som erbjuder distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel till allmänheten bör vara länkade till den berörda behöriga myndighetens webbplats. På medlemsstaternas behöriga myndigheters webbplatser liksom på läkemedelsmyndighetens webbplats bör den gemensamma logotypens användning förklaras. Alla dessa webbplatser bör vara länkade till varandra för att ge heltäckande information till allmänheten.
- (78) Medlemsstaterna bör se till att det fortsättningsvis finns system för bortskaffande av avfall av veterinärmedicinska läkemedel för att kontrollera eventuella risker som sådana läkemedel kan medföra för människors eller djurs hälsa eller miljön.

- (79) Marknadsföring kan, även om den gäller receptfria läkemedel, påverka folk- och djurhälsan och leda till snedvridning av konkurrensen. Därför bör marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel uppfylla vissa kriterier. Den som är behörig att förskriva eller lämna ut veterinärmedicinska läkemedel kan bedöma den information som marknadsföringen innehåller tack vare sin kunskap om, utbildning i och erfarenhet av djurhälsa. Marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel som riktar sig till personer som inte i tillräckligt hög grad kan bedöma riskerna med att använda läkemedlen kan leda till felaktig användning eller överkonsumtion som kan skada folk- eller djurhälsan eller miljön. För att skydda djurhälsostatusen inom sina territorier bör dock medlemsstaterna under begränsade villkor kunna tillåta marknadsföring av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel även för professionella djurhållare.
- (80) När det gäller marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel har medlemsstaternas erfarenheter visat att det är nödvändigt att betona skillnaden mellan å ena sidan foder och biocidprodukter och å den andra veterinärmedicinska läkemedel, eftersom denna skillnad ofta återges på ett vilseledande sätt inom marknadsföringen.
- (81) Reglerna om marknadsföring i denna förordning ska ses som särskilda regler som kompletterar de allmänna reglerna i Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/114/EG¹.

¹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/114/EG av den 12 december 2006 om vilseledande och jämförande reklam (EUT L 376, 27.12.2006, s. 21).

- (82) Om veterinärmedicinska läkemedel är godkända i en medlemsstat och har förskrivits i den medlemsstaten av en veterinär för ett enskilt djur eller en grupp djur, bör det i princip vara möjligt att godkänna veterinärreceptet och expediera läkemedlet i en annan medlemsstat. Avskaffandet av rättsliga och administrativa hinder för ett sådant erkännande bör inte påverka någon yrkesmässig eller etisk skyldighet för veterinärer att vägra att expediera det läkemedel som anges i receptet.
- (83) Det bör bli lättare att tillämpa principen om ömsesidigt erkännande av veterinärrecept om det antas en mall för veterinärrecept, med angivande av den information som krävs för en säker och effektiv användning av läkemedlet. Medlemsstaterna bör inte hindras från att ha fler uppgifter i sina veterinärrecept, men det får inte leda till att veterinärrecept från andra länder inte erkänns.
- (84) Information om veterinärmedicinska läkemedel behövs för att hälso- och sjukvårdspersonal, myndigheter och företag ska kunna fatta välgrundade beslut. En central aspekt är skapandet av en unionsdatabas för att sammanställa information om de godkännanden för försäljning som beviljats i unionen. Den databasen bör öka öppenheten överlag, rationalisera och underlätta informationsflödet mellan myndigheterna och förhindra dubbelrapportering.

- (85) För att säkerställa att målen med denna förordning verkligen uppnås i hela unionen är det mycket viktigt att kontrollera att de rättsliga kraven är uppfyllda. Därför bör medlemsstaternas behöriga myndigheter ha befogenhet att göra inspektioner i alla stadier av produktionen, distributionen och användningen av veterinärmedicinska läkemedel. För att inspektionerna ska vara effektiva bör de behöriga myndigheterna få göra oanmälda inspektioner.
- (86) De behöriga myndigheterna bör bestämma hur ofta kontrollerna ska ske, med beaktande av risken och den förväntade efterlevnaden i olika situationer. På så sätt bör de behöriga myndigheterna kunna fördela resurserna där risken är högst. I några fall bör dock kontroller göras utan hänsyn till riskerna eller den väntade bristande efterlevnaden, t.ex. innan ett tillverkningstillstånd beviljas.

- (87) Brister i medlemsstaternas kontrollsystem kan i vissa fall i väsentlig utsträckning förhindra att målen med denna förordning uppnås och kan också medföra risker för folk- och djurhälsan och miljön. För att säkerställa en harmonisering av kontroller i unionen bör kommissionen få utföra revisioner i medlemsstaterna för att kontrollera hur de nationella kontrollsystemen fungerar. Dessa revisioner bör utföras på så sätt att onödiga administrativa bördor undviks och bör, i så hög grad som möjligt, samordnas med medlemsstaterna och med andra revisioner som kommissionen ska utföra enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/625¹.
- (88) För att garantera öppenhet och insyn, objektivitet och konsekvens när det gäller medlemsstaternas verkställighetsåtgärder är det nödvändigt att medlemsstaterna inrättar ett lämpligt system för att fastställa effektiva, proportionella och avskräckande sanktioner för överträdelse av denna förordning, eftersom överträdelser kan skada djur- och folkhälsan och miljön.

¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/625 av den 15 mars 2017 om offentlig kontroll och annan offentlig verksamhet för att säkerställa tillämpningen av livsmedels- och foderlagstiftningen och av bestämmelser om djurs hälsa och djurskydd, växtskydd och växtskyddsmedel samt om ändring av Europaparlamentets och rådets förordningar (EG) nr 999/2001, (EG) nr 396/2005, (EG) nr 1069/2009, (EG) nr 1107/2009, (EU) nr 1151/2012, (EU) nr 652/2014, (EU) 2016/429 och (EU) 2016/2031, rådets förordningar (EG) nr 1/2005 och (EG) nr 1099/2009 och rådets direktiv 98/58/EG, 1999/74/EG, 2007/43/EG, 2008/119/EG och 2008/120/EG och om upphävande av Europaparlamentets och rådets förordningar (EG) nr 854/2004 och (EG) nr 882/2004, rådets direktiv 89/608/EEG, 89/662/EEG, 90/425/EEG, 91/496/EEG, 96/23/EG, 96/93/EG och 97/78/EG samt rådets beslut 92/438/EEG (förordningen om offentlig kontroll) (EUT L 95, 7.4.2017, s. 1).

- (89) Företag och myndigheter måste ofta göra gränsdragningar mellan veterinärmedicinska läkemedel, fodertillsatser, biocidprodukter och andra produkter. För att undvika inkonsekvent behandling av dessa produkter, klargöra rättsläget och underlätta medlemsstaternas beslutsprocess bör en samordningsgrupp med medlemmar från medlemsstaterna inrättas, och den bör bl.a. ha i uppdrag att för varje enskilt fall lämna en rekommendation om huruvida en produkt omfattas av definitionen av ett veterinärmedicinskt läkemedel. För att rättsläget ska vara klart får kommissionen avgöra om en viss produkt är ett veterinärmedicinskt läkemedel.
- (90) Med hänsyn till de speciella egenskaperna hos homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel, särskilt deras beståndsdelar, bör man fastställa ett särskilt, förenklat registreringsförfarande och föreskriva särskilda bestämmelser för bipacksedlar för vissa homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som släpps ut på marknaden utan indikation. Kvalitetsaspekten av ett homeopatiskt läkemedel är oberoende av dess användning, så särskilda bestämmelser bör inte tillämpas på dessa produkter i fråga om de nödvändiga kvalitetskrav och regler. Även om användningen av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som godkänts enligt denna förordning regleras på samma sätt som andra godkända veterinärmedicinska läkemedel, regleras inte användningen av registrerade homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel genom denna förordning. Användningen av sådana registrerade homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel omfattas därför av nationell rätt, vilket även är fallet när det gäller homeopatika som är registrerade i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG¹.

¹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67).

- (91) För att folkhälsan och djurhälsan samt miljön ska skyddas bör den verksamhet, de tjänster och de uppgifter som tilldelas läkemedelsmyndigheten i denna förordning få tillräcklig finansiering. Verksamheten, tjänsterna och uppgifterna bör finansieras genom avgifter som tas ut av företagen. Dessa avgifter får dock inte påverka medlemsstaternas rätt att ta ut avgifter för verksamhet och uppgifter som genomförs på nationell nivå.
- (92) Det är allmänt vedertaget att de befintliga kraven när det gäller den tekniska dokumentation om kvalitet, säkerhet och effekt för veterinärmedicinska läkemedel som presenteras vid ansökan om godkännande för försäljning i bilaga I till direktiv 2001/82/EG, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2009/9/EG¹, fungerar tillräckligt väl i praktiken. Det finns därför inget akut behov av att väsentligen ändra dessa krav. Det finns dock ett behov av att anpassa dessa krav i syfte att bemöta de identifierade avvikelserna från internationella vetenskapliga framsteg eller den senaste utvecklingen, däribland vägledning från standarder från VICH, Världshälsoorganisationen, Organisationen för ekonomiskt samarbete och utveckling (OECD), med hänsyn tagen till behovet av att utveckla särskilda krav för veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi och samtidigt undvika en genomgripande ändring av de nuvarande bestämmelserna, framför allt en ändring av deras struktur.

¹ Kommissionens direktiv 2009/9/EG av den 10 februari 2009 om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel (EUT L 44, 14.2.2009, s. 10).

- (93) I syfte att, bland annat, anpassa denna förordning till den vetenskapliga utvecklingen inom sektorn, att kommissionen ska kunna utöva tillsyn på ett effektivt sätt, att det ska införas harmoniserade standarder i unionen bör kommissionen ges befogenhet att anta akter i enlighet med artikel 290 EUF för att fastställa kriterier för bestämning av vilka antimikrobiella medel som uteslutande ska användas för behandling av vissa infektioner hos människor, för att fastställa kraven när det gäller insamling av uppgifter om antimikrobiella läkemedel, regler för metoder för insamling och säkerställande av uppgifternas kvalitet, för att fastställa regler för att säkerställa ändamålsenlig och säker användning av veterinärmedicinska läkemedel som godkänts och förskrivits för att administreras oralt på annat sätt än via foder som innehåller läkemedel, för att föreskriva närmare bestämmelser avseende innehållet i och formatet för informationen om hästdjur i identitetshandlingen, för att ändra reglerna om karenstid med hänsyn till nya vetenskapliga rön, för att ange de nödvändiga närmare reglerna om tillämpningen, av aktörer i tredjeländer, om bestämmelserna om förbud mot användning av antimikrobiella medel på djur för att främja deras tillväxt eller öka avkastningen och förbud mot användning av utpekade antimikrobiella medel, för att fastställa förfarande för ålägga av böter eller viten samt villkor och former för indrivning, och för att ändra bilaga II i) för att anpassa kraven avseende den tekniska dokumentationen om veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effektivitet till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen och ii) för att uppnå en tillräcklig detaljnivå som garanterar rättslig säkerhet och harmonisering, samt eventuella nödvändiga uppdateringar.

Det är särskilt viktigt att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå, och att dessa samråd genomförs i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning¹. För att säkerställa lika stor delaktighet i förberedelsen av delegerade akter erhåller Europaparlamentet och rådet alla handlingar samtidigt som medlemsstaternas experter, och deras experter ges systematiskt tillträde till möten i kommissionens expertgrupper som arbetar med förberedelse av delegerade akter.

- (94) För att säkerställa enhetliga villkor för genomförandet av denna förordning, bör kommissionen tilldelas genomförandebefogenheter. Dessa befogenheter bör utövas i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011².
- (95) När veterinärer tjänstgör i en annan medlemsstat bör de följa nationella regler i värdmedlemsstaten i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2005/36/EG³ och Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/123/EG⁴.

¹ EUT L 123, 12.5.2016, s. 1.

² Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011 av den 16 februari 2011 om fastställande av allmänna regler och principer för medlemsstaternas kontroll av kommissionens utövande av sina genomförandebefogenheter (EUT L 55, 28.2.2011, s. 13).

³ Europaparlamentets och rådets direktiv 2005/36/EG av den 7 september 2005 om erkännande av yrkeskvalifikationer (EUT L 255, 30.9.2005, s. 22).

⁴ Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/123/EG av den 12 december 2006 om tjänster på den inre marknaden (EUT L 376, 27.12.2006, s. 36).

- (96) Med beaktande av de större ändringar som bör göras av de befintliga reglerna och med avseende på en bättre fungerande inre marknad är en förordning det lämpliga rättsliga instrumentet för att ersätta direktiv 2001/82/EG och för att föreskriva tydliga, detaljerade och direkt tillämpliga regler. En förordning säkerställer också att rättsliga krav införs samtidigt och på ett harmoniserat sätt i hela unionen.
- (97) Eftersom målen för denna förordning, nämligen att fastställa regler för veterinärmedicinska läkemedel som skyddar människors och djurs hälsa och miljön samt säkerställer en fungerande inre marknad, inte i tillräcklig utsträckning kan uppnås av medlemsstaterna utan snarare på grund av sin omfattning kan uppnås bättre på unionsnivå, kan unionen vidta åtgärder i enlighet med subsidiaritetsprincipen i artikel 5 i fördraget om Europeiska unionen. I enlighet med proportionalitetsprincipen i samma artikel går denna förordning inte utöver vad som är nödvändigt för att uppnå dessa mål.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Kapitel I

Syfte, tillämpningsområde och definitioner

Artikel 1

Syfte

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

Artikel 2

Tillämpningsområde

1. Denna förordning ska tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som har tillverkats på industriell väg eller med hjälp av en industriell process och som är avsedda att släppas ut på marknaden.
2. Artiklarna 94 och 95 ska, förutom på de läkemedel som avses i punkt 1 i denna artikel, även tillämpas på aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel.

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

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

7. Denna förordning ska inte tillämpas på

- a) veterinärmedicinska läkemedel som innehåller autologa eller allogena celler eller vävnader som inte har genomgått en industriell process,
- b) veterinärmedicinska läkemedel baserade på radioaktiva isotoper,
- c) fodertillsatser enligt definitionen i artikel 2.2 a i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1831/2003¹,
- d) veterinärmedicinska läkemedel avsedda för forskning och utveckling, och
- e) fodertillsatser och mellanprodukter enligt definitionen i artikel 3.2 a och b i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2018/...²⁺.

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

² Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2018/... av den ... om tillverkning, utsläppande på marknaden och användning av foder som innehåller läkemedel, om ändring av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 183/2005 och om upphävande av rådets direktiv 90/167/EEG (EUT L ...).

⁺ EUT: Vänligen inför nummer i texten, och i fotnoten nummer, datum och EUT-hänvisning för förordningen i dokumentet PE-CONS 43/18 (2014/0255 (COD)).

8. Denna förordning ska, utom när det gäller förfarandet för centraliserat godkännande för försäljning, inte påverka nationella bestämmelser om avgifter.
9. Ingenting i denna förordning ska hindra en medlemsstat från att på sitt territorium behålla eller införa någon som helst kontrollåtgärd som den finner lämplig när det gäller narkotika och psykotropa ämnen.

Artikel 3

Lagkonflikt

1. Om ett veterinärmedicinskt läkemedel som avses i artikel 2.1 i denna förordning även omfattas av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 528/2012¹ eller förordning (EG) nr 1831/2003 och det föreligger en konflikt mellan den här förordningen och förordning (EU) nr 528/2012 eller förordning (EG) nr 1831/2003 ska den här förordningen ha företräde.
2. Vid tillämpningen av punkt 1 i denna artikel får kommissionen genom genomförandeakter anta beslut om huruvida en viss produkt eller produktgrupp ska anses vara ett veterinärmedicinskt läkemedel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

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

Artikel 4
Definitioner

I denna förordning avses med

1. *veterinärmedicinskt läkemedel*: varje substans eller kombination av substanser som uppfyller minst ett av följande villkor:
 - a) Den tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att behandla eller förebygga sjukdom hos djur.
 - b) Den är avsedd att användas på eller administreras till djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.
 - c) Den är avsedd att användas på djur i diagnossyfte.
 - d) Den är avsedd för avlivning av djur.
2. *substans*: ett ämne av något av följande ursprung:
 - a) Humant.
 - b) Animaliskt.
 - c) Vegetabiliskt.
 - d) Kemiskt.

3. *aktiv substans*: substans eller blandning av substanser som är avsedd att användas i tillverkningen av ett veterinärmedicinskt läkemedel och som när det används vid framställningen av ett läkemedel blir en aktiv substans i läkemedlet.
4. *hjälpämne*: beståndsdel som ingår i ett veterinärmedicinskt läkemedel utöver en eller aktiv substans eller förpackningsmaterial.
5. *immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel som administreras till djur för att framkalla aktiv eller passiv immunitet eller för att diagnosticera djurens immunstatus.
6. *biologiskt veterinärmedicinskt läkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel där en ingående aktiv substans är en biologisk substans.
7. *biologisk substans*: substans som framställs eller extraheras från en biologisk källa, och för vilken en kombination av fysikalisk-kemisk-biologisk testning och kunskap om produktionsprocessen och kontrollen av denna krävs för dess karakterisering och kvalitetsbestämning.
8. *veterinärmedicinskt referensläkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i enlighet med artiklarna 44, 47, 49, 52, 53 eller 54 som avses i artikel 5.1, på grundval av en ansökan inlämnad i enlighet med artikel 8.

9. *generiskt veterinärmedicinskt läkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som ett veterinärmedicinskt referensläkemedel och vars bioekvivalens med detta referensläkemedel har påvisats.
10. *homeopatiskt veterinärmedicinskt läkemedel*: veterinärmedicinskt läkemedel som framställts av stamberedningar enligt en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som används officiellt i medlemsstaterna.
11. *antimikrobiell resistens*: mikroorganismers förmåga att överleva eller växa vid en sådan koncentration av en antimikrobiell substans som vanligen är tillräcklig för att hämma tillväxten av eller döda mikroorganismer av samma art.
12. *antimikrobiellt medel*: substans som har direkt effekt på mikroorganismer och används för behandling eller förebyggande av infektioner eller infektionssjukdomar, inbegripet antibiotika, antivirala medel, antimykotika och medel mot protozoer.
13. *antiparasitära medel*: substans som dödar eller avbryter utvecklingen av parasiter och som används i syfte att behandla eller förebygga en infektion, ett angrepp eller en sjukdom som orsakas eller överförs av parasiter, inbegripet repellerande medel.
14. *antibiotika*: substans med direkt effekt på bakterier, vilken används för behandling eller förebyggande av infektioner eller infektionssjukdomar.

15. *metafylax*: administrering av ett läkemedel till en grupp djur efter det att en klinisk sjukdom har diagnostiserats i en del av gruppen, i syfte att behandla de kliniskt sjuka djuren och begränsa spridningen av sjukdomen till djur i nära kontakt och i riskzonen och som redan kan vara subkliniskt infekterade.
16. *profylax*: administrering av ett läkemedel till ett djur eller en grupp djur innan kliniska tecken på sjukdom uppträder, i syfte att förebygga uppkomsten av en sjukdom eller en infektion.
17. *klinisk prövning*: studie som syftar till att under fältförhållanden undersöka ett veterinärmedicinskt läkemedels säkerhet eller effekt vid normal djurhållning eller som del av normal veterinärmedicinsk praxis, för att erhålla ett godkännande för försäljning eller en ändring av ett godkännande för försäljning.
18. *preklinisk studie*: studie som inte omfattas av definitionen av klinisk prövning och som syftar till att undersöka ett veterinärmedicinskt läkemedels säkerhet eller effekt för att erhålla ett godkännande för försäljning eller en ändring av ett godkännande för försäljning.
19. *nytta/riskförhållande*: utvärdering av ett veterinärmedicinskt läkemedels positiva effekter i förhållande till följande risker med det läkemedlet:
- a) Varje risk i samband med det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt med avseende på människors eller djurs hälsa.
 - b) Varje risk för oönskade miljöeffekter.
 - c) Varje risk för utveckling av resistens.

20. *gångse benämning*: den internationella generiska benämning för en substans som rekommenderats av Världshälsoorganisationen (WHO), eller, om en sådan inte finns, den allmänt använda benämningen.
21. *det veterinärmedicinska läkemedlets benämning*: antingen ett påhittat namn som inte riskerar att förväxlas med den gångse benämningen, eller en gångse eller vetenskaplig benämning som åtföljs av ett varumärke eller namnet på innehavaren av godkännandet för försäljning.
22. *styrka*: halten aktiva substanser i ett veterinärmedicinskt läkemedel uttryckt i mängd per dosenhet, volymenhet eller viktenhet beroende på läkemedelsform.
23. *behörig myndighet*: myndighet som en medlemsstat har utsett i enlighet med artikel 137.
24. *märkning*: uppgifter på läkemedelsbehållaren eller den yttre förpackningen.
25. *läkemedelsbehållare*: behållare eller förpackning av annat slag som befinner sig i direkt kontakt med det veterinärmedicinska läkemedlet.
26. *yttre förpackning*: förpackning som läkemedelsbehållaren placeras i.
27. *bipacksedel*: dokumentation om ett veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller information om hur läkemedlet ska användas för att vara säkert och effektivt.

28. *tillstånd om tillgång*: originalhandling som är undertecknad av dataägaren eller av dennes företrädare, där det anges att informationen får användas till förmån för sökanden i förhållande till de behöriga myndigheterna, Europeiska läkemedelsmyndighetens, inrättad genom förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) eller kommissionen för tillämpningen av denna förordning.
29. *begränsad marknad*: marknad för en av följande läkemedelstyper:
- a) Veterinärmedicinska läkemedel för att behandla eller förebygga sällan förekommande eller geografiskt begränsade sjukdomar.
 - b) Veterinärmedicinska läkemedel för andra djurslag än nötkreatur, får för köttproduktion, grisar, kycklingar, hundar och katter.
30. *farmakovigilans*: vetenskap och verksamhet som rör detektering, bedömning, förståelse och förebyggande av misstänkta biverkningar eller andra problem med anknytning till ett läkemedel.
31. *master file för systemet för farmakovigilans*: detaljerad beskrivning av det system för farmakovigilans som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända veterinärmedicinska läkemedel.
32. *kontroll*: alla uppgifter som en behörig myndighet utför för att kontrollera efterlevnaden av denna förordning.

33. *veterinärrecept*: dokument som utfärdats av en veterinär för ett veterinärmedicinskt läkemedel eller ett humanläkemedel för användning på djur.
34. *karenstid*: den tid som under normala användningsbetingelser minst måste förflyta från det att det veterinärmedicinska läkemedlet senast administreras till djur till dess att livsmedel framställs från sådana djur, för att det ska säkerställas att dessa livsmedel inte innehåller restsubstanser i sådana halter som är skadliga för folkhälsan.
35. *utsläppande på marknaden*: tillhandahållande för första gången av ett veterinärmedicinskt läkemedel på hela unionsmarknaden eller i en eller flera medlemsstater, beroende på vad som är tillämpligt.
36. *partihandel*: all verksamhet som utgörs av anskaffning, innehav, tillhandahållande eller export av veterinärmedicinska läkemedel, med eller utan vinstsyfte, med undantag för tillhandahållande i detaljistledet med veterinärmedicinska läkemedel till allmänheten.
37. *vattenlevande djurslag*: djurslag som avses i artikel 4.3 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/429¹,
38. *livsmedelsproducerande djur*: livsmedelsproducerande djur enligt definitionen i artikel 2 b i förordning (EG) nr 470/2009.
39. *ändring*: en förändring av villkoren för ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel som avses i artikel 36.

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

40. *marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel*: varje form av framställning som görs i samband med veterinärmedicinska läkemedel för att främja tillhandahållande, distribution, försäljning, förskrivning eller användning av veterinärmedicinska läkemedel och som omfattar tillhandahållande av prover och sponsring.
41. *signalhantering*: process för aktiv övervakning av farmakovigilansdata om veterinärmedicinska läkemedel för att bedöma dessa farmakovigilansdata och avgöra om nytta/risikförhållandet har förändrats för de veterinärmedicinska läkemedlen i fråga, i syfte att upptäcka risker för folkhälsan, djurhälsan eller miljöskyddet.
42. *potentiellt allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön*: en situation där det finns en betydande sannolikhet att en allvarlig fara till följd av användning av ett veterinärmedicinskt läkemedel kommer att påverka människors eller djurs hälsa eller miljön.
43. *läkemedel för ny veterinärmedicinsk terapi*:
- a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som är särskilt utformat för genterapi, regenerativ medicin, vävnadsteknik, terapi med blodprodukter, fagterapi,
 - b) ett veterinärmedicinskt läkemedel som framställts genom nanoteknik, eller
 - c) någon annan terapi som ses som ett nytt fält inom veterinärmedicinen.
44. *epidemiologisk enhet*: en epidemiologisk enhet enligt definitionen i artikel 4.39 i förordning (EU) 2016/429.

Kapitel II

Godkännande för försäljning – allmänna bestämmelser och regler för ansökningar

AVSNITT 1

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 5

Godkännande för försäljning

1. Ett veterinärmedicinskt läkemedel får släppas ut på marknaden endast om en behörig myndighet eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, har beviljat ett godkännande för försäljning för den produkten i enlighet med artikel 44, 47, 49, 52, 53 eller 54.
2. Ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska gälla utan tidsbegränsning.
3. Beslut om att bevilja, inte bevilja, avslå, upphäva eller införa en ändring i ett godkännande för försäljning ska offentliggöras.
4. Ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska endast beviljas en sökande som är etablerad i unionen. Kravet på att vara etablerad i unionen ska också gälla innehavare av godkännande för försäljning.

5. Ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel avsett för ett eller fler livsmedelsproducerande djurslag får endast beviljas om den farmakologiskt aktiva substansen tillåts i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 och akter som antagits på grundval av den förordningen med avseende på det berörda djurslaget.
6. När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda för djur som endast är avsedda som sällskapsdjur: djur i akvarium eller dammar, akvariefiskar, burfåglar, brevduvor, terrariedjur, smågnagare, illrar och kaniner, får medlemsstaterna medge undantag från denna artikel, förutsatt att dessa veterinärmedicinska läkemedel inte är receptbelagda och att alla nödvändiga åtgärder vidtas i medlemsstaten för att förebygga obehörig användning av dessa veterinärmedicinska läkemedel till andra djur.

Artikel 6

Inlämning av ansökan om godkännande för försäljning

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

2. Ansökningar om godkännande för försäljning ska lämnas in till läkemedelsmyndigheten om de avser godkännande för försäljning i enlighet med det förfarande för centraliserat godkännande för försäljning som fastställs i artiklarna 42–45.
3. De ansökningar som avses i punkterna 1 och 2 ska göras elektroniskt och lämnas in i det format som läkemedelsmyndigheten tillhandahåller.
4. Sökanden ska ansvara för att de uppgifter och handlingar som lämnats in är korrekta med avseende på dennes ansökan.
5. Senast 15 dagar efter att ansökan tagits emot ska den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, underrätta sökanden om huruvida alla uppgifter och handlingar som krävs enligt artikel 8 har lämnats och om ansökan är giltig.
6. Om den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, anser att ansökan är ofullständig ska den underrätta sökanden om detta och fastställa en tidsfrist för när sökanden måste lämna de uppgifter och handlingar som saknas. Om sökanden inte lämnar de uppgifter och handlingar som saknas inom den fastställda tidsfristen ska ansökan anses ha återtagits.
7. Om sökanden inte lämnat en fullständig översättning av de handlingar som krävs inom sex månader efter att ha mottagit de uppgifter som avses i artikel 49.7, 52.8 eller 53.2 ska ansökan anses ha återtagits.

Artikel 7

Språk

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

AVSNITT 2

DOKUMENTATIONSKRAV

Artikel 8

Uppgifter som ska lämnas tillsammans med ansökan

1. En ansökan om godkännande för försäljning ska innehålla följande:
 - a) Uppgifter enligt bilaga I.
 - b) Teknisk dokumentation som krävs för att styrka det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt i enlighet med kraven i bilaga II.
 - c) En sammanfattning av master file för systemet för farmakovigilans.

2. Om ansökan gäller ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt läkemedel ska dessutom följande lämnas utöver de uppgifter, teknisk dokumentation och sammanfattning som anges i punkt 1:
 - a) Dokumentation om de direkta eller indirekta riskerna för folk- eller djurhälsan eller miljön vid användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på djur.
 - b) Information om riskreducerande åtgärder för att begränsa utvecklingen av antimikrobiell resistens till följd av det veterinärmedicinska läkemedlets användning.
3. Om ansökan gäller ett veterinärmedicinskt läkemedel som är avsett för livsmedelsproducerande djur och som innehåller farmakologiskt aktiva substanser som inte är tillåtna i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 och akter som antagits på grundval av den förordningen för de berörda djurslagen, ska det utöver den information, tekniska dokumentation och sammanfattning som anges i punkt 1 i denna artikel lämnas ett intyg på att en giltig ansökan om fastställande av MRL-värden har lämnats till läkemedelsmyndigheten i enlighet med den förordningen.
4. Punkt 3 i denna artikel ska inte tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel avsedda för hästdjur som, i den identitetshandling som gäller under hästdjurets hela livstid som avses i artikel 114.1 c i förordning (EU) 2016/429 och i akter som antagits på grundval av den förordningen, har förklarats inte vara avsedda att slaktas för att använda som livsmedel, och om de aktiva substanser som ingår i dessa veterinärmedicinska läkemedel inte är tillåtna i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 eller med akter som antagits på grundval av den förordningen.

5. Om ansökan gäller ett veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer i den mening som avses i artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG¹ ska ansökan utöver den information, tekniska dokumentation och sammanfattning som anges i punkt 1 i den här artikeln åtföljas av
- a) en kopia av de behöriga myndigheternas skriftliga medgivande till avsiktlig utsättning av de genetiskt modifierade organismerna i miljön i forsknings- och utvecklingssyfte i enlighet med del B i direktiv 2001/18/EG,
 - b) fullständig teknisk dokumentation till stöd för de uppgifter som krävs i bilagorna III och IV till direktiv 2001/18/EG,
 - c) en miljöriskbedömning enligt principerna i bilaga II till direktiv 2001/18/EG, och
 - d) resultaten från alla undersökningar som gjorts i forsknings- eller utvecklingssyfte.

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

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

AVSNITT 3

KLINISKA PRÖVNINGAR

Artikel 9

Kliniska provningar

1. En ansökan om tillstånd för en klinisk provning ska lämnas in i enlighet med tillämplig nationell rätt till en behörig myndighet i den medlemsstat där den kliniska provningen ska genomföras.
2. Kliniska provningar ska godkännas på villkor att de livsmedelsproducerande djur som används i de kliniska provningarna eller produkter som framställts av dem inte kommer in i näringskedjan, såvida inte en lämplig karenstid har fastställts av den behöriga myndigheten.
3. Senast 60 dagar efter att den behöriga myndigheten tagit emot en giltig ansökan ska den bevilja eller avslå den kliniska provningen.

4. De kliniska prövningarna ska genomföras med beaktande av VICH:s (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) internationella riktlinjer för god klinisk sed.
5. Data från kliniska prövningar ska lämnas tillsammans med ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med dokumentationskravet i artikel 8.1 b.
6. Data från kliniska prövningar som genomförs utanför unionen får beaktas vid bedömningen av en ansökan om godkännande för försäljning endast om prövningarna har utformats, genomförts och avrapporterats i enlighet med VICH:s internationella riktlinjer för god klinisk sed.

AVSNITT 4

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Artikel 10

Märkning av det veterinärmedicinska läkemedlets behållare

1. På läkemedelsbehållaren ska följande information finnas och, såvida inte annat följer av artikel 11.4, ingen annan information:
 - a) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn följt av dess styrka och läkemedelsform.

- b) En deklARATION av de aktiva substanserna med angivande av såväl art som mängd per dosenhet eller, beroende på administreringssätt, för en bestämd volym eller viktenhet med användning av de gängse benämningarna.
 - c) Satsnummer, föregånget av ordet ”Lot”.
 - d) Namn, företagsnamn eller logotypnamn för innehavaren av godkännandet för försäljning.
 - e) Djurslag som läkemedlet är avsett för.
 - f) Utgångsdatum, i formatet ”mm/åååå” föregånget av förkortningen ”Exp.”.
 - g) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.
 - h) Administreringsväg.
 - i) I förekommande fall karenstid, även om karenstiden är noll.
2. Den information som avses i punkt 1 i denna artikel ska vara lätt läsbar och lättförståelig i skrift eller i form av förkortningar och piktogram som är gemensamma för hela unionen, i enlighet med förteckningen i artikel 17.2.
3. Utan hinder av punkt 1 får en medlemsstat besluta att det på läkemedelsbehållaren för ett veterinärmedicinskt läkemedel som görs tillgängligt på dess territorium ska läggas en identifikationskod till den information som krävs enligt punkt 1.

Artikel 11

Märkning av det veterinärmedicinska läkemedlets yttre förpackning

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

2. En medlemsstat får besluta att, på den yttre förpackningen för ett veterinärmedicinskt läkemedel som görs tillgängligt på dess territorium, en identifikationskod ska läggas till den information som krävs enligt punkt 1. En sådan kod får användas för att ersätta numret på godkännandet för försäljning som avses i punkt 1 h.
3. Den informationen som avses i punkt 1 i denna artikel ska vara lätt läsbar och lättförståelig i skrift eller i form av förkortningar och piktogram som är gemensamma för hela unionen, i enlighet med förteckningen i artikel 17.2.
4. Om det inte finns någon yttre förpackning, ska all den information som avses i punkterna 1 och 2 finnas på läkemedelsbehållaren.

Artikel 12

Märkning av små behållare för veterinärmedicinska läkemedel

1. Genom undantag från artikel 10 ska följande information, och ingen annan information, finnas på läkemedelsbehållare som är för små för att den information som avses i den artikeln på ett läsbart sätt ska kunna finnas på dem:
 - a) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.
 - b) Mängduppgifter för de aktiva substanserna.
 - c) Satsnummer, föregånget av ordet "Lot".
 - d) Utgångsdatum, i formatet "mm/åååå" föregånget av förkortningen "Exp.".

2. De behållare som avses i punkt 1 i denna artikel ska ha en yttre förpackning som innehåller den information som krävs enligt artikel 11.1, 11.2 och 11.3.

Artikel 13

Ytterligare information på läkemedelsbehållare eller yttre förpackning för veterinärmedicinska läkemedel

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

Artikel 14

Det veterinärmedicinska läkemedlets bipacksedel

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska göra en bipacksedel lätt tillgänglig för varje veterinärmedicinskt läkemedel. Den bipacksedeln ska innehålla minst följande information:
 - a) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för innehavaren av godkännandet för försäljning och för tillverkaren, och i tillämpliga fall innehavarens företrädare.
 - b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn följt av dess styrka och läkemedelsform.

- c) Den eller de aktiva substansernas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
- d) Djurslag som läkemedlet är avsett för, dosering för varje djurslag, administreringssätt och administreringsväg samt, om så är nödvändigt, anvisning om hur läkemedlet ska administreras korrekt.
- e) Indikationer för användning.
- f) Kontraindikationer och biverkningar.
- g) I förekommande fall karenstiden, även om karenstiden är noll.
- h) Särskilda förvaringsanvisningar, i förekommande fall.
- i) Upplysningar som är viktiga för säkerhet eller hälsoskydd, däribland särskilda försiktighetsåtgärder som ska iakttas vid användningen samt andra varningar.
- j) Uppgifter om de system för insamling som avses i artikel 117 vilka är tillämpliga på det berörda veterinärmedicinska läkemedlet.
- k) Numret på godkännandet för försäljning.
- l) Kontaktuppgifter till innehavaren av godkännandet för försäljning eller dennas företrädare, beroende på vad som är lämpligt, för rapportering av misstänkta biverkningar.
- m) Klassificering av det veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 34.

2. Bipacksedeln får innehålla ytterligare upplysningar om distribution, innehav eller nödvändiga försiktighetsåtgärder i överensstämmelse med godkännandet för försäljning, under förutsättning att dessa upplysningar inte är av reklamkaraktär. Dessa ytterligare upplysningar ska vara klart åtskilda från den information som avses i punkt 1.
3. Bipacksedelns text ska vara klart, läsbart och lättförståeligt skriven och utformad så att den är begriplig för allmänheten. Medlemsstaterna får besluta att den ska tillhandahållas på papper eller elektroniskt eller båda delarna.
4. Genom undantag från punkt 1 får den information som krävs i enlighet med denna artikel, som ett alternativ, tillhandahållas på det veterinärmedicinska läkemedlets förpackning.

Artikel 15

Allmänt krav om produktinformation

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

Artikel 16

Bipacksedel för registrerade homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel

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

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

Artikel 17

Genomförandebefogenheter avseende detta avsnitt

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

AVSNITT 5

SÄRSKILDA KRAV FÖR GENERISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL, VETERINÄRMEDICINSKA HYBRIDLÄKEMEDEL OCH VETERINÄRMEDICINSKA KOMBINATIONSLÄKEMEDEL OCH FÖR ANSÖKNINGAR SOM BYGGER PÅ INFORMERAT SAMTYCKE OCH BIBLIOGRAFISKA DATA

Artikel 18

Generiska veterinärmedicinska läkemedel

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

2. Om ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedels aktiva substans består av salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isomerer, komplex eller derivat som skiljer sig från den aktiva substans som används i det veterinärmedicinska referensläkemedlet, ska det anses vara samma aktiva substans som den som används i det veterinärmedicinska referensläkemedlet, såvida de inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet eller effekt. Om de har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet eller effekt ska sökanden lämna kompletterande uppgifter som ger belägg för säkerheten eller effekten hos de olika salterna, estrarna eller derivaten av den godkända aktiva substansen i det veterinärmedicinska referensläkemedlet.
3. Om det för ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel presenteras flera perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning ska de anses vara samma läkemedelsform.
4. Om det veterinärmedicinska referensläkemedlet inte är godkänt i den medlemsstat där ansökan rörande det generiska veterinärmedicinska läkemedlet lämnas in, eller om ansökan lämnas in i enlighet med artikel 42.4 och i de fall det veterinärmedicinska referensläkemedlet är godkänt i en medlemsstat, ska sökanden ange i ansökan i vilken medlemsstat det veterinärmedicinska referensläkemedlet har godkänts.
5. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, får begära information om det veterinärmedicinska referensläkemedlet av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där referensläkemedlet är godkänt. Denna information ska lämnas senast 30 dagar efter att begäran tagits emot.

6. Produktresumén för det generiska veterinärmedicinska läkemedlet ska i allt väsentligt likna produktresumén för det veterinärmedicinska referensläkemedlet. Detta krav gäller dock inte de delar av produktresumén för det veterinärmedicinska referensläkemedlet som rör indikationer eller läkemedelsformer som fortfarande omfattas av patentlagstiftning vid den tidpunkt då det generiska veterinärmedicinska läkemedlet godkänns.
7. En behörig myndighet eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, får begära att sökanden lämnar farmakovigilansdata om de potentiella riskerna för miljön med det generiska veterinärmedicinska läkemedlet när godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska referensläkemedlet beviljades före den 1 oktober 2005.

Artikel 19

Veterinärmedicinska hybridläkemedel

1. Genom undantag från artikel 18.1 ska resultat från lämpliga prekliniska studier eller kliniska prövningar krävas i de fall det veterinärmedicinska läkemedlet inte har alla de egenskaper som ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel har, av en eller flera av följande orsaker:
 - a) Det generiska veterinärmedicinska läkemedlets aktiva substans eller substanser, indikationer för användning, styrka, läkemedelsform eller administreringsväg har ändrats i förhållande till det veterinärmedicinska referensläkemedlet.

- b) Biotillgänglighetsstudier kan inte användas för att påvisa bioekvivalens med det veterinärmedicinska referensläkemedlet.
- c) Råmaterialet eller tillverkningsprocessen skiljer sig mellan det biologiska veterinärmedicinska läkemedlet och det biologiska veterinärmedicinska referensläkemedlet.

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

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

Artikel 20

Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel

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

Artikel 21

Ansökan som bygger på informerat samtycke

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

Artikel 22

Ansökan som bygger på bibliografiska data

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

AVSNITT 6

GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING SOM GÄLLER EN BEGRÄNSAD MARKNAD OCH SÄRSKILDA OMSTÄNDIGHETER

Artikel 23

Ansökningar som gäller en begränsad marknad

1. Genom undantag från artikel 8.1 b ska sökanden inte åläggas att tillhandahålla heltäckande dokumentation om säkerhet eller effekt som krävs enligt bilaga II, förutsatt att följande villkor är uppfyllda:
 - a) Fördelarna för djur- eller folkhälsan av att det veterinärmedicinska läkemedlet blir tillgängligt på marknaden uppväger risken med att viss dokumentation ännu inte har lämnats.
 - b) Sökanden lämnar bevis på att det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett för en begränsad marknad.
2. Om ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel har beviljats i enlighet med denna artikel ska produktresumén tydligt ange att endast en begränsad bedömning av säkerhet eller effekt har genomförts därför att fullständiga uppgifter om säkerhet eller effekt saknas.

Artikel 24

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

1. Genom undantag från artikel 5.2 ska ett godkännande för försäljning som gäller en begränsad marknad vara giltigt under en period på fem år.
2. Innan den giltighetsperiod på fem år som avses i punkt 1 i denna artikel löper ut ska godkännanden för försäljning som beviljats för en begränsad marknad i enlighet med artikel 23 omprövas efter en ansökan från innehavaren av godkännandet för försäljning. Den ansökan ska inbegripa en uppdaterad bedömning av nytta/riskförhållandet.
3. Innehavaren av ett godkännande för försäljning som beviljats för en begränsad marknad ska lämna en ansökan om omprövning till den behöriga myndighet som utfärdade godkännandet eller till läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, senast sex månader innan den giltighetsperiod på fem år som avses i punkt 1 i denna artikel löper ut. Ansökan om omprövning ska begränsas till att visa att de villkor som avses i artikel 23.1 fortfarande är uppfyllda.
4. När en ansökan om omprövning har lämnats in ska godkännandet för försäljning som gäller en begränsad marknad fortsätta att vara giltigt tills den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, fattat ett beslut.
5. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma ansökningar om omprövning och om en förlängning av giltighetstiden för godkännandet för försäljning.

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

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

Artikel 25

Ansökningar i undantagsfall

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

Artikel 26

Villkor för ett godkännande för försäljning i undantagsfall

1. I de undantagsfall som avses i artikel 25 kan ett godkännande för försäljning beviljas förutsatt att ett eller flera av följande krav ställs på innehavaren av godkännandet för försäljning:
 - a) Villkor eller begränsningar ska införas, särskilt när det gäller det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet.
 - b) De behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska underrättas om alla eventuella biverkningar i samband med det veterinärmedicinska läkemedlets användning.
 - c) Det ska genomföras studier efter att läkemedlet godkänts.
2. Om ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel har beviljats i enlighet med denna artikel ska produktresumén tydligt ange att endast en begränsad bedömning av kvalitet, säkerhet eller effekt har genomförts därför att fullständiga uppgifter om kvalitet, säkerhet eller effekt saknas.

Artikel 27

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

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

2. Innan den giltighetstid på ett år som avses i punkt 1 i denna artikel löper ut ska godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med artiklarna 25 och 26 omprövas efter en ansökan från innehavaren av godkännandet för försäljning. Den ansökan ska inbegripa en uppdaterad bedömning av nytta/riskförhållandet.
3. En innehavare av ett godkännande för försäljning i undantagsfall ska lämna en ansökan om omprövning till den behöriga myndighet som utfärdade godkännandet eller till läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, senast tre månader innan den giltighetstid på ett år som avses i punkt 1 löper ut. Den ansökan ska visa att de särskilda omständigheterna med koppling till djur- eller folkhälsan fortfarande föreligger.
4. När en ansökan om omprövning har lämnats in ska godkännandet för försäljning fortsätta att vara giltigt tills den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, fattat ett beslut.
5. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska bedöma ansökan.

På grundval av den bedömningen ska den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, om nytta/riskförhållandet fortfarande är positivt, förlänga giltighetstiden för godkännandet för försäljning med ett år.
6. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, får när som helst bevilja ett godkännande för försäljning utan tidsbegränsning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i enlighet med artiklarna 25 och 26, förutsatt att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar in de uppgifter om kvalitet, säkerhet eller effekt som avses i artikel 25, som saknas.

AVSNITT 7
HANDLÄGGNING AV ANSÖKNINGAR
OCH GRUND FÖR BEVILJANDE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Artikel 28

Handläggning av ansökningar

1. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, som ansökan lämnats till i enlighet med artikel 6 ska
 - a) kontrollera att de data som lämnats uppfyller kraven i artikel 8,
 - b) bedöma det veterinärmedicinska läkemedlet på grundval av den dokumentation som lämnats om kvalitet, säkerhet och effekt,
 - c) utarbeta en slutsats om nytta/risikförhållandet för det veterinärmedicinska läkemedlet.
2. Vid handläggningen av ansökningar om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer som avses i artikel 8.5 i denna förordning ska läkemedelsmyndigheten genomföra nödvändiga samråd med de organ som inrättats av unionen eller medlemsstaterna i enlighet med direktiv 2001/18/EG.

Artikel 29

Förfrågningar till laboratorier under handläggningen av ansökningar

1. Den behöriga myndighet eller läkemedelsmyndighet, beroende på vad som är tillämpligt, som handlägger ansökan får begära att sökanden till Europeiska unionens referenslaboratorium, ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller ett laboratorium som en medlemsstat har utsett, lämnar prov som är nödvändiga för att
 - a) analysera det veterinärmedicinska läkemedlet, dess utgångsmaterial och vid behov mellanprodukter eller andra beståndsdelar för att säkerställa att de kontrollmetoder som används av tillverkaren och som beskrivs i ansökningshandlingarna är tillfredsställande,
 - b) när det gäller veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur, kontrollera att den analytiska detektionsmetod som sökanden föreslagit för kontroll av reduktion av restmarkörer är tillfredsställande och lämplig för att upptäcka resthalter, särskilt sådana som överstiger det MRL-värde för farmakologiskt aktiva substanser som kommissionen fastställt i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009, samt för offentlig kontroll av djur och produkter av animaliskt ursprung, i enlighet med förordning (EU) 2017/625.
2. Tidsfristerna i artiklarna 44, 47, 49, 52 och 53 ska inte börja löpa förrän de prover som begärts i enlighet med punkt 1 i denna artikel har lämnats.

Artikel 30

Information om tillverkare i tredjeländer

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

Artikel 31

Kompletterande information från sökanden

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

Artikel 32

Återtagande av ansökningar

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

Artikel 33

Resultat av bedömningen

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

Artikel 34

Klassificering av veterinärmedicinska läkemedel

1. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, ska, vid beviljande av ett godkännande för försäljning som avses i artikel 5.1, klassificera följande veterinärmedicinska läkemedel som receptbelagda:
 - a) Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller narkotika eller psykotropa substanser, eller substanser som ofta används vid olaglig tillverkning av dessa droger eller substanser, inklusive dem som omfattas av FN:s allmänna narkotikakonvention från 1961, ändrad genom protokollet från 1972, och 1971 års FN-konvention om psykotropa ämnen, FN-konventionen från 1988 mot olaglig hantering av narkotika och psykotropa ämnen eller unionslagstiftningen om narkotikaprekursorer.
 - b) Veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda för livsmedelsproducerande djur.
 - c) Antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel.
 - d) Veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda för behandling av sjukdomsprocesser som kräver en på förhand ställd exakt diagnos eller vars användning kan ha effekter som förhindrar eller försvårar efterföljande diagnostiska eller terapeutiska åtgärder.
 - e) Veterinärmedicinska läkemedel som används för att avliva djur.

- f) Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans som har varit godkänd i mindre än fem år i unionen.
 - g) Immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - h) Utan att det påverkar tillämpningen av rådets direktiv 96/22/EG¹, veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans med hormonell och tyreostatisk verkan eller betaantagonister.
2. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, får, utan hinder av punkt 1 i denna artikel, klassificera ett veterinärmedicinskt läkemedel som receptbelagt om det narkotikaklassificerats i enlighet med nationell rätt, eller om produktresumén som avses i artikel 35 innehåller särskilda försiktighetsåtgärder.
3. Genom undantag från punkt 1 får den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, välja att klassificera ett veterinärmedicinskt läkemedel som receptfritt om samtliga följande villkor är uppfyllda, vilket emellertid inte ska gälla för de veterinärmedicinska läkemedel som avses i punkt 1 a, c, e och h:
- a) Administreringen av det veterinärmedicinska läkemedlet är begränsat till läkemedelsformer som kan användas utan någon särskild kunskap eller färdighet.

¹ Rådets direktiv 96/22/EG av den 29 april 1996 om förbud mot användning av vissa ämnen med hormonell och tyreostatisk verkan samt av β -agonister vid animalieproduktion och om upphävande av direktiv 81/602/EEG, 88/146/EEG och 88/299/EEG (EGT L 125, 23.5.1996, s. 3).

- b) Det veterinärmedicinska läkemedlet utgör ingen direkt eller indirekt risk, inte ens vid felaktig administrering, för det eller de djur som behandlas eller för andra djur, och inte heller för den som administrerar läkemedlet eller för miljön.
- c) Det veterinärmedicinska läkemedlets produktresumé innehåller inga uppgifter om potentiella allvarliga biverkningar vid korrekt användning.
- d) Varken det veterinärmedicinska läkemedlet eller någon annan produkt som innehåller samma aktiva substans har tidigare föranlett omfattande rapportering av biverkningar.
- e) Det finns inga hänvisningar i produktresumén till kontraindikationer avseende användning av den berörda produkten i kombination med andra veterinärmedicinska läkemedel som vanligen används utan recept.
- f) Det finns ingen risk för folkhälsan med hänsyn till resthalter i livsmedel som framställs av behandlade djur, inte ens vid felaktig användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.
- g) Det finns ingen risk för folk- eller djurhälsan vad gäller utveckling av resistens mot substanser, inte ens vid felaktig användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som innehåller sådana substanser.

Artikel 35
Produktresumé

1. Den produktresumé som avses i artikel 28.1 a ska innehålla följande information, i nedan angiven ordningsföljd:
 - a) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform, samt, i förekommande fall, en förteckning över de namn som läkemedlet godkänts med i olika medlemsstater.
 - b) Kvalitativ och kvantitativ sammansättning för aktiv substans eller aktiva substanser och kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar, med angivande av substansernas eller övriga beståndsdelars gängse benämning eller kemiska beteckning och deras kvantitativa sammansättning om den informationen behövs för korrekt administrering av det veterinärmedicinska läkemedlet.
 - c) Kliniska uppgifter:
 - i) Djurslag som läkemedlet är avsett för.
 - ii) Indikationer för användningen för varje djurslag läkemedlet är avsett för.
 - iii) Kontraindikationer.
 - iv) Särskilda varningar.

- v) Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning, inklusive framför allt särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning på de djurslag läkemedlet är avsett för, särskilda försiktighetsåtgärder som ska vidtas av den som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur och särskilda försiktighetsåtgärder till skydd för miljön.
- vi) Frekvens och allvarlighetsgrad för biverkningar.
- vii) Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning.
- viii) Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.
- ix) Administreringsväg och dosering.
- x) Symptom på överdosering samt, i tillämpliga fall, akuta åtgärder och antidoter i händelse av överdosering.
- xi) Särskilda begränsningar för användning.
- xii) Särskilda villkor för användning, inklusive restriktioner för användningen av antimikrobiella och antiparasitära veterinärmedicinska läkemedel, för att begränsa risken för utveckling av resistens.
- xiii) I förekommande fall karenstider, även om dessa karenstider är noll.

d) Farmakologiska uppgifter:

- i) Anatomisk terapeutisk kemisk veterinärkod (ATC-veterinärkod)
- ii) Farmakodynamik.
- iii) Farmakokinetik.

Om det rör sig om ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel ska immunologiska uppgifter ges i stället för uppgifterna i leden i, ii och iii.

e) Farmaceutiska uppgifter.

- i) Betydande inkompatibilitet.
- ii) Hållbarhet, i tillämpliga fall, efter rekonstitution av läkemedlet eller efter att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.
- iii) Särskilda förvaringsanvisningar.
- iv) Läkemedelsbehållare (art och sammansättning).
- v) Krav på att använda retursystem för veterinärmedicinska läkemedel för bortskaffandet av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller avfall som härrör från användningen av sådana läkemedel samt, i förekommande fall, ytterligare försiktighetsåtgärder för bortskaffande som farligt avfall av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller avfall som härrör från användningen av sådana läkemedel.

- f) Namn på innehavaren av godkännandet för försäljning.
 - g) Nummer på godkännandet för försäljning.
 - h) Datum för första godkännande för försäljning.
 - i) Datum för senaste översyn av produktresumén.
 - j) I tillämpliga fall, när det gäller de veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 23 eller artikel 25, texten
 - i) ”godkännande för försäljning har beviljats för en begränsad marknad och bedömningen grundar sig därför på anpassade dokumentationskrav”, eller
 - ii) ”godkännande för försäljning i undantagsfall har beviljats och bedömningen grundar sig därför på anpassade dokumentationskrav”.
 - k) Uppgifter om vilka av de system för insamling som avses i artikel 117 som är tillämpliga på det berörda veterinärmedicinska läkemedlet.
 - l) Klassificering av det veterinärmedicinska läkemedlet som avses i artikel 34 för varje medlemsstat där det godkännts.
2. I fråga om generiska veterinärmedicinska läkemedel kan man utelämna de delar av produktresumén för det veterinärmedicinska referensläkemedlet som rör indikationer eller läkemedelsformer som är patentskyddade i en medlemsstat vid tidpunkten för det generiska veterinärmedicinska läkemedlets utsläppande på marknaden.

Artikel 36

Beslut om att bevilja godkännande för försäljning

1. Beslut om att bevilja godkännande för försäljning som avses i artikel 5.1 ska fattas på grundval av dokumentation som utarbetats i enlighet med artikel 33.1 och ska innehålla de eventuella villkoren för utsläppande på marknaden av det veterinärmedicinska läkemedlet samt produktresumén (nedan kallade *villkor för godkännande för försäljning*).
2. Om ansökan gäller ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt läkemedel får den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, begära att innehavaren av godkännandet för försäljning genomför studier efter att läkemedlet godkänts, för att säkerställa att nytta/risikförhållandet förblir positivt, mot bakgrund av att det kan utvecklas antimikrobiell resistens.

Artikel 37

Beslut om att avslå godkännande för försäljning

1. Beslut om att inte bevilja godkännande för försäljning, av det slag som avses i artikel 5.1, ska fattas på grundval av den dokumentation som tagits fram i enlighet med artikel 33.1 och ska vederbörligen motiveras och innefatta grunderna för avslaget.
2. Ett godkännande för försäljning ska avslås om ett av följande villkor är uppfyllda:
 - a) Ansökan följer inte detta kapitel.
 - b) Nytt/risikförhållandet för det veterinärmedicinska läkemedlet är negativt.

- c) Sökanden har inte lämnat tillräcklig information om det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt.
- d) Det veterinärmedicinska läkemedlet är ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt läkemedel som är avsett att användas som prestationshöjande medel för att främja de behandlade djurens tillväxt eller öka deras avkastning.
- e) Den föreslagna karenstiden är för kort för att garantera livsmedelssäkerheten, eller den har inte styrkts tillräckligt.
- f) Risken för folkhälsan i händelse av utveckling av antimikrobiell eller antiparasitär resistens är större än det veterinärmedicinska läkemedlets fördelar för djurhälsan.
- g) sökanden har inte på ett tillfredsställande sätt dokumenterat att läkemedlet är tillräckligt effektivt för det djurslag som det är avsett för.
- h) Det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitativa eller kvantitativa sammansättning överensstämmer inte med den som anges i ansökan.
- i) Riskerna för folkhälsan eller djurhälsan eller för miljön har inte åtgärdats i tillräcklig grad. eller
- j) Den aktiva substansen i det veterinärmedicinska läkemedlet uppfyller kriterierna för att anses persistent, bioackumulerande och toxiskt eller mycket persistent och mycket bioackumulerande, och den veterinärmedicinska produkten är avsedd för livsmedelsproducerande djur, om det inte visas att den aktiva substansen är nödvändig för att förebygga eller kontrollera en allvarlig risk mot djurhälsan.

3. Ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt läkemedel ska inte beviljas godkännande för försäljning om det antimikrobiella medlet uteslutande är avsett för behandling av vissa infektioner hos människor i enlighet med punkt 5.
4. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147 för att komplettera denna förordning genom att fastställa kriterier för bestämning av vilka antimikrobiella medel som uteslutande ska användas för behandling av vissa infektioner hos människor, så att dessa medels effekt på människor bevaras.
5. Kommissionen ska genom genomförandakter ange vilka antimikrobiella medel eller grupper av antimikrobiella medel som uteslutande ska användas för behandling av vissa infektioner hos människor. Dessa genomförandakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
6. Kommissionen ska, när den antar de akter som avses i punkterna 4 och 5, beakta vetenskaplig rådgivning från läkemedelsmyndigheten, från Efsa och från andra relevanta unionsbyråer.

AVSNITT 8

SKYDD AV TEKNISK DOKUMENTATION

Artikel 38

Skydd av teknisk dokumentation

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

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

Artikel 39

Skyddsperioder för teknisk dokumentation

1. Skyddsperioden för teknisk dokumentation ska vara
- a) tio år för veterinärmedicinska läkemedel för nötkreatur, får för köttproduktion, grisar, kycklingar, hundar och katter,
 - b) fjorton år för antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel för nötkreatur, får för köttproduktion, grisar, kycklingar, hundar och katter innehållande en antimikrobiell aktiv substans som inte har varit aktiv substans i ett veterinärmedicinskt läkemedel som var godkänt i unionen vid den tidpunkt då ansökan lämnades in,
 - c) arton år för veterinärmedicinska läkemedel för bin,
 - d) fjorton år för veterinärmedicinska läkemedel för andra djurslag än de som anges i leden a och c.

2. Skyddet av teknisk dokumentation ska gälla från och med den dag då godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet beviljades i enlighet med artikel 5.1.

Artikel 40

Förlängning av skyddsperioderna för teknisk dokumentation samt ytterligare skyddsperioder

1. Om det första godkännandet för försäljning beviljas för fler än ett av de djurslag som avses i artikel 39.1 a eller b, eller om en ändring godkänns i enlighet med artikel 67 för att utöka godkännandet för försäljning till ett annat djurslag som avses i artikel 39.1 a eller b, ska den skyddsperiod som föreskrivs i artikel 39 förlängas med ett år för varje ytterligare djurslag, förutsatt att, om det gäller en ändring, ansökan om ändring lämnades in minst tre år innan de skyddsperioder som föreskrivs i artikel 39.1 a eller b upphört att gälla.
2. Om det första godkännandet för försäljning beviljas för fler än ett av de djurslag som avses i artikel 39.1 d, eller om en ändring godkänns i enlighet med artikel 67 för att utöka godkännandet för försäljning till ett annat djurslag som inte avses i artikel 39.1 a ska den skyddsperiod som föreskrivs i artikel 39 förlängas med fyra år, förutsatt att, om det gäller en ändring, ansökan om ändring lämnades in minst tre år innan de skyddsperioder som föreskrivs i artikel 39.1 d upphört att gälla.

3. Skyddsperioden för teknisk dokumentation enligt artikel 39 för det första godkännandet för försäljning, förlängd med eventuella ytterligare skyddsperioder till följd av ändringar eller nya godkännanden som hör till samma godkännande för försäljning, ska vara högst arton år.
4. Om den som ansöker om godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel eller av en ändring av villkoren i ett godkännande för försäljning lämnar in en ansökan i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 om fastställande av ett MRL-värde, tillsammans med undersökningar av säkerheten och kontroll av rests substanser och prekliniska studier samt kliniska prövningar under ansökningsförfarandet, får andra sökande inte hänvisa till resultaten av dessa undersökningar, studier, kontroller och prövningar i kommersiellt syfte under en period på fem år från beviljandet av det godkännande för försäljning som de utfördes för. Förbudet mot att använda dessa resultat gäller inte om de andra sökande har fått ett intyg om tillgång avseende dessa undersökningar, kontroller, studier och prövningar.
5. Om en ändring av villkoren i ett godkännande för försäljning godkänts i enlighet med artikel 67 och innefattar en ändring av läkemedelsform, administreringsväg eller dosering, som av läkemedelsmyndigheten eller de behöriga myndigheterna som avses i artikel 66 bedöms ha påvisat:
 - a) minskad antimikrobiell eller antiparasitär resistens, eller
 - b) bättre nytta/riskförhållande för det veterinärmedicinska läkemedlet,ska resultaten av de berörda prekliniska studierna eller kliniska prövningarna vara skyddade under fyra år.

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

Artikel 41

Patenträttigheter

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

Kapitel III

Förfaranden för godkännande för försäljning

AVSNITT 1

GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SOM ÄR GILTIGT I HELA UNIONEN

(NEDAN KALLAT *CENTRALISERAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING*)

Artikel 42

Tillämpningsområde för förfarandet för centraliserat godkännande för försäljning

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

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

3. Punkt 2 d och e ska inte tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som består enbart av blodkomponenter.
4. När det gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än dem som avses i punkt 2 får ett centraliserat godkännande för försäljning beviljas om det inte har beviljats något annat godkännande för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet i unionen.

Artikel 43

Ansökan om centraliserat godkännande för försäljning

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

Artikel 44

Förfarande för centraliserat godkännande för försäljning

1. Läkemedelsmyndigheten ska bedöma den ansökan som avses i artikel 43. Läkemedelsmyndigheten ska, som en följd av bedömningen, utarbeta ett yttrande med de uppgifter som avses i artikel 33.

2. Läkemedelsmyndigheten ska avge det yttrande som avses i punkt 1 senast 210 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan. I undantagsfall får tidsfristen förlängas med högst 90 dagar, om det krävs särskild expertis.
3. När en ansökan lämnas in om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel som är av stort intresse, särskilt för djurhälsan och när det rör sig om terapeutiska innovationer, får sökanden begära ett snabbare bedömningsförfarande. En sådan begäran ska vara vederbörligen motiverad. Om läkemedelsmyndigheten godtar begäran ska tidsfristen på 210 dagar minskas till 150 dagar.
4. Läkemedelsmyndighetens ska översända yttrandet till sökanden. Sökanden får inom 15 dagar från mottagandet av yttrandet skriftligen begära att läkemedelsmyndigheten omprövar yttrandet. I sådana fall ska artikel 45 tillämpas.
5. Om sökanden inte framställt någon skriftlig begäran i enlighet med punkt 4 ska läkemedelsmyndigheten utan dröjsmål översända sitt yttrande till kommissionen.
6. Kommissionen får begära klargöranden av läkemedelsmyndigheten avseende yttrandets innehåll, och i sådana fall ska läkemedelsmyndigheten besvara begäran inom 90 dagar.
7. Sökanden ska, i enlighet med artikel 7, till läkemedelsmyndigheten insända de erforderliga översättningarna av produktresumén, bipacksedeln och märkningen inom den tidsgräns som fastställs av läkemedelsmyndigheten, men senast den dag då utkastet till beslut översänts till de behöriga myndigheterna i enlighet med punkt 8 i den här artikeln.

8. Senast 15 dagar efter att läkemedelsmyndighetens yttrande tagits emot ska kommissionen utarbeta ett utkast till beslut i fråga om ansökan. Om utkastet till beslut tillstyrker ett godkännande för försäljning, ska det åtföljas av läkemedelsmyndighetens yttrande utarbetat i enlighet med punkt 1. Om utkastet till beslut inte följer läkemedelsmyndighetens yttrande ska kommissionen bifoga en utförlig förklaring av skälen till avvikelserna. Kommissionen ska översända utkastet till beslut till medlemsstaternas behöriga myndigheter och till sökanden.
9. Kommissionen ska genom genomförandeakter fatta ett beslut på grundval av sitt utkast till beslut att bevilja eller avslå ett centraliserat godkännande för försäljning i enlighet med detta avsnitt och på grundval av läkemedelsmyndighetens yttrande. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
10. Läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra sitt yttrande efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

Artikel 45

Omprövning av läkemedelsmyndighetens yttrande

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

2. Läkemedelsmyndigheten ska ompröva sitt yttrande inom 90 dagar från mottagandet av de utförligt redovisade skälen för begäran. Skälen till de slutsatserna ska, med tillhörande motiveringar, bifogas dess yttrande och utgöra en integrerad del av detta.
3. Senast 15 dagar efter att ha omprövat sitt yttrande ska läkemedelsmyndigheten översända det till kommissionen och sökanden.
4. Efter det förfarande som anges i punkt 3 i den här artikeln ska artiklarna 44.6–44.10 tillämpas.

AVSNITT 2

GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SOM ÄR GILTIGT I EN ENDA MEDLEMSSTAT

(NEDAN KALLAT *NATIONELLT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING*)

Artikel 46

Tillämpningsområde för nationellt godkännande för försäljning

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

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

Artikel 47

Förfarande för nationellt godkännande för försäljning

1. Förfarandet för beviljande av eller avslag på ansökan om ett nationellt godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska vara slutfört senast 210 dagar efter att en giltig ansökan lämnats in.
2. Den behöriga myndigheten ska utarbeta en utredningsrapport med de uppgifter som avses i artikel 33.
3. Den behöriga myndigheten ska offentliggöra utredningsrapporten efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

AVSNITT 3
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
SOM ÄR GILTIGT I FLERA MEDLEMSSTATER
(NEDAN KALLAT *DECENTRALISERAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING*)

Artikel 48

Tillämpningsområde för decentraliserat godkännande för försäljning

1. Decentraliserade godkännanden för försäljning ska beviljas av de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där sökanden vill erhålla ett godkännande för försäljning (nedan kallade *berörda medlemsstater*) i enlighet med detta avsnitt. Dessa decentraliserade godkännanden ska vara giltiga i dessa medlemsstater.
2. Decentraliserade godkännanden för försäljning ska inte beviljas för sådana veterinärmedicinska läkemedel för vilka det beviljats ett nationellt godkännande för försäljning vid tidpunkten för ansökan om ett decentraliserat godkännande för försäljning, eller för vilka en ansökan om sådant godkännande är anhängig vid denna tidpunkt eller som omfattas av artikel 42.2.

Artikel 49

Förfarande för decentraliserat godkännande för försäljning

1. En ansökan om decentraliserat godkännande för försäljning ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat som sökanden valt för att utarbeta en utredningsrapport och handla i enlighet med detta avsnitt (nedan kallad *referensmedlemsstat*), samt till de behöriga myndigheterna i övriga berörda medlemsstater.
2. I ansökan ska de berörda medlemsstaterna förtecknas.
3. Om sökanden anger att en eller flera av de berörda medlemsstaterna inte längre ska anses som berörda medlemsstater ska de behöriga myndigheterna i dessa medlemsstater förse den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten och de behöriga myndigheterna i övriga berörda medlemsstater med alla uppgifter som de anser relevanta och som avser återtagandet av ansökan.
4. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska utarbeta en utredningsrapport inom 120 dagar från mottagandet av en giltig ansökan, med de uppgifter som avses i artikel 33, och ska översända det till de berörda myndigheterna i berörda medlemsstater och till sökanden.

5. Senast 90 dagar efter att ha tagit emot den utredningsrapport som avses i punkt 4 ska de behöriga myndigheterna i övriga berörda medlemsstater granska protokollet och meddela den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten huruvida de har några invändningar mot den, på grund av att det veterinärmedicinska läkemedlet skulle utgöra en allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska översända utredningsrapporten från den granskningen till de behöriga myndigheterna i berörda medlemsstater och till sökanden.
6. På begäran av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten eller i den behöriga myndigheten i någon av de berörda medlemsstaterna ska samordningsgruppen sammankallas för att granska utredningsrapporten inom den period som avses i punkt 5.
7. Om utredningsrapporten är positivt och ingen behörig myndighet underrättat den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om några invändningar mot det, som avses i punkt 5, ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten notera att det råder enighet, avsluta förfarandet och utan onödigt dröjsmål underrätta sökanden och de behöriga myndigheterna i samtliga medlemsstater om detta. De behöriga myndigheterna i den berörda medlemsstaten ska bevilja ett godkännande för försäljning i enlighet med utredningsrapporten inom 30 dagar efter att de mottagit uppgiften om enighet från den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, dels fullständiga översättningarna av produktresumén, märkningen och bipacksedeln från sökanden.

8. Om utredningsrapporten är negativt och ingen av de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna har underrättat den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om några invändningar mot den, enligt vad som fastställs i punkt 5, ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten notera att ansökan om godkännande för försäljning avslagits, avsluta förfarandet och utan onödigt dröjsmål underrätta sökanden och de behöriga myndigheterna i samtliga medlemsstater om detta.
9. Om en behörig myndighet i en berörd medlemsstat underrättar den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om en invändning mot utvärderingsrapporten i enlighet med punkt 5 i denna artikel ska förfarandet som avses i artikel 54 tillämpas.
10. Om den behöriga myndigheten i en berörd medlemsstat i något skede av förfarandet för decentraliserat godkännande för försäljning åberopar de skäl som avses i artikel 110.1 för att förbjuda det veterinärmedicinska läkemedlet ska den medlemsstaten inte längre anses vara en berörd medlemsstat.
11. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska offentliggöra utredningsrapporten efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

Artikel 50

Begäran från sökanden om omprövning av utredningsrapporten

1. Sökanden får inom 15 dagar från mottagandet av den utredningsrapport som avses i artikel 49.5 skriftligen hos den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten begära att samordningsgruppen ska ompröva utredningsrapporten. I sådana fall ska sökanden inför den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten utförligt redovisa skälen till en begäran inom 60 dagar från mottagandet av den utredningsrapporten. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska utan dröjsmål översända den begäran tillsammans med de utförligt redovisade skälen för den till samordningsgruppen.
2. Inom 60 dagar från mottagandet av de utförliga skälen till begäran om omprövning av utredningsrapporten ska samordningsgruppen ompröva utredningsrapporten. Skälen till samordningsgruppens slutsatser ska, med tillhörande motiveringar, bifogas utredningsrapporten och bilda en integrerad del av detta.
3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska, inom 15 dagar efter omprövningen av utredningsrapporten, översända utredningsrapporten till sökanden.
4. Efter det förfarande som avses i punkt 3 i denna artikel ska artikel 49.7, 49.8, 49.10 och 49.11 tillämpas.

AVSNITT 4
ÖMSESIDIGT ERKÄNNANDE
AV NATIONELLA GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING

Artikel 51

Tillämpningsområde för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning

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

Artikel 52

Förfarande för ömsesidigt erkännande av nationella godkännanden för försäljning

1. En ansökan om ömsesidigt erkännande av ett nationellt godkännande för försäljning ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat som, i enlighet med artikel 47 beviljade det nationella godkännandet (nedan kallad *referensmedlemsstat*) och till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där sökanden söker erhålla ett godkännande för försäljning (nedan kallade *berörda medlemsstater*).
2. I ansökan om ömsesidigt erkännande ska de berörda medlemsstaterna förtecknas.

3. Ansökan om ömsesidigt erkännande av det nationella godkännandet för försäljning får lämnas in tidigast sex månader efter att ett beslut har fattats om att bevilja det nationella godkännandet för försäljning.
4. Om sökanden anger att en eller flera av de berörda medlemsstaterna inte längre ska anses som berörda medlemsstater ska de behöriga myndigheterna i dessa medlemsstater förse den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten och de behöriga myndigheterna i övriga berörda medlemsstater med alla uppgifter som de anser relevanta och som avser återtagandet av ansökan.
5. De behöriga myndigheterna i referensmedlemsstaten ska utarbeta en uppdaterad utredningsrapport med de uppgifter som avses i artikel 33 för det veterinärmedicinska läkemedlet inom 90 dagar från mottagandet av en giltig ansökan om ömsesidigt erkännande och översända det till de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna och till sökanden.
6. Senast 90 dagar efter att ha tagit emot den uppdaterade utredningsrapport som avses i punkt 5 ska de behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna granska den och meddela den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten huruvida de har några invändningar mot den, på grund av att det veterinärmedicinska läkemedlet utgör en allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska översända utredningsrapporten från den granskningen till de behöriga myndigheterna i berörda medlemsstater och till sökanden.

7. På begäran av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten eller de behöriga myndigheterna i någon av de berörda medlemsstaterna ska samordningsgruppen sammankallas för att granska utredningsrapporten inom den period som avses i punkt 6.
8. Om ingen behörig myndighet i en berörd medlemsstat underrättat den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om någon invändning mot det uppdaterade utredningsrapport som avses i punkt 6, ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten notera att enighet råder, avsluta förfarandet och utan onödigt dröjsmål underrätta sökanden och de behöriga myndigheterna i samtliga medlemsstater om detta. De behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna ska bevilja ett godkännande för försäljning i enlighet med den uppdaterade utredningsrapporten inom 30 dagar efter att de mottagit både uppgiften om enighet från den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, och fullständiga översättningar av produktresumén, märkningen och bipacksedeln från sökanden.
9. Om en behörig myndighet i en berörd medlemsstat underrättar den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten om en invändning mot den uppdaterade utredningsrapporten i enlighet med punkt 6 i denna artikel, ska det förfarande som avses i artikel 54 tillämpas.
10. Om den behöriga myndigheten i en berörd medlemsstat i något skede av förfarandet för ömsesidigt erkännande åberopar de skäl som avses i artikel 110.1 för att förbjuda det veterinärmedicinska läkemedlet ska den medlemsstaten inte längre anses vara en berörd medlemsstat.
11. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska offentliggöra utredningsrapporten efter att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

AVSNITT 5

**EFTERFÖLJANDE ERKÄNNANDE INOM RAMEN FÖR FÖRFARANDET
FÖR ÖMSESIDIGT ERKÄNNANDE OCH FÖRFARANDET FÖR DECENTRALISERAT
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Artikel 53

*Efterföljande erkännande av ett godkännande för försäljning
av ytterligare berörda medlemsstater*

1. Efter att ha slutfört ett decentraliserat förfarande enligt artikel 49 eller ett förfarande för ömsesidigt erkännande enligt artikel 52 för beviljande av ett godkännande för försäljning får innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en ansökan om godkännande för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet till de behöriga myndigheterna i ytterligare berörda medlemsstater och till den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, enligt vad som avses i artikel 49 eller 52, beroende på vad som är tillämpligt, i enlighet med förfarandet i denna artikel. Förutom de uppgifter som avses i artikel 8 ska ansökan innehålla följande:
 - a) En förteckning över alla beslut om beviljande, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännande för försäljning som avser det veterinärmedicinska läkemedlet.
 - b) Uppgifter om de ändringar som införts efter beviljandet av godkännandet för försäljning, som skett antingen enligt det decentraliserade förfarandet i artikel 49.7 eller förfarandet för ömsesidigt erkännande i artikel 52.8.
 - c) En sammanfattande rapport om farmakovigilansdata.

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

5. I händelse av invändningar från den behöriga myndigheten i en ytterligare berörd medlemsstat i enlighet med punkt 4 ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten vidta lämpliga åtgärder för att nå fram till en överenskommelse med anledning av invändningarna. De behöriga myndigheterna i referensmedlemsstaten och i den ytterligare berörda medlemsstaten ska göra sitt yttersta för att uppnå en överenskommelse om vilka åtgärder som ska vidtas.
6. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska bereda sökanden möjlighet att muntligen eller skriftligen framföra sin syn på den invändning som gjorts av den behöriga myndigheten i en ytterligare berörd medlemsstat.
7. Om, efter åtgärder vidtagna av den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, en överenskommelse nås av de behöriga myndigheterna i referensmedlemsstaten och i de medlemsstater som redan beviljat ett godkännande för försäljning och de behöriga myndigheterna i de ytterligare berörda medlemsstaterna, ska de behöriga myndigheterna i de ytterligare berörda medlemsstaterna bevilja ett godkännande för försäljning i enlighet med punkt 3.

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

AVSNITT 6

ÖVERSYNSFÖRFARANDE

Artikel 54

Översynsförfarande

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

2. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska vidta alla lämpliga åtgärder för att inom 90 dagar från mottagandet av invändningen nå en överenskommelse med anledning av invändningen.
3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska bereda sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att muntligen eller skriftligen framföra sin syn på den invändning som gjorts.
4. Om de behöriga myndigheter som avses i artiklarna 49.1, 52.1, 53.1 och 66.1 uppnår en överenskommelse ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten avsluta förfarandet och underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om detta. De behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna ska bevilja eller ändra ett godkännande för försäljning.
5. Om de behöriga myndigheter som avses i artiklarna 49.1, 52.1, 53.1 och 66.1 enhälligt kommer fram till att godkännande för försäljning eller om en ansökan om ändring ska avslås, då ska den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten avsluta förfarandet och underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om detta, samt ange skälen för avslaget. De behöriga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna ska därefter avslå ansökan om godkännande för försäljning eller ansökan om ändring.

6. Om de behöriga myndigheter som avses i artiklarna 49.1, 52.1, 53.1 och 66.1 inte kan enas ska samordningsgruppen tillhandahålla kommissionen den utredningsrapport som avses i artiklarna 49.5, 52.6, 53.2 och 66.3, tillsammans med uppgifter om vad meningsskiljaktigheterna handlat om, vilket ska ske senast inom 90 dagar efter den dag då den invändning som avses i punkt 1 i den här artikeln framförts.
7. Inom 30 dagar efter mottagandet av den rapport och de uppgifter som avses i punkt 6 ska kommissionen utarbeta ett utkast till beslut i fråga om ansökan. Kommissionen ska översända utkastet till beslut till de behöriga myndigheterna och till sökanden eller till innehavaren av godkännandet för försäljning.
8. Kommissionen får be om klargöranden från de behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten. Fristen i punkt 7 ska börja löpa först när klargörandena tillhandahållits.
9. Vid tillämpningen av förfarandet för arbetsdelning vid ändringar som ska bedömas i enlighet med förfarandet i artikel 66 ska hänvisningar i denna artikel till en behörig myndighet i referensmedlemsstaten uppfattas som hänvisningar till en behörig myndighet som det överenskommits om i enlighet med artikel 65.3, och hänvisningar till berörda medlemsstater såsom hänvisningar till relevanta medlemsstater.
10. Kommissionen ska genom genomförandeakter fatta ett beslut att bevilja, ändra, avslå eller upphäva ett godkännande för försäljning eller att avslå en ansökan om en ändring. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

Kapitel IV

Åtgärder efter godkännande för försäljning

AVSNITT 1

UNIONENS PRODUKTDATABAS

Artikel 55

Unionens databas om veterinärmedicinska läkemedel

1. Läkemedelsmyndigheten ska inrätta och, i samarbete med medlemsstaterna, underhålla en unionsdatabas om veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad *produkt-databas*).
2. Produkt-databasen ska innehålla åtminstone följande information:
 - a) För veterinärmedicinska läkemedel som godkänts i unionen av kommissionen och de behöriga myndigheterna:
 - i) namn på det veterinärmedicinska läkemedlet,
 - ii) aktiv substans eller aktiva substanser, och styrka, i det veterinärmedicinska läkemedlet,
 - iii) produktresumé,
 - iv) bipacksedel,
 - v) utredningsrapport,

- vi) förteckningar över de platser där det veterinärmedicinska läkemedlet tillverkas,
 - vii) datum för utsläppande på marknaden av det veterinärmedicinska läkemedlet i en medlemsstat.
- b) För homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som registrerats i unionen av de behöriga myndigheterna i enlighet med kapitel V:
- i) namn på det homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet,
 - ii) bipacksedel, och
 - iii) förteckningar över de platser där det registrerade homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet tillverkas.
- c) Veterinärmedicinska läkemedel som får användas i en medlemsstat i enlighet med artikel 5.6.
- d) Årliga försäljningsvolymerna och uppgifter om tillgängligheten för varje veterinärmedicinskt läkemedel.
3. Kommissionen ska, genom genomförandeakter, anta nödvändiga åtgärder och praktiska arrangemang för:
- a) de tekniska specifikationerna för produkt databasen, inklusive mekanismen för elektroniskt datautbyte för utbyten med befintliga nationella system och formatet vid elektronisk inlämning,

- b) de praktiska arrangemangen för hur produkt databasen ska fungera, framför allt för att säkerställa skyddet av affärshemligheter och säkerheten vid informationsutbyte,
- c) utförliga specifikationer av vilken information som ska inkluderas, uppdateras och delas i produkt databasen och av vem,
- d) den beredskapsplanering som ska tillämpas om någon av produkt databasens funktioner inte är tillgänglig,
- e) i förekommande fall, vilka data som ska tas med i produkt databasen, förutom den information som avses i punkt 2 i denna artikel.

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

Artikel 56

Tillgång till produkt databasen

1. De behöriga myndigheterna, läkemedelsmyndigheten och kommissionen ska ha fullständig tillgång till informationen i produkt databasen.
2. Innehavarna av godkännanden för försäljning ska ha fullständig tillgång till den information i produkt databasen som rör deras godkännanden för försäljning.

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

AVSNITT 2

MEDLEMSSTATERNAS INSAMLING AV UPPGIFTER OCH DET ANSVAR SOM ÅVILAR INNEHAVARNA AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Artikel 57

Insamling av uppgifter om antimikrobiella läkemedel som används på djur

1. Medlemsstaterna ska samla in relevanta och jämförbara uppgifter om försäljningsvolym och användning av antimikrobiella läkemedel som används på djur, för att särskilt möjliggöra direkt eller indirekt bedömning av användningen av dessa produkter på livsmedelsproducerande djur på gårdsnivå, i enlighet med denna artikel och inom de tidsgränser som fastställs i punkt 5.
2. Medlemsstaterna ska översända sammanställda data om försäljningsvolym och användning av antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel till läkemedelsmyndigheten, uppdelade efter djurslag och typ av sådana läkemedel, vilket ska ske i enlighet med punkt 5 och inom de tidsfrister som avses där. Läkemedelsmyndigheten ska samarbeta med medlemsstaterna och andra unionsbyråer för att analysera uppgifterna och ska offentliggöra en årsrapport. Läkemedelsmyndigheten ska ta hänsyn till dessa uppgifter när den antar eventuella relevanta riktlinjer och rekommendationer.

3. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147, för att komplettera denna artikel, genom att fastställa kraven när det gäller:
- a) för vilka typer av antimikrobiella läkemedel som används på djur som uppgifter ska samlas in,
 - b) den kvalitetssäkring som medlemsstaterna och läkemedelsmyndigheten ska införa för att säkerställa uppgifternas kvalitet och jämförbarhet, och
 - c) reglerna för metoderna för insamling av uppgifter om användningen av antimikrobiella läkemedel som används på djur samt för metoden för överföringen av dessa uppgifter till läkemedelsmyndigheten.
4. Kommissionen ska genom genomförandeakter fastställa formatet för de uppgifter som ska samlas in i enlighet med denna artikel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
5. Medlemsstaterna får tillämpa en stegvis progression avseende de skyldigheter som fastställs i denna artikel, så att
- a) uppgifter inom två år från den ... [tillämpningsdatum för denna förordning] ska insamlas för åtminstone de arter och kategorier som finns med i kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU¹ i dess version av den ... [dagen för antagandet av denna förordning],

¹ Kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU av den 12 november 2013 om övervakning och rapportering av antimikrobiell resistens hos zoonotiska och kommensala bakterier (EUT L 303, 14.11.2013, s. 26).

- b) uppgifter inom fem år från den ... [tillämpningsdatum för denna förordning] ska insamlas för alla livsmedelsproducerande djurslag,
 - c) uppgifter inom åtta år från den... [tillämpningsdatum för denna förordning] ska insamlas för andra djur som föds upp eller hålls.
6. Ingenting i punkt 5 c ska uppfattas som en skyldighet att samla in uppgifter från fysiska personer som håller sällskapsdjur.

Artikel 58

Det ansvar som innehavarna av godkännanden för försäljning har

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ansvara för saluföringen av sina veterinärmedicinska läkemedel. Att det utses en företrädare ska inte leda till att innehavaren av godkännandet för försäljning fräntas sitt juridiska ansvar.
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, inom sitt ansvarsområde, säkerställa en lämplig och fortlöpande försörjning med sina veterinärmedicinska läkemedel.
3. Efter att ett godkännande för försäljning har beviljats ska innehavaren av godkännandet för försäljning, med avseende på de tillverknings- och kontrollmetoder som nämnts i ansökan om det godkännandet, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och införa de ändringar som kan krävas för att det veterinärmedicinska läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras enligt allmänt vedertagna vetenskapliga metoder. Införandet av sådana ändringar ska omfattas av förfarandena i avsnitt 3 i detta kapitel.

4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att produktresumén, bipacksedeln och märkningen uppdateras i enlighet med det aktuella kunskapsläget inom vetenskapen.
5. Innehavaren av godkännandet för försäljning får inte släppa ut generiska veterinärmedicinska läkemedel och veterinärmedicinska hybridläkemedel på marknaden förrän skyddsperioden för teknisk dokumentation om det veterinärmedicinska referensläkemedlet enligt artiklarna 39 och 40 har löpt ut.
6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i produkt databasen registrera datumen för utsläppande av sina godkända veterinärmedicinska läkemedel på marknaden, uppgifter om tillgången till varje veterinärmedicinskt läkemedel i varje relevant medlemsstat samt, i förekommande fall, datum för eventuella tillfälliga återkallanden eller upphävanden av ifrågavarande godkännanden för försäljning.
7. På begäran av de behöriga myndigheterna ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla dem prover i de mängder som krävs för att innehavarens veterinärmedicinska läkemedel som släppts ut på unionsmarknaden ska kunna kontrolleras.
8. På begäran av en behörig myndighet ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla teknisk expertis för att underlätta tillämpningen av analysmetoden för att påvisa rests substanser av de veterinärmedicinska läkemedlen vid Europeiska unionens referenslaboratorium som utsetts enligt förordning (EU) 2017/625.

9. På begäran av en behörig myndighet eller läkemedelsmyndigheten ska innehavaren av godkännandet för försäljning inom den tidsgräns som fastställs i den begäran, lämna uppgifter som visar att nytta/risikförhållandet fortfarande är positivt.
10. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utan dröjsmål underrätta antingen den behöriga myndighet som beviljat detta godkännande eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, om förbud eller begränsningar som införts av en behörig myndighet eller av en myndighet i ett tredjeland, och om annan ny information, också från den signalhantering som utförts i enlighet med artikel 81, som skulle kunna påverka bedömningen av nyttan och riskerna med det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga.
11. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, inom den tidsgräns som fastställs, ge den behöriga myndigheten, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, alla uppgifter om försäljningsvolymen för det berörda veterinärmedicinska läkemedlet som innehavaren har tillgång till.
12. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i produkt databasen registrera de årliga försäljningsvolymerna för vart och ett av dess veterinärmedicinska läkemedel.
13. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utan dröjsmål underrätta antingen den behöriga myndighet som beviljat detta godkännande eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, om alla åtgärder som innehavaren har för avsikt att vidta för att upphöra med försäljningen av ett veterinärmedicinskt läkemedel, vilket ska ske innan sådana åtgärder vidtas och åtföljas av en motivering till åtgärderna.

Artikel 59

Små och medelstora företag

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

AVSNITT 3

ÄNDRINGAR AV VILLKOREN FÖR ETT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Artikel 60

Ändringar

1. Kommissionen ska genom genomförandeakter fastställa en förteckning över sådana ändringar som inte kräver en bedömning. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
2. När kommissionen antar de genomförandeakter som avses i punkt 1 ska den ta hänsyn till
 - a) behovet av en vetenskaplig bedömning av förändringarna för att fastställa risken för folkhälsan eller djurhälsan eller för miljön,
 - b) om förändringarna inverkar på det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt,

- c) om förändringarna medför endast en smärre förändring av produktresumén,
- d) om förändringarna är av administrativ natur.

Artikel 61

Ändringar som inte kräver någon bedömning

1. Om en ändring är upptagen i den förteckning som upprättats i enlighet med artikel 60.1 ska innehavaren av godkännandet för försäljning registrera ändringen, inklusive, beroende på vad som är tillämpligt, produktresumén, märkningen eller bipacksedeln på de språk som avses i artikel 7, i produkt databasen inom 30 dagar efter att ändringen har genomförts.
2. Vid behov ska de behöriga myndigheterna eller, om det veterinärmedicinska läkemedlet har godkänts genom förfarandet för centraliserat godkännande för försäljning, kommissionen, genom genomförandeakter, ändra godkännandet för försäljning i enlighet med den registrerade ändring som avses i punkt 1 i denna artikel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
3. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten eller, när det gäller ändring av villkoren i ett nationellt godkännande för försäljning, den behöriga myndigheten i den relevanta medlemsstaten, eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, ska underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning och de behöriga myndigheterna i de relevanta medlemsstaterna om huruvida ändringen godkänts eller ändringsansökan avslagits, genom att registrera uppgifter om detta i produkt databasen.

Artikel 62

Ansökningar om ändringar som kräver en bedömning

1. Om en ändring inte är upptagen i den förteckning som upprättats i enlighet med artikel 60.1 ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in ansökan om en ändring som kräver en bedömning till den behöriga myndighet som beviljat godkännandet för försäljning eller till läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt. Ansökningarna ska göras elektroniskt.
2. Ansökan enligt punkt 1 ska innehålla
 - a) en beskrivning av ändringen,
 - b) uppgifter som avses i artikel 8, som är relevanta för ändringen,
 - c) närmare uppgifter om de godkännanden för försäljning som påverkas av ansökan,
 - d) om ändringen leder till följdändringar av villkoren för samma godkännande för försäljning, en beskrivning av dessa följdändringar,
 - e) om ändringen rör godkännanden för försäljning som beviljats enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande eller förfarandet för decentraliserat godkännande, en förteckning över de medlemsstater som beviljade dessa godkännanden för försäljning.

Artikel 63

Följdförändringar av produktinformationen

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

Artikel 64

Sammanslagning av ändringar

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

Artikel 65
Förfarandet för arbetsdelning

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

Artikel 66

Förfarandet för ändringar som kräver en bedömning

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

4. Inom den tidsfrist som anges i punkt 3 får den relevanta behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar kompletterande information inom en viss tid. Förfarandet ska skjutas upp tills den begärda informationen har lämnats.
5. Om det yttrande som avses i punkt 3 har utarbetats av läkemedelsmyndigheten ska läkemedelsmyndigheten översända det till kommissionen och till innehavaren av godkännandet för försäljning.
6. Om det yttrande som avses i punkt 3 i denna artikel har utarbetats av läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 65.2 ska läkemedelsmyndigheten översända det till samtliga behöriga myndigheter i de relevanta medlemsstaterna samt till kommissionen och innehavaren av godkännandet för försäljning.
7. Om den utredningsrapport som avses i punkt 3 i denna artikel har utarbetats av den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, ska den översändas till de behöriga myndigheterna i alla relevanta medlemsstater och till innehavaren av godkännandet för försäljning.
8. Om en behörig myndighet inte godtar den utredningsrapport som avses i punkt 7 i denna artikel som den mottagit, ska det översynsförfarande som anges i artikel 54 tillämpas.
9. Om inte annat följer av det förfarande som föreskrivs i punkt 8, om det är tillämpligt, ska den utredningsrapporten som avses i punkt 3 utan dröjsmål översändas till innehavaren av godkännandet för försäljning.

10. Innehavaren av godkännandet för försäljning får inom 15 dagar från mottagandet av yttrandet eller utredningsrapporten skriftligen begära att den behöriga myndigheten, läkemedelsmyndigheten, den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, beroende på vad som är tillämpligt, omprövar yttrandet eller utredningsrapporten. En utförlig redovisning av skälen till begäran om omprövning ska översändas till den behöriga myndigheten, läkemedelsmyndigheten, den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, beroende på vad som är tillämpligt, senast 60 dagar efter att yttrandet eller utredningsrapporten tagits emot.
11. Den behöriga myndigheten, läkemedelsmyndigheten, den i enlighet med artikel 65.3 överenskomna behöriga myndigheten eller den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten, beroende på vad som är tillämpligt, ska inom 60 dagar från mottagandet av skälen för begäran om omprövning, ompröva de punkter i yttrandet eller utredningsrapporten som anges i begäran om omprövning från innehavaren av godkännandet för försäljning och anta ett omprövat yttrande eller utredningsrapport. Skälen till slutsatserna ska bifogas yttrandet eller utredningsrapporten från omprövningen.

Artikel 67

Åtgärder för att avsluta förfarandena för ändringar som kräver en bedömning

1. Senast 30 dagar efter att förfarandet enligt artikel 66 har slutförts och efter att de fullständiga översättningarna av produktresumén, märkningen och bipacksedeln mottagits från innehavaren av godkännandet för försäljning ska den behöriga myndigheten, kommissionen eller de behöriga myndigheterna i de medlemsstater som förtecknats i enlighet med artikel 62.2 e, beroende på vad som är tillämpligt, antingen ändra godkännandet för försäljning eller avslå ansökan om ändring, enligt vad som förutsätts i det yttrande eller den utredningsrapport som avses i artikel 66 och underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning om skälen till avslaget.
2. Om det rör sig om ett centraliserat godkännande för försäljning ska kommissionen utarbeta ett utkast till beslut i fråga om ändringen. Om utkastet till beslut inte följer läkemedelsmyndighetens yttrande ska kommissionen tillhandahålla en utförlig förklaring av skälen till detta. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta ett beslut om att ändra godkännandet för försäljning eller avslå ansökan om ändring. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
3. Den behöriga myndigheten eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, ska utan dröjsmål underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning om att godkännandet har ändrats.

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

Artikel 68

Genomförande av ändringar som kräver en bedömning

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

AVSNITT 4
HARMONISERING AV PRODUKTRESUMÉERNA
FÖR NATIONELLT GODKÄNDA LÄKEMEDEL

Artikel 69

*Omfånget av harmoniseringen av produktresuméer
för ett veterinärmedicinskt läkemedel*

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

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

Artikel 70

Förfarande för harmonisering av produktresumén för de veterinärmedicinska referensläkemedlen

1. De behöriga myndigheterna ska årligen ge samordningsgruppen en förteckning över veterinärmedicinska referensläkemedel med tillhörande produktresuméer, som beviljats godkännande för försäljning i enlighet med artikel 47, om den behöriga myndigheten anser att deras produktresuméer bör omfattas av harmoniseringsförfarandet.
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning får ansöka om harmoniseringsförfarandet för produktresuméer för ett veterinärmedicinskt referensläkemedel genom att till samordningsgruppen översända förteckningen över olika namn på detta veterinärmedicinska läkemedel samt de olika produktresuméer för vilka ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med artikel 47 i olika medlemsstater.
3. Samordningsgruppen ska, med beaktande av de förteckningar som tillhandahållits av medlemsstaterna i enlighet med punkt 1 eller eventuella ansökningar från en innehavare av godkännande för försäljning i enlighet med punkt 2, årligen sammanställa och offentliggöra en förteckning över de veterinärmedicinska referensläkemedel vilkas produktresuméer ska omfattas av harmoniseringsförfarandet, och utse en referensmedlemsstat för varje veterinärmedicinskt referensläkemedel som berörs av förfarandet.

4. När samordningsgruppen sammanställer förteckningen över de veterinärmedicinska referensläkemedel vilkas produktresuméer ska omfattas av harmoniseringsförfarandet får den besluta att prioritera sitt arbete med harmonisering av produktresuméer, varvid hänsyn ska tas till läkemedelsmyndighetens rekommendationer om vilken klass eller grupp av veterinärmedicinska referensläkemedel som ska harmoniseras för att skydda människors eller djurs hälsa eller miljön, inklusive begränsningsåtgärder för att förebygga miljörisker.
5. På begäran av den behöriga myndigheten i den referensmedlemsstat som avses i punkt 3 i denna artikel ska innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahålla samordningsgruppen en sammanfattning som anger skillnaderna mellan produktresuméerna, samt sitt förslag till en harmoniserad produktresumé, bipacksedel och märkning i enlighet med artikel 7, och styrkt av de lämpliga befintliga uppgifter som översänts i enlighet med artikel 8 och som är relevant för det berörda harmoniseringsförslaget.
6. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska, inom 180 dagar efter mottagandet av de uppgifter som avses i punkt 5, i samråd med innehavaren av godkännandet för försäljning granska den dokumentation som inlämnats i enlighet med punkt 5, utarbeta en rapport och översända denna till samordningsgruppen och till innehavaren av godkännandet för försäljning.
7. När den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten tagit emot rapporten ska den, förutsatt att samordningsgruppen enhälligt godtar produktresumén, registrera att en överenskommelse nåtts, avsluta förfarandet, underrätta innehavaren av godkännande för försäljning om detta och till samma innehavare av godkännande för försäljning översända den harmoniserade produktresumén.

8. Innehavaren av godkännande för försäljning ska till de behöriga myndigheterna i varje relevant medlemsstat översända nödvändiga översättningar av produktresumé, bipacksedel och märkning, vilket ska ske i enlighet med artikel 7 och inom den tidsgräns som uppställts av samordningsgruppen.
9. Efter att en överenskommelse nåtts i enlighet med punkt 7 ska de behöriga myndigheterna i varje relevant medlemsstat ändra godkännandet för försäljning enligt överenskommelsen, inom 30 dagar efter mottagandet av de översättningar som avses i punkt 8.
10. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten ska vidta alla lämpliga åtgärder för att nå fram till en överenskommelse inom samordningsgruppen innan man inleder det förfarande som avses i punkt 11.
11. Om ingen överenskommelse nås på grund av bristande enighet, till förmån för en harmoniserad produktresumé, trots de ansträngningar som avses i punkt 10 i denna artikel, ska det förfarande för hänskjutande i unionens intresse som avses i artiklarna 83 och 84 tillämpas.
12. För att bibehålla den uppnådda nivån på harmoniseringen av produktresuméer ska alla framtida ändringar av de berörda godkännandena för marknadsföring följa förfarandet för ömsesidigt erkännande.

Artikel 71

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

1. När det förfarande som avses i artikel 70 har avslutats och överenskommelse nåtts om en harmoniserad produktresumé för ett veterinärmedicinskt referensläkemedel ska innehavaren av godkännande för försäljning av ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel, inom 60 dagar efter de behöriga myndigheternas beslut i varje medlemsstat och i enlighet med artikel 62, ansöka om harmonisering av följande avsnitt i produktresumén för det ifrågavarande generiska veterinärmedicinska läkemedlet, beroende på vad som är tillämpligt:
 - a) Djurslag som läkemedlet är avsett för.
 - b) Kliniska uppgifter som avses i artikel 35.1 c.
 - c) Karenstid.
2. Om godkännande för försäljning beviljats för ett veterinärmedicinskt hybridläkemedel med stöd av kompletterande prekliniska studier eller kliniska prövningar ska, genom undantag från punkt 1, de relevanta avsnitt i produktresumén som avses i punkt 1 inte anses som föremål för harmonisering.
3. Innehavarna av godkännande för försäljning för generiska veterinärmedicinska läkemedel och veterinärmedicinska hybridläkemedel ska säkerställa att produktresuméerna för deras produkter i allt väsentligt liknar produktresuméerna för de veterinärmedicinska referensläkemedlen.

Artikel 72

Dokumentation om miljö säkerhet och miljöriskbedömning av vissa veterinärmedicinska läkemedel

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

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

AVSNITT 5

FARMAKOVIGILANS

Artikel 73

Unionens system för farmakovigilans

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

2. De behöriga myndigheterna, läkemedelsmyndigheten och innehavarna av godkännanden för försäljning ska vidta nödvändiga åtgärder för att tillgängliggöra sätt att rapportera följande misstänkta biverkningar och uppmuntra till att de rapporteras:
- a) Alla ogynnsamma och oavsedda reaktioner hos djur på ett veterinärmedicinskt läkemedel.
 - b) Alla iakttagelser av utebliven effekt för ett veterinärmedicinskt läkemedel efter att det administrerats till ett djur, antingen det skett i enlighet med produktresumén eller inte.
 - c) Alla miljöincidenter som iakttagits efter administreringen av ett veterinärmedicinskt läkemedel till ett djur.
 - d) Alla skadliga reaktioner på ett veterinärmedicinskt läkemedel hos människor som exponerats för det.
 - e) Alla förekomster av en farmakologiskt aktiv substans eller en markör för restmängd i en produkt av animaliskt ursprung, som överstiger de högsta tillåtna resthalterna enligt förordning (EG) nr 470/2009 efter att den fastställda karenstiden iakttagits.
 - f) Alla misstänkta fall av att ett smittämne överförts via ett veterinärmedicinskt läkemedel.
 - g) Alla ogynnsamma och oavsedda reaktioner hos ett djur på ett humanläkemedel.

Artikel 74

Unionens databas för farmakovigilans

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

Artikel 75

Tillgång till databasen för farmakovigilans

1. De behöriga myndigheterna ska ha fullständig tillgång till databasen för farmakovigilans.
2. Innehavarna av godkännanden för försäljning ska ha tillgång till databasen för farmakovigilans så de kan komma åt uppgifter om de veterinärmedicinska produkter för vilka de innehar ett godkännande för försäljning, liksom också andra icke-konfidentiella uppgifter om veterinärmedicinska produkter för vilka de inte innehar ett godkännande för försäljning, i den omfattning som behövs för att fullgöra de skyldigheter avseende farmakovigilans som avses i artiklarna 77, 78 och 81.
3. Allmänheten ska ha tillgång till följande information i databasen för farmakovigilans, utan möjlighet att ändra informationen i denna:
 - a) Antalet, och, senast inom två år från den ... [tillämpningsdatum för denna förordning], incidensen av misstänkta biverkningar som rapporterats varje år, uppdelat på veterinärmedicinskt läkemedel, djurslag och typ av misstänkt biverkning.
 - b) De resultat av den signalhantering som avses i artikel 81.1 och utförs av innehavaren av godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel eller grupper av veterinärmedicinska läkemedel.

Artikel 76

Rapportering och registrering av misstänkta biverkningar

1. De behöriga myndigheterna ska i databasen för farmakovigilans registrera alla misstänkta biverkningar som rapporterats till dem och som ägt rum på deras medlemsstats territorium, senast 30 dagar efter att de fått rapporten om biverkningen.
2. Innehavarna av godkännanden för försäljning ska i databasen för farmakovigilans registrera alla misstänkta biverkningar som rapporterats till dem och som ägt rum i unionen eller ett tredjeland i samband med deras godkända veterinärmedicinska läkemedel, eller som offentliggjorts i den vetenskapliga litteraturen senast 30 dagar efter att de fått rapporten om den misstänkta biverkningen.
3. Läkemedelsmyndigheten får anmoda innehavaren av godkännande för försäljning av centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel eller nationellt godkända veterinärmedicinska läkemedel, såvida dessa omfattas av ett hänskjutande i unionens intresse som avses i artikel 82, att samla in specifika farmakovigilansdata som tillägg till dem som förtecknas i artikel 73.2 och att utföra studier efter utsläppandet på marknaden. Läkemedelsmyndigheten ska ingående redogöra för skälen till begäran, ange en lämplig tidsfrist och underrätta de behöriga myndigheterna om detta.
4. De behöriga myndigheterna får anmoda innehavaren av ett godkännande för försäljning för nationellt godkända veterinärmedicinska läkemedel att samla in specifika farmakovigilansdata för att komplettera dem som förtecknas i artikel 73.2 och att utföra övervakningsstudier efter att läkemedlet släppts ut på marknaden. Den behöriga myndigheten ska ingående redogöra för skälen till begäran, fastställa en lämplig tidsfrist och underrätta övriga behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten.

Artikel 77

Det ansvar som innehavaren av godkännandet för försäljning har för farmakovigilans

1. Innehavarna av godkännande för försäljning ska inrätta och upprätthålla ett system för insamling, sammanställning och utvärdering av uppgifter om misstänkta biverkningar som berör deras godkända veterinärmedicinska läkemedel så att de kan fullgöra sitt ansvar för farmakovigilans (nedan kallat *system för farmakovigilans*).
2. Innehavaren av godkännande för försäljning ska ha en eller flera master files för systemet för farmakovigilans med en ingående beskrivning av systemet för farmakovigilans av innehavarens godkända veterinärmedicinska läkemedel. Innehavaren av godkännande för försäljning får för varje veterinärmedicinskt läkemedel inte ha mer än en master file för systemet för farmakovigilans.
3. Innehavaren av godkännande för försäljning ska utse ett lokalt eller regionalt ombud som tar emot rapporter om misstänkta biverkningar, som kan kommunicera på språket eller språken i den ifrågavarande medlemsstaten.
4. Innehavare av godkännanden för försäljning ska ansvara för farmakovigilans av de veterinärmedicinska läkemedel som de fått godkända för försäljning och ska fortlöpande och med lämpliga medel utvärdera nytta/riskförhållandet för dem, och vid behov vidta lämpliga åtgärder.
5. Innehavaren av godkännande för försäljning ska följa god praxis för farmakovigilans av veterinärmedicinska läkemedel.

6. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta nödvändiga åtgärder avseende god praxis för farmakovigilans av veterinärmedicinska läkemedel, liksom också om formatet för och innehållet i master file för systemet för farmakovigilans och sammanfattningen av den. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
7. Om innehavaren av ett godkännande för försäljning har lagt ut farmakovigilansen på en tredje part ska detta ingående beskrivas i master file för systemet för farmakovigilans.
8. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utse en eller flera sakkunniga personer med ansvar för farmakovigilans för utförandet av de uppgifter som föreskrivs i artikel 78. Dessa sakkunniga personer ska vara bosatta och verksamma i unionen och ska ha lämplig sakkunskap och hela tiden stå till förfogande för innehavaren av godkännande för försäljning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utse endast en sakkunnig person för varje master file för systemet för farmakovigilans.
9. De uppgifter, som anges i artikel 78, som den sakkunniga personen med ansvar för farmakovigilanshar får läggas ut på en tredje part på de villkor som fastställs i punkt 8 i denna artikel. I så fall ska villkoren för detta ingående beskrivas i avtalet och tas med i master file för systemet för farmakovigilans.
10. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska på grundval av bedömningen av farmakovigilansdata vid behov utan dröjsmål inlämna en ansökan om ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 62.

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

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

Artikel 78

Sakkunnig person som ansvarar för farmakovigilansen

1. Den sakkunniga person som ansvarar för farmakovigilansen som avses i artikel 77.8 ska säkerställa att följande uppgifter utförs:
- a) Utarbeta och uppdatera master file för systemet för farmakovigilans.
 - b) Tilldela referensnummer i master file för systemet för farmakovigilans och anmäla det till produkt databasen.
 - c) Meddela de behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, om verksamhetsstället.
 - d) Inrätta och underhålla ett system som garanterar att alla misstänkta biverkningar som innehavaren av godkännandet för försäljning fått kännedom om samlas in och registreras så att de är tillgängliga på minst en plats i unionen.

- e) Sammanställa den rapport om misstänkta biverkningar som avses i artikel 76.2, utvärdera dem vid behov och registrera dem i databasen för farmakovigilans.
- f) Se till att varje begäran från de behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten om sådan kompletterande information som är nödvändig för att bedöma nytta/risikförhållandet för ett veterinärmedicinskt läkemedel besvaras fullständigt och utan dröjsmål.
- g) Ge de behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, all annan information som är relevant för att påvisa en ändring av nytta/risikförhållandet för ett veterinärmedicinskt läkemedel, t.ex. information om övervakningsstudier efter att läkemedlet släppts ut på marknaden.
- h) Använda den signalhantering som avses i artikel 81 och se till att alla åtgärder vidtagits för att de ansvarsuppgifter som avses i artikel 77.4 ska kunna utföras.
- i) Övervaka systemet för farmakovigilans och vid behov se till att en plan för förebyggande eller korrigerande åtgärder upprättas och genomförs, och, om så krävs, se till att ändringar görs i master file för systemet för farmakovigilans.
- j) Se till att all personal som arbetar för innehavaren av godkännandet för försäljning och deltar i arbetet med farmakovigilans ges fortlöpande utbildning.
- k) Informera om alla lagstiftningsåtgärder som vidtas i ett tredjeland och hänför sig till farmakovigilansdata till de behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten, senast 21 dagar efter att ha fått sådan information.

2. Den sakkunniga person som avses i artikel 77.8 ska vara kontaktperson för innehavaren av godkännandet för försäljning i frågor som gäller inspektioner av farmakovigilansen.

Artikel 79

De behöriga myndigheternas och läkemedelsmyndighetens ansvar för farmakovigilans

1. De behöriga myndigheterna ska fastställa de förfaranden som är nödvändiga för att man ska kunna utvärdera de resultat av den signalhantering som registrerats i databasen för farmakovigilans i enlighet med artikel 81.2, jämte alla misstänkta biverkningar som rapporterats till dem, varjämte de ska överväga alternativ för riskhantering samt vidta eventuella lämpliga åtgärder avseende godkännandena för försäljning enligt artiklarna 129, 130 och 134.
2. De behöriga myndigheterna får ålägga veterinärer och annan hälso- och sjukvårdspersonal särskilda krav för rapporteringen av misstänkta biverkningar. Läkemedelsmyndigheten får ordna möten eller ett nätverk för veterinärer eller annan hälso- och sjukvårdspersonal, om det uppstår ett specifikt behov av insamling, sammanställning eller analys av specifika farmakovigilansdata.
3. De behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska offentliggöra all viktig information om biverkningar i samband med användningen av ett veterinärmedicinskt läkemedel. Detta ska ske i rimlig tid, genom vilken som helst allmänt tillgänglig kommunikationskanal, varvid innehavaren av godkännande för försäljning på förhand eller samtidigt ska underrättas.

4. De behöriga myndigheterna ska med hjälp av kontroller och inspektioner enligt artiklarna 123 och 126 verifiera att innehavarna av godkännanden för försäljning uppfyller kraven på farmakovigilans enligt detta avsnitt.
5. Läkemedelsmyndigheten ska fastställa nödvändiga förfaranden för att utvärdera misstänkta biverkningar som rapporterats till läkemedelsmyndigheten i samband med centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel, och rekommendera riskhanteringsåtgärder för kommissionen. Kommissionen ska vidta eventuella lämpliga åtgärder avseende godkännandena för försäljning enligt artiklarna 129, 130 och 134.
6. Den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, får när som helst anmoda innehavaren av godkännandet för försäljning att lämna in en kopia av master file för systemet för farmakovigilans. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den kopian senast inom sju dagar efter att begäran har mottagits.

Artikel 80

Den behöriga myndighetens delegering av uppgifter

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

Artikel 81
Signalhantering

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

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

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

3. De behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten får besluta att utföra en riktad signalhantering för ett visst veterinärmedicinskt läkemedel eller en grupp med veterinärmedicinska läkemedel.
4. Vid tillämpning av punkt 3 ska läkemedelsmyndigheten och samordningsgruppen dela på uppgifterna med anknytning till den riktade signalhanteringen och ska gemensamt för varje veterinärmedicinskt läkemedel eller grupp med veterinärmedicinska läkemedel utse en behörig myndighet eller läkemedelsmyndigheten till ansvarig för sådan riktad signalhanteringsprocess (nedan kallad *ansvarig myndighet*).
5. När en ansvarig myndighet utses ska läkemedelsmyndigheten och samordningsgruppen beakta en rättvis fördelning av uppgifter och undvika dubbelarbete.
6. Om de behöriga myndigheterna eller kommissionen, beroende på vad som är tillämpligt, anser att det behövs uppföljningsåtgärder, ska de vidta nödvändiga åtgärder som avses i artiklarna 129, 130 och 134.

AVSNITT 6

HÄNSKJUTANDE I UNIONENS INTRESSE

Artikel 82

Tillämpningsområde för förfarandet för hänskjutande i unionens intresse

1. I de fall unionens intressen berörs, särskilt intressen som rör folk- eller djurhälsan eller miljön och gäller veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet eller effekt, får innehavaren av godkännandet för försäljning, en eller flera av de behöriga myndigheterna i en eller flera medlemsstater eller kommissionen hänskjuta en fråga till läkemedelsmyndigheten för tillämpning av förfarandet i artikel 83 kan tillämpas. Det ska tydligt anges vad problemet gäller.
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning, den berörda behöriga myndigheten eller kommissionen ska informera övriga parter om detta.
3. De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna och innehavarna av godkännanden för försäljning ska till läkemedelsmyndigheten vidarebefordra, på dess begäran, alla tillgängliga uppgifter som rör hänskjutandet i unionens intresse.
4. Läkemedelsmyndigheten får begränsa hänskjutandet i unionens intresse till vissa delar av villkoren för godkännandet för försäljning.

Artikel 83

Förfarande för hänskjutande i unionens intresse

1. Läkemedelsmyndigheten ska på sin webbplats offentliggöra information om att ett hänskjutande har gjorts i enlighet med artikel 82 och ska uppmana berörda parter att lämna synpunkter.
2. Läkemedelsmyndigheten ska be den kommitté som avses i artikel 139 att behandla den hänskjutna frågan. Kommittén ska avge ett motiverat yttrande senast 120 dagar efter det att frågan hänsköts till den. Kommittén får förlänga den tiden med högst 60 dagar, och ska beakta synpunkter från de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning.
3. Innan kommittén avger sitt yttrande ska den ge de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning möjlighet att lämna klarlägganden inom en angiven tid. Kommittén får förlänga tidsfristen i punkt 2 för att ge de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning tid att utarbeta sina klarlägganden.
4. Kommittén ska utse en av sina ledamöter som rapportör vid behandlingen av en fråga. Kommittén får utse oberoende experter för rådgivning i särskilda frågor. När kommittén utser sådana experter ska den definiera deras uppdrag och ange när deras uppdrag ska vara avslutade.
5. Senast 15 dagar efter att kommitténs yttrande antagits ska läkemedelsmyndigheten översända det till medlemsstaterna, kommissionen och de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet, tillsammans med en utredningsrapport avseende ett eller flera veterinärmedicinska läkemedel och skälen till kommitténs slutsatser.

6. Inom 15 dagar efter att ha mottagit kommitténs yttrande får innehavaren av godkännandet för försäljning skriftligen underrätta myndigheten om sin önskan att begära en omprövning av det yttrandet. I så fall ska innehavaren av godkännandet för försäljning utförligt redovisa skälen till sin begäran om omprövning för läkemedelsmyndigheten inom 60 dagar efter det att yttrandet mottagits.
7. Inom 60 dagar efter mottagandet av en begäran som avses i punkt 6 ska kommittén ompröva sitt yttrande. Skälen till slutsatserna ska bifogas den utredningsrapport som avses i punkt 5.

Artikel 84

Beslut till följd av hänskjutandet i unionens intresse

1. Inom 15 dagar efter mottagandet av det yttrande som avses i artikel 83.5, och i enlighet med de förfaranden som avses i artikel 83.6 och 83.7, ska kommissionen utarbeta ett utkast till beslut. Om utkastet till beslut inte överensstämmer med läkemedelsmyndighetens yttrande, ska kommissionen även ge en utförlig förklaring av skälen till denna skiljaktighet i en bilaga till det utkastet till beslut.
2. Kommissionen ska översända utkastet till beslut till medlemsstaterna.
3. Kommissionen ska genom genomförandeakter fatta ett beslut om hänskjutandet i unionens intresse. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2. Om inte annat anges i anmälan om hänskjutandet i enlighet med artikel 82 ska kommissionens beslut tillämpas på de veterinärmedicinska läkemedel som hänskjutandet gäller.

4. Om de veterinärmedicinska läkemedel som hänskjutandet gäller har godkänts i enlighet med det nationella förfarandet, förfarandet för ömsesidigt erkännande eller det decentraliserade förfarandet ska kommissionens beslut som avses i punkt 3 rikta sig till alla medlemsstater och för kännedom meddelas de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning.
5. De behöriga myndigheterna och de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning ska vidta nödvändiga åtgärder avseende godkännandena för försäljning av de berörda veterinärmedicinska läkemedlen för att följa det kommissionsbeslut som avses i punkt 3 i denna artikel senast 30 dagar efter att det delgivits, såvida det inte anges någon annan tidsfrist i det beslutet. Sådana åtgärder ska i förekommande fall omfatta en begäran till innehavaren av godkännandet för försäljning om att lämna in en ansökan om ändring som avses i artikel 62.1.
6. När hänskjutandet gäller centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel ska ett beslut som avses i punkt 3 rikta sig till innehavaren av godkännandet för försäljning och ska även meddela medlemsstaterna detta.
7. Nationellt godkända veterinärmedicinska läkemedel som har varit föremål för ett hänskjutningsförfarande ska omfattas av ett förfarande för ömsesidigt erkännande.

Kapitel V

Homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel

Artikel 85

Homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel

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

Artikel 86

Registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel

1. Ett homeopatiskt veterinärmedicinskt läkemedel som uppfyller samtliga följande villkor ska registreras:
 - a) Läkemedlets administreringsväg beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som används officiellt i medlemsstaterna.
 - b) Spädningsgraden är tillräcklig för att garantera att läkemedlet är säkert, och det får inte innehålla mer än en del på 10 000 av modertinkturen.

- c) Ingen terapeutisk indikation förekommer i märkningen eller i någon därtill relaterad information.
2. Medlemsstaterna får fastställa förfaranden för registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel utöver dem som fastställs i detta kapitel.

Artikel 87

Ansökan om och förfarande för registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel

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

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

5. En innehavare av en registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel ska ha samma skyldigheter som en innehavare av ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 2.5.
6. En registrering av ett homeopatiskt veterinärmedicinskt läkemedel ska endast beviljas en sökande som är etablerad inom unionen. Kravet på att vara etablerad i unionen ska också gälla innehavare av registreringar.

Kapitel VI

Tillverkning, import och export

Artikel 88

Tillverkningstillstånd

1. Det ska krävas ett tillverkningstillstånd för att få utföra något av följande:
 - a) tillverka veterinärmedicinska läkemedel även om de är avsedda endast för export,
 - b) delta i någon del av processen för att tillverka ett veterinärmedicinskt läkemedel eller för att färdigställa det, vilket även innefattar bearbetning, hopsättning, paketering och ompackning, märkning och ommärkning, lagring, sterilisering, testning eller frisläppande av det för tillhandahållande, som ett led i den processen, eller
 - c) importera veterinärmedicinska läkemedel.

2. Trots vad som sägs i punkt 1 i denna artikel kan medlemsstaterna besluta att det inte krävs något tillverkningstillstånd för beredning, uppdelning och ändring av förpackning eller utformning av veterinärmedicinska läkemedel när dessa procedurer utförs uteslutande i samband med detaljhandel direkt till allmänheten i enlighet med artiklarna 103 och 104.
3. Om punkt 2 tillämpas ska bipacksedeln bifogas varje uppdelad del, och satsnummer och utgångsdatum tydligt anges.
4. De behöriga myndigheterna ska registrera de tillverkningstillstånd som de har beviljat i den databas om tillverkning och partihandel som skapats i enlighet med artikel 91.
5. Tillverkningstillstånd ska vara giltiga i hela unionen.

Artikel 89

Ansökan om tillverkningstillstånd

1. En ansökan om ett tillverkningstillstånd ska lämnas in till en behörig myndighet i den medlemsstat där tillverkningen sker.
2. En ansökan om tillverkningstillstånd ska innehålla åtminstone följande:
 - a) Uppgifter om de veterinärmedicinska läkemedel som ska tillverkas eller importeras.
 - b) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för sökanden.

- c) Uppgifter om de läkemedelsformer som ska tillverkas eller importeras.
- d) Uppgifter om den tillverkningsanläggning där de veterinärmedicinska läkemedlen ska tillverkas eller importeras.
- e) En försäkran om att sökanden uppfyller kraven i artiklarna 93 och 97.

Artikel 90

Förfarande för beviljande av tillverkningstillstånd

1. Innan den behöriga myndigheten beviljar ett tillverkningstillstånd ska den göra en inspektion av tillverkningsanläggningen.
2. Den behöriga myndigheten får anmoda sökanden att lämna ytterligare uppgifter utöver dem som lämnats i ansökan i enlighet med artikel 89. I de fall den behöriga myndigheten utnyttjar den möjligheten ska tidsfristen i punkt 4 i denna artikel upphävas eller börja löpa först när sökanden har lämnat de kompletterande uppgifterna.
3. Ett tillverkningstillstånd ska gälla endast för den tillverkningsanläggning och de läkemedelsformer som angetts i ansökan som avses i artikel 89.
4. Medlemsstaterna ska fastställa förfaranden för beviljande eller nekande av tillverkningstillstånd. Sådana förfaranden ska inte överstiga 90 dagar från det att den behöriga myndigheten mottagit en ansökan om tillverkningstillstånd.

5. Ett tillverkningstillstånd kan vara villkorat, med krav på att sökanden ska vidta åtgärder eller införa särskilda förfaranden inom en viss tid. Om ett tillverkningstillstånd har beviljats med villkor, ska det tillfälligt återkallas eller upphävas om kraven inte uppfylls.

Artikel 91

Databas över tillverkning och partihandel

1. Läke medelsmyndigheten ska inrätta och upprätthålla en unionsdatabas över tillverkning, import och partihandel (nedan kallad *databas över tillverkning och partihandel*).
2. Databasen över tillverkning och partihandel ska innehålla information om behöriga myndigheters beviljande, tillfälligt återkallande eller upphävande av alla tillstånd för tillverkning och partihandel, intyg om god tillverkningssed och registreringar av tillverkare, importörer och distributörer av aktiva substanser.
3. I databasen över tillverkning och partihandel ska de behöriga myndigheterna registrera information om tillverknings- och partihandelstillstånd som beviljats och intyg som utfärdats i enlighet med artiklarna 90, 94 och 100, tillsammans med information om de importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som registrerats i enlighet med artikel 95.

4. Läkemedelsmyndigheten ska tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen utarbeta funktionsspecifikationer, inklusive formatet för elektronisk inlämning av uppgifter, för databasen över tillverkning och partihandel.
5. Läkemedelsmyndigheten ska se till att den information som lämnas till databasen över tillverkning och partihandel sammanställs och görs tillgänglig och att informationen delas.
6. De behöriga myndigheterna ska ha fullständig tillgång till databasen över tillverkning och partihandel.
7. Allmänheten ska ha tillgång till information i databasen över tillverkning och partihandel utan möjlighet att ändra informationen däri.

Artikel 92

Begäran om ändring av tillverkningstillstånd

1. Om innehavaren av ett tillverkningstillstånd begär en ändring av tillståndet ska förfarandet för att granska begäran inte pågå längre än 30 dagar från den dag då den behöriga myndigheten tar emot begäran. I motiverade fall, t.ex. om en inspektion behöver göras, kan den behöriga myndigheten förlänga den perioden till 90 dagar.
2. Den begäran som avses i punkt 1 ska innehålla en beskrivning av den begärda ändringen.

3. Inom den tidsfrist som anges i punkt 1 får den behöriga myndigheten begära att innehavaren av tillverkningstillståndet lämna kompletterande information inom en viss tid och får besluta att göra en inspektion. Förfarandet ska skjutas upp tills den begärda informationen har lämnats.
4. Den behöriga myndigheten ska bedöma den begäran som avses i punkt 1, informera innehavaren av tillverkningstillståndet om resultatet av bedömningen och i förekommande fall ändra tillverkningstillståndet och uppdatera databasen över tillverkning och partihandel.

Artikel 93

Skyldigheter för innehavaren av ett tillverkningstillstånd

1. Innehavaren av ett tillverkningstillstånd ska
 - a) förfoga över ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen, teknisk utrustning och testanläggningar för den verksamhet som anges i dennes tillverkningstillstånd,
 - b) ha tillgång till minst en sakkunnig person som avses i artikel 97 och försäkra sig om att den sakkunniga personen är verksam i enlighet med den artikeln,
 - c) möjliggöra för den sakkunniga person som avses i artikel 97 att fullgöra sina åligganden, särskilt genom att ge tillgång till alla handlingar och lokaler som behövs samt ställa den tekniska utrustning och de testanläggningar som behövs till dennes förfogande,

- d) minst 30 dagar i förväg meddela den behöriga myndigheten om den sakkunniga person som avses i artikel 97 byts ut eller, i fall det inte går att meddela i förväg på grund av ett oväntat utbyte, omedelbart underrätta den behöriga myndigheten,
- e) ha tillgång till personal som uppfyller de rättsliga kraven i den relevanta medlemsstaten både i fråga om tillverkning och kontroll,
- f) medge att företrädare för medlemsstatens behöriga myndighet när som helst bereds tillträde till innehavarens lokaler,
- g) föra utförliga register över alla veterinärmedicinska läkemedel som innehavaren av ett tillverkningstillstånd tillhandahåller i enlighet med artikel 96 och bevara prover av varje sats,
- h) endast tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel till partihandlare av veterinärmedicinska läkemedel,
- i) omedelbart underrätta den behöriga myndigheten och innehavaren av godkännandet för försäljning om innehavaren av ett tillverkningstillstånd får uppgifter om att veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av dennes tillverkningstillstånd är, eller misstänks vara, förfalskade, oberoende av om dessa veterinärmedicinska läkemedel distribuerades inom den lagliga försörjningskedjan eller på olagligt sätt, inbegripet olaglig försäljning genom informationssamhällets tjänster,

- j) följa god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel och som utgångsmaterial endast använda aktiva substanser som tillverkats i enlighet med god tillverkningssed för aktiva substanser och distribuerats i enlighet med god distributionssed för aktiva substanser,
- k) kontrollera att varje tillverkare, distributör eller importör inom unionen från vilken innehavaren av ett tillverkningstillstånd erhåller aktiva substanser är registrerad hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där tillverkaren, distributören eller importören är etablerad, i enlighet med artikel 95,
- l) utföra revisioner på grundval av en riskbedömning av de tillverkare, distributörer och importörer från vilka innehavaren av ett tillverkningstillstånd erhåller aktiva substanser.

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

Artikel 94

Intyg om god tillverkningssed

1. Senast 90 dagar efter en inspektion ska den behöriga myndigheten utfärda ett intyg om god tillverkningssed för tillverkaren för den berörda tillverkningsanläggningen, om inspektionen visar att tillverkaren uppfyller kraven i denna förordning och den genomförandeakt som avses i artikel 93.2.
2. Om en inspektion som avses i punkt 1 i denna artikel leder till slutsatsen att tillverkaren inte följer god tillverkningssed, ska denna uppgift införas i den databas över tillverkning och partihandel som avses i artikel 91.
3. Resultaten av en inspektion av en tillverkare ska vara giltiga i hela unionen.
4. En behörig myndighet, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten får begära att en tillverkare som är etablerad i ett tredjeland underkastar sig en inspektion som avses i punkt 1, utan att det påverkar tillämpningen av eventuella överenskommelser mellan unionen och ett tredjeland.
5. Importörer av veterinärmedicinska läkemedel ska, innan dessa läkemedel levereras till unionen, säkerställa att den tillverkare som är etablerad i ett tredjeland har ett intyg om god tillverkningssed som utfärdats av en behörig myndighet eller, om tredjelandet är part i en överenskommelse som ingåtts mellan unionen och tredjelandet, att det finns en motsvarande bekräftelse.

Artikel 95

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

1. Importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel, som är etablerade i unionen, ska registrera sin verksamhet hos den behöriga myndigheten i den medlemsstat där de är etablerade och ska följa god tillverknings- eller, i tillämpliga fall, god distributionssed.
2. Registreringsblanketten för registrering av verksamheten hos den behöriga myndigheten ska minst innehålla
 - a) namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte,
 - b) de aktiva substanser som ska importeras, tillverkas eller distribueras,
 - c) särskilda uppgifter om lokalerna och den tekniska utrustningen.
3. De importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som avses i punkt 1 ska lämna in registreringsblanketten till den behöriga myndigheten minst 60 dagar innan den avsedda verksamheten inleds. De importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som var verksamma före den ... [tillämpningsdatum för denna förordning] ska senast den ... [60 dagar efter tillämpningsdatum för denna förordning] lämna in registreringsblanketten till den behöriga myndigheten.

4. Den behöriga myndigheten får, på grundval av en riskbedömning, besluta att göra en inspektion. Om den behöriga myndigheten inom 60 dagar efter det att den mottagit registreringsblanketten meddelar att en inspektion kommer att göras får verksamheten inte inledas innan den behöriga myndigheten har meddelat att verksamheten får inledas. I det fallet ska den behöriga myndigheten göra inspektionen och delge de importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som avses i punkt 1 resultaten av inspektionen senast 60 dagar efter det att den meddelat sin avsikt att göra inspektionen. Om den behöriga myndigheten inom 60 dagar efter det att den mottagit registreringsblanketten inte har meddelat att en inspektion kommer att göras får verksamheten inledas.
5. De importörer, tillverkare och distributörer av aktiva substanser som avses i punkt 1 ska årligen rapportera de förändringar som ägt rum i fråga om de uppgifter som lämnats på registreringsblanketten till den behöriga myndigheten. Varje förändring som kan påverka kvaliteten på, eller säkerheten när det gäller, de aktiva substanser som tillverkas, importeras eller distribueras ska omedelbart rapporteras.
6. De behöriga myndigheterna ska föra in de uppgifter som lämnas i enlighet med punkt 2 i denna artikel och artikel 132 i den databas över tillverkning och partihandel som avses i artikel 91.
7. Denna artikel ska inte påverka tillämpningen av artikel 94.
8. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta åtgärder avseende god distributionssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial i veterinärmedicinska läkemedel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

Artikel 96
Registerföring

1. Innehavaren av ett tillverkningstillstånd ska registrera följande uppgifter i fråga om alla veterinärmedicinska läkemedel som den tillhandahåller:
 - a) Transaktionsdatum.
 - b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn och, i förekommande fall, nummer på godkännandet för försäljning samt läkemedelsform och styrka, beroende på vad som är lämpligt.
 - c) Levererad mängd.
 - d) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för mottagaren.
 - e) Satsnummer.
 - f) Utgångsdatum.
2. De register som avses i punkt 1 ska hållas tillgängliga för inspektion av de behöriga myndigheterna i ett år efter tillverkningssatsens utgångsdatum eller i minst fem år från registreringen, beroende på vilket som är längre.

Artikel 97

Sakkunnig person med ansvar för tillverkning och frisläppande av tillverkningssatser

1. Innehavaren av tillverkningstillståndet ska stadigvarande ha tillgång till minst en sakkunnig person som uppfyller kraven i denna artikel, med särskild uppgift att svara för de åligganden som anges i denna artikel.
2. Den sakkunniga personen som avses i punkt 1 ska inneha en universitetsexamen inom en eller flera av följande vetenskapliga discipliner: farmaci, humanmedicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi eller biologi.
3. Den sakkunniga person som avses i punkt 1 ska ha minst två års praktisk erfarenhet hos ett eller flera företag som är godkända tillverkare, inom kvalitetssäkring av läkemedel, kvalitativ analys av läkemedel, kvantitativ analys av aktiva substanser och sådan kontroll som är nödvändig för att säkerställa kvaliteten på veterinärmedicinska läkemedel.

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

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

5. Den behöriga myndigheten får fastställa lämpliga administrativa förfaranden för att verifiera att en sakkunnig person uppfyller de krav som avses i punkterna 2 och 3.
6. Den sakkunniga person som avses i punkt 1 ska säkerställa att alla tillverkningsatser av de veterinärmedicinska läkemedlen har tillverkats i enlighet med god tillverkningssed och testats i enlighet med villkoren för godkännandet för försäljning. Den sakkunniga personen ska utarbeta en kontrollrapport om detta. Sådana kontrollrapporter ska vara giltiga i hela unionen.
7. Om de veterinärmedicinska läkemedlen är importerade ska den sakkunniga person som avses i punkt 1 se till att varje importerad tillverkningsats i unionen har genomgått en fullständig kvalitativ och en kvantitativ analys av åtminstone alla aktiva substanser, och alla andra tester som krävs för att säkerställa det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet i enlighet med kraven i godkännandet för försäljning och att tillverkningsatsen har tillverkats i enlighet med god tillverkningssed.
8. Den sakkunniga person som avses i punkt 1 ska föra register över varje frisläppt tillverkningsats. Dessa register ska hållas aktuella i takt med produktionen och vara tillgängliga för den behöriga myndigheten i ett år efter tillverkningsatsens utgångsdatum eller i minst fem år från registreringen, beroende på vilket som är längre.
9. Om veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats i unionen exporteras och sedan importeras tillbaka till unionen från ett tredjeland ska punkt 6 tillämpas.

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

Artikel 98

Intyg om veterinärmedicinska läkemedel

1. På begäran av en tillverkare eller en exportör av veterinärmedicinska läkemedel, eller av myndigheterna i ett importerande tredjeland, ska den behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten intyga att
- a) tillverkaren har ett tillverkningstillstånd,
 - b) tillverkaren har ett intyg om god tillverkningssed som avses i artikel 94, eller
 - c) det berörda veterinärmedicinska läkemedlet har beviljats ett godkännande för försäljning i den medlemsstaten eller, om det gäller en begäran till läkemedelsmyndigheten, att det har beviljats ett centraliserat godkännande för försäljning.

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

Kapitel VII

Tillhandahållande och användning

AVSNITT 1

PARTIHANDEL

Artikel 99

Partihandelstillstånd

1. Den som vill bedriva partihandel med veterinärmedicinska läkemedel ska ha ett tillstånd för partihandel.
2. Innehavare av ett partihandelstillstånd ska vara etablerade i unionen.
3. Partihandelstillstånd ska vara giltiga i hela unionen.
4. Medlemsstaterna får besluta att leveranser av små mängder veterinärmedicinska läkemedel från en detaljhandlare till en annan i samma medlemsstat inte ska omfattas av kravet på ett partihandelstillstånd.

5. Genom undantag från punkt 1 ska en innehavare av ett tillverkningstillstånd inte vara skyldiga att ha ett partihandelstillstånd för de veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av tillverkningstillståndet.
6. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta åtgärder avseende god distributionssed för veterinärmedicinska läkemedel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

Artikel 100

Ansökan om och förfarande för partihandelstillstånd

1. En ansökan om partihandelstillstånd ska lämnas in till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där partihandlaren har sin eller sina lokaler.
2. Sökanden ska styrka i ansökan att följande krav är uppfyllda:
 - a) Sökanden har tillgång till personal med teknisk kompetens och i synnerhet minst en person som utsetts till ansvarig och som uppfyller de villkor som fastställs i nationell rätt.
 - b) Sökanden har ändamålsenliga och tillräckliga lokaler i enlighet med de krav som fastställts av den relevanta medlemsstaten för lagerhållning och hantering av veterinärmedicinska läkemedel.

- c) Sökanden har en plan som garanterar att ett läkemedel dras tillbaka eller återkallas från marknaden efter beslut av de behöriga myndigheterna eller kommissionen eller i samarbete med tillverkaren eller innehavaren av godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga.
 - d) Sökanden har ett lämpligt system för registerföring som garanterar att kraven i artikel 101 uppfylls.
 - e) Sökanden har en försäkran om att denne uppfyller de krav som avses i artikel 101.
3. Medlemsstaterna ska fastställa förfaranden för att bevilja, avslå, tillfälligt återkalla, upphäva eller ändra tillstånd för partihandel.
4. De förfaranden som avses i punkt 3 får inte pågå längre än 90 dagar från den dag, i tillämpliga fall, då den behöriga myndigheten tar emot ansökan i enlighet med nationell rätt.
5. Den behöriga myndigheten ska
- a) informera sökanden om resultatet av utvärderingen,
 - b) bevilja, avslå eller ändra tillstånd för partihandel, och
 - c) föra in relevant information om tillståndet i den databas över tillverkning och partihandel som avses i artikel 91.

Artikel 101
Partihandlarnas skyldigheter

1. Partihandlare får endast erhålla veterinärmedicinska läkemedel från innehavare av ett tillverkningstillstånd eller från andra innehavare av partihandelstillstånd.
2. En partihandlare får endast tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel till personer som har tillstånd att bedriva detaljhandel i en medlemsstat i enlighet med artikel 103.1, andra partihandlare av veterinärmedicinska läkemedel och andra personer eller enheter i enlighet med nationell rätt.
3. Innehavaren av ett partihandelstillstånd ska stadigvarande ha tillgång till minst en person som är ansvarig för partihandeln.
4. Partihandlare ska inom sitt ansvarsområde, säkerställa en lämplig och fortlöpande försörjning med veterinärmedicinska läkemedel till de personer som har tillstånd att tillhandahålla det i enlighet med artikel 103.1, så att djurhälsobehoven i den relevanta medlemsstaten tillgodoses.
5. En partihandlare ska följa sådan god distributionssed för veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 99.6.
6. Partihandlare ska omedelbart underrätta den behöriga myndigheten och, i förekommande fall, innehavaren av godkännandet för försäljning, om veterinärmedicinska läkemedel som de tar emot eller erbjuds som de identifierar som eller misstänker vara förfälskade.

7. En partihandlare ska föra utförliga register över minst följande uppgifter i fråga om varje transaktion:
- a) Transaktionsdatum.
 - b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn, inklusive beroende på vad som är lämpligt läkemedelsform och styrka.
 - c) Satsnummer.
 - d) Det veterinärmedicinska läkemedlets utgångsdatum.
 - e) Levererad eller mottagen mängd, med angivande av förpackningsstorlek och antal förpackningar.
 - f) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för leverantören vid köp och för mottagaren vid försäljning.
8. Minst en gång om året ska innehavare av ett partihandelstillstånd göra en grundlig inventering och stämma av registrerade inkommande och utgående veterinärmedicinska läkemedel mot dem som vid tillfället i fråga finns i lager. Alla avvikelser ska registreras. Registren ska hållas tillgängliga för inspektion av de behöriga myndigheterna i fem år.

Artikel 102

Parallellhandel med veterinärmedicinska läkemedel

1. För parallellhandel med veterinärmedicinska läkemedel ska partihandlaren se till att det veterinärmedicinska läkemedel som denne har för avsikt att förvärva från en medlemsstat (nedan kallad *ursprungsmedlemsstaten*) och distribuera till en annan medlemsstat (nedan kallad *destinationsmedlemsstaten*) har ett gemensamt ursprung med det veterinärmedicinska läkemedel som redan är godkänt i destinationsmedlemsstaten. De veterinärmedicinska läkemedlen anses ha ett gemensamt ursprung om de uppfyller samtliga följande villkor:
 - a) De har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och hjälpämnen.
 - b) De har samma läkemedelsform.
 - c) De har samma kliniska uppgifter och, i förekommande fall, karenstid.
 - d) De har tillverkats av samma tillverkare eller av en tillverkare som innehar licens med användning av samma formel.
2. Det veterinärmedicinska läkemedel som förvärvats från en ursprungsmedlemsstat ska uppfylla märknings- och språkraven i destinationsmedlemsstaten.
3. De behöriga myndigheterna ska fastställa administrativa förfaranden för parallellhandel med veterinärmedicinska läkemedel och det administrativa förfarandet för godkännande av ansökan om att bedriva parallellhandel med sådana produkter.

4. De behöriga myndigheterna i destinationsmedlemsstaten ska, i den produkt databas som avses i artikel 55, offentliggöra en förteckning över de veterinärmedicinska läkemedel som är föremål för parallellhandel i den medlemsstaten.
5. En partihandlare som inte är innehavaren av godkännandet för försäljning ska meddela innehavaren av godkännandet för försäljning och den behöriga myndigheten i ursprungsmedlemsstaten om sin avsikt att parallellimportera ett veterinärmedicinskt läkemedel till en mottagande medlemsstat.
6. Varje partihandlare som avser att parallellimportera ett veterinärmedicinskt läkemedel till en mottagande medlemsstat ska fullgöra minst följande skyldigheter:
 - a) Lämna in en deklaration till den behöriga myndigheten i destinationsmedlemsstaten och vidta lämpliga åtgärder för att se till att partihandlaren i ursprungsmedlemsstaten håller den underrättad om alla frågor som rör farmakovigilansen.
 - b) Meddela innehavaren av godkännandet för försäljning i destinationsmedlemsstaten om det veterinärmedicinska läkemedel som ska förvärvas från ursprungsmedlemsstaten och som är avsett att släppas ut på marknaden i destinationsmedlemsstaten minst en månad innan ansökan om parallellhandel med det berörda veterinärmedicinska läkemedlet lämnas in till den behöriga myndigheten.

- c) Lämna in en skriftlig förklaring till den behöriga myndigheten i destinationsmedlemsstaten att innehavaren av godkännandet för försäljning i destinationsmedlemsstaten har meddelats i enlighet med led b tillsammans med en kopia av detta meddelande.
- d) Inte bedriva handel med ett veterinärmedicinskt läkemedel som har återkallats från marknaden i ursprungsmedlemsstaten eller destinationsmedlemsstaten på grund av sin kvalitet, säkerhet eller effekt.
- e) Samla in uppgifter om misstänkta biverkningar och rapportera dessa till innehavaren av godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedel som är föremål för parallellhandel.

7. Följande uppgifter ska bifogas den förteckning som avses i punkt 4 i fråga om alla veterinärmedicinska läkemedel:

- a) De veterinärmedicinska läkemedlens namn.
- b) Aktiva substanser.
- c) Läkemedelsformer.
- d) Klassificering av de veterinärmedicinska läkemedlen i destinationsmedlemsstaten.
- e) Numret på godkännandet för försäljning av de veterinärmedicinska läkemedlen i ursprungsmedlemsstaten.

- f) Numret på godkännandet för försäljning av de veterinärmedicinska läkemedlen i destinationsmedlemsstaten.
 - g) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för partihandlaren i ursprungsmedlemsstaten och partihandlaren i destinationsmedlemsstaten.
8. Denna artikel ska inte gälla centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel.

AVSNITT 2

DETALJHANDEL

Artikel 103

Detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel och registerföring

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

- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn, inklusive, beroende på vad som är lämpligt, läkemedelsform och styrka.
 - c) Satsnummer.
 - d) Levererad eller mottagen mängd.
 - e) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för leverantören vid köp och för mottagaren vid försäljning.
 - f) Den förskrivande veterinärens namn och kontaktuppgifter och, i förekommande fall, en kopia av veterinärreceptet.
 - g) Numret på godkännandet för försäljning.
4. När medlemsstaterna anser det nödvändigt får de kräva att detaljhandlare för utförliga register över alla transaktioner med receptfria veterinärmedicinska läkemedel.
5. Minst en gång om året ska detaljhandlare göra en grundlig inventering av lagret och stämma av registrerade inkommande och utgående veterinärmedicinska läkemedel mot dem som vid tillfället i fråga finns i lager. Alla avvikelser ska registreras. Resultaten av den grundliga inventeringen och de register som avses i punkt 3 i denna artikel ska hållas tillgängliga för inspektion av de behöriga myndigheterna i enlighet med artikel 123 i fem år.

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

Artikel 104

Detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel på distans

1. Personer som har tillstånd att tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med artikel 103.1 i denna förordning får erbjuda de veterinärmedicinska läkemedlen genom informationssamhällets tjänster i den mening som avses i Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535¹ till fysiska eller juridiska personer som är etablerade i unionen, förutsatt att dessa veterinärmedicinska läkemedel inte är receptbelagda enligt artikel 34 i denna förordning och att de är förenliga med den här förordningen och tillämplig rätt i den medlemsstat där detaljhandel med de veterinärmedicinska läkemedlen bedrivs.

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

2. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel får medlemsstaterna tillåta personer som har tillstånd att tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med artikel 103.1 att erbjuda veterinärmedicinska läkemedel som är receptbelagda enligt artikel 34 genom informationssamhällets tjänster, förutsatt att medlemsstaten har upprättat ett säkert system för sådant tillhandahållande. Ett sådant tillstånd får endast beviljas personer som är etablerade inom deras territorium, och tillhandahållande får endast ske inom den medlemsstatens territorium.
3. En medlemsstat som avses i punkt 2 ska säkerställa att anpassade åtgärder har vidtagits för att garantera att kraven avseende ett veterinärrecept respekteras när det gäller tillhandahållande genom informationssamhällets tjänster och ska underrätta kommissionen och de övriga medlemsstaterna om den utnyttjar det undantag som avses i punkt 2 och ska, vid behov, samarbeta med kommissionen och andra medlemsstater för att undvika oavsiktliga följder av sådant tillhandahållande. Medlemsstaterna ska fastställa regler om lämpliga sanktioner för att se till att de nationella regler som antagits respekteras, inbegripet regler om återtagande av sådana tillstånd.
4. De personer och verksamheter som avses i punkterna 1 och 2 i denna artikel ska omfattas av den tillsyn som avses i artikel 123 av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där detaljhandlaren är etablerad.

5. Utöver informationskraven i artikel 6 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/31/EG¹ ska detaljhandlare som erbjuder veterinärmedicinska läkemedel genom informationssamhällets tjänster tillhandahålla minst följande information:
- a) Kontaktuppgifter för den behöriga myndigheten i den medlemsstat där detaljhandlaren som erbjuder det veterinärmedicinska läkemedlet är etablerad.
 - b) En länk till den webbplats i etableringsmedlemsstaten som skapats i enlighet med punkt 8 i denna artikel.
 - c) Den gemensamma logotyp som införts i enlighet med punkt 6 i denna artikel ska tydligt visas på varje sida på den webbplats som erbjuder distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel och som innehåller en länk till detaljhandlaren i den förteckning över tillåtna detaljhandlare som avses i punkt 8 c i denna artikel.
6. Kommissionen ska fastställa en gemensam logotyp enligt punkt 7 som är igenkännbar inom hela unionen och samtidigt gör det möjligt att identifiera den medlemsstat där den person som erbjuder distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel är etablerad. Logotypen ska visas tydligt på webbplatser som erbjuder distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel.

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

7. Kommissionen ska genom genomförandeakter anta den gemensamma logotyp som avses i punkt 6 i denna artikel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
8. Varje medlemsstat ska skapa en webbplats för distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel, och den ska innehålla bl.a. följande:
 - a) Information om medlemsstatens nationella rätt som är tillämplig på distansförsäljning av veterinärmedicinska läkemedel genom informationssamhällets tjänster, i enlighet med punkterna 1 och 2, inbegripet information om att det kan finnas skillnader mellan medlemsstaterna när det gäller klassificeringen vid tillhandahållande av de veterinärmedicinska läkemedlen.
 - b) Information om den gemensamma logotypen.
 - c) En förteckning över de detaljhandlare som är etablerade i medlemsstaten och är tillåtna att erbjuda distansförsäljning av läkemedel genom informationssamhällets tjänster i enlighet med punkterna 1 och 2 samt deras webbplatsadresser.
9. Läkemedelsmyndigheten ska skapa en webbplats med information om den gemensamma logotypen. På myndighetens webbplats ska det uttryckligen nämnas att medlemsstaternas webbplatser innehåller information om de personer som är tillåtna att sälja veterinärmedicinska läkemedel på distans genom informationssamhällets tjänster i den berörda medlemsstaten.

10. Medlemsstaterna får föreskriva villkor, som är motiverade med hänsyn till skyddet av folkhälsan, för detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel som säljs på distans genom informationssamhällets tjänster inom deras territorier.
11. De webbplatser som medlemsstaterna skapat ska innehålla en länk till den webbplats som läkemedelsmyndigheten skapat i enlighet med punkt 9.

Artikel 105

Veterinärrecept

1. Ett veterinärrecept avseende ett antimikrobiellt läkemedel för metafylax får endast utfärdas efter det att en diagnos av den smittsamma sjukdomen ställts av en veterinär.
2. Veterinären ska kunna motivera ett veterinärrecept avseende antimikrobiella läkemedel, särskilt för profylax och metafylax.
3. Ett veterinärrecept får endast utfärdas efter det att en klinisk undersökning eller någon annan lämplig bedömning av hälsotillståndet hos djuret eller gruppen djur utförts av en veterinär.
4. Genom undantag från artikel 4.33 och punkt 3 i den här artikeln får en medlemsstat tillåta att ett veterinärrecept utfärdas av en yrkesverksam person, som inte är veterinär, som har behörighet att göra detta i enlighet med tillämplig nationell rätt vid tidpunkten för ikraftträdandet av denna förordning. Sådana recept ska vara giltiga endast i den medlemsstaten och får inte omfatta förskrivningar av antimikrobiella läkemedel och andra veterinärmedicinska läkemedel för vilka det krävs att en diagnos ställs av en veterinär.

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

5. Ett veterinärrecept ska innehålla minst följande information:

- a) Identifiering av det djur eller den grupp djur som ska behandlas.
- b) Djurägarens eller djurhållarens fullständiga namn och kontaktuppgifter.
- c) Utfärdandedatum.
- d) Veterinärens fullständiga namn, kontaktuppgifter och, om detta finns tillgängligt, yrkesregistreringsnummer.
- e) Veterinärens namnteckning eller elektroniska identifikation.
- f) Läkemedlets namn, inklusive dess aktiva substanser.
- g) Läkemedelsform och styrka.
- h) Förskriften mängd, eller antalet förpackningar, inklusive förpackningsstorlek.
- i) Dosering.
- j) För livsmedelsproducerande djurslag, karenstid, även om den är noll.
- k) Eventuella varningar som är nödvändiga för att säkerställa korrekt användning och, vid behov, ansvarsfull användning av antimikrobiella medel.

- l) Om förskrivningen av ett läkemedel görs i enlighet med artiklarna 112, 113 och 114 ska detta anges.
 - m) Om förskrivningen av ett läkemedel görs i enlighet med artikel 107.3 och 107.4 ska detta anges.
- 6. Den förskrivna mängden läkemedel ska inte vara större än den mängd som krävs för den aktuella behandlingen eller terapin. När det gäller antimikrobiella läkemedel för metafylax eller profylax ska de endast förskrivas under begränsad tid för att täcka riskperioden.
 - 7. Veterinärrecept som utfärdats i enlighet med punkt 3 ska vara giltiga i hela unionen.
 - 8. Kommissionen får genom genomförandeakter fastställa en mall för de krav som fastställs i punkt 5 i denna artikel. Den mallen ska också finnas tillgänglig i elektroniskt format. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.
 - 9. Det förskrivna läkemedlet ska lämnas ut i enlighet med nationell rätt.
 - 10. Ett veterinärrecept avseende antimikrobiella läkemedel ska vara giltigt i fem dagar från och med dagen för dess utfärdande.

11. Utöver de krav som fastställs i denna artikel får medlemsstaterna fastställa regler om registerföring för veterinärer vid utfärdande av veterinärrecept.
12. Trots artikel 34 får ett veterinärmedicinskt läkemedel som klassificeras som receptbelagt enligt den artikeln administreras utan ett veterinärrecept av en veterinär personligen, såvida inget annat föreskrivs i tillämplig nationell rätt. Veterinären ska föra register över sådan personligen utförd administrering utan recept i enlighet med tillämplig nationell rätt.

AVSNITT 3

ANVÄNDNING

Artikel 106

Läkemedlens användning

1. Veterinärmedicinska läkemedel ska användas i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning.
2. De veterinärmedicinska läkemedlens användning i enlighet med detta avsnitt ska inte påverka tillämpningen av artiklarna 46 och 47 i förordning (EU) 2016/429.
3. Medlemsstaterna får fastställa alla förfaranden som de anser nödvändiga för genomförandet av artiklarna 110–114 och 116.
4. Medlemsstaterna får, i vederbörligen motiverade fall, besluta att ett veterinärmedicinskt läkemedel enbart ska administreras av en veterinär.

5. Inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 2.3 får användas på de djur som avses däri endast i undantagsfall, i enlighet med ett veterinärrecept, och om inget immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel är godkänt för det djurslag som läkemedlet är avsett för och indikationen i fråga.
6. Kommissionen ska anta delegerade akter, i enlighet med artikel 147, för att komplettera denna artikel, om det är nödvändigt, som fastställer reglerna om lämpliga åtgärder för att säkerställa ändamålsenlig och säker användning av veterinärmedicinska läkemedel som godkänts och förskrivits för att administreras oralt på annat sätt än via foder som innehåller läkemedel, såsom genom att dricksvatten blandas med ett veterinärmedicinskt läkemedel eller genom att ett veterinärmedicinskt läkemedel manuellt blandas i foder och administreras av djurhållaren till livsmedelsproducerande djur. Kommissionen ska, när den antar dessa delegerade akter, beakta vetenskaplig rådgivning från läkemedelsmyndigheten.

Artikel 107

De antimikrobiella läkemedlens användning

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

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

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

4. Antimikrobiella läkemedel får endast användas för metafylax när risken för spridning av en infektion eller av en smittsam sjukdom i gruppen djur är hög och inga andra lämpliga alternativ är tillgängliga. Medlemsstaterna får ge vägledning om sådana andra lämpliga alternativ och ska aktivt stödja utarbetandet och tillämpningen av riktlinjer som främjar förståelsen av de riskfaktorer som är förknippade med metafylax och innehåller kriterier för dess inledande.
5. De läkemedel som innehåller den antimikrobiella medel som avses i artikel 37.5 får inte användas i enlighet med artiklarna 112, 113 och 114.
6. Kommissionen får genom genomförandeakter och med beaktande av vetenskaplig rådgivning från läkemedelsmyndigheten upprätta en förteckning över antimikrobiella medel som
 - a) inte får användas i enlighet med artiklarna 112, 113 och 114, eller
 - b) endast får användas i enlighet med artiklarna 112, 113 och 114 på vissa villkor.

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

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

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

- 7. En medlemsstat får ytterligare begränsa eller förbjuda användningen av vissa antimikrobiella medel på djur inom sitt territorium om administreringen av sådana medel till djur strider mot genomförandet av en nationell politik för ansvarsfull användning av antimikrobiella medel.
- 8. Åtgärder som vidtas av medlemsstaterna på grundval av punkt 7 ska vara proportionella och motiverade.
- 9. Medlemsstaterna ska underrätta kommissionen om de åtgärder som vidtagits på grundval av punkt 7.

Artikel 108

Register som ska föras av dem som äger och håller livsmedelsproducerande djur

1. De som äger eller, om ägarna inte håller djuren, de som håller livsmedelsproducerande djur ska föra register över de läkemedel som de använder och, i förekommande fall, förvara en kopia av veterinärreceptet.
2. Registren enligt punkt 1 ska omfatta följande:
 - a) Datum då läkemedlet först administrerades till djuren.
 - b) Läkemedlets namn.
 - c) Mängden administrerat läkemedel.
 - d) Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för leverantören.
 - e) Bevis på förvärv av det läkemedel de använder.
 - f) Identifiering av det djur eller den grupp djur som behandlats.
 - g) Den förskrivande veterinärens namn och kontaktuppgifter, i tillämpliga fall.
 - h) Karenstid, även om karenstiden är noll.
 - i) Behandlingstidens längd.

3. Om de uppgifter som ska registreras i enlighet med punkt 2 i denna artikel redan finns med på kopian av veterinärreceptet, i ett register som förs på jordbruksföretaget eller, för hästdjur, registrerats i den identitetshandling, som gäller under hästdjurets hela livstid, som avses i artikel 8.4, behöver de inte registreras separat.
4. Medlemsstaterna får fastställa ytterligare krav på registerföring för dem som äger och håller livsmedelsproducerande djur.
5. Innehållet i registren ska hållas tillgängligt för inspektion av de behöriga myndigheterna i enlighet med artikel 123 i minst fem år.

Artikel 109

Krav på registerföring avseende hästdjur

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

Artikel 110

Användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

1. De behöriga myndigheterna får, i enlighet med tillämplig nationell rätt, förbjuda tillverkning, import, distribution, innehav, försäljning, tillhandahållande och/eller användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel på sitt territorium eller delar av det om minst ett av följande villkor uppfylls:
 - a) Administreringen av läkemedlet till djur kan störa genomförandet av ett nationellt program för diagnos, bekämpning och utrotning av en djursjukdom.
 - b) Administreringen av läkemedlet till djur kan göra det svårt att styrka frånvaron av sjukdom hos levande djur eller orsaka kontaminering av livsmedel eller andra produkter som erhålls från behandlade djur.
 - c) De stammar av sjukdomsagens som läkemedlet avser att framkalla immunitet mot finns i stort sett inte sett till geografisk spridning inom det berörda territoriet.
2. Genom undantag från artikel 106.1 i denna förordning, och i avsaknad av ett djur-veterinärmedicinskt läkemedel som avses i artikel 116 i denna förordning, får en behörig myndighet, i händelse av ett utbrott av en förtecknad sjukdom som avses i artikel 5 i förordning (EU) 2016/429 eller en ny sjukdom som avses i artikel 6 i den förordningen, tillåta användning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel som inte är godkänt i unionen.

3. Genom undantag från artikel 106.1 i denna förordning får en behörig myndighet, från fall till fall, när ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel har godkänts men inte längre är tillgängligt inom unionen för en sjukdom som inte avses i artikel 5 eller 6 i förordning (EU) 2016/429 men som redan förekommer i unionen, med hänsyn till djurhälsan, djurskyddet och folkhälsan, tillåta användning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel som inte är godkänt i unionen.
4. De behöriga myndigheterna ska utan dröjsmål underrätta kommissionen när punkterna 1, 2 och 3 tillämpas, och informera om de villkor som fastställs vid genomförandet dessa punkter.
5. Om ett djur ska exporteras till ett tredjeland och därigenom omfattas av vissa bindande hälsobestämmelser i det tredjelandet får en behörig myndighet tillåta användning, endast på det berörda djuret, av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel som inte är godkänt för försäljning i den berörda medlemsstaten, men som är godkänt för användning i det tredjeland dit djuret exporteras.

Artikel III

Användning av veterinärmedicinska läkemedel av veterinärer som tjänstgör i andra medlemsstater

1. En veterinär som tjänstgör i en annan medlemsstat än den där han eller hon är etablerad (nedan kallad *värdmedlemsstat*) ska vara tillåten att inneha och administrera veterinärmedicinska läkemedel som inte är godkända i värdmedlemsstaten till djur eller grupper djur som står under veterinärens vård, i den mängd som är nödvändig och som inte överstiger den mängd som krävs för behandlingen, som förskrivits av veterinären, under förutsättning att följande villkor uppfylls:
 - a) Ett godkännande för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedel som ska administreras till djuren har beviljats av de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där veterinären är etablerad eller av kommissionen.
 - b) De berörda veterinärmedicinska läkemedlen transporteras av veterinären i sin originalförpackning.
 - c) Veterinären följer värdmedlemsstatens yrkesetiska riktlinjer.
 - d) Veterinären fastställer karenstiden, som anges i märkningen eller på bipacksedeln för det veterinärmedicinska läkemedel som används.
 - e) Veterinären säljer bara veterinärmedicinska läkemedel till den som äger eller håller ett djur som behandlas i värdmedlemsstaten om det är tillåtet enligt värdmedlemsstatens regler.

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

Artikel 112

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

1. Genom undantag från artikel 106.1 får den ansvariga veterinären, i de fall det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för en indikation som rör ett icke livsmedelsproducerande djurslag, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla det berörda djuret med följande läkemedel:
- a) Ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på samma djurslag eller ett annat djurslag, för samma indikation eller för en annan indikation.
 - b) Om det inte finns något sådant veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a i denna punkt, ett humanläkemedel som har godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004.
 - c) Om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a eller b i denna punkt, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds enligt ett veterinärrecept.

2. Med undantag för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel får den ansvariga veterinären, om det inte finns något läkemedel som avses i punkt 1, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla ett icke livsmedelsproducerande djur med ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i ett tredjeland för samma djurslag och samma indikation.
3. Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar, i enlighet med nationella bestämmelser.
4. Denna artikel ska också tillämpas vid en veterinärs behandling av ett hästdjur, under förutsättning att detta djur förklaras inte vara avsett för slakt för användning som livsmedel i den identitetshandling som avses i artikel 8.4.
5. Denna artikel ska gälla även när ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel inte är tillgängligt i den relevanta medlemsstaten.

Artikel 113

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

1. Genom undantag från artikel 106.1 får den ansvariga veterinären, i de fall det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för en indikation som rör ett livsmedelsproducerande landlevande djurslag på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla de berörda djuren med följande läkemedel:
 - a) Ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på samma eller ett annat livsmedelsproducerande landlevande djurslag, för samma indikation eller för en annan indikation,
 - b) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a i denna punkt, ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten i enlighet med denna förordning för användning på ett icke livsmedelsproducerande djurslag för samma indikation,
 - c) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a eller b i denna punkt, ett humanläkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004, eller
 - d) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a, b eller c i denna punkt, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds enligt ett veterinärrecept.

2. Med undantag för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel får den ansvariga veterinären, om det inte finns något läkemedel som avses i punkt 1, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla livsmedelsproducerande landlevande djur med ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i ett tredjeland för samma djurslag och samma indikation.
3. Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar, i enlighet med nationella bestämmelser.
4. Farmakologiskt aktiva substanser som ingår i det läkemedel som används i enlighet med punkterna 1 och 2 i denna artikel ska vara tillåtet i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 och rättsakter som antagits på grundval av den förordningen.
5. Denna artikel ska gälla även när ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel inte är tillgängligt i den relevanta medlemsstaten.

Artikel 114

Användning av läkemedel för livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag

1. Genom undantag från artikel 106.1 får den ansvariga veterinären, i de fall det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för en indikation som rör ett livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuren vållas otillbörligt lidande, behandla de berörda djuren med följande läkemedel:
 - a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i samma medlemsstat eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på samma djurslag eller ett annat livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag och för samma indikation eller för en annan indikation,
 - b) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a i denna punkt, ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på ett livsmedelsproducerande landlevande djurslag, som innehåller en substans som finns med i den förteckning som upprättats i enlighet med punkt 3,
 - c) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a eller b i denna punkt, ett humanläkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004, som innehåller substanser som finns med i den förteckning som upprättats i enlighet med punkt 3 i denna artikel, eller

- d) om det inte finns något läkemedel som avses i led a, b eller c i denna punkt, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds enligt ett veterinärrecept.
2. Genom undantag från punkt 1 b och c, och till dess att den förteckning som avses i punkt 3 upprättats, får den ansvariga veterinären, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla livsmedelsproducerande djurslag som är vattenlevande i en bestämd besättning med följande läkemedel:
- a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den relevanta medlemsstaten eller i en annan medlemsstat i enlighet med denna förordning för användning på ett livsmedelsproducerande djurslag som är landlevande,
 - b) om det inte finns något veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a i denna punkt, ett humanläkemedel som godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004.
3. Kommissionen ska, genom genomförandeakter senast inom fem år från den ... [tillämpningsdatum för denna förordning], upprätta en förteckning över substanser som används i veterinärmedicinska läkemedel som godkänts i unionen för användning på livsmedelsproducerande djurslag som är landlevande eller substanser som ingår i ett humanläkemedel som godkänts i unionen i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004, som får användas på livsmedelsproducerande vattenlevande djurslag, i enlighet med punkt 1 i denna artikel. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

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

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

- 4. Med undantag för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel får den ansvariga veterinären, om det inte finns något läkemedel som avses i punkterna 1 och 2, på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, undantagsvis behandla livsmedelsproducerande vattenlevande djur med ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i ett tredjeland för samma djurslag och samma indikation.
- 5. Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar, i enlighet med nationella bestämmelser.
- 6. Farmakologiskt aktiva substanser som ingår i det läkemedel som används i enlighet med punkterna 1, 2 och 4 i denna artikel ska vara tillåtna i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009 och rättsakter som antagits på grundval av den förordningen.

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

Artikel 115

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

1. Vid tillämpning av artiklarna 113 och 114, utom i de fall när det i produktresumén anges en karenstid för läkemedlet för det aktuella djurslaget, ska veterinären ange en karenstid i enlighet med följande kriterier:
- a) För kött och slaktbiprodukter från livsmedelsproducerande däggdjur och fjäderfä och hägnat fjädervilt, ska karenstiden vara minst
 - i) den längsta karenstid som anges i produktresumén för kött och slaktbiprodukter, multiplicerad med 1,5,
 - ii) 28 dagar, om läkemedlet inte är godkänt för livsmedelsproducerande djur,
 - iii) en dag, om läkemedlet har en karenstid på noll och det används på en annan taxonomisk familj än det djurslag som läkemedlet är godkänt för.

- b) För mjölk från djur som producerar mjölk för human konsumtion ska karenstiden vara minst
 - i) den längsta karenstid för mjölk som anges i produktresumén för alla djurslag, multiplicerad med 1,5,
 - ii) sju dagar, om läkemedlet inte är godkänt för djur som producerar mjölk för human konsumtion,
 - iii) en dag, om läkemedlet har en karenstid på noll.
- c) För ägg från djur som producerar ägg för human konsumtion ska karenstiden vara minst
 - i) den längsta karenstid för ägg som anges i produktresumén för alla djurslag, multiplicerad med 1,5,
 - ii) 10 dagar, om läkemedlet inte är godkänt för djur som producerar ägg för human konsumtion.
- d) För vattenlevande djurslag som producerar kött för human konsumtion ska karenstiden vara minst
 - i) den längsta karenstid för vattenlevande djurslag som anges i produktresumén, multiplicerad med 1,5 och uttryckt som dygnsgrader,

- ii) om läkemedlet är godkänt för livsmedelsproducerande landlevande djurslag, den längsta karenstid för något av de livsmedelsproducerande djur som anges i produktresumén, multiplicerad med 50 och uttryckt som graddagar, men högst 500 graddagar,
 - iii) 500 graddagar, om läkemedlet inte är godkänt för livsmedelsproducerande djurslag,
 - iv) 25 graddagar, om den längsta karenstiden för alla djurslag är noll.
- 2. Om beräkningen av karenstiden enligt leden a i, b i, c i, d i och ii i punkt 1 leder till en bråkdel av dagar ska karenstiden avrundas uppåt till närmaste antal dagar.
 - 3. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147 för att ändra denna artikel genom att ändra reglerna i punkterna 1 och 4 med hänsyn till nya vetenskapliga rön.
 - 4. När det gäller bin ska veterinären fastställa en lämplig karenstid efter bedömning i varje enskilt fall av den specifika situationen i bikupan eller bikuporna och särskilt risken för restsubstanser i honung eller i andra livsmedel som skördats från bikupor som är avsedda för humankonsumtion.

5. Genom undantag från artikel 113.1 och 113.4 ska kommissionen genom genomförandeakter upprätta en förteckning över substanser som är oundgängliga vid behandling av hästdjur, eller som medför ytterligare kliniska fördelar jämfört med andra behandlingsalternativ som finns för hästdjur och för vilka karenstiden för hästdjur ska vara sex månader. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 145.2.

Artikel 116

Hälsoläget

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

Artikel 117

Insamling och bortskaffande av avfall av veterinärmedicinska läkemedel

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

Artikel 118

Djur eller produkter av animaliskt ursprung som importeras till unionen

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

AVSNITT 4

MARKNADSFÖRING

Artikel 119

Marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel

1. Endast veterinärmedicinska läkemedel som är godkända eller registrerade i en medlemsstat får marknadsföras i denna medlemsstat, om inte annat beslutats av den behöriga myndigheten i enlighet med tillämplig nationell rätt.

2. Vid marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel ska det klart framgå att syftet är att främja tillhandahållande, försäljning, förskrivning, distribution eller användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.
3. Marknadsföringen får inte formuleras på ett sådant sätt att den låter antyda att det veterinärmedicinska läkemedlet skulle kunna vara ett foder eller en biocid.
4. Marknadsföringen ska överensstämma med produktresumén för det veterinärmedicinska läkemedel som marknadsförs.
5. Marknadsföringen får inte innehålla några uppgifter som skulle kunna vara vilseledande eller medföra inkorrekt användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.
6. Marknadsföringen ska främja en ansvarsfull användning av det veterinärmedicinska läkemedlet genom en att presentera det objektivt och utan att överdriva dess egenskaper.
7. Vid ett tillfälligt återkallande av ett godkännande för försäljning ska all marknadsföring av det veterinärmedicinska läkemedlet upphöra under varaktigheten av det tillfälliga återkallandet i den medlemsstat där det tillfälligt återkallas.
8. Veterinärmedicinska läkemedel får inte delas ut i reklamsyfte, med undantag för små mängder av prover.
9. Antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel får inte delas ut i reklamsyfte som prover eller i någon annan form.

10. De prover som avses i punkt 8 ska märkas på lämpligt sätt så att det framgår att de är prover och ska ges direkt till veterinärer eller andra personer som får tillhandahålla dessa veterinärmedicinska läkemedel vid sponsrade evenemang eller av säljare under deras besök.

Artikel 120

Marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel som är receptbelagda

1. Marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel som är receptbelagda i enlighet med artikel 34 är endast tillåten när den uteslutande riktar sig till följande personer:
 - a) Veterinärer.
 - b) Personer som har tillstånd att tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med nationell rätt.
2. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel får marknadsföring av veterinärmedicinska läkemedel som är receptbelagda i enlighet med artikel 34 som riktar sig till professionella djurhållare tillåtas av medlemsstaten under förutsättning att följande villkor uppfylls:
 - a) Marknadsföringen är begränsad till immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

- b) Marknadsföringen innehåller en uttrycklig uppmaning till de professionella djurhållarna att rådfråga veterinären om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet.
3. Trots punkterna 1 och 2 ska marknadsföring av inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats av patogener och antigener som erhållits från ett eller flera djur i en epidemiologisk enhet, och som används för behandling av detta djur eller dessa djur i samma epidemiologiska enhet eller för behandling av ett eller flera djur i en enhet med ett bekräftat epidemiologiskt samband, vara förbjuden.

Artikel 121

Reklam för läkemedel som används på djur

1. När reklam görs för läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller tillhandahålla dem i enlighet med denna förordning får inga gåvor, ekonomiska förmåner eller naturaförmån lämnas, erbjudas eller utlovas till dessa personer, såvida de inte är av ringa värde och relevanta för förskrivningen eller tillhandahållandet av läkemedel.
2. De personer som är behöriga att förskriva eller tillhandahålla läkemedel som avses i punkt 1 får inte begära eller ta emot några sådana köpfrämjande gåvor eller förmåner som är förbjudna enligt den punkten.
3. Punkt 1 ska inte utgöra hinder för att representationsförmåner erbjuds direkt eller indirekt vid evenemang som anordnas i rent yrkesmässigt och vetenskapligt syfte. Sådana representationsförmåner ska alltid strikt begränsas till evenemangets huvudsakliga syfte.
4. Punkterna 1, 2 och 3 ska inte påverka existerande bestämmelser eller handelsbruk i medlemsstaterna rörande priser, marginaler och rabatter.

Artikel 122

Genomförande av marknadsföringsbestämmelser

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

Kapitel VIII

Inspektioner och kontroller

Artikel 123

Kontroller

1. De behöriga myndigheterna ska göra kontroller av följande personer:
 - a) tillverkare och importörer av veterinärmedicinska läkemedel och aktiva substanser,
 - b) distributörer av aktiva substanser,
 - c) innehavare av godkännanden för försäljning,
 - d) innehavare av ett partihandelstillstånd,
 - e) detaljhandlare,

- f) personer som äger och håller livsmedelsproducerande djur,
 - g) veterinärer,
 - h) innehavare av en registrering av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel,
 - i) innehavare av veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 5.6, och
 - j) alla andra personer med skyldigheter enligt denna förordning.
2. De kontroller som avses i punkt 1 ska göras regelbundet och vara riskbaserade, i syfte att kontrollera att de personer som avses i punkt 1 efterlever denna förordning.
3. De behöriga myndigheterna ska göra de riskbaserade kontrollerna enligt punkt 2 med beaktande av åtminstone
- a) de inneboende riskerna med den verksamhet som de personer som avses i punkt 1 bedriver och den plats där deras verksamhet bedrivs,
 - b) de tidigare resultaten för de personer som avses i punkt 1 av kontroller som gjorts av dem och deras tidigare efterlevnad,
 - c) alla upplysningar som kan tyda på bristande efterlevnad,
 - d) vilken inverkan bristande efterlevnad kan få på folkhälsan, djurhälsan, djurskyddet och miljön.

4. Kontroller får också göras på begäran av en behörig myndighet i en annan medlemsstat, kommissionen eller läkemedelsmyndigheten.
5. Kontrollerna ska göras av företrädare för den behöriga myndigheten.
6. Inspektioner får göras som en del av kontrollerna. Sådana inspektioner får vara oanmälda. Under dessa inspektioner ska företrädarna för en behörig myndighet åtminstone ha befogenhet att
 - a) inspektera lokaler, utrustning, transportsätt, register, handlingar och system, med anknytning till syftet med inspektionen,
 - b) inspektera och ta prov för att få en oberoende analys utförd av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller av ett annat laboratorium som en medlemsstat anvisat för detta ändamål,
 - c) dokumentera alla bevis som anses nödvändiga av företrädarna,
 - d) göra samma kontroller av någon annan part som utför de uppgifter som krävs enligt denna förordning med eller för de personer som avses i punkt 1 eller för deras räkning.
7. Företrädarna för de behöriga myndigheterna ska föra register över varje kontroll som de gör och vid behov utarbeta en rapport. Den person som avses i punkt 1 ska omedelbart informeras skriftligen av den behöriga myndigheten om eventuella fall av bristande efterlevnad som konstaterats genom kontrollerna och ska ha möjlighet att lägga fram sina synpunkter inom en tidsfrist som fastställs av den behöriga myndigheten.

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

Artikel 124

Kommissionens revisioner

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

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

Artikel 125
Certifikat om lämplighet

För att kontrollera att de uppgifter som lämnats för erhållande av ett certifikat om lämplighet är förenliga med monografierna i *Europeiska farmakopén* får standardiseringsorganet för nomenklatur och kvalitetsnormer enligt konventionen om utarbetande av en europeisk farmakopé som godkänts genom rådets beslut 94/358/EG¹ (Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård, EDQM) vända sig till kommissionen eller läkemedelsmyndigheten för att begära en sådan inspektion av en behörig myndighet när utgångsmaterialet är föremål för en monografi i *Europeiska farmakopén*.

Artikel 126
Särskilda regler för inspektioner av farmakovigilans

1. De behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska säkerställa att alla master files för systemet för farmakovigilans i unionen regelbundet kontrolleras och att systemen för farmakovigilans tillämpas korrekt.
2. Läkemedelsmyndigheten ska samordna och de behöriga myndigheterna utföra inspektioner av systemen för farmakovigilans av veterinärmedicinska läkemedel som har godkänts i enlighet med artikel 44.

¹ Rådets beslut 94/358/EG av den 16 juni 1994 om godkännande av konventionen om utarbetande av en europeisk farmakopé på Europeiska gemenskapens vägnar (EGT L 158, 25.6.1994, s. 17).

3. De behöriga myndigheterna ska utföra inspektioner av systemen för farmakovigilans av veterinärmedicinska läkemedel som har godkänts i enlighet med artiklarna 47, 49, 52 och 53.
4. De behöriga myndigheterna i de medlemsstater i vilka dessa master files för systemet för farmakovigilans finns ska utföra inspektionerna av master files för systemet för farmakovigilans.
5. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 4 i denna artikel, och i enlighet med artikel 80, får en behörig myndighet delta i initiativ till arbetsdelning och delegering av ansvar med andra behöriga myndigheter för att undvika dubbelarbete i samband med inspektioner av system för farmakovigilans.
6. Resultaten av inspektionerna av farmakovigilansen ska registreras i den databas för farmakovigilans som avses i artikel 74.

Artikel 127

Bevis på produktkvaliteten för veterinärmedicinska läkemedel

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

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

Artikel 128

Bevis på produktkvaliteten specifikt för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

1. Vid tillämpning av artikel 127.1 får de behöriga myndigheterna ålägga innehavaren av ett godkännande för försäljning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel att ge de behöriga myndigheterna kopior av samtliga kontrollrapporter, undertecknade av den sakkunniga personen i enlighet med artikel 97.
2. Innehavaren av ett godkännande för försäljning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska se till att ett tillräckligt antal representativa prover av varje sats av de veterinärmedicinska läkemedlen hålls i lager åtminstone fram till utgångsdatumet och ska på begäran omgående överlämna prover till de behöriga myndigheterna.

3. Om en behörig myndighet anser det nödvändigt av hänsyn till människors eller djurs hälsa, får den ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel att, innan läkemedlet släpps ut på marknaden, lämna in prover på satser av bulkprodukten eller det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet för analys vid ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll.
4. På en behörig myndighets begäran ska innehavaren av godkännandet för försäljning skyndsamt tillhandahålla de prover som avses i punkt 2, tillsammans med de kontrollrapporter som avses i punkt 1, för kontrollgranskning. Den behöriga myndigheten ska informera de behöriga myndigheterna i andra medlemsstater där det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt och EDQM, samt läkemedelsmyndigheten i det fall att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet har godkänts genom det centraliserade förfarandet, om sin avsikt att kontrollera satser av de immunologiska veterinärmedicinska läkemedlen.
5. På grundval av de kontrollrapporter som avses i detta kapitel ska det laboratorium som har ansvaret för kontrollerna, på de tillhandahållna proverna göra om samtliga tester som tillverkaren gjort av den immunologiska veterinärmedicinska slutprodukten i enlighet med specifikationerna i dokumentationen om ett godkännande för försäljning.
6. Förteckningen över de tester som ska göras om av det laboratorium som har ansvaret för undersökningen ska begränsas till motiverade tester, under förutsättning att alla behöriga myndigheter i de relevanta medlemsstaterna och, om lämpligt, EDQM är eniga om det.

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

7. De behöriga myndigheterna ska godta resultaten av de tester som avses i punkt 5.
8. De behöriga myndigheterna ska, utom när kommissionen har fått meddelande om att analyserna kräver längre tid, se till att ifrågavarande undersökning slutförs senast 60 dagar efter att proverna och kontrollrapporterna tagits emot.
9. Den behöriga myndigheten ska inom samma tidsfrist meddela resultaten av dessa tester till de behöriga myndigheterna i övriga relevanta medlemsstater, EDQM, innehavaren av godkännandet för försäljning och, om lämpligt, även tillverkaren.
10. Den behöriga myndigheten ska kontrollera att de tillverkningsprocesser som används vid tillverkningen av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är validerade och att reproducerbarheten hos tillverkningssatserna är säkerställd.

Kapitel IX

Begränsningsåtgärder och sanktioner

Artikel 129

Tillfälliga begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl

1. Den behöriga myndigheten och, om det gäller ett centralt godkänt veterinärmedicinskt läkemedel, även kommissionen får, i händelse av en risk för folk- eller djurhälsan eller miljön som kräver brådskande åtgärder, ålägga innehavaren av ett godkännande för försäljning och andra personer med skyldigheter enligt denna förordning tillfälliga begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl. Dessa tillfälliga begränsningsåtgärder får omfatta följande:
 - a) Begränsning av tillhandahållandet av det veterinärmedicinska läkemedlet på begäran av den behöriga myndigheten och, om det gäller centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel, även på begäran från kommissionen till den behöriga myndigheten.
 - b) Begränsning av användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet på begäran av den behöriga myndigheten och, om det gäller centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel, även på begäran från kommissionen till den behöriga myndigheten.
 - c) Tillfälligt återkallande av ett godkännande för försäljning av den behöriga myndighet som beviljat godkännandet och, om det gäller centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel, av kommissionen.

2. Den berörda behöriga myndigheten ska senast följande arbetsdag informera övriga behöriga myndigheter och kommissionen om alla tillfälliga begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl. När det gäller centraliserade godkännanden för försäljning ska kommissionen inom samma tidsfrist informera de behöriga myndigheterna om alla tillfälliga begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl.
3. De behöriga myndigheterna och kommissionen får, samtidigt som de inför en begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl i enlighet med punkt 1 i denna artikel, hänskjuta frågan till läkemedelsmyndigheten i enlighet med artikel 82.
4. I tillämpliga fall ska innehavaren av godkännandet för försäljning ansöka om en ändring av villkoren i godkännandet för försäljning i enlighet med artikel 62.

Artikel 130

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

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

2. Den behöriga myndigheten eller, om det gäller centraliserade godkännanden för försäljning, kommissionen ska upphäva godkännandet för försäljning om innehavaren av godkännandet för försäljning inte längre uppfyller det krav på etablering inom unionen som avses i artikel 5.4.
3. Den behöriga myndigheten eller, om det gäller centraliserade godkännanden för försäljning, kommissionen får tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning eller anmoda innehavaren av godkännandet för försäljning att ansöka om en ändring av villkoren i godkännandet för försäljning, beroende på vad som är tillämpligt, av ett eller flera av följande skäl:
 - a) Innehavaren av godkännandet för försäljning uppfyller inte kraven i artikel 58.
 - b) Innehavaren av godkännandet för försäljning uppfyller inte kraven i artikel 127.
 - c) Det system för farmakovigilans som fastställts i enlighet med artikel 77.1 är otillräckligt.
 - d) Innehavaren av godkännandet för försäljning fullgör inte sina skyldigheter i artikel 77.
 - e) Den behöriga person som ansvarar för farmakovigilansen fullgör inte sina uppgifter enligt artikel 78.

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

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

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

Artikel 131

Tillfälligt återkallande eller upphävande av partihandelstillstånd

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

2. Om kraven i artikel 101, med undantag för artikel 101.3, inte är uppfyllda får den behöriga myndigheten, utan att det påverkar tillämpningen av eventuella andra lämpliga åtgärder enligt nationell rätt, vidta en eller flera av följande åtgärder:
- a) Tillfälligt återkalla partihandelstillståndet.
 - b) Tillfälligt återkalla partihandelstillståndet för en eller flera kategorier av veterinärmedicinska läkemedel.
 - c) Upphäva partihandelstillståndet för en eller flera kategorier av veterinärmedicinska läkemedel.

Artikel 132

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

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

Artikel 133

Tillfälligt återkallande eller upphävande av tillverkningstillstånd

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

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

Artikel 134

Förbud mot tillhandahållande av veterinärmedicinska läkemedel.

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

- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitativa eller kvantitativa sammansättning överensstämmer inte med den som anges i produktresumén enligt artikel 35.
 - c) Den rekommenderade karenstiden är inte tillräckligt lång för att garantera livsmedelssäkerheten.
 - d) De kontroller som avses i artikel 127.1 har inte utförts.
 - e) Felaktig märkning kan leda till allvarlig risk för djur- eller folkhälsan.
2. De behöriga myndigheterna eller kommissionen får begränsa förbudet mot tillhandahållande och återtagandet från marknaden till att gälla enbart de ifrågasatta tillverkningsvatserna av det berörda veterinärmedicinska läkemedlet.

Artikel 135

Sanktionerna som fastställs av medlemsstaterna

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

Medlemsstaterna ska till kommissionen anmäla dessa regler och åtgärder senast den ... [tre år räknat från och med dagen för denna förordnings ikraftträdande] samt utan dröjsmål eventuella ändringar som berör dem.

2. De behöriga myndigheterna ska se till att information om typ och antal fall där ekonomiska sanktioner fastställts offentliggörs, med beaktande av de berörda parternas berättigade intresse av att deras affärshemligheter skyddas.
3. Medlemsstaterna ska omedelbart underrätta kommissionen om alla tvisteförfaranden mot innehavare av godkännanden av försäljning av centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel som inleds rörande överträdelser av denna förordning.

Artikel 136

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

1. Kommissionen får besluta om ekonomiska sanktioner i form av böter eller viten mot innehavare av sådana godkännanden för försäljning av centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel som beviljats i enlighet med denna förordning, om de underlåter att fullgöra någon av de skyldigheter som fastställs i bilaga III i samband med godkännandena för försäljning.
2. Kommissionen får, i den mån detta uttryckligen anges i de delegerade akter som avses i punkt 7 b, besluta om sådana ekonomiska sanktioner som avses i punkt 1 även mot en annan juridisk person eller andra juridiska personer än innehavare av sådana godkännanden för försäljning, under förutsättning att dessa personer ingår i samma ekonomiska enhet som innehavaren av godkännandet för försäljning, och att dessa andra juridiska personer
 - a) utövat ett avgörande inflytande på innehavaren av godkännandet för försäljning, eller

- b) varit delaktiga i underlåtenheten att fullgöra en skyldighet, av innehavaren av godkännandet för försäljning, eller skulle ha kunnat åtgärda denna.
- 3. Om läkemedelsmyndigheten eller en behörig myndighet i en medlemsstat anser att en innehavare av ett godkännande för försäljning inte fullgör de skyldigheter som avses i punkt 1, får den begära att kommissionen undersöker huruvida de ska besluta om åläggande av ekonomiska sanktioner i enlighet med den punkten.
 - 4. När kommissionen fattar beslut om huruvida ekonomiska sanktioner ska åläggas och i så fall vilka belopp som är lämpliga ska den vägledas av principerna om effektivitet, proportionalitet och avskräckande effekt, och vid behov beakta hur allvarlig överträdelsen är och vilka effekter den har.
 - 5. Vid tillämpning av punkt 1 ska kommissionen även beakta följande:
 - a) Alla överträdelseförfaranden som har inletts av en medlemsstat mot samma innehavare av godkännande för försäljning på samma rättsliga grunder och samma faktiska förhållanden.
 - b) Alla sanktioner, även ekonomiska, som redan ålagts samma innehavare av godkännande för försäljning på samma rättsliga grunder och samma faktiska förhållanden.
 - 6. Om kommissionen anser att innehavaren av godkännandet för försäljning avsiktligt eller av oaktsamhet har underlåtit att fullgöra sina skyldigheter som avses i punkt 1, får den anta beslut om att ålägga böter på högst 5 % av innehavaren av godkännande för försäljnings omsättning i unionen under det räkenskapsår som föregår datumet för det beslutet.

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

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

7. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147 i syfte att komplettera denna förordning genom att fastställa
 - a) förfaranden som ska tillämpas av kommissionen då den fastställer böter eller viten, inklusive regler för inledandet av förfarandet, bevisupptagning, rätten till försvar, tillgång till handlingar, juridiskt ombud och konfidentiell behandling,
 - b) närmare bestämmelser om kommissionens åläggande av ekonomiska sanktioner mot andra juridiska personer än innehavaren av godkännandet för försäljning,
 - c) regler för förfarandets längd och preskriptionstider,
 - d) uppgifter som kommissionen ska beakta då den fastställer nivån på och beslutar om böter och viten samt villkor och former för indrivning.

8. Vid genomförandet av utredningen av underlåtenheten att fullgöra någon av de skyldigheter som avses i punkt 1 får kommissionen samarbeta med nationella behöriga myndigheter och utnyttja de resurser som tillhandahålls av läkemedelsmyndigheten.
9. Om kommissionen antar ett beslut om åläggande av ekonomiska sanktioner ska den offentliggöra en kort sammanfattning av ärendet, med namnen på de berörda innehavarna av godkännandena för försäljning samt beloppen på och skälen till de ekonomiska sanktionerna, med beaktande av innehavarnas berättigade intresse av att deras affärshemligheter skyddas.
10. Europeiska unionens domstol ska ha obegränsad behörighet att pröva beslut genom vilka kommissionen har ålagt ekonomiska sanktioner. Europeiska unionens domstol får upphäva, minska eller höja böter eller viten som ålagts av kommissionen.

Kapitel X

Tillsynsnätverk

Artikel 137

Behöriga myndigheter

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

2. Medlemsstaterna ska se till att det finns tillräckliga ekonomiska resurser för att tillhandahålla personal och andra resurser som de behöriga myndigheterna behöver för att utföra de uppgifter som krävs enligt denna förordning.
3. De behöriga myndigheterna ska samarbeta med varandra vid genomförandet av sina uppgifter enligt denna förordning och ska ge de behöriga myndigheterna i andra medlemsstater allt nödvändigt och lämpligt stöd i detta avseende. De behöriga myndigheterna ska delge varandra lämplig information.
4. På motiverad begäran ska de behöriga myndigheterna utan dröjsmål överlämna de skriftliga register som avses i artikel 123 och de kontrollrapporter som avses i artikel 127 till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat.

Artikel 138

Vetenskapligt yttrande till internationella organisationer för djurhälsa

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

Artikel 139

Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel

1. Härmed inrättas en kommitté för veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad *kommittén*) inom läkemedelsmyndigheten.
2. Myndighetens verkställande direktör eller dennes företrädare samt kommissionens företrädare ska ha rätt att delta i samtliga möten i kommittén, arbetsgrupper och rådgivande grupper.
3. Kommittén får tillsätta ständiga och tillfälliga arbetsgrupper. Kommittén får tillsätta rådgivande grupper med vetenskapliga experter i samband med utvärdering av vissa typer av veterinärmedicinska läkemedel, till vilka kommittén får delegera vissa arbetsuppgifter som rör utarbetandet av sådana vetenskapliga yttranden som avses i artikel 141.1 b.
4. Kommittén ska inrätta en ständig arbetsgrupp som uteslutande ska ägna sig åt vetenskaplig rådgivning till företag. Den verkställande direktören ska i samråd med kommittén införa administrativa strukturer och förfaranden som möjliggör utveckling av den rådgivning till företag som avses i artikel 57.1 n i förordning (EG) nr 726/2004, i synnerhet vad gäller utvecklingen av veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi.

5. Kommittén ska inrätta en ständig arbetsgrupp för farmakovigilans av läkemedel med ett uppdrag som innefattar bedömning av eventuella farmakovigilanssignaler i unionens system för farmakovigilans, framläggande av förslag när det gäller de riskhanteringsalternativ som avses i artikel 79 för kommittén och samordningsgruppen och samordning av kommunikationen om farmakovigilansen mellan de behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten.
6. Kommittén ska själv fastställa sin arbetsordning. Arbetsordningen ska särskilt ange
 - a) hur ordföranden utses och ersätts,
 - b) att medlemmar i alla arbetsgrupper eller rådgivande grupper med vetenskapliga experter ska utses på grundval av den förteckning över ackrediterade experter som avses i artikel 62.2 andra stycket i förordning (EG) nr 726/2004, och innehålla förfaranden för samråd med arbetsgrupper och rådgivande grupper med vetenskapliga experter,
 - c) ett förfarande för antagande av brådskande yttranden, i synnerhet inom ramen för bestämmelserna i denna förordning om marknadskontroll och farmakovigilans.

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

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

8. Kommitténs yttranden ska offentliggöras.

Artikel 140

Ledamöterna i kommittén

1. Varje medlemsstat ska, efter samråd med läkemedelsmyndighetens styrelse, utse en ledamot och en suppleant till kommittén för en treårsperiod som kan förnyas. Suppleanterna ska företräda frånvarande medlemmar och rösta i deras ställe, och de får även utses att fungera som rapportörer.
2. Kommitténs ledamöter och suppleanter ska utses med hänsyn till relevant sakkunskap om och erfarenhet av vetenskaplig bedömning av veterinärmedicinska läkemedel, så att man säkerställer högsta möjliga kompetens och relevanta expertkunskaper inom ett brett spektrum.
3. En medlemsstat får delegera sina uppgifter i kommittén till en annan medlemsstat. Varje medlemsstat får företräda endast en annan medlemsstat.
4. Kommittén får adjungera ytterligare högst fem ledamöter, som ska väljas med hänsyn till sin särskilda vetenskapliga kompetens. De ska utses på tre år med möjlighet till förlängning, och ska inte ha några suppleanter.
5. När kommittén adjungerar sådana ledamöter ska den fastställa deras särskilda kompletterande vetenskapliga kompetens. Adjungerade ledamöter ska väljas bland experter som nomineras av medlemsstaterna eller läkemedelsmyndigheten.

6. För att utföra sina uppgifter som avses i artikel 141 får kommittén utse en av sina ledamöter till rapportör. Kommittén får även utse en andra ledamot till medrapportör.
7. Kommittéledamöterna får biträdas av experter med kompetens inom specifika vetenskapliga eller tekniska områden.
8. De kommittéledamöter och experter som har till uppgift att bedöma veterinärmedicinska läkemedel ska utnyttja de vetenskapliga utvärderingar och resurser som de behöriga myndigheterna har tillgång till. Varje behörig myndighet ska kontrollera och säkerställa utvärderingens vetenskapliga kvalitet och oberoende, se till att kommittén får adekvat stöd och underlätta kommittéledamöternas och experternas arbete. Medlemsstaterna ska därför ställa erforderliga vetenskapliga och tekniska resurser till förfogande för de ledamöter och experter som de har nominerat.
9. Medlemsstaterna ska inte ge kommittéledamöterna och experterna instruktioner som är oförenliga med deras egna arbetsuppgifter eller med kommitténs arbetsuppgifter och läkemedelsmyndighetens åligganden.

Artikel 141

Uppgifterna inom kommittén

1. Kommittén ska göra följande:
 - a) Utföra de uppgifter som har ålagts den i enlighet med den här förordningen och förordning (EG) nr 726/2004.

- b) Utarbeta läkemedelsmyndighetens vetenskapliga yttranden i frågor som rör utvärdering och användning av veterinärmedicinska läkemedel.
- c) Utarbeta yttranden om vetenskapliga frågor som rör utvärdering och användning av veterinärmedicinska läkemedel på begäran av läkemedelsmyndighetens verkställande direktör eller kommissionen.
- d) Utarbeta läkemedelsmyndighetens yttranden i frågor som rör godtagbarheten av de ansökningar som lämnas in i enlighet med det centraliserade förfarandet, och i fråga om beviljande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännanden för försäljning för centralt godkända veterinärmedicinska läkemedel.
- e) Vederbörligen beakta alla framställningar från medlemsstaterna om vetenskapliga yttranden.
- f) Bistå med rådgivning i viktiga allmänvetenskapliga frågor.
- g) Inom ramen för samarbetet med Världsgesundhetsorganisationen för djurhälsa avge vetenskapliga yttranden om utvärdering av vissa veterinärmedicinska läkemedel som uteslutande är avsedda att saluföras utanför unionen.
- h) Ge råd om högsta tillåtna resthalter av veterinärmedicinska läkemedel och biocidprodukter använda vid djuruppfödning som kan accepteras i livsmedel av animalt ursprung, i enlighet med förordning (EG) nr 470/2009.
- i) Ge vetenskapliga råd om användningen av antimikrobiella medel och medel mot parasiter på djur för att begränsa förekomsten av resistens inom unionen till ett minimum och uppdatera den rådgivningen vid behov.

- j) Tillhandahålla medlemsstaterna objektiva vetenskapliga yttranden om de frågor som hänvisats till kommittén.
2. Kommittéledamöterna ska se till att läkemedelsmyndighetens uppgifter i lämplig utsträckning samordnas med det arbete som utförs av de behöriga myndigheterna.
 3. När kommittén utarbetar yttranden ska den sträva efter att uppnå vetenskaplig enighet. Om sådan enighet inte kan uppnås ska yttrandet innehålla majoritetens ståndpunkt samt avvikande ståndpunkter och skälen till dessa.
 4. Om det lämnas in en begäran om omprövning av ett yttrande, om denna möjlighet anges i unionslagstiftningen, ska kommittén utse en rapportör och i förekommande fall en medrapportör, som inte får vara identiska med dem som hade utsetts för det ursprungliga yttrandet. Omprövningen får endast gälla de punkter i yttrandet som i förväg angetts av sökanden, och får endast baseras på de vetenskapliga fakta som var tillgängliga när kommittén antog det ursprungliga yttrandet. I samband med en sådan omprövning får sökanden begära att kommittén samråder med en rådgivande grupp bestående av vetenskapliga experter.

Artikel 142

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

1. Samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och det decentraliserade förfarandet avseende veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad *samordningsgruppen*) ska inrättas.

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

Artikel 143

Medlemmar i samordningsgruppen

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

3. Samordningsgruppens medlemmar ska göra sitt yttersta för att uppnå enighet i de frågor som diskuteras.

Artikel 144

Uppgifter för samordningsgruppen

Samordningsgruppen ska ha följande uppgifter:

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

Kapitel XI

Gemensamma och förfarandemässiga bestämmelser

Artikel 145

Ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel

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

Artikel 146

Ändringar av bilaga II

1. Kommissionen ska ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 147.2 i syfte att ändra bilaga II genom att anpassa kraven avseende den tekniska dokumentationen om veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effektivitet till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen.

2. Kommissionen ska anta delegerade akter i enlighet med artikel 147.3 i syfte att ändra bilaga II för att uppnå en tillräcklig detaljnivå som garanterar rättslig säkerhet och harmonisering, samt eventuella nödvändiga uppdateringar, och samtidigt undvika onödiga avvikelser i förhållande till bilaga II, även när det gäller införandet av särskilda krav på veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi. Vid antagandet av dessa delegerade akter ska kommissionen ta vederbörlig hänsyn till djur- och folkhälsan samt miljöhänsyn.

Artikel 147

Utövande av delegering

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

4. Den delegering av befogenhet som avses i artiklarna 37.4, 57.3, 106.6, 109.1, 115.3, 118.2, 136.7 och 146.1 och 146.2 får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet. Ett beslut om återkallelse innebär att delegeringen av den befogenhet som anges i beslutet upphör att gälla. Beslutet får verkan dagen efter det att det offentliggörs i *Europeiska unionens officiella tidning*, eller vid ett senare i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan har trätt i kraft.
5. Innan kommissionen antar en delegerad akt ska den samråda med experter som utsetts av varje medlemsstat i enlighet med principerna i det interinstitutionella avtalet av den 13 april 2016 om bättre lagstiftning.
6. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska den samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.
7. En delegerad akt som antas enligt artiklarna 37.4, 57.3, 106.6, 109.1, 115.3, 118.2, 136.7, 146.1 och 146.2 ska träda i kraft endast om varken Europaparlamentet eller rådet har gjort invändningar mot den delegerade akten inom en period av två månader från den dag då akten delgavs Europaparlamentet och rådet, eller om både Europaparlamentet och rådet, före utgången av den perioden, har underrättat kommissionen om att de inte kommer att invända. Denna period ska förlängas med två månader på Europaparlamentets eller rådets initiativ.

Artikel 148
Uppgiftsskydd

1. Medlemsstaterna ska tillämpa Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/679¹ vid behandling av personuppgifter som utförs i medlemsstaterna i enlighet med den här förordningen.
2. Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 2018/1725² ska tillämpas vid behandling av personuppgifter som utförs av kommissionen och läkemedelsmyndigheten i enlighet med den här förordningen.

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

² Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2018/1725 av den 23 oktober 2018 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter som utförs av unionens institutioner, organ och byråer och om det fria flödet av sådana uppgifter samt om upphävande av förordning (EG) nr 45/2001 och beslut nr 1247/2002/EG (EUT L 295, 21.11.2018, s. 39).

Kapitel XII

Övergångs- och slutbestämmelser

Artikel 149

Upphävande

Direktiv 2001/82/EG ska upphöra att gälla.

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

Artikel 150

Förhållande till andra unionsakter

1. Inga bestämmelser i denna förordning ska anses påverka bestämmelserna i direktiv 96/22/EG.
2. Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008¹ ska inte tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av den här förordningen.

¹ Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel (EUT L 334, 12.12.2008, s. 7).

3. Kommissionens förordning (EG) nr 658/2007¹ ska inte tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av den här förordningen.

Artikel 151

Tidigare ansökningar

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

¹ Kommissionens förordning (EG) nr 658/2007 av den 14 juni 2007 om ekonomiska sanktioner vid åsidosättande av vissa åligganden som fastställts i samband med godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 155, 15.6.2007, s. 10).

Artikel 152

Befintliga veterinärmedicinska läkemedel, godkännanden för försäljning och registreringar

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

Det första stycket i denna punkt ska inte tillämpas på godkännanden för försäljning av antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel som har reserverats för behandling av människor i enlighet med genomförandeakter som avses i artikel 37.5.
2. Veterinärmedicinska läkemedel som släppts ut på marknaden i enlighet med direktiv 2001/82/EG eller förordning (EG) nr 726/2004 får fortsätta att tillhandahållas till och med den ... [fem år efter tillämpningsdatum för denna förordning], även om de inte uppfyller kraven i denna förordning.
3. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel ska de skyddsperioder som avses i artikel 39 inte tillämpas på veterinärmedicinska referensläkemedel för vilka ett godkännande beviljats före den ... [tillämpningsdatum för denna förordning], och i stället ska motsvarande bestämmelser i de upphävda akter som avses i punkt 1 i den här artikeln fortsätta att gälla i detta avseende.

Artikel 153

Övergångsbestämmelser för delegerade akter och genomförandeakter

1. De delegerade akter som avses i artikel 118.2 och de genomförandeakter som avses i artiklarna 37.5, 57.4, 77.6, 95.8, 99.6 och 104.7 ska antas före den ... [tillämpningsdatum för denna förordning]. Sådana delegerade akter ska tillämpas från och med den ... [tillämpningsdatum för denna förordning].
2. Utan att det påverkar tillämpningsdatum för denna förordning ska kommissionen anta de delegerade akter som avses i artikel 37.4 senast den ... [fyra månader före tillämpningsdatum för denna förordning]. Sådana delegerade akter ska tillämpas från och med den ... [tillämpningsdatum för denna förordning].
3. Utan att det påverkar tillämpningsdatum för denna förordning ska kommissionen anta de delegerade akter som avses i artiklarna 57.3 och 146.2 och de genomförandeakter som avses i artiklarna 55.3 och 60.1 senast den ... [tolv månader före tillämpningsdatum för denna förordning]. Sådana delegerade akter och genomförandeakter ska tillämpas från och med den ... [tillämpningsdatum för denna förordning].
4. Utan att det påverkar tillämpningsdatum för denna förordning ska kommissionen anta de delegerade akter som avses i artikel 109.1 och de genomförandeakter som avses i artiklarna 17.2, 17.3, 93.2, 109.2 och 115.5 senast den ... [tre år efter tillämpningsdatumet för denna förordning]. Sådana delegerade akter och genomförandeakter ska börja gälla tidigast från och med den ... [tillämpningsdatum för denna förordning].

5. Utan att det påverkar tillämpningsdatum för denna förordning ska kommissionen ges befogenhet att anta de delegerade akter och genomförandeakter som föreskrivs i denna förordning från och med den ... [dagen för denna förordnings ikraftträdande]. Sådana delegerade akter och genomförandeakter ska, om inget annat föreskrivs i denna förordning, tillämpas från och med den ... [tillämpningsdatum för denna förordning].

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

Artikel 154

Upprättande av databasen för farmakovigilans och databasen över tillverkning och partihandel

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

Artikel 155

De behöriga myndigheternas första inlämning av uppgifter till produkt databasen

Senast den ... [tillämpningsdatum för denna förordning] ska de behöriga myndigheterna på elektronisk väg lämna information till läkemedelsmyndigheten om alla veterinärmedicinska läkemedel som är godkända i den egna medlemsstaten vid den tidpunkten, och de ska använda det format som avses i artikel 55.3 a.

Artikel 156

Översyn av bestämmelserna om miljöriskbedömning

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

Artikel 157

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

Kommissionen ska senast den ... [fem år efter tillämpningsdatum för denna förordning] lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet om traditionella växtbaserade läkemedel som används vid behandling av djur inom unionen. Om så är lämpligt ska kommissionen lägga fram ett lagstiftningsförslag för att införa ett förenklat system för registrering av traditionella växtbaserade läkemedel som används för behandling av djur.

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

Artikel 158

Översyn av åtgärder avseende hästdjur

Senast den ... [tre år efter den dag då denna förordning börjar tillämpas] ska kommissionen lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet om sin bedömning av situationen när det gäller läkemedelsbehandling av hästdjur och deras uteslutning ur livsmedelskedjan, inbegripet situationen avseende import av hästdjur från tredjeländer, vilken ska åtföljas av lämpliga åtgärder från kommissionens sida med hänsyn till framför allt folkhälsan, djurens välbefinnande, risken för bedrägerier och lika villkor som tredjeländer.

Artikel 159

Övergångsbestämmelser avseende vissa intyg om god tillverkningssed

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

Artikel 160⁺

Ikraftträdande och tillämpning

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

Den ska tillämpas från och med den ... [tre år efter denna förordnings ikraftträdande].

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

Utfärdad i Strasbourg

På Europaparlamentets vägnar

Ordförande

På rådets vägnar

Ordförande

⁺ EUT: Vänligen säkerställ att den här förordningen träder i kraft vid samma tidpunkt som förordningarna i dokumenten PE-CONS 43/18 (2014/0255(COD)) och PE-CONS 44/18 (2014/0256(COD)).

BILAGA I

Uppgifter som avses i artikel 8.1 a

1. Rättslig grund för ansökan om godkännande för försäljning
2. Sökande
 - 2.1 Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för sökanden
 - 2.2 Namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för tillverkaren eller importören av det färdiga veterinärmedicinska läkemedlet och namn eller företagsnamn och stadigvarande adress eller säte för tillverkaren av den eller de aktiva substanserna
 - 2.3 Namn och adress för de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkning, import, kontroll och satsfrisläppande
3. Identifiering av det veterinärmedicinska läkemedlet
 - 3.1 Namn på det veterinärmedicinska läkemedlet och ATC-veterinärkod (ATC-veterinärkod)
 - 3.2 Aktiva substanser och, i tillämpliga fall, spädningsvätskor

- 3.3 Styrka eller, om det gäller ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel, biologisk aktivitet, styrka eller titer
- 3.4 Läkemedelsform
- 3.5 Administreringsväg
- 3.6 Djurslag som läkemedlet är avsett för
- 4. Tillverknings- och säkerhetsinformation
 - 4.1 Bevis på tillverkningstillstånd eller intyg om god tillverkningssed
 - 4.2 Referensnummer för master file för systemet för farmakovigilans
- 5. Information om ett veterinärmedicinskt läkemedel
 - 5.1 Förslag till produktresumé i enlighet med artikel 35
 - 5.2 Beskrivning av det veterinärmedicinska läkemedlets utformning, inklusive förpackning och märkning
 - 5.3 Förslag till den information som i enlighet med artiklarna 10–16 ska lämnas på läkemedelsbehållaren, på den yttre förpackningen och i bipacksedeln

- 6. Övrig information
 - 6.1 Förteckning över de länder där godkännande för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet har beviljats eller upphävts
 - 6.2 Kopior av alla produktresuméer enligt villkoren för de godkännanden för försäljning som medlemsstaterna beviljat
 - 6.3 Förteckning över de länder där en ansökan har lämnats in eller avslagits
 - 6.4 Förteckning över de medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet ska släppas ut på marknaden
 - 6.5 Expertrapporter om det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt
-

BILAGA II

*Krav som avses artikel 8.1 b

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

AVDELNING I KRAV FÖR VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL UTOM IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

- A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER**
- B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**
- C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR**

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

Grundläggande principer och krav

- A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM
BESTÅNDSDELARNA**
 - 1. Kvalitativa uppgifter**
 - 2. Gängse terminologi**

* Denna bilaga kommer att ändras av kommissionen i enlighet med artiklarna 146 och 153. Alla hänvisningar till artiklar eller till ”detta direktiv” i denna bilaga ska, om inget annat anges, förstås som hänvisningar till direktiv 2001/82/EG.

- 3. Kvantitativa uppgifter
- 4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete
- B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN
- C. KONTROLL AV UTGÅNGSMATERIALET
 - 1. Allmänna krav
 - 1.1 Aktiva substanser
 - 1.1.1 Aktiva substanser som är upptagna i farmakopéer
 - 1.1.2 Aktiva substanser som inte är upptagna i någon farmakopé
 - 1.1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten
 - 1.2 Hjälpämnen
 - 1.3 Behållare och förslutning
 - 1.3.1 Aktiv substans
 - 1.3.2 Slutprodukt
 - 1.4 Substanser av biologiskt ursprung
- D. KONTROLL AV INTERMEDIAT UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN
- E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN
 - 1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten
 - 2. Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser

3. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen
4. Säkerhetsstudier

F. HÅLLBARHETSTEST

1. Aktiva substanser
2. Slutprodukt

G. ÖVRIG INFORMATION

DEL 3: SÄKERHETSSTUDIER OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER

A. Säkerhetsstudier

KAPITEL I: UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA

1. Detaljerad beskrivning av produkten och dess aktiva substans eller substanser
2. Farmakologi
 - 2.1 Farmakodynamik
 - 2.2 Farmakokinetik
3. Toxikologi
 - 3.1 Toxicitet vid engångsdos
 - 3.2 Toxicitet vid upprepad dosering
 - 3.3 Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för
 - 3.4 Reproduktionstoxicitet (även utvecklingstoxicitet)
 - 3.4.1 Studie av reproduktionseffekter
 - 3.4.2 Studie av utvecklingstoxicitet

- 3.5 Genotoxicitet
- 3.6 Carcinogenicitet
- 3.7 Undantag
- 4. Övriga krav
 - 4.1 Särskilda studier
 - 4.2 Restsubstansernas mikrobiologiska egenskaper
 - 4.2.1 Potentiella effekter på människans tarmflora
 - 4.2.2 Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin
 - 4.3 Observationer på människa
 - 4.4 Utveckling av resistens
- 5. Användarsäkerhet
- 6. Miljöriskbedömning
 - 6.1 Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer
 - 6.2 Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

KAPITEL II: REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

B. Kontroll av rests substanser

KAPITEL I: UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA

1. Inledning
2. Metabolism och rests substanskinetik
 - 2.1 Farmakokinetik (absorption, distribution, metabolism, utsöndring)
 - 2.2 Reduktion av rests substanser
3. Analysmetod för rests substanser

KAPITEL II: REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH
HANDLINGAR

1. Identifiering av produkten

DEL 4: PREKLINISKA OCH KLINISKA PRÖVNINGAR

KAPITEL I: PREKLINISKA KRAV

- A. Farmakologi
 - A.1. Farmakodynamik
 - A.2. Utveckling av resistens
 - A.3. Farmakokinetik
- B. Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för

KAPITEL II: KLINISKA KRAV

1. Allmänna principer
2. Utförande av kliniska provningar

KAPITEL III: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

1. Resultat av prekliniska provningar
2. Resultat av kliniska provningar

AVDELNING II KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

- A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER
- B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL
- C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

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

- A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM
BESTÅNDSDELARNA
 1. Kvalitativa uppgifter
 2. Gängse terminologi
 3. Kvantitativa uppgifter
 4. Produktutveckling
- B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

- C. PRODUKTION OCH KONTROLL AV STARTMATERIALET
 - 1. Startmaterial som är upptagna i farmakopéer
 - 2. Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé
 - 2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung
 - 2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung
- D. KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN
- E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN
 - 1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten
 - 2. Identifiering av den eller de aktiva substanserna
 - 3. Titer eller styrka för tillverkningssatsen
 - 4. Identifiering och haltbestämning av adjuvans
 - 5. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen
 - 6. Säkerhetsstudier
 - 7. Kontroll av sterilitet och renhet
 - 8. Kvarvarande fuktighet
 - 9. Inaktivering
- F. REPRODUCERBARHET HOS TILLVERKNINGSSATSERNA
- G. HÅLLBARHETSTESTER
- H. ÖVRIG INFORMATION

DEL 3: SÄKERHETSSTUDIER

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA KRAV

B. LABORATORIEFÖRSÖK

1. Säkerhet vid administrering av en dos
2. Säkerhet vid administrering av en överdos
3. Säkerhet vid upprepad administrering av en dos
4. Undersökning av fortplantningsförmågan
5. Undersökning av immunfunktionerna
6. Särskilda krav för levande vaccin
 - 6.1 Spridning av vaccinstammen
 - 6.2 Spridning i det vaccinerade djuret
 - 6.3 Reversion till virulens hos försvagade vaccin
 - 6.4 Vaccinstammens biologiska egenskaper
 - 6.5 Rekombinering eller genomreassortering hos vaccinstammar
7. Användarsäkerhet
8. Studier av restsubstanser
9. Interaktioner

C. FÄLTSTUDIER

D. MILJÖRISKBEDÖMNING

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

DEL 4: UNDERSÖKNINGAR AV EFFEKT

KAPITEL I

1. Allmänna principer
2. Genomförande av provningarna

KAPITEL II

- A. Allmänna krav
- B. Laboratorieundersökningar
- C. Fältstudier

DEL 5: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

- A. INLEDNING
- B. LABORATORIESTUDIER
- C. FÄLTSTUDIER

DEL 6: LITTERATURHÄNVISNINGAR

AVDELNING III KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL

1. Generiska veterinärmedicinska läkemedel
2. Jämförbara biologiska veterinärmedicinska läkemedel
3. Väletablerad veterinärmedicinsk användning

4. Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel
5. Ansökningar med informerat samtycke
6. Dokumentation vid ansökningar i undantagsfall
7. Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning

AVDELNING IV KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER

1. IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL
2. HOMEOPATISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. De särskilda uppgifter och handlingar som ska bifogas en ansökan om godkännande för försäljning enligt artiklarna 12–13d ska redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och med beaktande av den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier (ej översatt till svenska).
2. Vid sammanställandet av ansökan om godkännande för försäljning ska sökanden också ta hänsyn till aktuell veterinärmedicinsk kunskap och de vetenskapliga riktlinjer om veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt som Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad myndigheten) har utfärdat samt övriga EU-riktlinjer om läkemedel som kommissionen utfärdat i de olika band som ingår i *The rules governing medicinal products in the European Union* (ej översatt till svenska).
3. När det gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla relevanta monografier tillämpliga, både allmänna monografier och allmänna kapitel i *Europeiska farmakopén*, på den (farmaceutiska) del i dokumentationen som rör kvalitet (fysikalisk-kemiska, biologiska och mikrobiologiska undersökningar). När det gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla relevanta monografier tillämpliga, både allmänna monografier och allmänna kapitel i *Europeiska farmakopén*, på de delar i dokumentationen som rör kvalitet, säkerhet och effekt.

4. Tillverkningsmetoden ska uppfylla kraven i kommissionens direktiv 91/412/EEG¹ om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningsed avseende veterinärmedicinska läkemedel och överensstämma med de principer och riktlinjer för god tillverkningsed som kommissionen har utfärdat i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 4 (ej översatt till svenska).
5. Alla upplysningar som är av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga ska ingå i ansökan, oberoende av om de är fördelaktiga eller ofördelaktiga för produkten. Det är särskilt viktigt att ange alla relevanta omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda undersökningar eller prövningar, som har samband med det veterinärmedicinska läkemedlet.
6. Farmakologiska och toxikologiska undersökningar, kontroll av rests substanser och säkerhetsstudier ska utföras enligt bestämmelser om god laboratoriesed i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG² och Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG³.
7. Medlemsstaterna ska också se till att alla djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG⁴.

¹ EGT L 228, 17.8.1991, s. 70.

² EUT L 50, 20.2.2004, s. 44.

³ EUT L 50, 20.2.2004, s. 28.

⁴ EGT L 358, 18.12.1986, s. 1.

8. För att risk/nyttaförhållandet ska kunna bevakas ska all ny information som inte finns i den ursprungliga ansökan och all säkerhetsinformation lämnas till den behöriga myndigheten. Efter att ett godkännande för försäljning har beviljats ska alla ändringar av dokumentationen lämnas till de behöriga myndigheterna i enlighet med kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003¹ respektive (EG) nr 1085/2003² när det gäller veterinärmedicinska läkemedel som godkänts i enlighet med artikel 1 i dessa förordningar.
9. Dokumentationen ska innehålla en miljöriskbedömning med avseende på utsläpp av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG³. Informationen ska redovisas i enlighet med bestämmelserna i direktiv 2001/18/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004⁴, med beaktande av de vägledningar som kommissionen har offentliggjort.
10. För ansökningar om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel avsedda för djurarter och terapeutiska indikationer som svarar för en liten del av marknaden får ett mer flexibelt förfarande tillämpas. I dessa fall bör det tas hänsyn till relevanta vetenskapliga riktlinjer och/eller vetenskaplig rådgivning.

¹ EUT L 159, 27.6.2003, s. 1.

² EUT L 159, 27.6.2003, s. 24.

³ EGT L 106, 17.4.2001, s. 1.

⁴ EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

Denna bilaga är indelad i fyra avdelningar:

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

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

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

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

AVDELNING I

KRAV FÖR VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL UTOM IMMUNOLOGISKA
VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

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

DEL 1

SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

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

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

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

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

B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

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

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

C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

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

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

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

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

Om den aktiva substansen ingår i ett humanläkemedel som har godkänts i enlighet med kraven i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG¹ får det övergripande kvalitetssammandrag som föreskrivs i modul 2 punkt 2.3 i den bilagan ersätta sammanfattningen av dokumentationen om den aktiva substansen respektive produkten.

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

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

¹ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

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

Grundläggande principer och krav

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

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

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

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

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

Om det är relevant ska kemiskt och biologiskt referensmaterial från *Europeiska farmakopén* användas. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

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

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

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

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

1. Kvalitativa uppgifter

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

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

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

2. Gängse terminologi

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

- för beståndsdelar som är upptagna i *Europeiska farmakopén* eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats farmakopé: den beteckning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,
- för andra beståndsdelar: det internationella generiska namn (INN) som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen (WHO), eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning ska utgångsmaterialet och framställningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,
- för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats genom rådets direktiv 78/25/EEG¹.

3. Kvantitativa uppgifter

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

¹ EGT L 11, 14.1.1978, s. 18.

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

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

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

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

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

4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

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

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

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

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

Den ska därför omfatta minst följande:

- Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av läkemedelsformen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.
- Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att säkerställa att slutprodukten är homogen.
- Förteckningen över innehållsämnena med kvantitativa mängder för alla substanser som används, varvid dock endast ungefärliga mängder behöver uppges i fråga om hjälpämnen, i den mån läkemedelsformen kräver sådana. Varje substans som kan försvinna under tillverkningsprocessens gång ska omnämnas. Varje översätsning ska anges och motiveras.
- Uppgifter om på vilka stadier i tillverkningen prover tas för processkontroll och vilka gränsvärden som tillämpas, när andra uppgifter i den dokumentation som ingår i ansökan visar att sådan kontroll är nödvändig som ett led i kvalitetskontrollen av slutprodukten.
- Valideringsstudier av tillverkningsprocessen och i tillämpliga fall ett processvalideringsschema för tillverkningssatser av produktionsskala.
- För sterila produkter, vid användning av steriliseringsmetoder som inte anges i någon farmakopé: detaljerad beskrivning av steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

C. KONTROLL AV UTGÅNGSMATERIALET

1. Allmänna krav

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

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

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

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

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

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

1.1 Aktiva substanser

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

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

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

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

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

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

1.1.1 Aktiva substanser som är upptagna i farmakopéer

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

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

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

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

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

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

1.1.2 Aktiva substanser som inte är upptagna i någon farmakopé

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

- a) Namnet på beståndsdelan enligt anvisningarna i avsnitt A punkt 2 ska kompletteras med uppgifter om eventuella handelsnamn eller vetenskapliga synonymer.
- b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i *Europeiska farmakopén*, ska åtföljas av erforderlig dokumentation, särskilt om molekylstrukturen. Om substanserna endast kan beskrivas med hjälp av tillverkningsmetoden, ska beskrivningen vara tillräckligt utförlig för att beskriva en substans som är konstant med avseende på såväl sammansättning som effekt.
- c) Identifieringsmetoder, som får redovisas i form av en fullständig redogörelse för hur substansen framställs och i form av undersökningar som bör utföras rutinmässigt.

- d) Undersökningar av renhet, som ska beskrivas i relation till varje enskild förutsebar förorening, särskilt sådana som kan ha en skadlig effekt och vid behov sådana som, med hänsyn till den kombination av substanser som avses i ansökan om godkännande för försäljning, kan ha en negativ inverkan på läkemedlets stabilitet eller förvanska analysresultaten.
- e) Tester och gränsvärden för att kontrollera parametrar som är relevanta för slutprodukten, t.ex. partikelstorlek och sterilitet; dessa ska beskrivas och metoderna ska valideras om det är motiverat.
- f) När det gäller komplexa substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung ska åtskillnad göras mellan de fall då ett flertal farmakologiska effekter gör det nödvändigt att kontrollera huvudbeståndsdelarna i kemiskt, fysikaliskt eller biologiskt avseende och de fall då substanserna innehåller en eller flera grupper av huvudbeståndsdelar med likartad verkan och en övergripande analysmetod kan accepteras.

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

1.1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

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

- Kristallform och löslighetskoefficienter.
- Partikelstorlek, i tillämpliga fall efter pulvrisering.

- Hydratiseringsgrad.
- Fördelningskoefficient olja/vatten.
- pK- och pH-värden.

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

1.2 Hjälpmännen

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

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

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

Färgämnena ska uppfylla renhetskraven enligt kommissionens direktiv 95/45/EG¹.

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

1.3 Behållare och förslutning

1.3.1 Aktiv substans

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

1.3.2 Slutprodukt

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

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

¹ EGT L 226, 22.9.1995, s. 1.

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

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

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

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

1.4 Substanser av biologiskt ursprung

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

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

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

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

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

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

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

D. KONTROLL AV INTERMEDIAT UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

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

¹ EUT C 24, 28.1.2004, s. 6.

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

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

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

E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

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

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

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

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

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

1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten

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

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

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

2. Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser

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

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

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

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

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

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

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

3. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

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

4. Säkerhetsstudier

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

F. HÅLLBARHETSTEST

1. Aktiva substanser

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

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

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

2. Slutprodukt

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

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

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

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

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

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

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

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

Hållbarhetsåtagandet och en sammanfattning av protokollet ska lämnas.

G. ÖVRIG INFORMATION

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

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

DEL 3

UNDERSÖKNINGAR AV SÄKERHETEN OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER

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

KAPITEL I

UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA

Av dokumentationen om läkemedlets säkerhet ska följande framgå:

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

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

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

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

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

- Internationellt generiskt namn (INN).
- IUPAC-namn (International Union of Pure and Applied Chemistry).
- CAS-nummer (Chemical Abstract Service).
- Terapeutisk, farmakologisk och kemisk klassificering.
- Synonymer och förkortningar.
- Strukturformel.
- Molekylformel.
- Molekylvikt.
- Grad av föroreningar.
- Föroreningarnas art och mängd.

- Beskrivning av fysikaliska egenskaper.
- Smältpunkt.
- Kokpunkt.
- Ångtryck.
- Löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur.
- Densitet.
- Brytningsindex, rotation m.m.
- Produktformulering.

2. Farmakologi

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

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

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

2.1 Farmakodynamik

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

2.2 Farmakokinetik

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

3. Toxikologi

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

Vägledningen omfattar

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

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

3.1 Toxicitet vid engångsdos

Studier av toxicitet vid engångsdos kan användas för att förutsäga

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

- de möjliga effekterna av oavsiktlig administrering till människa,
- lämpliga doser vid studier av upprepad dosering.

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

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

3.2 Toxicitet vid upprepad dosering

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

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

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

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

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

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

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

3.3 Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för

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

3.4 Reproduktionstoxicitet (även utvecklingstoxicitet)

3.4.1 Studie av reproduktionseffekter

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

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

3.4.2 Studie av utvecklingstoxicitet

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

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

3.5 Genotoxicitet

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

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

3.6 Carcinogenicitet

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

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

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

3.7 Undantag

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

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

4. Övriga krav

4.1 Särskilda studier

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

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

4.2 Restsubstansernas mikrobiologiska egenskaper

4.2.1 Potentiella effekter på människans tarmflora

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

4.2.2 Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin

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

4.3 Observationer på människa

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

4.4 Utveckling av resistens

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

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

5. Användarsäkerhet

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

6. Miljöriskbedömning

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

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

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

- avsett djurslag och föreslaget användningssätt,
- administreringssätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemen,

- den utsöndring som kan komma att ske av produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats och produktens (substansernas, metaboliternas) beständighet i sådana exkret,
- oskadliggörande av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller andra avfallsprodukter.

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

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

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

KAPITEL II

REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

Följande ska ingå i dokumentationen om säkerhetsstudierna:

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

Varje studierapport ska innehålla

- en kopia av studieplanen (protokollet),
- i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,
- en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
- en beskrivning och motivering av testsystemet,

- en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,
- en statistisk resultatanalys vid behov,
- en diskussion om resultaten, med kommentarer om effektnivå och icke-effektnivå, och om eventuella ovanliga resultat,
- en detaljerad beskrivning och en ingående diskussion av resultaten av studien av den aktiva substansens säkerhetsprofil och dennas relevans vid utvärderingen av de potentiella risker som restsubstanserna kan medföra för människor.

B. Kontroll av restsubstanser

KAPITEL I UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA

1. Inledning

I denna bilaga ska definitionerna i rådets förordning (EEG) nr 2377/90¹ gälla.

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

¹ EGT L 224, 2.4.1990, s. 1.

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

1. i vilken utsträckning och hur länge restsubstanser av det veterinärmedicinska läkemedlet eller metaboliter av detta finns kvar i ätlig vävnad från det behandlade djuret eller i mjölk, ägg eller honung från djuret,
2. att det är möjligt att fastställa realistiska karenstider som kan iakttas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion, så att det går att undanröja eventuella hälsorisker vid konsumtion av livsmedel från behandlade djur och problem inom livsmedelsindustrin,
3. att den eller de analysmetoder som används i studien av reduktionen av restsubstanser är tillräckligt validerade för att resthaltsdata ska kunna tjäna som underlag för fastställande av karenstiden.

2. Metabolism och restsubstanskinetik

2.1 Farmakokinetik (absorption, distribution, metabolism, utsöndring)

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

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

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

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

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

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

2.2 Reduktion av restsubstanser

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

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

3. Analysmetod för rests substanser

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

Följande utmärkande drag ska beskrivas:

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

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

Analysmetoden ska presenteras i ett internationellt vedertaget format.

KAPITEL II

REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

1. Identifiering av produkten

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

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

Följande ska ingå i dokumentationen om kontroll av rests substanser:

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

Varje studierapport ska innehålla

- en kopia av studieplanen (protokollet),
- i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,
- en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
- en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,

- en statistisk resultatanalys vid behov,
- en diskussion av resultaten,
- en objektiv diskussion om resultaten, och förslag på de karenstider som behövs för att säkerställa att restsubstanser som kan utgöra en fara för konsumenten inte finns i livsmedel som härrör från behandlade djur.

DEL 4

PREKLINISKA OCH KLINISKA PRÖVNINGAR

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

KAPITEL I

PREKLINISKA KRAV

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

A. Farmakologi

A.1. Farmakodynamik

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

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

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

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

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

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

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

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

A.2. Utveckling av resistens

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

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

A.3. Farmakokinetik

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

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

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

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

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

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

Lämpliga biotillgänglighetsstudier ska företas för att fastställa bioekvivalens

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

B. Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för

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

KAPITEL II

KLINISKA KRAV

1. Allmänna principer

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

Försöksdata ska bekräftas av data som erhållits under normala förhållanden.

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

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

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

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

2. Utförande av kliniska provningar

Alla veterinärmedicinska kliniska provningar ska utföras enligt ett detaljerat provningsprotokoll.

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

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

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

KAPITEL III

SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

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

1. Resultat av prekliniska provningar

Såvitt möjligt ska uppgifter lämnas om resultaten av

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

Om oväntade resultat uppträder under prövningarna ska dessa redovisas ingående.

Dessutom ska följande uppgifter lämnas i alla prekliniska studier:

- a) En sammanfattning.
- b) Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om bl.a. djurart, ålder, vikt, kön, antal, djurens ras eller stam och identitet, dosering, administreringsväg och tidsplan för administreringen.
- c) En statistisk resultatanalys, när detta är motiverat.
- d) En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet.

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

2. Resultat av kliniska prövningar

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

Uppgifter ska lämnas enligt följande:

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

- c) Uppgifter i de kliniska provningsprotokollen som beskriver de metoder som använts, även randomiseringsmetoder och metoder för blindförsök, samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, identifikationsuppgifter för försöksdjuren, djurart, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.
- d) Djurhållnings- och utfodringsmetoder med uppgift om fodersammansättningen och typ och mängd för eventuella fodertillsatser.
- e) Anamnes (så fullständig som möjligt), eventuella tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
- f) Diagnos och de diagnostiska metoder som använts.
- g) Kliniska tecken, om möjligt enligt konventionella kriterier.
- h) Detaljerad beskrivning av den veterinärmedicinska läkemedelsformulering som använts vid den kliniska prövningen och resultaten av de fysikaliska och kemiska testerna för den eller de relevanta tillverkningssatserna.
- i) Doseringen av det veterinärmedicinska läkemedlet, administreringssätt, administreringsväg och administreringsfrekvens och eventuella försiktighetsåtgärder som vidtagits under administreringen (t.ex. hastigheten vid injicering).
- j) Behandlingstidens och den efterföljande observationsperiodens längd.

- k) Alla uppgifter om andra veterinärmedicinska läkemedel som administrerats under observationstiden, antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten och, i det senare fallet, uppgifter om vilka interaktioner som observerats.
- l) Alla resultat av de kliniska prövningarna, med fullständig beskrivning av resultaten mot bakgrund av de kriterier om effekt och resultatmått som anges i det kliniska prövningsprotokollet, och i förekommande fall inklusive resultaten av de statistiska analyserna.
- m) Samtliga uppgifter om eventuella oavsedda händelser, skadliga eller ej, och om eventuella åtgärder som har vidtagits till följd av dessa. Förhållandet orsak–verkan ska om möjligt undersökas.
- n) Eventuell effekt på djurens produktivitet.
- o) Effekter på kvaliteten hos de livsmedel som härrör från behandlade djur, särskilt när prövningen gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas som prestationshöjande medel.
- p) En slutsats om säkerhet och effekt i varje enskilt fall eller om det gäller en specifik massbehandling, en kortfattad redovisning av frekvens eller andra lämpliga variabler.

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

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

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

- a) Antalet kontroldjur och försöksdjur, individuellt eller kollektivt behandlade, med uppdelning efter djurart, ras eller stam, ålder och kön.
- b) Antal djur som i förtid avskildes från prövningarna och skälen till detta.
- c) I fråga om djur i kontrollgruppen, uppgift om de
 - inte fick någon behandling,
 - fick ett placebopreparat,
 - fick ett annat veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i gemenskapen för samma indikation och för användning på samma djurart,
 - fick den prövade aktiva substansen i en annan formulering eller via en annan administreringsväg.
- d) De iakttagna biverkningarnas frekvens.
- e) I förekommande fall iakttagelser om effekter på djurens produktivitet.

- f) Uppgifter om försöksdjur som kan löpa större risker på grund av ålder, uppfödning- eller utfodringsmetod eller den användning de är avsedda för eller djur vars fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskild uppmärksamhet.
- g) En statistisk utvärdering av resultaten.

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

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

AVDELNING II
KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA
VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

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

DEL 1
SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

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

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

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

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

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

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

B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

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

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

C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

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

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

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

DEL 2

KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK/MIKROBIOLOGISK INFORMATION (KVALITET)

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

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

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

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

1. Kvalitativa uppgifter

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

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

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

2. Gängse terminologi

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

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

3. Kvantitativa uppgifter

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

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

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

4. Produktutveckling

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

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

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

Av denna anledning ska den minst omfatta

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

C. PRODUKTION OCH KONTROLL AV STARTMATERIALET

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

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

1. Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé

2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung

Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung

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

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

D. KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

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

E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

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

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

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

1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten

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

2. Identifiering av den eller de aktiva substanserna

Vid behov ska också ett särskilt identifieringstest utföras.

3. Titer eller styrka för tillverkningssatsen

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

4. Identifiering och haltbestämning av adjuvans

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

5. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

Om möjligt ska hjälpämnena åtminstone underkastas identitetsbestämningar.

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

6. Säkerhetsstudier

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

7. Kontroll av sterilitet och renhet

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

8. Kvarvarande fuktighet

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

9. Inaktivering

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

F. REPRODUCERBARHET HOS TILLVERKNINGSSATSERNA

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

G. HÅLLBARHETSTESTER

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

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

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

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

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

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

Den föreslagna användningstiden ska motiveras.

Effektiviteten hos eventuella konserveringssystem ska styrkas.

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

H. ÖVRIG INFORMATION

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

DEL 3

SÄKERHETSSTUDIER

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA KRAV

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

När immunologiska veterinärmedicinska läkemedel består av levande organismer, särskilt sådana som kan spridas av vaccinerade djur, ska en bedömning göras av den potentiella risken för ovaccinerade djur av samma djurslag eller för ett annat djurslag som kan komma att exponeras.

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

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

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

B. LABORATORIEFÖRSÖK

1. Säkerhet vid administrering av en dos

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

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

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

2. Säkerhet vid administrering av en överdos

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

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

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

3. Säkerhet vid upprepad administrering av en dos

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

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

4. Undersökning av fortplantningsförmågan

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

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

5. Undersökning av immunfunktionerna

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

6. Särskilda krav för levande vaccin

6.1 Spridning av vaccinstammen

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

6.2 Spridning i det vaccinerade djuret

Fekalier, urin, mjölk, ägg samt orala, nasala och övriga sekret ska undersökas i syfte att spåra eventuell förekomst av organismen. Dessutom kan det krävas studier av vaccinstammens spridning i kroppen med särskilt avseende på de replikationsställen som organismen föredrar. För levande vaccin mot zoonoser i den mening som avses i Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/99/EG¹ som ska användas på livsmedelsproducerande djur ska man i dessa studier särskilt beakta organismens beständighet på injektionsstället.

¹ EUT L 325, 12.12.2003, s. 31.

6.3 Reversion till virulens hos försvagade vaccin

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

6.4 Vaccinstammens biologiska egenskaper

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

6.5 Rekombinering eller genomreassortering hos vaccinstammar

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

7. Användarsäkerhet

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

8. Studier av restsubstanser

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

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

9. Interaktioner

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

C. FÄLTSTUDIER

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

D. MILJÖRISKBEDÖMNING

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

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

- avsett djurslag och föreslaget användningssätt,
- administreringssätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemet,

- den utsöndring som kan komma att ske av produkten och dess aktiva substanser i miljön genom de djur som behandlats och produktens beständighet i sådana exkret,
- bortskaffande av oanvända produkter eller avfallsprodukter.

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

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

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

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

DEL 4
UNDERSÖKNINGAR AV EFFEKT

KAPITEL I

1. Allmänna principer

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

2. Genomförande av prövningarna

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

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

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

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

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

KAPITEL II

A. Allmänna krav

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

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

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

Samtliga resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma, ska redovisas.

3. Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt ska styrkas för varje kategori av varje djurart som läkemedlet är avsett för och för vilken vaccination rekommenderas samt via varje rekommenderad administreringsväg med den föreslagna tidsplanen för administreringen. En tillfredsställande bedömning ska i förekommande fall göras av den påverkan passivt förvärvade och från moder till foster överförda antikroppar kan utöva på vaccinets effekt. Om inte undantag från detta kan motiveras ska etablering och varaktighet av immunitet styrkas med hjälp av prövningsdata.
4. Effekten hos varje beståndsdel i multivalenta och kombinerade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska styrkas. Om det rekommenderas att produkten administreras i kombination eller samtidigt med ett annat veterinärmedicinskt läkemedel ska det kunna styrkas att läkemedlen är kompatibla.
5. Om produkten ingår i ett vaccinationsprogram som rekommenderas av sökanden ska denne alltid styrka det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets promotor- eller boostereffekt eller dess bidrag till det sammantagna vaccinationsprogrammets effekt.
6. Den dosering som ska användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid undersökning av effekten ska tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.

7. Om det anges i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) att produkten är förenlig med andra immunologiska läkemedel ska detta sambands effekt undersökas. Eventuella andra kända interaktioner med veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas. Samtidig användning kan tillåtas med stöd av tillämpliga studier.
8. När det gäller immunologiska veterinärmedicinska diagnostika som ska administreras till djur ska sökanden ange hur reaktionerna på produkten ska tolkas.
9. Om det rör sig om vacciner som är avsedda att möjliggöra en distinktion mellan vaccinerade och infekterade djur (markörvacciner), och om påståendena om effekt är beroende av diagnostiska in vitro-tester, ska tillräckliga data om dessa diagnostiska tester lämnas för att möjliggöra en korrekt bedömning av påståendena om marköregenskaper.

B. Laboratorieundersökningar

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

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

2. Om möjligt ska man specificera och dokumentera den immunmekanism (cellförmadlad/humoral, lokal/allmänna immunglobulinklasser) som sätts igång efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till djur som det är avsett för via den rekommenderade administreringsvägen.
- C. Fältstudier
1. Resultaten av laboratorieundersökningarna ska kompletteras med stödjande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras, med användning av tillverkningssatser som är representativa för den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma fältstudie.
 2. Om effekten inte kan stödjas genom laboratorieundersökningar, kan resultat som uteslutande uppnåtts vid fältstudier godtas.

DEL 5

SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

A. INLEDNING

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

B. LABORATORIESTUDIER

Följande uppgifter ska lämnas om alla studier:

1. En sammanfattning.
2. Namnet på det organ som utförde studierna.
3. Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om bl.a. djurens art eller ras, djurkategorier, varifrån de anskaffats, identifikationsuppgifter och antal, förvarings- och utfodringsbetingelser (bl.a. med uppgift om huruvida de var fria från eventuellt angivna antigener och/eller antikroppar, art och mängd av eventuella fodertillsatser), dos, administreringsväg och tidsplan med datum för administreringen samt en beskrivning och motivering av de använda statistiska metoderna.
4. Uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat eller ingen behandling.
5. I fråga om behandlade djur i förekommande fall uppgifter om huruvida de fick testprodukten eller en annan produkt som är godkänd i gemenskapen.

6. Samtliga allmänna och enskilda observationer och resultat (med medelvärden och standardavvikelser), såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem. Obearbetade data ska presenteras i tabellform. Till resultaten kan som förklaring eller illustration fogas reproduktioner av registreringar och mikrofotografier osv.
7. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
8. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
9. En statistisk resultatanalys, när försöksprogrammet motiverar detta, samt datavarians.
10. Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
11. Fullständiga uppgifter om veterinärmedicinska läkemedel (vid sidan av det undersökta) som behövde administreras under studietiden.
12. En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

C. FÄLTSTUDIER

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

1. En sammanfattning.
2. Försöksledarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
3. Tid och plats för administreringen, identitetskod som kan kopplas till djurägarens namn och adress.
4. Uppgifter i provningsprotokollet som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, djurkategorier, observationstidens längd, serologisk respons och andra undersökningar som utfördes på djuren efter avslutad administrering.
5. Uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat eller ingen behandling.
6. Identifikationsuppgifter för de behandlade djuren samt för djuren i kontrollgruppen (kollektiva eller individuella, beroende på vad som är tillämpligt), t.ex. djurarter, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.
7. En kort beskrivning av uppfödnings- och utfodringsmetoderna med uppgift om typ och mängd av eventuella fodertillsatser.

8. Fullständiga uppgifter om observationer, prestationer och resultat (med medeltal och standardavvikelse). Individuella uppgifter ska anges om tester eller mätningar har utförts på enskilda djur.
9. Samtliga observationer som gjorts och samtliga resultat från studierna, såväl gynnsamma som ogynnsamma, med en fullständig redogörelse för observationerna och resultaten från de objektiva aktivitetstest som krävs för att utvärdera produkten. De tekniker som använts ska specificeras och signifikansen av eventuella resultatvariationer klargöras.
10. Påverkan på djurens produktivitet.
11. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
12. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
13. Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
14. Fullständiga uppgifter om veterinärmedicinska läkemedel (vid sidan av det undersökta) som administrerades antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten eller under observationsperioden. Uppgifter om eventuella interaktioner.
15. En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

DEL 6

LITTERATURHÄNVISNINGAR

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

AVDELNING III

KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL

1. Generiska veterinärmedicinska läkemedel

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

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

- Grund för att åberopa jämförbarhet.

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

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

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

- Belägg för likvärdig eller avvikande reduktion av rests substanser från administreringsstället eventuellt med stöd av lämpliga studier av reduktion av rests substanser.
- Belägg för toleransen hos det avsedda djurslaget vid administreringsstället, eventuellt med stöd av lämpliga toleransstudier på djurslaget.

2. Jämförbara biologiska veterinärmedicinska läkemedel

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

- Vilken typ och hur mycket extra information som krävs (dvs. toxikologiska och andra studier av säkerheten samt tillämpliga kliniska studier) ska fastställas från fall till fall i enlighet med tillämpliga vetenskapliga riktlinjer.

- På grund av att biologiska veterinärmedicinska läkemedel är en så heterogen grupp ska den behöriga myndigheten ange vilka studier i delarna 3 och 4 som krävs, varvid hänsyn ska tas till varje enskilt läkemedels särskilda egenskaper.

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

3. Väletablerad veterinärmedicinsk användning

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

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

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

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

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

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

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

- 3.2 Den dokumentation som sökanden lämnar ska täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen av produkten för den föreslagna indikationen hos den djurart läkemedlet är avsett för, vid föreslagen administrering och dosering. Den ska omfatta eller hänvisa till en översiktsartikel avseende den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till studier som genomförs innan och efter att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska studier, framför allt jämförande epidemiologiska studier. All dokumentation ska lämnas, oberoende av om den gagnar ansökan eller inte. Beträffande bestämmelserna om väletablerad medicinsk användning är det särskilt nödvändigt att klargöra att en bibliografisk hänvisning till andra styrkande källor (studier efter att produkten släppts ut på marknaden, epidemiologiska studier osv.), och inte bara till undersökningar och prövningar, kan utgöra tillräckligt bevis för produktens säkerhet och effekt, om sökanden på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor använts.
- 3.3 Om vissa uppgifter saknas, ska detta påpekas särskilt. Dessutom ska man motivera varför man anser sig kunna styrka godtagbar säkerhet och/eller effekt trots att vissa studier saknas.
- 3.4 I de detaljerade och kritiska sammanfattningarna om säkerhet och effekt ska det finnas en förklaring till att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som ska släppas ut på marknaden är relevanta. Det ska göras en bedömning av om den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses vara jämförbar med den produkt som ansökan om godkännande för försäljning gäller.

3.5 Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför sökandena ska ägna detta särskild uppmärksamhet.

4. Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel

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

5. Ansökningar med informerat samtycke

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

6. Dokumentation vid ansökningar i undantagsfall

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

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

7. Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning

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

AVDELNING IV
KRAV
AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER

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

1. IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

A. VACCINE ANTIGEN MASTER FILE

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

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

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

B. DOKUMENTATION FÖR FLERA STAMMAR

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

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

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

2. HOMEOPATISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Detta avsnitt innehåller särskilda bestämmelser om hur avdelning I delarna 2 och 3 ska tillämpas på homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel enligt definitionen i artikel 1.8.

Del 2

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

a) Termval

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

b) Kontroll av startmaterial

De uppgifter och den dokumentation, dvs. allt använt material inklusive råmaterial och intermediat fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i färdiga homeopatisk veterinärmedicinska läkemedel, som åtföljer ansökan ska kompletteras med extra information om den homeopatiska stamprodukten.

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

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

c) Kontroll av det färdiga läkemedlet

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

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

d) Hållbarhetstester

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

Del 3

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

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

BILAGA III

Förteckning över de skyldigheter som avses i artikel 136.1

1. Skyldighet att, i egenskap av sökande, tillhandahålla korrekt information och dokumentation som avses i artikel 6.4.
2. Skyldighet att i en ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 62 lämna sådana uppgifter som avses i punkt 2 b i den artikeln.
3. Skyldighet att iaktta de villkor som avses i artiklarna 23 och 25.
4. Skyldighet att iaktta de villkor som ingår i godkännandet för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet enligt artikel 36.1.
5. Skyldighet att införa sådana ändringar av villkoren i godkännandet för försäljning som är nödvändiga med hänsyn till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen och för att det veterinärmedicinska läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras genom allmänt vedertagna vetenskapliga metoder, i enlighet med artikel 58.3.
6. Skyldighet att se till att produktresumén, bipacksedeln och märkningen är vetenskapligt uppdaterade, i enlighet med artikel 58.4.

7. Skyldighet att registrera datum i databasen för när deras godkända veterinärmedicinska läkemedel släpps ut på marknaden, och information om tillgången på varje veterinärmedicinskt läkemedel i varje berörd medlemsstat, och beroende på vad som är tillämpligt, datum för varje tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, samt uppgifter om försäljningsvolymen av läkemedlet, i enlighet med artikel 58.6 respektive 58.11.
8. Skyldighet att på begäran av en behörig myndighet eller läkemedelsmyndigheten, inom den tidsgräns som fastställs, lämna uppgifter som visar att nytta/risikförhållandet även fortsättningsvis är positivt, i enlighet med artikel 58.9.
9. Skyldighet att lämna sådana nya uppgifter som kan medföra ändring i villkoren för godkännandet för försäljning, anmäla förbud eller begränsningar som de behöriga myndigheterna har infört i något land där läkemedlet saluförs eller lämna sådana uppgifter som kan påverka bedömningen av förhållandet mellan nytta och risker med ett läkemedel, i enlighet med artikel 58.10.
10. Skyldighet att släppa ut det veterinärmedicinska läkemedlet på marknaden i enlighet med innehållet i produktresumén, märkningen och bipacksedeln enligt godkännandet för försäljning.
11. Skyldighet att registrera och rapportera misstänkta biverkningar av deras veterinärmedicinska läkemedel, i enlighet med artikel 76.2.

12. Skyldighet att samla in specifika farmakovigilansdata som tillägg till dem som förtecknas i artikel 73.2, och att utföra studier efter utsläppandet på marknaden i enlighet med artikel 76.3.
 13. Skyldighet att se till att offentliggöranden om eventuella risker som framkommit i samband med farmakovigilansen presenteras objektivt och inte är vilseledande och att underrätta läkemedelsmyndigheten, i enlighet med artikel 77.11.
 14. Skyldighet att ha ett system för farmakovigilans för att fullgöra farmakovigilansen, inbegripet underhåll av en master file för systemet för farmakovigilans i enlighet med artikel 77.
 15. Skyldighet att på läkemedelsmyndighetens begäran lämna en kopia av master file för systemet för farmakovigilans, i enlighet med artikel 79.6.
 16. Skyldighet att genomföra signalhantering för veterinärmedicinska läkemedel och att registrera resultaten av denna process i enlighet med artiklarna 81.1 och 81.2.
 17. Skyldighet att informera läkemedelsmyndigheten om alla tillgängliga uppgifter om ett hänskjutande i unionens intresse som avses i artikel 82.3.
-

BILAGA IV

Jämförelsetabell

Direktiv 2001/82/EG	Denna förordning
Artikel 1	Artikel 4
Artikel 2.1	Artikel 2.1
Artikel 2.2	Artikel 3
Artikel 2.3	Artikel 2.2, 2.3 och 2.4
Artikel 3	Artikel 2.4
Artikel 4.2	Artikel 5.6
Artikel 5	Artikel 5
Artikel 5.1 andra meningen	Artikel 38.3
Artikel 5.2	Artikel 58.1
Artikel 6.1 och 6.2	Artikel 8.3
Artikel 6.3	Artikel 8.4
Artikel 7	Artikel 116
Artikel 8	Artikel 116
Artikel 8 tredje meningen	
Artikel 9	Artikel 9
Artikel 10	Artikel 112
Artikel 11	Artiklarna 113, 114 och 115
Artikel 12	Artikel 8

Direktiv 2001/82/EG	Denna förordning
Artikel 13.1	Artikel 18
Artikel 13.2	Artikel 4.8 och 4.9
Artikel 13.3 och 13.4	Artikel 19
Artikel 13.5	Artiklarna 38, 39 och 40
Artikel 13.6	Artikel 41
Artikel 13a	Artikel 22
Artikel 13b	Artikel 20
Artikel 13c	Artikel 21
Artikel 14	Artikel 35
Artikel 16	Artikel 85
Artikel 17	Artikel 86
Artikel 18	Artikel 87
Artikel 19	Artikel 85
Artikel 20	Artikel 85
Artikel 21.1	Artikel 47
Artikel 21.2	Artikel 46
Artikel 22	Artikel 48
Artikel 23	Artiklarna 28 och 29
Artikel 24	Artikel 30
Artikel 25	Artikel 33
Artikel 26.3	Artiklarna 25 och 26
Artikel 27	Artikel 58

Direktiv 2001/82/EG	Denna förordning
Artikel 27a	Artikel 58.6
Artikel 27b	Artikel 60
Artikel 28	Artikel 5.2
Artikel 30	Artikel 37
Artikel 31	Artiklarna 142 och 143
Artikel 32	Artiklarna 49 och 52
Artikel 33	Artikel 54
Artikel 35	Artikel 82
Artikel 36	Artikel 83
Artikel 37	Artikel 84
Artikel 38	Artikel 84
Artikel 39	Artikel 60
Artikel 40	Artikel 129
Artikel 44	Artikel 88
Artikel 45	Artikel 89
Artikel 46	Artikel 90
Artikel 47	Artikel 90
Artikel 48	Artikel 92
Artikel 49	Artikel 90
Artikel 50	Artiklarna 93 och 96
Artikel 50a	Artikel 95
Artikel 51	Artikel 89
Artikel 52	Artikel 97

Direktiv 2001/82/EG	Denna förordning
Artikel 53	Artikel 97
Artikel 55	Artikel 97
Artikel 56	Artikel 97
Artikel 58	Artiklarna 10 och 11
Artikel 59	Artikel 12
Artikel 60	Artikel 11.4
Artikel 61	Artikel 14
Artikel 64	Artikel 16
Artikel 65	Artiklarna 99 och 100
Artikel 66	Artikel 103
Artikel 67	Artikel 34
Artikel 68	Artikel 103
Artikel 69	Artikel 108
Artikel 70	Artikel 111
Artikel 71	Artikel 110
Artikel 72	Artikel 73
Artikel 73	Artiklarna 73 och 74
Artikel 74	Artikel 78
Artikel 75	Artikel 78
Artikel 76	Artikel 75
Artikel 78.2	Artikel 130
Artikel 80	Artikel 123

Direktiv 2001/82/EG	Denna förordning
Artikel 81	Artikel 127
Artikel 82	Artikel 128
Artikel 83	Artiklarna 129 och 130
Artikel 84	Artikel 134
Artikel 85.1 och 85.2	Artikel 133
Artikel 85.3	Artiklarna 119 och 120
Artikel 87	Artikel 79.2
Artikel 88	Artikel 146
Artikel 89	Artikel 145
Artikel 90	Artikel 137
Artikel 93	Artikel 98
Artikel 95	Artikel 9.2
Artikel 95a	Artikel 117