

Denne tekst tjener udelukkende som dokumentationsværktøj og har ingen retsvirkning. EU's institutioner påtager sig intet ansvar for dens indhold. De autentiske udgaver af de relevante retsakter, inklusive deres betragtninger, er offentliggjort i den Europæiske Unions Tidende og kan findes i EUR-Lex. Disse officielle tekster er tilgængelige direkte via linkene i dette dokument

► **B** **EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) 2019/6**
af 11. december 2018
om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF
(EØS-relevant tekst)
(EUT L 4 af 7.1.2019, s. 43)

Ændret ved:

		Tidende		
		nr.	side	dato
► <u>M1</u>	Kommissionens delegerede forordning (EU) 2021/805 af 8. marts 2021	L 180	3	21.5.2021
► <u>M2</u>	Kommissionens delegerede forordning (EU) 2023/183 af 23. november 2022	L 26	7	30.1.2023

Berigtiget ved:

- **C1** Berigtigelse, EUT L 406 af 3.12.2020, s. 68 (2019/6)
► **C2** Berigtigelse, EUT L 180 af 6.7.2022, s. 244 (2019/6)



**EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU)
2019/6**

af 11. december 2018

om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF

(EØS-relevant tekst)

KAPITEL I

GENSTAND, ANVENDELSESOMRÅDE OG DEFINITIONER

Artikel 1

Genstand

Ved denne forordning fastlægges der regler for markedsføring, fremstilling, import, eksport, levering, distribution, lægemiddelovervågning, kontrol og anvendelse af veterinærlægemidler.

Artikel 2

Anvendelsesområde

1. Denne forordning finder anvendelse på veterinærlægemidler, der er fremstillet industrielt eller under anvendelse af en industriel proces, og som skal markedsføres.
2. Ud over de i denne artikels stk. 1 omhandlede lægemidler finder artikel 94 og 95 også anvendelse på virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmateriale ved fremstilling af veterinærlægemidler.
3. Ud over de i denne artikels stk. 1 omhandlede lægemidler finder artikel 94, 105, 108, 117, 120, 123 og 134 også anvendelse på inaktiverede immunologiske veterinærlægemidler, der er fremstillet af patogener og antigener udvundet fra et eller flere dyr i en epidemiologisk enhed og anvendt til behandling af dette eller disse dyr i samme epidemiologiske enhed eller til behandling af et eller flere dyr i en enhed, som har en bekræftet epidemiologisk forbindelse.
4. Uanset denne artikels stk. 1 og 2 finder kun artikel 55, 56, 94, 117, 119, 123 og 134 samt kapitel IV, afdeling 5, anvendelse på veterinærlægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med artikel 5, stk. 6.
5. Uanset denne artikels stk. 1 finder artikel 5-15, 17-33, 35-54, 57-72, 82-84, 95, 98, 106, 107, 110, 112-116, 128, 130 og 136 ikke anvendelse på homøopatiske veterinærlægemidler, der er registreret i overensstemmelse med artikel 86.
6. Ud over de i denne artikels stk. 1 omhandlede lægemidler finder kapitel VII også anvendelse på:
 - a) stoffer, der har anabolske, antimikrobielle, antiparasitære, antiinflammatoriske, hormonale, euforiserende eller psykotrope egenskaber, og som kan anvendes til dyr
 - b) veterinærlægemidler, der er tilberedt på et apotek eller af en person, som har tilladelse til at gøre det i henhold til national ret, i overensstemmelse med en dyrlægerecept til et enkelt dyr eller en lille dyreflok (»magistrelle lægemidler«)

▼B

c) veterinærlægemidler, der er tilberedt på et apotek i overensstemmelse med anvisningerne i en farmakopé, og som er bestemt til direkte udlevering til slutbrugeren (»officinelle lægemidler«). Sådanne officinelle lægemidler kræver dyrlægerecept, når de er beregnet til dyr bestemt til fødevareproduktion.

7. Denne forordning finder ikke anvendelse på:

a) veterinærlægemidler, der indeholder autologe eller allogene celler eller væv, som ikke har undergået en industriel proces

b) veterinærlægemidler, der er fremstillet på basis af radioaktive isotoper

c) fodertilsætningsstoffer som defineret i artikel 2, stk. 2, litra a), i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1831/2003 ⁽¹⁾

d) veterinærlægemidler bestemt til forskning og udvikling

e) foderlægemidler og mellemprodukter som defineret i artikel 3, stk. 2, litra a) og b), i forordning (EU) 2019/4.

8. Denne forordning berører ikke nationale bestemmelser om gebyrer, undtagen for så vidt angår proceduren for centraliserede markedsføringstilladelser.

9. Intet i denne forordning er til hinder for, at en medlemsstat på sit område opretholder eller indfører en national kontrolforanstaltning, som den måtte finde hensigtsmæssig for så vidt angår euforiserende og psykotrope stoffer.

*Artikel 3***Lovvalgsregel**

1. Falder et veterinærlægemiddel som omhandlet i nærværende forordnings artikel 2, stk. 1, også ind under anvendelsesområdet for Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 ⁽²⁾ eller forordning (EF) nr. 1831/2003, og er der uoverensstemmelse mellem nærværende forordning og forordning (EU) nr. 528/2012 eller forordning (EF) nr. 1831/2003, har denne forordning forrang.

2. For så vidt angår denne artikels stk. 1 kan Kommissionen ved hjælp af gennemførelsesretsakter træffe afgørelse om, hvorvidt et bestemt lægemiddel eller en gruppe af lægemidler skal betragtes som et veterinærlægemiddel. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

*Artikel 4***Definitioner**

I denne forordning forstås ved:

⁽¹⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1831/2003 af 22. september 2003 om fodertilsætningsstoffer (EUT L 268 af 18.10.2003, s. 29).

⁽²⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 528/2012 af 22. maj 2012 om tilgængeliggørelse på markedet og anvendelse af biocidholdige produkter (EUT L 167 af 27.6.2012, s. 1).

▼B

- 1) »veterinærlægemiddel«: et stof eller en kombination af stoffer, der opfylder mindst en af følgende betingelser:
 - a) det præsenteres som et egnet middel til behandling eller forebyggelse af sygdomme hos dyr
 - b) det skal anvendes i eller gives til dyr for at genoprette, påvirke eller ændre fysiologiske funktioner ved at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning
 - c) det skal anvendes i dyr for at stille en medicinsk diagnose
 - d) det er bestemt til eutanasi af dyr
- 2) »stof«: ethvert materiale af følgende oprindelse:
 - a) menneskelig
 - b) animalsk
 - c) vegetabilsk
 - d) kemisk
- 3) »virksomt stof«: ethvert stof eller enhver blanding af stoffer, som er bestemt til at blive anvendt til fremstilling af et veterinærlægemiddel, og som, når det anvendes til sådan fremstilling, bliver til en virksom ingrediens i dette lægemiddel.
- 4) »hjælpestof«: enhver bestanddel af et veterinærlægemiddel, som ikke er et virksomt stof eller emballagemateriale
- 5) »immunologisk veterinærlægemiddel«: et veterinærlægemiddel, som er bestemt til at blive givet til et dyr for at fremkalde aktiv eller passiv immunitet eller for at bestemme dets immunitetsgrad
- 6) »biologisk veterinærlægemiddel«: et veterinærlægemiddel, hvor et virksomt stof er et biologisk stof
- 7) »biologisk stof«: et stof, som fremstilles eller udvindes af en biologisk kilde, og for hvilket en kombination af en fysisk-kemisk-biologisk testning og viden om produktionsprocessen og kontrollen heraf er påkrævet ved karakteriseringen og bestemmelsen af dets kvalitet
- 8) »referenceveterinærlægemiddel«: et veterinærlægemiddel, der er udstedt tilladelse til i overensstemmelse med artikel 44, 47, 49, 52, 53 eller 54, som omhandlet i artikel 5, stk. 1, på grundlag af en ansøgning indgivet i overensstemmelse med artikel 8
- 9) »generisk veterinærlægemiddel«: et veterinærlægemiddel, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning af virksomme stoffer og samme lægemiddelform som referenceveterinærlægemidlet, og hvis bioækvivalens med referenceveterinærlægemidlet er påvist
- 10) »homøopatisk veterinærlægemiddel«: et veterinærlægemiddel fremstillet af homøopatiske stammer i overensstemmelse med en homøopatisk fremstillingsmetode som beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i de farmakopéer, der har officiel status i medlemsstaterne

▼B

- 11) »antimikrobiel resistens«: mikroorganismers evne til at overleve eller udvikle sig ved tilstedeværelse af en antimikrobiel agens i en koncentration, som normalt ville være tilstrækkelig til at hæmme eller dræbe mikroorganismer af samme art
- 12) »antimikrobielt stof«: ethvert stof med en direkte virkning på mikroorganismer, der anvendes til behandling eller forebyggelse af infektioner eller infektionssygdomme, herunder antibiotika, antivirale midler, antifungale midler og midler mod protozoer
- 13) »antiparasitært stof«: et stof, der dræber parasitter eller afbryder deres udvikling, og der anvendes til behandling eller forebyggelse af en infektion, parasitangreb eller sygdom forårsaget eller overført af parasitter, herunder stoffer med repellerende virkning
- 14) »antibiotikum«: ethvert stof med en direkte virkning på bakterier, der anvendes til behandling eller forebyggelse af infektioner eller infektionssygdomme
- 15) »metafylakse«: indgivelse af et lægemiddel til en gruppe dyr, efter at en klinisk sygdom er blevet diagnosticeret i en del af gruppen, med henblik på at behandle de klinisk syge dyr og kontrollere udbredelsen af sygdommen til dyr, som er i tæt kontakt med de pågældende dyr og i risikozonen, og som allerede kan være blevet subklinisk inficeret
- 16) »profylakse«: indgivelse af et lægemiddel til et dyr eller en gruppe dyr før fremkomsten af kliniske tegn på en sygdom med henblik på at forebygge forekomsten af sygdom eller infektion
- 17) »klinisk forsøg«: en undersøgelse under feltforhold af et veterinærlægemiddels sikkerhed eller virkning eller begge under normale zootekniske vilkår eller som led i normal veterinær praksis med henblik på en markedsføringstilladelse eller ændring af en sådan
- 18) »præklinisk undersøgelse«: en undersøgelse, som ikke er omfattet af definitionen af et klinisk forsøg, af et veterinærlægemiddels sikkerhed eller virkning med henblik på en markedsføringstilladelse eller ændring af en sådan
- 19) »forhold mellem fordele og risici«: en evaluering af veterinærlægemidlets positive virkninger i forhold til følgende risici ved dets anvendelse:
 - a) enhver risiko, som er forbundet med veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning, for dyrs eller menneskers sundhed
 - b) enhver risiko for uønskede virkninger for miljøet
 - c) enhver risiko for udvikling af resistens
- 20) »fællesnavn«: det af Verdenshandelsorganisationen (WHO) anbefalede internationale fællesnavn for et stof eller, hvis et sådant ikke findes, det gængse navn
- 21) »veterinærlægemidlets navn«: enten et særnavn, der ikke må kunne forveksles med fællesnavnet, eller et fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse med tilføjelse af et varemærke eller navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen

▼B

- 22) »styrke«: et veterinærlægemiddels indhold af virksomme stoffer, udtrykt i mængde pr. doseringsenhed, rumfangsenhed eller vægtenhed alt efter lægemiddelform
- 23) »kompetent myndighed«: en myndighed, der er udpeget af en medlemsstat i overensstemmelse med artikel 137
- 24) »mærkning«: de oplysninger, der er påført den indre eller den ydre emballage
- 25) »indre emballage«: den beholder eller enhver anden form for emballage, der er i direkte kontakt med veterinærlægemidlet
- 26) »ydre emballage«: den emballage, der omgiver den indre emballage
- 27) »indlægsseddel«: en folder med oplysninger om et veterinærlægemiddel, som skal sikre, at det anvendes sikkert og virkningsfuldt
- 28) »dataadgangstilladelse«: et originalt dokument, der er undertegnet af dataejeren eller dennes repræsentant, og som indeholder en erklæring om, at de pågældende data kan anvendes til fordel for ansøgeren over for de kompetente myndigheder, Det Europæiske Lægemiddelagentur, der er oprettet ved forordning (EF) nr. 726/2004 (»agenturet«), eller Kommissionen i forbindelse med denne forordning
- 29) »begrænset marked«: et marked for en af følgende former for lægemidler:
- a) veterinærlægemidler til behandling eller forebyggelse af sygdomme, der forekommer sjældent eller i afgrænsede geografiske områder
 - b) veterinærlægemidler til andre dyrearter end kvæg, får til kødproduktion, svin, høns, hunde og katte
- 30) »lægemiddelovervågning«: den videnskab og de aktiviteter, der vedrører opdagelse, vurdering, forståelse og forebyggelse af formodede utilsigtede hændelser eller ethvert andet problem vedrørende et lægemiddel
- 31) »masterfil for lægemiddelovervågningssystemet«: en detaljeret beskrivelse af det lægemiddelovervågningssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen anvender for et eller flere godkendte veterinærlægemidler
- 32) »kontrol«: enhver opgave, der udføres af en kompetent myndighed med henblik på at efterprøve, om denne forordning efterleves
- 33) »dyrlægerecept«: et dokument udstedt af en dyrlæge på et veterinærlægemiddel eller på et humanmedicinsk lægemiddel til brug til dyr
- 34) »tilbageholdelsestid«: den tid, som mindst skal forløbe mellem den sidste behandling af et dyr med et veterinærlægemiddel, indtil dette dyr må anvendes til fremstilling af fødevarer, og som ved normal forskriftsmæssig brug er nødvendig for at sikre, at sådanne fødevarer ikke indeholder restkoncentrationer i mængder, som er skadelige for folkesundheden
- 35) »markedsføre«/»markedsføring«: første tilgængeliggørelse af et veterinærlægemiddel på hele EU-markedet eller i en eller flere medlemsstater, alt efter hvad der er relevant

▼B

- 36) »engrosforhandling«: alle aktiviteter, som består i at aftage, opbevare, levere eller eksportere veterinærlægemidler, med eller uden henblik på profit, bortset fra detaillevering af veterinærlægemidler til offentligheden
- 37) »akvatiske arter«: arter som omhandlet i artikel 4, nr. 3), i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/429 ⁽³⁾
- 38) »dyr bestemt til fødevareproduktion«: dyr bestemt til fødevareproduktion som defineret i artikel 2, litra b), i forordning (EF) nr. 470/2009
- 39) »variation«: en ændring af betingelserne i en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel som omhandlet i artikel 36
- 40) »reklame for veterinærlægemiddel«: fremstilling af enhver form for repræsentation knyttet til veterinærlægemidler med henblik på at fremme levering, distribution, salg, receptudskrivning til eller anvendelse af veterinærlægemidler, og herunder også levering af vareprøver og sponsorater;
- 41) »signalforvaltningsproces«: en proces til udførelse af aktiv overvågning af lægemiddelovervågningsdata for veterinærlægemidler med henblik på at vurdere disse data og afgøre, hvorvidt der forekommer ændringer i forholdet mellem fordele og risici for disse veterinærlægemidlers vedkommende med det formål at afdække risici for dyre- eller folkesundheden eller miljøbeskyttelsen
- 42) »potentielt alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet«: en situation hvor der består en yderst høj sandsynlighed for, at en alvorlig fare som følge af anvendelse af et veterinærlægemiddel vil indvirke på menneskers eller dyrs sundhed eller på miljøet
- 43) »veterinærlægemiddel til nye terapiformer«:
- a) et veterinærlægemiddel specifikt beregnet til genterapi, regenerativ medicin, vævsteknologi, blodprodukt-terapi, bakteriofag terapi,
 - b) et nanoteknologisk afledt veterinærlægemiddel eller
 - c) enhver anden terapiform, der anses for et nyopstået område inden for veterinær lægevidenskab
- 44) »epidemiologisk enhed«: en epidemiologisk enhed som defineret i artikel 4, nr. 39, i forordning (EU) 2016/429.

⁽³⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/429 af 9. marts 2016 om overførbare dyresygdomme og om ændring og ophævelse af visse retsakter på området for dyresundhed (»dyresundhedsloven«) (EUT L 84 af 31.3.2016, s. 1).

*KAPITEL II***MARKEDSFØRINGSTILLADELSER — ALMINDELIGE BESTEMMELSER OG ANSØGNINGSREGLER**

Afdeling 1

Almindelige bestemmelser*Artikel 5***Markedsføringstilladelser**

1. Et veterinærlægemiddel må først markedsføres, når en kompetent myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, har udstedt en markedsføringstilladelse for dette lægemiddel i overensstemmelse med artikel 44, 47, 49, 52, 53 eller 54.
2. En markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel er gyldig på ubestemt tid.
3. Afgørelser om at udstede, give afslag på, suspendere, tilbagekalde eller ved en variation ændre en markedsføringstilladelse offentliggøres.
4. En markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel må kun udstedes til en ansøger, der er etableret i Unionen. Kravet om at være etableret i Unionen finder også anvendelse på indehavere af markedsføringstilladelser.
5. En markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel beregnet til en eller flere dyrearter bestemt til fødevareproduktion må kun udstedes, hvis det farmakologisk virksomme stof er godkendt for de pågældende arters vedkommende i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 470/2009 og eventuelle retsakter vedtaget på dette retsgrundlag.
6. For så vidt angår veterinærlægemidler beregnet til dyr, der udelukkende holdes som kæledyr: i akvarie eller dam, fisk til dekoration, burfugle, brevduer, terrariedyr, små gnavere, fritter og kaniner, kan medlemsstaterne tillade undtagelser fra denne artikel, forudsat at sådanne veterinærlægemidler ikke skal udskrives på dyrlægerecept, og at alle nødvendige foranstaltninger er på plads i medlemsstaten for at forhindre uautoriseret brug af disse veterinærlægemidler på andre dyr.

*Artikel 6***Indgivelse af ansøgninger om markedsføringstilladelser**

1. Ansøgninger om markedsføringstilladelser indgives til den kompetente myndighed, når de vedrører udstedelse af markedsføringstilladelser i overensstemmelse med en af følgende procedurer:
 - a) den nationale procedure, jf. artikel 46 og 47
 - b) den decentraliserede procedure, jf. artikel 48 og 49
 - c) proceduren for gensidig anerkendelse, jf. artikel 51 og 52
 - d) proceduren for efterfølgende anerkendelse, jf. artikel 53.
2. Ansøgninger om markedsføringstilladelser indsendes til agenturet, hvor de vedrører udstedelse af markedsføringstilladelser i overensstemmelse med proceduren for centraliserede markedsføringstilladelser, jf. artikel 42-45.

▼B

3. Ansøgninger omhandlet i stk. 1 og 2 indsendes elektronisk og ved benyttelse af de formater, som agenturet stiller til rådighed.
4. Ansøgeren har ansvaret for, at de/den indsendte oplysninger og dokumentation er korrekte i relation til dennes ansøgning.
5. Senest 15 dage efter modtagelsen af ansøgningen underretter den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, ansøgeren om, hvorvidt alle oplysningerne og dokumentationen, der er påkrævet i overensstemmelse med artikel 8, er forelagt, og hvorvidt ansøgningen er gyldig.
6. Finder den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, at ansøgningen ikke er komplet, underretter den/det ansøgeren herom og fastsætter en tidsfrist for indsendelse af de/den manglende oplysninger og dokumentation. Hvis ansøgeren ikke indsender de/den manglende oplysninger og dokumentation inden for den fastsatte tidsfrist, anses ansøgningen for at være trukket tilbage.
7. Hvis ansøgeren ikke fremlægger en fuldstændig oversættelse af den påkrævede dokumentation inden for en periode på seks måneder efter at have modtaget de i artikel 49, stk. 7, artikel 52, stk. 8 eller artikel 53, stk. 2, omhandlede oplysninger, anses ansøgningen for at være trukket tilbage.

*Artikel 7***Sprog**

1. Det/de sprog, som produktresuméet og oplysningerne på mærkning og indlægsseddel affattes på, skal være et officielt sprog i den medlemsstat, hvor veterinærlægemidlet markedsføres, medmindre medlemsstaten træffer anden beslutning.
2. Veterinærlægemidler kan mærkes på flere sprog.

*Afdeling 2***Krav til dossier***Artikel 8***Data, der skal indsendes sammen med ansøgningen**

1. En ansøgning om markedsføringstilladelse skal indeholde følgende oplysninger:
 - a) de i bilag I anførte oplysninger
 - b) teknisk dokumentation, der er nødvendig for at påvise veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning i overensstemmelse med kravene i bilag II
 - c) et sammendrag af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet
2. Vedrører ansøgningen et antimikrobielt veterinærlægemiddel, skal følgende forelægges ud over de oplysninger, den tekniske dokumentation og det sammendrag, der er anført i stk. 1:

▼B

- a) dokumentation vedrørende de direkte eller indirekte risici for folke- eller dyresundheden eller for miljøet ved anvendelsen af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr
- b) oplysninger om afbødningsforanstaltninger med henblik på at begrænse risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens ved anvendelsen af veterinærlægemidlet.

3. Vedrører ansøgningen et veterinærlægemiddel beregnet til dyr bestemt til fødevareproduktion og indeholdende farmakologisk virksomme stoffer, som ikke er tilladt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009 og eventuelle retsakter vedtaget på dette retsgrundlag for så vidt angår de pågældende dyrearter, skal der ud over de oplysninger, den dokumentation og det sammendrag, der er anført i denne artikels stk. 1, forelægges et dokument, der bekræfter, at der er indgivet en gyldig ansøgning om fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer til agenturet i overensstemmelse med pågældende forordning.

4. Denne artikels stk. 3 finder ikke anvendelse på veterinærlægemidler beregnet til dyr af hestefamilien, der er erklæret for ikke bestemt til slagting til konsum i det identifikationsdokument i hele dyrets levetid, der er omhandlet i artikel 114, stk. 1, litra c), i forordning (EU) 2016/429 og i eventuelle retsakter vedtaget på dette retsgrundlag, og de virksomme stoffer i disse veterinærlægemidler er ikke tilladt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009 og eventuelle retsakter vedtaget på dette retsgrundlag.

5. Vedrører ansøgningen et veterinærlægemiddel, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer som omhandlet i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF⁽⁴⁾, skal ansøgningen ud over de oplysninger, den dokumentation og det sammendrag, der er anført i nærværende artikels stk. 1, ledsages af:

- a) en kopi af de kompetente myndigheders skriftlige godkendelse af udsætning i miljøet af de genetisk modificerede organismer i forsknings- og udviklingsøjemed, jf. del B i direktiv 2001/18/EF
- b) et komplet teknisk dossier med de oplysninger, der kræves i bilag III og IV til direktiv 2001/18/EF
- c) en miljörisikovurdering i overensstemmelse med principperne fastsat i bilag II til direktiv 2001/18/EF, og
- d) resultaterne af alle undersøgelser, der er foretaget i forsknings- eller udviklingsøjemed.

6. Indgives ansøgningen i overensstemmelse med den nationale procedure, jf. artikel 46 og 47, skal ansøgeren ud over de oplysninger, den dokumentation og det sammendrag, der er anført i denne artikels stk. 1, fremlægge en erklæring, hvoraf det fremgår, at vedkommende ikke har indgivet en ansøgning om markedsføringstilladelse for det samme veterinærlægemiddel i en anden medlemsstat eller i Unionen og, hvis det er relevant, at der ikke er udstedt en sådan markedsføringstilladelse i en anden medlemsstat eller i Unionen.

⁽⁴⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF af 12. marts 2001 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF (EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1).



Afdeling 3

Kliniske forsøg

Artikel 9

Kliniske forsøg

1. En ansøgning om godkendelse af et klinisk forsøg indsendes i overensstemmelse med den gældende nationale ret til en kompetent myndighed i den medlemsstat, hvor det kliniske forsøg skal finde sted.
2. Kliniske forsøg godkendes på den betingelse, at dyr bestemt til fødevarerproduktion, der anvendes til kliniske forsøg, eller produkter fremstillet af disse dyr ikke kommer ind i fødevarekæden, medmindre der er fastsat en passende tilbageholdelsestid af den kompetente myndighed.
3. Den kompetente myndighed træffer afgørelse om at godkende eller afvise et klinisk forsøg senest 60 dage efter modtagelsen af en gyldig ansøgning.
4. De kliniske forsøg udføres under behørig hensyntagen til de internationale retningslinjer for god klinisk praksis fra International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (»VICH«).
5. For at opfylde dokumentationskravene i artikel 8, stk. 1, litra b), indsendes data hidrørende fra kliniske forsøg sammen med ansøgningen om en markedsføringstilladelse.
6. Der kan kun tages hensyn til data hidrørende fra kliniske forsøg, som er gennemført uden for Unionen, i forbindelse med vurderingen af en ansøgning om en markedsføringstilladelse, hvis disse forsøg er udført, gennemført og indberettet i overensstemmelse med de internationale retningslinjer for god klinisk praksis fra VICH.

Afdeling 4

Mærkning og indlægsseddel

Artikel 10

Mærkning af veterinærlægemidlers indre emballage

1. Et veterinærlægemiddels indre emballage skal være påført følgende oplysninger og med forbehold af artikel 11, stk. 4, ingen andre oplysninger end:
 - a) veterinærlægemidlets navn, efterfulgt af styrke og lægemiddelform
 - b) angivelse af den kvalitative og kvantitative sammensætning af virkssomme stoffer pr. enhed eller, alt efter administrationsform, pr. mængde- eller vægtenhed, under anvendelse af deres fællesnavne
 - c) ordet »Lot«, efterfulgt af batchnummeret
 - d) markedsføringstilladelsesindehaverens navn eller firmanavn eller logonavn
 - e) målarter
 - f) udløbsdato angivet i formatet: forkortelsen »Exp.« efterfulgt af »mm/åååå«
 - g) eventuelle særlige forsigtighedsregler ved opbevaring

▼B

- h) administrationsvej, og
 - i) hvis det er relevant, tilbageholdelsestiderne, også hvis en sådan tid er nul.
2. De i denne artikels stk. 1 omhandlede oplysninger skal være angivet i et letlæseligt og letforståeligt sprog eller med forkortelser eller piktogrammer, som er almindelige i hele Unionen, som anført i overensstemmelse med artikel 17, stk. 2.
3. En medlemsstat kan uanset stk. 1 beslutte, at der påføres en identifikationskode på den indre emballage til et veterinærlægemiddel, der gøres tilgængeligt på dens område, foruden de i stk. 1 omhandlede oplysninger.

*Artikel 11***Mærkning af veterinærlægemidlers ydre emballage**

1. Et veterinærlægemiddels ydre emballage skal være påført følgende oplysninger og ingen andre oplysninger end:
- a) de i artikel 10, stk. 1, omhandlede oplysninger
 - b) indhold, udtrykt i vægt, mængde eller antal af indre emballageenheder af veterinærlægemidlet
 - c) en advarsel om, at veterinærlægemidlet skal opbevares utilgængeligt for børn
 - d) en advarsel om, at veterinærlægemidlet udelukkende er bestemt til behandling af dyr
 - e) en opfordring til at læse indlægssedlen, jf. dog artikel 14, stk. 4
 - f) for homøopatiske veterinærlægemidler: betegnelsen »homøopatisk veterinærlægemiddel«
 - g) for veterinærlægemidler, der ikke kræver dyrlægerecept: indikationen/indikationerne
 - h) markedsføringstilladelsesnummeret.
2. En medlemsstat kan beslutte, at der påføres en identifikationskode på den ydre emballage til et veterinærlægemiddel, der gøres tilgængeligt på dens område, foruden de i stk. 1 omhandlede oplysninger. En sådan kode kan træde i stedet for det markedsføringstilladelsesnummer, der er omhandlet i stk. 1, litra h).
3. De i denne artikels stk. 1 omhandlede oplysninger skal være angivet i et letlæseligt og letforståeligt sprog eller med forkortelser eller piktogrammer, som er almindelige i hele Unionen, som anført i overensstemmelse med artikel 17, stk. 2.
4. Er der ikke nogen ydre emballage, skal alle de i stk. 1 og 2 omhandlede oplysninger være angivet på den indre emballage.

*Artikel 12***Mærkning af veterinærlægemidlers små indre emballageenheder**

1. Uanset artikel 10 skal indre emballageenheder, der er for små til at være påført de i denne artikel omhandlede oplysninger i læsbart format, være påført følgende oplysninger og ingen andre oplysninger end:
- a) veterinærlægemidlets navn

▼B

- b) den kvantitative sammensætning af virksomme stoffer
 - c) ordet »Lot«, efterfulgt af batchnummeret
 - d) udløbsdato angivet i formatet: forkortelsen »Exp.« efterfulgt af »mm/åååå«.
2. De indre emballageenheder, der er omhandlet i denne artikels stk. 1, skal have en ydre emballage, der indeholder de oplysninger, der er påkrævet i artikel 11, stk. 1, 2 og 3.

*Artikel 13***Supplerende oplysninger på veterinærlægemidlers indre emballage eller ydre emballage**

Uanset artikel 10, stk. 1, artikel 11, stk. 1 og artikel 12, stk. 1, kan medlemsstaterne inden for deres område og på anmodning af ansøgeren tillade en ansøger at tilføje yderligere nyttige oplysninger, som er forenelige med produktresuméet, og som ikke er en reklame for et veterinærlægemiddel, på et veterinærlægemiddels indre emballage eller ydre emballage.

*Artikel 14***Indlægsseddel til veterinærlægemidler**

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal for hvert veterinærlægemiddel gøre en indlægsseddel umiddelbart tilgængelig. Indlægssedlen skal mindst indeholde følgende oplysninger:
- a) navn eller firmanavn og fast adresse eller registreret forretningssted for indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstilleren og, hvis det er relevant, for repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen
 - b) veterinærlægemidlets navn efterfulgt af dets styrke og lægemiddelform
 - c) det virksomme stofs eller de virksomme stoffers kvalitative og kvantitative sammensætning
 - d) målarter, dosering for hver art, administrationsmåde og -vej samt om nødvendigt rådgivning om korrekt administration
 - e) anvendelsesindikationer
 - f) kontraindikationer og utilsigtede hændelser
 - g) hvis det er relevant, tilbageholdelsestid, også hvis en sådan tid er nul
 - h) eventuelle særlige forsigtighedsregler ved opbevaring
 - i) oplysninger, som er vigtige for sikkerheden eller beskyttelsen af sundheden, herunder eventuelle særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen og eventuelle andre advarsler
 - j) oplysninger om de indsamlingsordninger, der er omhandlet i artikel 117, gældende for de pågældende veterinærlægemidler
 - k) markedsføringstilladelsesnummer
 - l) kontaktoplysninger for indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes repræsentant, hvis det er relevant, til indberetning af formodede utilsigtede hændelser
 - m) klassificering af veterinærlægemidlet, jf. artikel 34.

▼B

2. Indlægssedlen kan indeholde supplerende oplysninger vedrørende distribution, besiddelse eller eventuelle nødvendige forholdsregler, der stemmer overens med markedsføringstilladelsen, forudsat at disse oplysninger ikke har karakter af reklame. Disse supplerende oplysninger skal på indlægssedlen være klart adskilt fra de i stk. 1 omhandlede oplysninger.

3. Indlægssedlen skal være affattet og udformet læseligt, klart og letforståeligt, i et sprog, som den brede offentlighed kan forstå. Medlemsstaterne kan beslutte, at sedlen gøres tilgængelig i papirform, elektronisk form eller begge dele.

4. Uanset stk. 1 kan de i henhold til denne artikel påkrævede oplysninger alternativt påføres veterinærlægemidlets emballage.

*Artikel 15***Generelle krav vedrørende produktoplysninger**

De oplysninger, der er anført i artikel 10-14 skal være i overensstemmelse med det produktresumé, der er fastsat i artikel 35.

*Artikel 16***Indlægsseddel til registrerede homøopatiske veterinærlægemidler**

Uanset artikel 14, stk. 1, skal indlægssedlen til homøopatiske veterinærlægemidler, der er registreret i overensstemmelse med artikel 86, mindst indeholde følgende oplysninger:

- a) stammens eller stammernes videnskabelige navn, efterfulgt af fortyndingsgraden, ved anvendelse af symbolerne i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i de farmakopéer, der har officiel status i medlemsstaterne
- b) navn eller firmanavn og fast adresse eller registreret forretningssted for indehaveren af registreringen og, hvis det er relevant, for fremstilleren
- c) administrationsmåde og, om nødvendigt, administrationsvej
- d) lægemiddelform
- e) eventuelle særlige forsigtighedsregler ved opbevaring
- f) målarter og, hvis det er relevant, dosering for hver af sådanne arter
- g) om nødvendigt en særlig advarsel for det homøopatiske veterinærlægemiddel
- h) registreringsnummer
- i) tilbageholdelsestid, hvis det er relevant
- j) angivelsen: »homøopatisk veterinærlægemiddel«.

▼B*Artikel 17***Gennemførelsesbeføjelser for så vidt angår denne afdeling**

1. Kommissionen fastlægger ved hjælp af gennemførelsesretsakter, hvis det er relevant, ensartede regler for den identifikationskode, som er omhandlet i artikel 10, stk. 3 og artikel 11, stk. 2. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.
2. Kommissionen opretter ved hjælp af gennemførelsesretsakter en liste over forkortelser og piktogrammer, som er almindelige i hele Unionen, og som skal anvendes i forbindelse med artikel 10, stk. 2, og artikel 11, stk. 3. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.
3. Kommissionen fastlægger ved hjælp af gennemførelsesretsakter ensartede regler for størrelsen af de små indre emballageenheder, der er omhandlet i artikel 12. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

*Afdeling 5***Specifikke krav til generiske veterinærlægemidler, hybride veterinærlægemidler og kombinationsveterinærlægemidler og til ansøgninger baseret på informeret samtykke og bibliografiske data***Artikel 18***Generiske veterinærlægemidler**

1. Uanset artikel 8, stk. 1, litra b), gælder intet krav om, at en ansøgning om markedsføringstilladelse for et generisk veterinærlægemiddel skal indeholde dokumentation for sikkerhed og virkning, hvis alle følgende betingelser er opfyldt:
 - a) biotilgængelighedsundersøgelser har påvist bioækvivalens af et generisk veterinærlægemiddel med referenceveterinærlægemidlet, eller der foreligger en begrundelse for, hvorfor sådanne undersøgelser ikke er blevet foretaget
 - b) ansøgningen opfylder kravene fastsat i bilag II
 - c) ansøgeren påviser, at ansøgningen vedrører et generisk veterinærlægemiddel baseret på et referenceveterinærlægemiddel, for hvilket beskyttelsesperioden for den tekniske dokumentation, jf. artikel 39 og 40, er udløbet eller udløber inden for 2 år.
2. Består et generisk veterinærlægemiddels virksomme stof af andre salte, estere, ethere, isomerer og blandinger af isomerer, komplekser eller derivater end det virksomme stof, der er anvendt i referenceveterinærlægemidlet, betragtes det som det samme virksomme stof som det,

▼B

der er anvendt i referenceveterinærlægemidlet, medmindre dets egenskaber i betydelig grad afviger med hensyn til sikkerhed eller virkning. Afviger det i betydelig grad med hensyn til disse egenskaber, skal ansøgeren indsende supplerende oplysninger for at bevise sikkerheden eller virkningen af de forskellige salte, estere eller derivater af referenceveterinærlægemidlets godkendte virksomme stof.

3. Når flere orale lægemiddelformer af et generisk veterinærlægemiddel med øjeblikkelig frigørelse fremlægges, betragtes de som samme lægemiddelform.

4. Er referenceveterinærlægemidlet ikke godkendt i den medlemsstat, i hvilken ansøgningen om det generiske veterinærlægemiddel indgives, eller indgives ansøgningen i henhold til artikel 42, stk. 4, og referenceveterinærlægemidlet er godkendt i en medlemsstat, angiver ansøgeren i sin ansøgning, i hvilken medlemsstat referenceveterinærlægemidlet er godkendt.

5. Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, kan anmode om oplysninger vedrørende referenceveterinærlægemidlet hos den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor det er godkendt. Sådanne oplysninger sendes til den anmodende part senest 30 dage efter modtagelsen af anmodningen.

6. Produktresuméet for det generiske veterinærlægemiddel skal i al væsentlighed svare til produktresuméet for referenceveterinærlægemidlet. Dette krav finder imidlertid ikke anvendelse på de dele af referenceveterinærlægemidlets produktresumé, der vedrører indikationer eller lægemiddelformer, som stadig er omfattet af patentretten på det tidspunkt, hvor det generiske veterinærlægemiddel godkendes.

7. En kompetent myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, kan kræve, at ansøgeren fremlægger sikkerhedsdata om de risici, der kan være forbundet med det generiske veterinærlægemiddel for miljøet, hvis markedsføringstilladelsen for referenceveterinærlægemidlet er udstedt før den 1. oktober 2005.

*Artikel 19***Hybride veterinærlægemidler**

1. Uanset artikel 18, stk. 1, finder krav om resultater af hensigtsmæssige prækliniske undersøgelser eller kliniske forsøg anvendelse, når veterinærlægemidlet ikke besidder alle et generisk veterinærlægemiddels egenskaber på grund af en eller flere af følgende grunde:

▼B

- a) der er ændringer i det generiske veterinærlægemiddels virksomme stof(fer), anvendelsesindikationer, styrke, lægemiddelform eller administrationsvej i forhold til referenceveterinærlægemidlet
- b) der kan ikke anvendes biotilgængelighedsundersøgelser til at påvise bioækvivalens med referenceveterinærlægemidlet, eller
- c) der er forskelle med hensyn til råvarer eller fremstillingsproces mellem det biologiske veterinærlægemiddel og det biologiske referenceveterinærlægemiddel.

2. De prækliniske undersøgelser eller kliniske forsøg med et hybridt veterinærlægemiddel kan foretages med batcher af referenceveterinærlægemidler, som er tilladt i Unionen eller i et tredjeland.

Ansøgeren skal påvise, at det i et tredjeland tilladte referenceveterinærlægemiddel er blevet tilladt i tredjelände i overensstemmelse med krav, der svarer til de i Unionen for referenceveterinærlægemidlet fastsatte krav og er så tilstrækkeligt ensartede, at de kan erstatte hinanden i de kliniske forsøg.

*Artikel 20***Kombinationsveterinærlægemidler**

Uanset artikel 8, stk. 1, litra b), kræves det i tilfælde, hvor et veterinærlægemiddel indeholder virksomme stoffer, der anvendes i sammensætningen af tilladte veterinærlægemidler, ikke, at der fremlægges sikkerheds- og effektivitetsrelaterede data for hvert individuelt virksomt stof.

*Artikel 21***Ansøgning baseret på informeret samtykke**

Uanset artikel 8, stk. 1, litra b), kræves det ikke, at en ansøger om markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel skal fremlægge teknisk dokumentation for kvaliteten af sikkerhed og virkning, hvis denne ansøger i form af en dataadgangstilladelse påviser, at vedkommende må anvende en sådan dokumentation fremlagt vedrørende det allerede tilladte referenceveterinærlægemiddel.

*Artikel 22***Ansøgning baseret på bibliografiske data**

1. Uanset artikel 8, stk. 1, litra b), kræves det ikke, at ansøgeren skal fremlægge dokumentationen for sikkerhed og virkning, hvis ansøgeren påviser, at veterinærlægemidlets virksomme stoffer har været almindeligt anvendt inden for veterinærmedicin i Unionen i de sidste 10 år, at deres virkning er dokumenteret, og at de er tilstrækkelig sikre.

2. Ansøgningen skal opfylde kravene i bilag II.



Afdeling 6

Markedsføringstilladelser til begrænsede markeder og under særlige omstændigheder*Artikel 23***Ansøgninger til begrænsede markeder**

1. Uanset artikel 8, stk. 1, litra b), er ansøgeren ikke forpligtet til at fremlægge omfattende dokumentation for sikkerhed eller virkning som krævet i overensstemmelse med bilag II, hvis alle følgende betingelser er opfyldt:

- a) fordelene for dyre- eller folkesundheden ved, at veterinærlægemidlet er tilgængeligt på markedet, opvejer den iboende risiko ved, at visse dele af dokumentationen ikke foreligger
- b) ansøgeren godtgør, at veterinærlægemidlet er beregnet til et begrænset marked.

2. Er der udstedt en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel i overensstemmelse med denne artikel, skal det klart fremgå af produktresuméet, at der kun er foretaget en begrænset vurdering af sikkerhed eller virkning på grund af manglen på fyldestgørende data om sikkerhed eller virkning.

*Artikel 24***En markedsføringstilladelses gyldighed for et begrænset marked og procedure for fornyet gennemgang heraf**

1. Uanset artikel 5, stk. 2, er en markedsføringstilladelse for et begrænset marked gyldig for en periode på fem år.

2. Før udløbet af den femårs gyldighedsperiode som omhandlet i denne artikels stk. 1 gennemgås markedsføringstilladelser for et begrænset marked, der er udstedt i overensstemmelse med artikel 23, på ny på grundlag af en ansøgning fra indehaveren af denne markedsføringstilladelse. Denne ansøgning skal indeholde en ajourført vurdering af forholdet mellem fordele og risici.

3. En indehaver af en markedsføringstilladelse for et begrænset marked skal indgive en ansøgning om en fornyet gennemgang til den kompetente myndighed, der udstedte tilladelsen, eller til agenturet, alt efter hvad der er relevant, mindst seks måneder inden udløbet af den femårs gyldighedsperiode som omhandlet i denne artikels stk. 1. Ansøgningen om fornyet gennemgang skal begrænses til at godtgøre, at betingelserne i artikel 23, stk. 1, fortsat er opfyldt.

4. Når der er indgivet en ansøgning om fornyet gennemgang, vedbliver markedsføringstilladelsen for et begrænset marked med at være gyldig, indtil den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, har vedtaget en afgørelse.

5. Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, vurderer ansøgninger om en fornyet gennemgang og om en forlængelse af gyldigheden af markedsføringstilladelsen.

På baggrund af denne vurdering forlænger den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, hvis forholdet mellem fordele og risici fortsat er positivt, gyldigheden af markedsføringstilladelsen med yderligere perioder på fem år.

▼B

6. Den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, kan til enhver tid udstede en markedsføringstilladelse, der er gyldig i en ubegrænset tidsperiode, for et veterinærlægemiddel, der godkendt til et begrænset marked, forudsat at indehaveren af markedsføringstilladelsen for et begrænset marked forelægger de manglende data om sikkerhed eller virkning, jf. artikel 23, stk. 1.

*Artikel 25***Ansøgninger under særlige omstændigheder**

Uanset artikel 8, stk. 1, litra b), kan en ansøger under særlige dyre- eller folkesundhedsmæssige omstændigheder indgive en ansøgning, som ikke opfylder alle kravene i dette litra, for hvilken fordelen ved den umiddelbare tilgængelighed på markedet af det pågældende veterinærlægemiddel til dyre- eller folkesundheden vejer tungere end den risiko, der er forbundet med det forhold, at en vis dokumentation for kvalitet, sikkerhed eller virkning ikke er blevet fremlagt. I et sådant tilfælde er ansøgeren forpligtet til at godtgøre, at en vis dokumentation for kvalitet, sikkerhed eller virkning, der kræves i overensstemmelse med bilag II, af objektive og verificerbare årsager ikke kan fremlægges.

*Artikel 26***Betingelser for markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

1. Under de særlige omstændigheder, der er omhandlet i artikel 25, kan en markedsføringstilladelse udstedes på betingelse af et eller flere af følgende krav til indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- a) at der indføres betingelser eller restriktioner, navnlig vedrørende veterinærlægemidlets sikkerhed
- b) at de kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, underrettes om enhver utilsigtet hændelse i forbindelse med anvendelsen af veterinærlægemidlet
- c) at der gennemføres undersøgelser efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen.

2. Er der udstedt en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel i overensstemmelse med denne artikel, skal det klart fremgå af produktresuméet, at der kun er foretaget en begrænset vurdering af sikkerhed eller virkning på grund af manglen på fyldestgørende data om sikkerhed eller virkning.

*Artikel 27***En markedsføringstilladelses gyldighed under særlige omstændigheder og procedure for fornyet gennemgang heraf**

1. Uanset artikel 5, stk. 2, er en markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder gyldig for en periode på ét år.

2. Før udløbet af etårgyldighedsperioden som omhandlet i denne artikels stk. 1 udstedes markedsføringstilladelser i overensstemmelse med artikel 25 og 26 og tages op til fornyet gennemgang på grundlag af en ansøgning fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. Denne ansøgning skal indeholde en ajourført vurdering af forholdet mellem fordele og risici.

▼B

3. En indehaver af en markedsføringstilladelse indgiver under særlige omstændigheder en ansøgning om fornyet gennemgang til den kompetente myndighed, der udstedte tilladelsen, eller til agenturet, alt efter hvad der er relevant, mindst tre måneder inden udløbet af etårsgyldighedsperioden som omhandlet i stk. 1. Ansøgningen om fornyet gennemgang skal godtgøre, at de særlige omstændigheder vedrørende dyre- og folkesundheden fortsat gør sig gældende.

4. Når der er indgivet en ansøgning om fornyet gennemgang, vedbliver markedsføringstilladelsen med at være gyldig, indtil den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, har vedtaget en afgørelse.

5. Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, vurderer ansøgningen.

På baggrund af denne vurdering forlænger den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, hvis forholdet mellem fordele og risici fortsat er positivt, gyldigheden af markedsføringstilladelsen med ét år.

6. Den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, kan til enhver tid udstede en markedsføringstilladelse, der er gyldig i en ubegrænset tidsperiode, for et veterinærlægemiddel, der godkendt i overensstemmelse med artikel 25 og 26, forudsat at indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægger de manglende data om kvalitet, sikkerhed eller virkning, jf. artikel 25.

Afdeling 7

Gennemgang af ansøgninger og grundlag for udstedelse af markedsføringstilladelser

Artikel 28

Gennemgang af ansøgninger

1. Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, som ansøgningen er indgivet til i overensstemmelse med artikel 6, skal:

- a) efterprøve, om de indsendte data opfylder kravene i artikel 8
- b) vurdere veterinærlægemidlet på grundlag af den fremlagte dokumentation for kvalitet, sikkerhed og virkning
- c) udarbejde en konklusion om forholdet mellem fordele og risici for veterinærlægemidlet.

2. Som led i gennemgangen af ansøgninger om markedsføringstilladelse for veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, jf. denne forordnings artikel 8, stk. 5, holder agenturet de fornødne samråd med de organer, som Unionen eller medlemsstaterne har oprettet i overensstemmelse med direktiv 2001/18/EF.



Artikel 29

Henvendelser til laboratorier under gennemgangen af ansøgninger

1. Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, der gennemgår ansøgningen, kan kræve, at ansøgeren forsyner EU-referencelaboratoriet, et officielt laboratorium for lægemiddelkontrol eller et laboratorium, som en medlemsstat har udpeget til formålet, med prøver, der er nødvendige for at:

- a) teste veterinærlægemidlet, dets udgangsmateriale og om nødvendigt mellemprodukter eller andre indholdsstoffer for at sikre, at de kontrolmetoder, fremstilleren har anvendt og beskrevet i ansøgningsmaterialet, er fyldestgørende
- b) efterprøve, hvis der er tale om veterinærlægemidler beregnet til dyr bestemt til fødevarerproduktion, om den metode til analytisk påvisning, som ansøgeren har foreslået med henblik på undersøgelser for restkoncentrationsnedbrydning, er fyldestgørende og egnet til at påvise restkoncentrationer, særlig sådanne, som overstiger den maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer af det farmakologisk virksomme stof, som Kommissionen har fastsat i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009, og med henblik på officielle kontroller af dyr og produkter af animalsk oprindelse i overensstemmelse med forordning (EU) 2017/625.

2. De i artikel 44, 47, 49, 52 og 53 fastsatte tidsfrister suspenderes, indtil de prøver, der er anmodet om i overensstemmelse med denne artikels stk. 1, er stillet til rådighed.

Artikel 30

Oplysninger om fremstillere i tredjelande

Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, som ansøgningen er indgivet til i overensstemmelse med artikel 6, skal ved hjælp af den procedure, der er fastlagt i artikel 88, 89 og 90, forvisse sig om, at tredjelandsfremstillere af veterinærlægemidler er i stand til at fremstille det pågældende veterinærlægemiddel eller gennemføre kontroltest i overensstemmelse med de metoder, der er beskrevet i den til støtte for ansøgningen indsendte dokumentation, jf. artikel 8, stk. 1. En kompetent myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, kan anmode den relevante myndighed om at forelægge oplysninger, der fastslår, at fremstillere af veterinærlægemidler er i stand til at udføre de aktiviteter, der er omhandlet i nærværende artikel.

Artikel 31

Supplerende oplysninger fra ansøgeren

Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, som ansøgningen er indgivet til i overensstemmelse med artikel 6, underretter ansøgeren, hvis den dokumentation, der er indgivet til støtte for ansøgningen, ikke er fyldestgørende. Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, anmoder ansøgeren om at fremlægge supplerende oplysninger inden for en bestemt tidsfrist. I så fald suspenderes de i artikel 44, 47, 49, 52 og 53 fastsatte tidsfrister, indtil der er fremlagt supplerende oplysninger.

▼B*Artikel 32***Tilbagetrækning af ansøgninger**

1. En ansøger kan trække ansøgningen om markedsføringstilladelse indgivet til en kompetent myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, tilbage på et hvilket som helst tidspunkt, inden den i artikel 44, 47, 49, 52 eller 53 omhandlede afgørelse er truffet.
2. Hvis en ansøger trækker ansøgningen om markedsføringstilladelse indgivet til en kompetent myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, tilbage inden afslutningen af den i artikel 28 omhandlede gennemgang af ansøgningen, meddeler ansøgeren den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, som ansøgningen er indgivet til i overensstemmelse med artikel 6, årsagen hertil.
3. Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, offentliggør oplysningerne om, at ansøgningen er trukket tilbage sammen med rapporten eller udtalelsen, alt efter hvad der er relevant, hvis den allerede er udarbejdet, efter at have slettet alle kommercielt fortrolige oplysninger.

*Artikel 33***Resultat af vurderingen**

1. Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, der gennemgår ansøgningen i overensstemmelse med artikel 28, udarbejder henholdsvis en vurderingsrapport eller en udtalelse. Er vurderingen positiv, skal vurderingsrapporten eller udtalelsen omfatte følgende:
 - a) et produktresumé med de i artikel 35 fastlagte oplysninger
 - b) en redegørelse for eventuelle betingelser eller restriktioner, der skal gælde for levering eller sikker og effektiv anvendelse af det pågældende veterinærlægemiddel, herunder klassificeringen af et veterinærlægemiddel i overensstemmelse med artikel 34
 - c) mærkningens og indlægssedlens ordlyd, jf. artikel 10-14.
2. Er vurderingen negativ, skal vurderingsrapporten eller udtalelsen, jf. stk. 1, indeholde begrundelsen for dens konklusioner.

*Artikel 34***Klassificering af veterinærlægemidler**

1. Den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, som udsteder en markedsføringstilladelse, jf. artikel 5, stk. 1, klassificerer følgende veterinærlægemidler som krævende dyrlægerecept:
 - a) veterinærlægemidler, der indeholder narkotiske midler eller psykotrope stoffer, eller stoffer, der ofte anvendes til ulovlig fremstilling af disse narkotiske midler eller stoffer, herunder dem, der er omfattet af De Forenede Nationers enkeltkonvention af 1961 angående narkotiske midler, som ændret ved protokollen af 1972, De Forenede Nationers konvention af 1971 om psykotrope stoffer, De Forenede Nationers konvention af 1988 mod ulovlig handel med narkotika og psykotrope stoffer eller ved Unionens lovgivning om narkotikapre-kursorer

▼B

- b) veterinærlægemidler til dyr bestemt til fødevarerproduktion
- c) antimikrobielle veterinærlægemidler
- d) veterinærlægemidler, som er beregnet til behandling af sygdomsforløb, der kræver en nøjagtig forudgående diagnose, eller hvis brug kan have virkninger, som vanskeliggør eller griber ind i senere diagnoser eller behandlinger
- e) veterinærlægemidler, der anvendes til eutanasi af dyr
- f) veterinærlægemidler, der indeholder et virksomt stof, som har været godkendt i under fem år i Unionen
- g) immunologiske veterinærlægemidler
- h) uden at dette berører Rådets direktiv 96/22/EF ⁽⁵⁾, veterinærlægemidler, der indeholder virksomme stoffer med hormonal og thyreostatisk virkning eller beta-agonister.

2. Den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, kan uanset denne artikels stk. 1 klassificere et veterinærlægemiddel som krævende dyrlægerecept, hvis det er klassificeret som et narkotisk stof i overensstemmelse med national ret, eller hvis produktresuméet indeholder særlige forsigtighedsregler, jf. artikel 35.

3. Uanset stk. 1 kan den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, undtagen hvad angår veterinærlægemidler som omhandlet i stk. 1, litra a), c), e) og h), klassificere et veterinærlægemiddel som ikke krævende dyrlægerecept, hvis alle følgende betingelser er opfyldt:

- a) indgiften af veterinærlægemidlet er begrænset til lægemiddelformer, hvis anvendelse ikke kræver særlig viden eller særlige færdigheder
- b) veterinærlægemidlet indebærer ikke en direkte eller indirekte risiko for det eller de behandlede dyr eller for andre dyr, for personen, der indgiver det, eller for miljøet selv ved ukorrekt indgift
- c) veterinærlægemidlets produktresumé indeholder ingen advarsler om eventuelle alvorlige utilsigtede hændelser ved korrekt brug
- d) hverken veterinærlægemidlet eller andre lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof, har tidligere været genstand for hyppige indberetninger om utilsigtede hændelser
- e) produktresuméet indeholder ikke oplysninger om kontraindikationer i forbindelse med anvendelsen af det pågældende produkt i kombination med andre veterinærlægemidler, der normalt anvendes uden recept

⁽⁵⁾ Rådets direktiv 96/22/EF af 29. april 1996 om forbud mod anvendelse af visse stoffer med hormonal og thyreostatisk virkning og af β -agonister i husdyrbrug og om ophævelse af direktiv 81/602/EØF, 88/146/EØF og 88/299/EØF (EFT L 125 af 23.5.1996, s. 3).

▼B

- f) restkoncentrationer i fødevarer, der er fremstillet af behandlede dyr, frembyder ingen risiko for folkesundheden, heller ikke hvis veterinærlægemidlet anvendes forkert
- g) der er ingen risiko for folke- eller dyresundheden med hensyn til udvikling af resistens over for stoffer, heller ikke hvis veterinærlægemidlet indeholdende disse stoffer anvendes forkert.

*Artikel 35***Produktresumé**

1. Det i artikel 33, stk. 1, litra a), omhandlede produktresumé skal i den rækkefølge, der er angivet nedenfor, indeholde følgende oplysninger:

- a) veterinærlægemidlets navn efterfulgt af styrke og lægemiddelform og, hvis det er relevant, en liste over de navne på veterinærlægemidler, der er godkendt i forskellige medlemsstater
- b) kvalitativ og kvantitativ sammensætning af det/de virksomme stof(fer) og kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer eller andre bestanddele med angivelse af deres fællesnavn eller deres kemiske betegnelse og deres kvantitative sammensætning, hvis disse oplysninger er afgørende for en korrekt administration af veterinærlægemidlet
- c) kliniske oplysninger:
 - i) målarter
 - ii) anvendelsesindikationer for hver målarart
 - iii) kontraindikationer
 - iv) særlige advarsler
 - v) særlige forsigtighedsregler, herunder navnlig forsigtighedsregler for sikker anvendelse hos målarterne, særlige forsigtighedsregler, som skal træffes af den person, der indgiver veterinærlægemidlet til dyret og særlige sikkerhedsregler til beskyttelse af miljøet
 - vi) hyppighed og alvorlighedsgrad af utilsigtede hændelser
 - vii) anvendelse under drægtighed, diegivning eller æglægning
 - viii) interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion
 - ix) administrationsvej og dosering
 - x) symptomer på overdosering samt, hvis det er relevant, nødforanstaltninger og antidoter i tilfælde heraf
 - xi) særlige restriktioner vedrørende anvendelsen

▼B

- xii) særlige betingelser vedrørende anvendelsen, herunder restriktioner for anvendelsen af antimikrobielle stoffer og antiparasitære veterinærlægemidler med henblik på at begrænse risikoen for udvikling af resistens
 - xiii) hvis det er relevant, tilbageholdelsestider, også hvis sådanne tider er nul
- d) farmakologiske oplysninger:
- i) Anatomical Therapeutic Chemical Veterinary Code («ATCvet-koden«)
 - ii) farmakodynamiske egenskaber
 - iii) farmakokinetiske egenskaber
- Hvis der er tale om et immunologisk veterinærlægemiddel, i stedet for nr. i), ii) og iii), immunologiske oplysninger
- e) farmaceutiske oplysninger:
- i) vigtige uforligeligheder
 - ii) opbevaringstid, i givet fald efter lægemidlets rekonstitution, eller efter at den indre emballage er åbnet for første gang
 - iii) særlige forsigtighedsregler ved opbevaring
 - iv) den indre emballages art og sammensætning
 - v) forpligtelsen til at anvende returordninger for veterinærlægemidler med henblik på bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affald, der stammer fra anvendelsen af disse, og, hvis det er relevant, yderligere forholdsregler ved bortskaffelse af farligt affald, der stammer fra ubrugte veterinærlægemidler eller anvendelsen af disse
- f) navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen
- g) markedsføringstilladelsesnummer eller -numre
- h) dato for første markedsføringstilladelse
- i) dato for seneste ændring af produktresuméet
- j) for veterinærlægemidler, som er omhandlet i artikel 23 eller 25, hvis det er relevant: angivelsen:
- i) »markedsføringstilladelse rettet mod et begrænset marked, og vurdering derfor baseret på særligt tilpassede dokumentationskrav«, eller
 - ii) »markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder, og vurdering derfor baseret på særligt tilpassede dokumentationskrav«
- k) oplysninger om de indsamlingsordninger, der er omhandlet i artikel 117, gældende for de pågældende veterinærlægemidler
- l) klassificering af veterinærlægemidlet, jf. artikel 34, for hver medlemsstat, hvor det er godkendt.

▼B

2. Er der tale om generiske veterinærlægemidler, kan de dele af produktresuméet for referenceveterinærlægemidlet, der vedrører indikationer eller lægemiddelformer, som er beskyttet af patentretten i en medlemsstat på det tidspunkt, hvor det generiske veterinærlægemiddel markedsføres, udelades.

*Artikel 36***Afgørelser om udstedelse af markedsføringstilladelser**

1. Afgørelser om udstedelse af markedsføringstilladelser som omhandlet i artikel 5, stk. 1, træffes på grundlag af de dokumenter, der er udarbejdet i henhold til artikel 33, stk. 1, og indeholder eventuelle betingelser for, at veterinærlægemidlet kan markedsføres, samt produktresuméet (»betingelserne i markedsføringstilladelsen«).

2. Vedrører ansøgningen et antimikrobielt veterinærlægemiddel, kan den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, kræve, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal gennemføre undersøgelser efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen for at sikre, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er positivt som følge af den mulige udvikling af antimikrobiel resistens.

*Artikel 37***Afgørelser om afslag på ansøgninger om markedsføringstilladelse**

1. Afgørelser om afslag på markedsføringstilladelser som omhandlet i artikel 5, stk. 1, træffes på grundlag af de dokumenter, der er udarbejdet i overensstemmelse med artikel 33, stk. 1, og skal være behørigt begrundede og omfatte begrundelserne for afslag.

2. Der gives afslag på en markedsføringstilladelse, hvis en af følgende betingelser er opfyldt:

- a) ansøgningen er ikke i overensstemmelse dette kapitel
- b) forholdet mellem fordele og risici ved veterinærlægemidlet er negativt
- c) ansøgeren har ikke fremlagt tilstrækkelige oplysninger om veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning
- d) veterinærlægemidlet er et antimikrobielt veterinærlægemiddel, der ønskes godkendt til anvendelse som produktionsfremmer med henblik på at fremskynde væksten hos de behandlede dyr eller øge disses ydelse
- e) den foreslåede tilbageholdelsestid er ikke lang nok til at sikre fødevarer sikkerheden eller er ikke tilstrækkeligt underbygget
- f) risikoen for folkesundheden ved udvikling af antimikrobiel resistens eller antiparasitær resistens vejer tungere end fordelene ved veterinærlægemidlet for dyresundheden

▼B

- g) ansøgeren har ikke i tilstrækkelig grad påvist en sådan virkning hos målarterne
- h) den kvalitative eller kvantitative sammensætning af veterinærlægemidlet fremgår ikke af ansøgningen
- i) risiciene for folke- eller dyresundheden eller for miljøet er ikke adresseret i tilstrækkeligt omfang, eller
- j) det virksomme stof i veterinærlægemidlet opfylder kriterierne for at blive betragtet som persistent, bioakkumulerende og giftigt eller meget persistent og meget bioakkumulerende, og veterinærlægemidlet er beregnet til anvendelse i dyr bestemt til fødevarerproduktion, medmindre det påvises, at det virksomme stof er nødvendigt for at forebygge eller bekæmpe en alvorlig risiko for dyrs sundhed.

3. Der gives afslag på en ansøgning om markedsføringstilladelse for et antimikrobielt veterinærlægemiddel, hvis det antimikrobielle stof er forbeholdt behandling af visse infektioner hos mennesker, jf. stk. 5.

4. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 147 med henblik på at supplere denne forordning ved at opstille kriterierne for udpegning af antimikrobielle stoffer, der skal forbeholdes behandling af visse infektioner hos mennesker for at bevare virkningen af disse antimikrobielle stoffer.

5. Kommissionen udpeger ved hjælp af gennemførelsesretsakter antimikrobielle stoffer eller kategorier af antimikrobielle stoffer, der forbeholdes behandling af visse infektioner hos mennesker. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

6. Kommissionen tager, når den vedtager de retsakter, der er omhandlet i stk. 4 og 5, hensyn til den videnskabelige rådgivning fra agenturet, EFSA og andre relevante EU-agenturer.

Afdeling 8

Beskyttelse af teknisk dokumentation

Artikel 38

Beskyttelse af teknisk dokumentation

1. Med forbehold af de i direktiv 2010/63/EU fastsatte krav og forpligtelser må den tekniske dokumentation for kvalitet, sikkerhed og virkning, som oprindeligt er fremlagt med henblik på at få en markedsføringstilladelse eller en variation heraf, ikke henvises til af andre, der ansøger om en markedsføringstilladelse eller en variation af betingelserne i en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel, medmindre:

- a) beskyttelsesperioden for den tekniske dokumentation, jf. nærværende forordnings artikel 39 og 40, er udløbet eller udløber om mindre end to år
- b) ansøgerne har indhentet skriftligt samtykke hertil i form af en dataadgangstilladelse for så vidt angår denne dokumentation.

2. Beskyttelsen af den tekniske dokumentation (»beskyttelsen af den tekniske dokumentation«), jf. stk. 1, gælder også i medlemsstater, hvor veterinærlægemidlet ikke er godkendt eller ikke længere er godkendt.

▼B

3. En markedsføringstilladelse eller en variation af betingelserne i en markedsføringstilladelse, der kun adskiller sig fra den tidligere udstedte markedsføringstilladelse til den samme indehaver af markedsføringstilladelsen med hensyn til målarterne, styrke, lægemiddelform, administrationsvej eller præsentation, betragtes som værende den samme markedsføringstilladelse som den tidligere udstedte til samme indehaver af markedsføringstilladelsen for så vidt angår anvendelsen af reglerne for beskyttelse af den tekniske dokumentation.

*Artikel 39***Varighed af beskyttelsen af den tekniske dokumentation**

1. Den tekniske dokumentation beskyttes i en periode på:
 - a) 10 år for veterinærlægemidler til kvæg, får til kødproduktion, svin, høns, hunde og katte
 - b) 14 år for antimikrobielle veterinærlægemidler til kvæg, får til kødproduktion, svin, høns, hunde og katte, der indeholder et antimikrobielt virksomt stof, som på datoen for indgivelsen af ansøgningen ikke har været godkendt som virksomt stof i et veterinærlægemiddel i Unionen
 - c) 18 år for veterinærlægemidler til bier
 - d) 14 år for veterinærlægemidler til andre dyrearter end dem, der er omhandlet i litra a) og c).
2. Beskyttelsen af teknisk dokumentation gælder fra datoen for udstedelsen af markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlet i overensstemmelse med artikel 5, stk. 1.

*Artikel 40***Forlængelse af varigheden af og yderligere varighed af beskyttelsen af den tekniske dokumentation**

1. Udstedes den første markedsføringstilladelse for mere end én dyreart, der er omhandlet i artikel 39, stk. 1, litra a) eller b), eller godkendes en variation i overensstemmelse med artikel 67, således at markedsføringstilladelsen udvides til også at omfatte en anden art, der er omhandlet i artikel 39, stk. 1, litra a) eller b), forlænges den i artikel 39 fastlagte beskyttelsesperiode med et år for hver yderligere målart, forudsat at ansøgningen, hvis der er tale om en variation, er forelagt mindst tre år før udløbet af den i artikel 39, stk. 1, litra a) eller b), fastlagte beskyttelsesperiode.
2. Udstedes den første markedsføringstilladelse for mere end én dyreart, der er omhandlet i artikel 39, stk. 1, litra d), eller godkendes variationen i overensstemmelse med artikel 67, således at markedsføringstilladelsen udvides til også at omfatte en anden dyreart, som ikke er omhandlet i artikel 39, stk. 1, litra a), forlænges den i artikel 39 fastlagte beskyttelsesperiode med fire år, forudsat at ansøgningen, hvis der er tale om en variation, er blevet indgivet mindst tre år før udløbet af den i artikel 39, stk. 1, litra d), fastlagte beskyttelsesperiode.
3. Beskyttelsesperioden for teknisk dokumentation, jf. artikel 39, for den første markedsføringstilladelse, forlænget med eventuelle yderligere beskyttelsesperioder på grund af variationer eller nye tilladelser, som er knyttet til samme markedsføringstilladelse, må ikke overstige 18 år.

▼B

4. Indgiver en ansøger om markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel eller en variation af betingelserne i en markedsføringstilladelse, en ansøgning i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009 om fastsættelse af en maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer sammen med undersøgelser vedrørende sikkerhed og reststoffer og prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg i løbet af ansøgningsproceduren, må andre ansøgere ikke henvise til resultaterne af disse undersøgelser og forsøg i en periode på fem år fra udstedelsen af den markedsføringstilladelse, med henblik på hvilken de er udført. Forbuddet mod at anvende disse resultater finder ikke anvendelse, i det omfang de andre ansøgere har indhentet en dataadgangstilladelse for så vidt angår disse undersøgelser og forsøg.

5. Hvis en variation af betingelserne i den markedsføringstilladelse, der er godkendt i overensstemmelse med artikel 67, indebærer en ændring af lægemiddelformen, administrationsvejen eller doseringen, som agenturet eller de kompetente myndigheder, jf. artikel 66, vurderer har påvist:

- a) en nedbringelse af den antimikrobielle eller antiparasitære resistens, eller
- b) en forbedring af forholdet mellem fordele og risici ved veterinærlægemidlet,

skal resultaterne af de pågældende prækliniske undersøgelser eller kliniske forsøg være omfattet af fire års beskyttelse.

Forbuddet mod at anvende disse resultater finder ikke anvendelse, i det omfang de andre ansøgere har indhentet en dataadgangstilladelse for så vidt angår disse undersøgelser og forsøg.

*Artikel 41***Patentrelaterede rettigheder**

Gennemførelsen af de nødvendige tests, undersøgelser og forsøg med henblik på en ansøgning om markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 18 anses ikke for at være i strid med rettighederne vedrørende patenter eller supplerende beskyttelsescertifikater for veterinærlægemidler og humanmedicinske lægemidler.

*KAPITEL III***PROCEDURER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSER**

Afdeling 1

Markedsføringstilladelser, som er gyldige i hele Unionen («centraliserede markedsføringstilladelser»)*Artikel 42***Anvendelsesområde for proceduren for centraliserede markedsføringstilladelser**

1. Centraliserede markedsføringstilladelser er gyldige i hele Unionen.

▼B

2. Proceduren for centraliserede markedsføringstilladelser finder anvendelse på følgende veterinærlægemidler:
- a) veterinærlægemidler, der er udviklet ved hjælp af en af følgende bioteknologiske fremgangsmåder:
 - i) rekombinant DNA-teknologi
 - ii) kontrolleret ekspression af gener, der koder for biologisk aktive proteiner i prokaryoter og eukaryoter, herunder ændrede pattedyrceller
 - iii) metoder baseret på hybridomer og monoklonale antistoffer
 - b) veterinærlægemidler, der primært skal anvendes som produktionsfremmere med henblik på at fremskynde væksten hos de behandlede dyr eller øge disses ydelse
 - c) veterinærlægemidler, der indeholder et virksomt stof, som på datoen for indgivelsen af ansøgningen ikke har været godkendt som veterinærlægemiddel i Unionen
 - d) biologiske veterinærlægemidler, der indeholder eller består af manipulerede allogene væv eller celler
 - e) veterinærlægemidler til nye terapiformer.
3. Stk. 2, litra d) og e), finder ikke anvendelse på veterinærlægemidler, der udelukkende består af blodkomponenter.
4. For andre veterinærlægemidler end de i stk. 2 omhandlede kan der udstedes en centraliseret markedsføringstilladelse, hvis der ikke er udstedt nogen anden markedsføringstilladelse for veterinærlægemidlet i Unionen.

*Artikel 43***Ansøgning om centraliseret markedsføringstilladelse**

1. En ansøgning om en centraliseret markedsføringstilladelse indgives til agenturet. Ansøgningen vedlægges det gebyr, agenturet skal have for at behandle ansøgningen.
2. I ansøgningen om centraliseret markedsføringsgodkendelse af et veterinærlægemiddel anføres et enkelt navn for veterinærlægemidlet, som skal anvendes i hele Unionen.

*Artikel 44***Procedure for centraliseret markedsføringstilladelse**

1. Agenturet vurderer den ansøgning, der er omhandlet i artikel 43. Agenturet udarbejder som et resultat af vurderingen en udtalelse, der indeholder de i artikel 33 omhandlede oplysninger.
2. Agenturet udsteder den i stk. 1 omhandlede udtalelse senest 210 dage efter modtagelsen af en gyldig ansøgning. Er det nødvendigt med særlig ekspertise, kan denne frist undtagelsesvist forlænges med højst 90 dage.

▼B

3. Når der indgives en ansøgning om markedsføringstilladelse for veterinærlægemidler af væsentlig interesse, navnlig for dyrs sundhed og terapeutisk innovation, kan ansøgeren anmode om en fremskyndet vurderingsprocedure. Anmodningen skal begrundes behørigt. Hvis agenturet antager anmodningen, afkortes tidsfristen på 210 dage til 150 dage.
4. Agenturets fremsender udtalelsen til ansøgeren. Senest 15 dage efter modtagelsen af udtalelsen kan ansøgeren skriftligt meddele agenturet, at vedkommende agter at anmode om, at udtalelsen tages op til fornyet gennemgang. I så fald finder artikel 45 anvendelse.
5. Har ansøgeren ikke givet skriftlig meddelelse i overensstemmelse med stk. 4, sender agenturet uden ugrundet ophold sin udtalelse til Kommissionen.
6. Kommissionen kan anmode agenturet om at uddybe indholdet af udtalelsen, i hvilket tilfælde agenturet efterkommer denne anmodning inden for 90 dage.
7. Ansøgeren forelægger agenturet de nødvendige oversættelser af produktresuméet, indlægssedlen og mærkningen i overensstemmelse med artikel 7, inden for den tidsfrist, der fastsættes af agenturet, men senest på den dato, hvor udkastet til afgørelse sendes til de kompetente myndigheder i overensstemmelse med denne artikels stk. 8.
8. Senest 15 dage efter modtagelsen af agenturets udtalelse udarbejder Kommissionen et udkast til afgørelse om ansøgningen. Hvis der i henhold til udkastet til afgørelse skal udstedes en markedsføringstilladelse, skal udkastet indeholde agenturets udtalelse, der er udarbejdet i overensstemmelse med stk. 1. Hvis udkastet til afgørelse ikke er i overensstemmelse med agenturets udtalelse, vedlægger Kommissionen en nøje redegørelse for årsagerne til forskellene. Kommissionen fremsender udkastet til afgørelse til de kompetente myndigheder i medlemsstaterne og til ansøgeren.
9. Kommissionen træffer ved hjælp af gennemførelsesretsakter en afgørelse om udstedelse af eller afslag på en centraliseret markedsføringstilladelse i overensstemmelse med denne afdeling og på grundlag af agenturets udtalelse. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.
10. Agenturet offentliggør sin udtalelse efter at have slettet alle kommercielt fortrolige oplysninger.

*Artikel 45***Fornyet gennemgang af agenturets udtalelse**

1. Anmoder ansøgeren om en fornyet gennemgang af agenturets udtalelse i overensstemmelse med artikel 44, stk. 4, sender den pågældende ansøger senest 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen en udførlig begrundelse for en sådan anmodning til agenturet.
2. Senest 90 dage efter modtagelsen af den udførlige begrundelse for anmodningen tager agenturet sin udtalelse op til fornyet gennemgang. Konklusionerne og begrundelserne for disse konklusioner vedlægges dens udtalelse og udgør en integrerende del heraf.
3. Senest 15 dage efter den fornyede gennemgang af sin udtalelse sender agenturet denne til Kommissionen og ansøgeren.

▼B

4. Efter den procedure, der er fastsat i nærværende artikels stk. 3, finder artikel 44, stk. 6-10, anvendelse.

Afdeling 2**Markedsføringstilladelser, der er gyldige i en enkelt medlemsstat (»nationale markedsføringstilladelser«)***Artikel 46***Anvendelsesområde for nationale markedsføringstilladelser**

1. En ansøgning om en national markedsføringstilladelse indgives til den kompetente myndighed i den medlemsstat, for hvilken der er ansøgt om tilladelse. Den kompetente myndighed udsteder nationale markedsføringstilladelser i overensstemmelse med denne afdeling og de gældende nationale bestemmelser. En national markedsføringstilladelse er kun gyldig i den medlemsstat, hvis kompetente myndighed har udstedt den.

2. Der må ikke udstedes nationale markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler, der falder ind under artikel 42, stk. 2, eller for hvilke der er udstedt en national markedsføringstilladelse, eller for hvilke en ansøgning om en national markedsføringstilladelse er under behandling i en anden medlemsstat på tidspunktet for ansøgningen.

*Artikel 47***Procedure for national markedsføringstilladelse**

1. Proceduren for udstedelse af eller afslag på en national markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel afsluttes senest 210 dage efter indgivelsen af den gyldige ansøgning.

2. Den kompetente myndighed udarbejder en vurderingsrapport, der indeholder de i artikel 33 omhandlede oplysninger.

3. Den kompetente myndighed offentliggør vurderingsrapporten efter at have slettet alle kommercielt fortrolige oplysninger.

Afdeling 3**Markedsføringstilladelser, der er gyldige i flere medlemsstater (»decentraliserede markedsføringstilladelser«)***Artikel 48***Anvendelsesområde for decentraliserede markedsføringstilladelser**

1. Decentraliserede markedsføringstilladelser udstedes af de kompetente myndigheder i de medlemsstater, i hvilke ansøgeren ønsker en markedsføringstilladelse (»de berørte medlemsstater«) i overensstemmelse med denne afdeling. Sådanne decentraliserede markedsføringstilladelser er gyldige i de pågældende medlemsstater.

▼B

2. Der må ikke udstedes decentraliserede markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler, for hvilke der er udstedt en national markedsføringstilladelse, eller for hvilke en ansøgning om markedsføringstilladelse er under behandling på tidspunktet for ansøgningen om en decentraliseret markedsføringstilladelse, eller som falder ind under artikel 42, stk. 2.

*Artikel 49***Procedure for decentraliserede markedsføringstilladelser**

1. En ansøgning om en decentraliseret markedsføringstilladelse indgives til den kompetente myndighed i den af ansøgeren valgte medlemsstat for at udarbejde en vurderingsrapport og handle i overensstemmelse med denne afdeling (»referencemedlemsstaten«) og til de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater.

2. I ansøgningen opstilles en liste over de berørte medlemsstater.

3. Hvis ansøgeren angiver, at en eller flere af de berørte medlemsstater ikke længere skal betragtes som sådanne, skal de kompetente myndigheder i disse medlemsstater forelægge den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten og de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater alle de oplysninger, de finder relevante for så vidt angår tilbagetrækningen af ansøgningen.

4. Senest 120 dage efter modtagelsen af en gyldig ansøgning udarbejder den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten en vurderingsrapport, der indeholder de i artikel 33 omhandlede oplysninger, og sender den til de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater og til ansøgeren.

5. Senest 90 dage efter modtagelsen af den i stk. 4 omhandlede vurderingsrapport gennemgår de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater rapporten og underretter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten om, hvorvidt de har nogen indsigelser mod den, med den begrundelse at veterinærlægemidlet ville udgøre en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten fremsender vurderingsrapporten, som er resultatet af denne undersøgelse, til de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater og til ansøgeren.

6. Efter anmodning fra den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten eller den kompetente myndighed i en af de berørte medlemsstater sammenkaldes koordinationsgruppen for at gennemgå vurderingsrapporten inden for den frist, der er omhandlet i stk. 5.

7. Er vurderingsrapporten positiv, og har ingen kompetent myndighed underrettet den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten om en indsigelse dertil, jf. stk. 5, registrerer den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, at der er opnået enighed, afslutter proceduren og underretter uden ugrundet ophold ansøgeren og de kompetente myndigheder i alle medlemsstater derom. De kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater udsteder en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med vurderingsrapporten senest 30 dage efter modtagelse af både oplysningerne om enighed fra den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten og den fuldstændige oversættelse af produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen fra ansøgeren.

▼B

8. Er vurderingsrapporten negativ, og har ingen af de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater underrettet den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten om en indsigelse dertil, jf. stk. 5, registrerer den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, at der er givet afslag på udstedelse af markedsføringstilladelse, afslutter proceduren og underretter uden ugrundet ophold ansøgeren og de kompetente myndigheder i alle medlemsstater derom.

9. Underretter en kompetent myndighed i en berørt medlemsstat den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten om en indsigelse mod vurderingsrapporten, jf. nærværende artikels stk. 5, finder den procedure, der er omhandlet i artikel 54, anvendelse.

10. Hvis den kompetente myndighed i en berørt medlemsstat på et hvilket som helst tidspunkt under proceduren for en decentraliseret markedsføringstilladelse påkalder sig de i artikel 110, stk. 1, omhandlede begrundelser for at forbyde veterinærlægemidlet, betragtes den pågældende medlemsstat ikke længere som en berørt medlemsstat.

11. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten offentliggør vurderingsrapporten efter at have slettet alle kommercielt fortrolige oplysninger.

*Artikel 50***Anmodning fra ansøgeren om fornyet gennemgang af vurderingsrapporten**

1. Senest 15 dage efter modtagelsen af den i artikel 49, stk. 5, omhandlede vurderingsrapport kan ansøgeren ved en skriftlig meddelelse til den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten anmode om en fornyet gennemgang af vurderingsrapporten. I så fald sender ansøgeren den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten en detaljeret begrundelse for en sådan anmodning senest 60 dage efter modtagelsen af den pågældende vurderingsrapport. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten sender straks denne anmodning og den detaljerede begrundelse til koordinationsgruppen.

2. Senest 60 dage efter modtagelsen af den detaljerede begrundelse for anmodningen om fornyet gennemgang af vurderingsrapporten foretager koordinationsgruppen en fornyet gennemgang af vurderingsrapporten. Koordinationsgruppens konklusioner og begrundelserne for disse konklusioner vedlægges vurderingsrapporten og udgør en integrerende del heraf.

3. Senest 15 dage efter den fornyede gennemgang af vurderingsrapporten sender den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten vurderingsrapporten til ansøgeren.

4. Efter den procedure, der er fastsat i nærværende artikels stk. 3, finder artikel 49, stk. 7, 8, 10 og 11, anvendelse.

*Afdeling 4***Gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser***Artikel 51***Anvendelsesområde for gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser**

En national markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel, der udstedes i overensstemmelse med artikel 47, anerkendes i andre medlemsstater i overensstemmelse med proceduren i artikel 52.

*Artikel 52***Procedure for gensidig anerkendelse af markedsføringstilladelser**

1. En ansøgning om gensidig anerkendelse af en national markedsføringstilladelse indgives til den kompetente myndighed i den medlemsstat, der har udstedt den nationale markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 47 (»referencemedlemsstaten«), og til de kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor ansøgeren ønsker en markedsføringstilladelse (»berørte medlemsstater«).
2. I ansøgningen om gensidig anerkendelse opstilles en liste over de berørte medlemsstater.
3. Der skal gå mindst seks måneder mellem afgørelsen om udstedelsen af den nationale markedsføringstilladelse og indgivelsen af ansøgningen om gensidig anerkendelse af den pågældende nationale markedsføringstilladelse.
4. Hvis ansøgeren angiver, at en eller flere af de berørte medlemsstater ikke længere skal betragtes som sådanne, skal de kompetente myndigheder i disse medlemsstater forelægge den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten og de kompetente myndigheder i de andre berørte medlemsstater alle de oplysninger, som de finder relevante for så vidt angår tilbagetrækningen af ansøgningen.
5. Senest 90 dage efter modtagelsen af en gyldig ansøgning om gensidig anerkendelse udarbejder den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten en ajourført vurderingsrapport, der indeholder de i artikel 33 omhandlede oplysninger vedrørende veterinærlægemidlet, og sender den til de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater og til ansøgeren.
6. Senest 90 dage efter modtagelsen af den i stk. 5 omhandlede ajourførte vurderingsrapport gennemgår de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater den og underretter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten om, hvorvidt de har nogen indsigelser mod den, med den begrundelse at veterinærlægemidlet ville udgøre en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten sender vurderingsrapporten, der er resultatet af denne gennemgang, til de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater og til ansøgeren.
7. Efter anmodning fra den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten eller den kompetente myndighed i en af de berørte medlemsstater sammenkaldes koordinationsgruppen for at gennemgå den ajourførte vurderingsrapport inden for den frist, der er omhandlet i stk. 6.
8. Har ingen kompetent myndighed i nogen af de berørte medlemsstater underrettet den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten om en indsigelse mod den ajourførte vurderingsrapport, jf. stk. 6, registrerer den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, at der er opnået enighed, afslutter proceduren og underretter uden ugrundet ophold ansøgeren og de kompetente myndigheder i alle medlemsstater herom. De kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater udsteder en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den ajourførte vurderingsrapport senest 30 dage efter modtagelse af både oplysningerne om enighed fra den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten og den fuldstændige oversættelse af produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen fra ansøgeren.

▼B

9. Underretter en kompetent myndighed i en berørt medlemsstat den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten om en indsigelse mod den ajourførte vurderingsrapport i overensstemmelse med nærværende artikels stk. 6, finder den procedure, der er omhandlet i artikel 54, anvendelse.

10. Hvis den kompetente myndighed i en berørt medlemsstat på et hvilket som helst tidspunkt under proceduren for gensidig anerkendelse påkalder sig de i artikel 110, stk. 1, omhandlede begrundelser for at forbyde veterinærlægemidlet, betragtes den pågældende medlemsstat ikke længere som en berørt medlemsstat.

11. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten offentliggør vurderingsrapporten efter at have slettet alle kommercielt fortrolige oplysninger.

Afdeling 5

**Efterfølgende anerkendelse i forbindelse med
proceduren for gensidig anerkendelse og
proceduren for decentraliserede markeds-
føringstilladelser**

Artikel 53

**Øvrige berørte medlemsstaters efterfølgende anerkendelse af
markedsføringstilladelser**

1. Efter gennemførelsen af en decentraliseret procedure, jf. artikel 49, eller en procedure for gensidig anerkendelse, jf. artikel 52, om udstedelse af en markedsføringstilladelse kan indehaveren af markedsføringstilladelsen indgive en ansøgning om markedsføringstilladelse for veterinærlægemidlet til de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater og til den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, jf. artikel 49 eller 52, alt efter hvad der er relevant, i overensstemmelse med den procedure, der er fastsat i nærværende artikel. Ud over de i artikel 8 omhandlede data skal ansøgningen indeholde følgende:

- a) en liste over alle afgørelser om udstedelse, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser, som vedrører veterinærlægemidlet
- b) oplysninger om de variationer, der er indført efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen ved den decentraliserede procedure, jf. artikel 49, stk. 7, eller ved proceduren for gensidig anerkendelse, jf. artikel 52, stk. 8
- c) en kortfattet rapport om lægemiddelovervågningsdata.

2. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, som er omhandlet i artikel 49 eller 52, alt efter hvad der er relevant, sender senest 60 dage efter afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelse og eventuelle variationer hertil til de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater og skal, inden for denne frist, udarbejde og sende en ajourført vurderingsrapport vedrørende den pågældende markedsføringstilladelse og disse variationer, hvis det er relevant, og underrette ansøgeren herom.

3. Den kompetente myndighed i alle øvrige berørte medlemsstater udsteder en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med den i stk. 2 omhandlede ajourførte vurderingsrapport senest 60 dage efter modtagelsen af både de i stk. 1 omhandlede data og oplysninger og den fuldstændige oversættelse af produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen.

▼B

4. Uanset nærværende artikels stk. 3 skal den kompetente myndighed i en øvrig berørt medlemsstat, hvis den har grund til at give afslag på markedsføringstilladelse med den begrundelse, at veterinærlægemidlet ville udgøre en potentiel alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, senest 60 dage efter modtagelsen af både de i stk. 1 omhandlede data og oplysninger og den i nærværende artikels stk. 2 omhandlede ajourførte vurderingsrapport, fremkomme med sine indsigelser og give en detaljeret redegørelse for årsagerne til den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten som omhandlet i artikel 49 eller 52, alt efter hvad der er relevant, og til de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater, der er omhandlet i disse artikler, og til ansøgeren.

5. I tilfælde af indsigelser fra den kompetente myndighed i en øvrig berørt medlemsstat i overensstemmelse med stk. 4 tager den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten passende skridt med henblik på at forsøge at nå til enighed hvad angår de fremsatte indsigelser. De kompetente myndigheder i referencemedlemsstaten og i de øvrige berørte medlemsstater gør deres bedste for at nå til enighed om, hvilke foranstaltninger der skal træffes.

6. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten giver ansøgeren mulighed for at fremsætte sine synspunkter mundtligt eller skriftligt vedrørende indsigelser fra den kompetente myndighed i en øvrig berørt medlemsstat.

7. Hvis de skridt, der er taget af den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, fører til, at der opnås enighed mellem de kompetente myndigheder i referencemedlemsstaten og i de medlemsstater, der allerede har udstedt en markedsføringstilladelse, og de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater, skal de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater udstede en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med stk. 3.

8. Hvis den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten ikke har kunnet nå til enighed med de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater og øvrige berørte medlemsstater senest 60 dage fra den dato, hvor de i nærværende artikels stk. 4 omhandlede indsigelser blev rejst, skal den videresende ansøgningen sammen med den i nærværende artikels stk. 2 omhandlede ajourførte vurderingsrapport og indsigelserne fra de kompetente myndigheder i de øvrige berørte medlemsstater til koordinationsgruppen i overensstemmelse med den kontrolprocedure, der er fastlagt i artikel 54.

Afdeling 6

Procedure for prøvelse

Artikel 54

Procedure for prøvelse

1. Hvis den kompetente myndighed i en berørt medlemsstat, i overensstemmelse med artikel 49, stk. 5, artikel 52, stk. 6, artikel 53, stk. 8, eller 66, stk. 8, gør indsigelse, jf. nævnte artikler, mod henholdsvis vurderingsrapporten eller den ajourførte vurderingsrapport, skal den hurtigst muligt give en detaljeret redegørelse for årsagerne til en

▼B

sådan indsigelse til den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, til de kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater og til ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten indbringer straks de omstridte punkter for koordinationsgruppen.

2. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten træffer senest 90 dage efter modtagelse af indsigelsen alle passende skridt for at forsøge at nå til enighed for så vidt angår den fremsatte indsigelse.

3. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten giver ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen mulighed for at fremsætte sine synspunkter mundtligt eller skriftligt vedrørende de rejste indsigelser.

4. Hvis der opnås enighed mellem de kompetente myndigheder, der er omhandlet i artikel 49, stk. 1, artikel 52, stk. 1, artikel 53, stk. 1, og artikel 66, stk. 1, afslutter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten proceduren og underretter ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen. De kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater udsteder eller ændrer en markedsføringstilladelse.

5. Når de kompetente myndigheder, der er omhandlet i artikel 49, stk. 1, artikel 52, stk. 1, artikel 53, stk. 1, eller artikel 66, stk. 1, når til enighed ved konsensus om at give afslag på markedsføringstilladelsen eller afvise variationen, afslutter den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten proceduren og underretter ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen derom, idet den behørigt begrundet afslaget eller afvisningen. De kompetente myndigheder i de berørte medlemsstater giver derpå afslag på markedsføringstilladelsen eller afviser variationen.

6. Hvis en aftale mellem de kompetente myndigheder, der er omhandlet i artikel 49, stk. 1, artikel 52, stk. 1, artikel 53, stk. 1, eller artikel 66, stk. 1, ikke kan opnås ved konsensus, forelægger koordinationsgruppen Kommissionen den vurderingsrapport, der er omhandlet i henholdsvis artikel 49, stk. 5, artikel 52, stk. 6, artikel 53, stk. 2, og 66, stk. 3, sammen med oplysninger om de omstridte punkter senest 90 dage fra den dato, hvor den i nærværende artikels stk. 1 omhandlede indsigelse blev rejst.

7. Senest 30 dage efter modtagelsen af den rapport og de oplysninger, der er omhandlet i stk. 6, udarbejder Kommissionen et udkast til den afgørelse, der skal træffes vedrørende ansøgningen. Kommissionen fremsender udkastet til afgørelse til de kompetente myndigheder og til ansøgeren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen.

8. Kommissionen kan anmode om præciseringer fra de kompetente myndigheder eller agenturet. Den i stk. 7 fastsatte tidsfrist suspenderes, indtil præciseringerne er blevet forelagt.

▼B

9. I forbindelse med arbejdsdelingsproceduren for så vidt angår variationer, der kræver vurdering i overensstemmelse med artikel 66, forstås i denne artikel henvisninger til den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten som henvisninger til en kompetent myndighed, der er aftalt i overensstemmelse med artikel 65, stk. 3, og henvisninger til berørte medlemsstater som henvisninger til de relevante medlemsstater.

10. Kommissionen træffer ved hjælp af gennemførelsesretsakter en afgørelse om udstedelse af, ændring af, afslag på eller tilbagekaldelse af en markedsføringstilladelse eller om afvisning af en variation. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

*KAPITEL IV***FORANSTALTNINGER EFTER MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Afdeling 1

EU-lægemiddeldatabase*Artikel 55***EU-database over veterinærlægemidler**

1. Agenturet opretter og i samarbejde med medlemsstaterne ajourfører en EU-database over veterinærlægemidler («lægemiddeldatabasen«).
2. Lægemiddeldatabasen skal mindst indeholde følgende oplysninger:
 - a) for veterinærlægemidler, som er godkendt i Unionen af Kommissionen og af de kompetente myndigheder:
 - i) veterinærlægemidlets navn
 - ii) veterinærlægemidlets virksomme stof eller stoffer og styrke
 - iii) produktresuméet
 - iv) indlægssedlen
 - v) vurderingsrapporten
 - vi) fortegnelser over de steder, hvor lægemidlet fremstilles
 - vii) datoerne for markedsføringen af veterinærlægemidlet i en medlemsstat
 - b) for homøopatiske veterinærlægemidler, som i overensstemmelse med kapitel V er registreret i Unionen af de kompetente myndigheder:
 - i) navnet på det registrerede homøopatiske veterinærlægemiddel
 - ii) indlægssedler, og
 - iii) fortegnelser over de steder, hvor det registrerede homøopatiske veterinærlægemiddel fremstilles
 - c) veterinærlægemidler, hvis anvendelse i en medlemsstat er tilladt i overensstemmelse med artikel 5, stk. 6

▼B

d) den årlige salgsmængde og oplysninger om tilgængeligheden for hvert veterinærlægemiddel.

3. Kommissionen vedtager ved hjælp af gennemførelsesretsakter de nødvendige foranstaltninger og praktiske ordninger om:

a) de tekniske specifikationer for lægemiddeldatabasen, herunder den elektroniske dataudvekslingsmekanisme for udveksling med eksisterende nationale systemer og formatet for elektronisk indsendelse

b) de praktiske ordninger for lægemiddeldatabasens funktion, navnlig for at sikre beskyttelse af kommercielt fortrolige oplysninger og sikker udveksling af oplysninger

c) detaljerede specifikationer for de oplysninger, der skal medtages, opdateres og deles i lægemiddeldatabasen, og af hvem

d) beredskabsordninger, der skal anvendes, i tilfælde af at nogle af lægemiddeldatabasens funktionaliteter ikke er tilgængelige

e) i givet fald data, der skal medtages i lægemiddeldatabasen i tillæg til de oplysninger, som er omhandlet i nærværende artikels stk. 2.

Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

*Artikel 56***Adgang til lægemiddeldatabasen**

1. De kompetente myndigheder, agenturet og Kommissionen har fuld adgang til oplysningerne i lægemiddeldatabasen.

2. Indehavere af markedsføringstilladelser har fuld adgang til oplysningerne i lægemiddeldatabasen for så vidt angår deres markedsføringstilladelser.

3. Den brede offentlighed har adgang til oplysningerne i lægemiddeldatabasen, uden mulighed for at ændre oplysningerne deri, for så vidt angår listen over veterinærlægemidler, produktresuméerne, indlægssedlerne og efter at den kompetente myndighed har slettet alle kommercielt fortrolige oplysninger vurderingsrapporterne.

*Afdeling 2***Medlemsstaternes indsamling af data og markedsføringstilladelsesindehaveres ansvar***Artikel 57***Indsamling af data om antimikrobielle veterinærlægemidler, der anvendes til dyr**

1. Medlemsstaterne indsamler relevante og sammenlignelige oplysninger om salgsmængden og om anvendelsen af antimikrobielle lægemidler, der anvendes til dyr, således at navnlig den direkte eller indirekte

▼B

vurdering af anvendelsen af sådanne lægemidler til dyr bestemt til fødevareproduktion muliggøres på bedriftsniveau i overensstemmelse med denne artikel og inden for de tidsfrister, der er fastsat i stk. 5.

2. Medlemsstaterne sender indsamlede data om salgsmængden og anvendelsen pr. dyreart og pr. type af antimikrobielle lægemidler, der anvendes til dyr, til agenturet i overensstemmelse med stk. 5, og inden for de tidsfrister, der er omhandlet deri. Agenturet samarbejder med medlemsstaterne og med andre EU-agenturer om at analysere disse data og offentliggør en årsrapport. Agenturet tager hensyn til disse data, når det vedtager alle relevante retningslinjer og anbefalinger.

3. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 147 med henblik på at supplere nærværende artikel ved fastlæggelsen af krav vedrørende:

- a) de typer af antimikrobielle lægemidler, der anvendes til dyr, for hvilke der indsamles data
- b) den kvalitetssikring, som medlemsstaterne og agenturet indfører for at sikre kvalitet og datasammenlignelighed, og
- c) reglerne om metoder til indsamling af data om anvendelsen af antimikrobielle lægemidler, der anvendes til dyr, og om hvordan disse data skal overføres til agenturet.

4. Kommissionen opretter ved hjælp af gennemførelsesretsakter formatet for de data, der skal indsamles i overensstemmelse med denne artikel. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

5. Medlemsstaterne skal have mulighed for at anvende en progressiv trinvis fremgangsmåde med hensyn til forpligtelserne fastsat i denne artikel, således at:

- a) data, senest to år fra den 28. januar 2022, indsamles for som minimum de arter og kategorier, der indgår i Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2013/652/EU ⁽⁶⁾ i den version, der var gældende den 11. december 2018
- b) data, senest fem år fra den 28. januar 2022, indsamles for alle dyrearter bestemt til fødevareproduktion
- c) data, senest otte år fra den 28. januar 2022, indsamles for andre dyr, som avles eller holdes.

6. Intet i stk. 5, litra c), skal forstås således, at det omfatter en forpligtelse til at indsamle data fra fysiske personer, der holder selskabsdyr.

*Artikel 58***Markedsføringstilladelsesindehaveres ansvar**

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er ansvarlig for markedsføringen af sit veterinær lægemiddel. Udpegningen af en repræsentant fritager ikke indehaveren af markedsføringstilladelsen for det retlige ansvar.

⁽⁶⁾ Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2013/652/EU af 12. november 2013 om overvågning og rapportering af antimikrobiel resistens hos zoonotiske og kommensale bakterier (EUT L 303 af 14.11.2013, s. 26).

▼B

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for rammerne af sit ansvar sikre passende og fortsat levering af sine veterinærlægemidler.
3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter udstedelsen af en markedsføringstilladelse, hvad angår de metoder for fremstilling og kontrollen, der er anført i ansøgningen om denne markedsføringstilladelse, tage hensyn til den videnskabelige og tekniske udvikling og indføre de ændringer, der måtte være påkrævet for at muliggøre, at veterinærlægemidlet fremstilles og kontrolleres efter almindeligt anerkendte videnskabelige metoder. Indførelsen af sådanne ændringer foretages efter procedurerne fastlagt i dette kapitels afdeling 3.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at lægemidlets produktresumé, indlægsseddel og mærkning holdes ajour med den aktuelle videnskabelige viden.
5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen må ikke markedsføre generiske veterinærlægemidler og hybride veterinærlægemidler på Unionens marked, før beskyttelsesperioden for den tekniske dokumentation vedrørende referenceveterinærlægemidlet, jf. artikel 39 og 40, er udløbet.
6. Indehaveren af markedsføringstilladelsen registrerer i lægemiddeldatabasen datoerne for, hvornår dens godkendte veterinærlægemidler markedsføres, oplysninger om tilgængeligheden for hvert veterinærlægemiddel i hver relevant medlemsstat og, hvis det er relevant, datoerne for enhver suspension eller tilbagekaldelse af de pågældende markedsføringstilladelser.
7. Efter anmodning fra de kompetente myndigheder stiller indehaveren af markedsføringstilladelsen prøver til rådighed i tilstrækkelige mængder til, at der kan foretages kontrol på dennes veterinærlægemidler, der markedsføres på Unionens marked.
8. Indehavere af markedsføringstilladelser skal efter anmodning fra en kompetent myndighed bistå med deres tekniske sagkundskab for at gøre det lettere for det EU-referencelaboratorium, der er udpeget i medfør af forordning (EU) 2017/625, at iværksætte analysemetoden til påvisning af restkoncentrationer af veterinærlægemidler.
9. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal efter anmodning fra en kompetent myndighed eller agenturet, inden for den i denne anmodning fastsatte tidsfrist, fremlægge data, som godtgør, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er positivt.
10. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter straks den kompetente myndighed, som har udstedt markedsføringstilladelsen, eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, om forbud eller begrænsninger, der er pålagt af en kompetent myndighed eller af en myndighed i et tredjeland, og om enhver anden ny oplysning, som vil kunne påvirke vurderingen af forholdet mellem fordele og risici ved det pågældende veterinærlægemiddel, herunder udfaldet af den signalforvaltningsproces, som gennemføres i overensstemmelse med artikel 81.
11. Indehaveren af markedsføringstilladelsen stiller alle de data vedrørende salgsmængder af det pågældende veterinærlægemiddel, denne er i besiddelse af, til rådighed for den kompetente myndighed, Kommissionen eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, inden for den fastsatte tidsfrist.
12. Indehaveren af markedsføringstilladelsen registrerer i lægemiddeldatabasen den årlige salgsmængde for hvert af sine veterinærlægemidler.

▼B

13. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter straks den kompetente myndighed, som har udstedt markedsføringstilladelsen, eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, om eventuelle foranstaltninger, som indehaveren har til hensigt at træffe for at ophøre med markedsføringen af et veterinærlægemiddel, inden den træffer en sådan foranstaltning, sammen med en begrundelse for en sådan foranstaltning.

*Artikel 59***Små og mellemstore virksomheder**

Medlemsstaterne træffer i overensstemmelse med deres nationale ret passende foranstaltninger til at rådgive små og mellemstore virksomheder om overholdelse af kravene i denne forordning.

*Afdeling 3***Ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser***Artikel 60***Variationer**

1. Kommissionen opretter ved hjælp af gennemførelsesretsakter en liste over variationer, som ikke kræver vurdering. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.
2. Kommissionen tager hensyn til følgende kriterier ved vedtagelsen af de i stk. 1 omhandlede gennemførelsesretsakter:
 - a) behovet for en videnskabelig vurdering af ændringerne for at fastslå, hvilken risiko de indebærer for folke- eller dyresundheden eller for miljøet
 - b) hvorvidt ændringerne påvirker veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning
 - c) hvorvidt ændringerne kun indebærer en mindre ændring af produktresuméet
 - d) hvorvidt ændringerne er af en administrativ karakter.

*Artikel 61***Variationer, som ikke kræver vurdering**

1. Indgår en variation i den i overensstemmelse med artikel 60, stk. 1, oprettede liste, registrerer indehaveren af markedsføringstilladelsen ændringen, herunder, alt efter hvad der er relevant, produktresuméet, mærkningen eller indlægssedlen på de sprog, der er omhandlet i artikel 7, i lægemiddeldatabasen senest 30 dage efter gennemførelsen af den pågældende variation.
2. De kompetente myndigheder eller, hvis veterinærlægemidlet er godkendt efter proceduren for centraliserede markedsføringstilladelser, Kommissionen ved hjælp af gennemførelsesretsakter ændrer om nødvendigt markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med den ændring, der er registreret, jf. nærværende artikels stk. 1. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

▼B

3. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten eller, hvis der er tale om en variation af betingelserne i en national markedsføringstilladelse, den relevante medlemsstats kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen og de kompetente myndigheder i de relevante medlemsstater om, hvorvidt variationen godkendes eller afvises ved at registrere disse oplysninger i lægemiddeldatabasen.

*Artikel 62***Ansøgning om variationer, der kræver vurdering**

1. Indgår en variation ikke i den liste, der er udarbejdet i overensstemmelse med artikel 60, stk. 1, indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen en ansøgning om en variation, der kræver vurdering, til den kompetente myndighed, som har udstedt markedsføringstilladelsen, eller til agenturet, alt efter hvad der er relevant. Ansøgningerne indsendes elektronisk.

2. En ansøgning i henhold til stk. 1 skal indeholde:

- a) en beskrivelse af variationen
- b) de i artikel 8 omhandlede data, der er relevante for variationen
- c) en redegørelse for de markedsføringstilladelser, ansøgningen vedrører
- d) hvis variationen medfører konsekvensvariationer af betingelserne i samme markedsføringstilladelse: en beskrivelse af disse konsekvensvariationer
- e) hvis variationen vedrører markedsføringstilladelser, som er udstedt efter proceduren for gensidig anerkendelse eller den decentraliserede procedure: en liste over de medlemsstater, der har udstedt de pågældende markedsføringstilladelser.

*Artikel 63***Konsekvensændringer af produktinformationen**

Medfører en variation konsekvensændringer af produktresuméet, mærkningen eller indlægssedlen, betragtes disse ændringer som en del af den pågældende variation i forbindelse med gennemgangen af ansøgningen om en variation.

*Artikel 64***Grupper af variationer**

Når indehaveren af markedsføringstilladelsen ansøger om flere variationer, som ikke er omfattet af den liste, der er opstillet i overensstemmelse med artikel 60, stk. 1, vedrørende samme markedsføringstilladelse eller om en variation, som ikke optræder på listen for en række forskellige markedsføringstilladelser, kan den pågældende indehaver af en markedsføringstilladelse indgive en enkelt ansøgning for samtlige variationer.



Artikel 65

Procedure for arbejdsdeling

1. Når indehaveren af markedsføringstilladelsen ansøger om en eller flere variationer, som er identiske i alle relevante medlemsstater, og som ikke optræder på den liste, der er opstillet i overensstemmelse med artikel 60, stk. 1, vedrørende flere markedsføringstilladelser, som indehaves af den samme indehaver af markedsføringstilladelsen, og som er blevet udstedt af forskellige kompetente myndigheder eller Kommissionen, skal den pågældende indehaver af markedsføringstilladelsen indgive en identisk ansøgning til de kompetente myndigheder i alle relevante medlemsstater og, såfremt der indgår en variation af et centralt godkendt veterinærlægemiddel, til agenturet.
2. Er nogen af de i nærværende artikels stk. 1 omhandlede markedsføringstilladelser en centraliseret markedsføringstilladelse, vurderer agenturet ansøgningen i overensstemmelse med proceduren i artikel 66.
3. Er ingen af de i denne artikels stk. 1 omhandlede markedsføringstilladelser en centraliseret markedsføringstilladelse, når koordinationsgruppen til enighed om en kompetent myndighed blandt de myndigheder, der har udstedt markedsføringstilladelserne, til at vurdere ansøgningen i overensstemmelse med proceduren i artikel 66.
4. Kommissionen kan ved hjælp af gennemførelsesretsakter vedtage de nødvendige ordninger vedrørende funktionen af proceduren for arbejdsdeling. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

Artikel 66

Procedure for variationer, der kræver vurdering

1. Hvis en ansøgning om en variation opfylder kravene i artikel 62, bekræfter den kompetente myndighed, agenturet, den kompetente myndighed, der er aftalt i henhold til artikel 65, stk. 3, eller den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, alt efter hvad der er relevant, inden for 15 dage modtagelsen af en gyldig ansøgning.
2. Hvis ansøgningen ikke er komplet, pålægger den kompetente myndighed, agenturet, den kompetente myndighed, der er aftalt i henhold til artikel 65, stk. 3, eller den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, alt efter hvad der er relevant, indehaveren af markedsføringstilladelsen at fremskaffe de manglende oplysninger og den manglende dokumentation inden for en rimelig tidsfrist.
3. Den kompetente myndighed, agenturet, den kompetente myndighed, der er aftalt i henhold til artikel 65, stk. 3, eller den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, alt efter hvad der er relevant, vurderer ansøgningen og udarbejder henholdsvis en vurderingsrapport eller en udtalelse, i overensstemmelse med artikel 33, om variationen. Den pågældende vurderingsrapport eller udtalelse udarbejdes senest 60 dage efter modtagelsen af en gyldig ansøgning. I tilfælde af en vurdering af en ansøgning, der kræver mere tid på grund af dens kompleksitet, kan den relevante kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, forlænge denne frist til 90 dage. I et sådant tilfælde underretter den relevante kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, indehaveren af markedsføringstilladelsen herom.

▼B

4. Inden for den i stk. 3 omhandlede frist kan den relevante kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der relevant, anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge supplerende oplysninger inden for en bestemt tidsfrist. Proceduren suspenderes, indtil de supplerende oplysninger foreligger.

5. Er den i stk. 3 omhandlede udtalelse udarbejdet af agenturet, sender agenturet den til Kommissionen og til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

6. Er den udtalelse, som er omhandlet i denne artikels stk. 3, udarbejdet af agenturet i overensstemmelse med artikel 65, stk. 2, sender agenturet den til alle kompetente myndigheder i de relevante medlemsstater, til Kommissionen og til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

7. Er den vurderingsrapport, der er omhandlet i denne artikels stk. 3, udarbejdet af den kompetente myndighed, som er aftalt i overensstemmelse med artikel 65, stk. 3, eller udarbejdet af den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, sendes den til de kompetente myndigheder i alle relevante medlemsstater og til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

8. Hvis en kompetent myndighed ikke er enig i den i nærværende artikels stk. 7 omhandlede vurderingsrapport, som den har modtaget, finder proceduren for prøvelse, jf. artikel 54, anvendelse.

9. Med forbehold af udfaldet af den procedure, der er fastsat i stk. 8, hvis det er relevant, sendes udtalelsen eller den i stk. 3 omhandlede vurderingsrapport straks til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

10. Senest 15 dage efter modtagelsen af udtalelsen eller vurderingsrapporten kan indehaveren af markedsføringstilladelsen skriftligt anmode den kompetente myndighed, agenturet, den kompetente myndighed, der er aftalt i overensstemmelse med artikel 65, stk. 3, eller den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, alt efter hvad der er relevant, om en fornyet gennemgang af udtalelsen eller vurderingsrapporten. En detaljeret begrundelse for, at der anmodes om fornyet gennemgang skal sendes til den kompetente myndighed, agenturet, den kompetente myndighed, der er aftalt i overensstemmelse med artikel 65, stk. 3, eller den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, alt efter hvad der er relevant, senest 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen eller vurderingsrapporten.

11. Senest 60 dage efter modtagelsen af begrundelsen for anmodningen om fornyet gennemgang gennemgår den kompetente myndighed, agenturet eller den kompetente myndighed, der er aftalt i overensstemmelse med artikel 65, stk. 3, eller den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten, alt efter hvad der er relevant, de punkter i udtalelsen eller vurderingsrapporten, indehaveren af markedsføringstilladelsen har angivet i anmodningen om fornyet gennemgang, og vedtager en ny udtalelse eller vurderingsrapport. Begrundelsen for konklusionerne vedlægges den nye udtalelse eller vurderingsrapport.

*Artikel 67***Foranstaltninger til afslutning af procedurerne for variationer, der kræver vurdering**

1. Senest 30 dage efter afslutningen af proceduren fastlagt i artikel 66 eller modtagelsen af den fuldstændige oversættelse af produktresuméet,

▼B

mærkningen og indlægssedlen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, ændrer den kompetente myndighed, Kommissionen eller de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der er anført i overensstemmelse med artikel 62, stk. 2, litra e), alt efter hvad der er relevant, markedsføringstilladelsen eller afviser variationen i overensstemmelse med udtalelsen eller den i artikel 66 omhandlede vurderingsrapport og underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen om årsagerne til afvisningen.

2. Hvis der er tale om en centraliseret markedsføringstilladelse, udarbejder Kommissionen et udkast til afgørelse, der skal træffes med hensyn til variationen. Hvis udkastet til afgørelse ikke er i overensstemmelse med agenturets udtalelse, fremlægger Kommissionen en nøje redegørelse for årsagerne til, at den ikke har tilsluttet sig agenturets udtalelse. Kommissionen vedtager ved hjælp af gennemførelsesretsakter en afgørelse om ændring af markedsføringstilladelsen eller afvisning af variationen. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

3. Den kompetente myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, underretter straks indehaveren af markedsføringstilladelsen om den ændrede markedsføringstilladelse.

4. Den kompetente myndighed, Kommissionen, agenturet eller de kompetente myndigheder i de medlemsstater, der er anført i overensstemmelse med artikel 62, stk. 2, litra e), alt efter hvad der er relevant, ajourfører lægemiddeldatabasen.

*Artikel 68***Gennemførelse af variationer, der kræver vurdering**

1. En indehaver af en markedsføringstilladelse må ikke gennemføre en variation, der kræver vurdering, inden en kompetent myndighed eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, har ændret afgørelsen om udstedelse af markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med denne variation, har fastsat en frist for gennemførelsen og har underrettet indehaveren af markedsføringstilladelsen herom i overensstemmelse med artikel 67, stk. 3.

2. Efter anmodning fra en kompetent myndighed eller Kommissionen tilvejebringer en indehaver af en markedsføringstilladelse straks alle oplysninger vedrørende gennemførelsen af en variation.

*Afdeling 4***Harmonisering af produktresuméer for nationalt godkendt lægemidler***Artikel 69***Anvendelsesområde for harmonisering af produktresuméer for et veterinærlægemiddel**

Der udarbejdes i overensstemmelse med proceduren i artikel 70 og 71 et harmoniseret produktresumé for:

▼B

- a) referenceveterinærlægemidler, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning af virksomme stoffer og samme lægemiddelform, og for hvilke der er udstedt markedsføringstilladelser i overensstemmelse med artikel 47 i forskellige medlemsstater for den samme indehaver af markedsføringstilladelsen

- b) generiske og hybride veterinærlægemidler.

*Artikel 70***Procedure for harmonisering af produktresuméer for referenceveterinærlægemidler**

1. De kompetente myndigheder sender hvert år koordineringsgruppen en liste over referenceveterinærlægemidler og deres produktresuméer, for hvilke der er udstedt en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 47, hvis de, ifølge den kompetente myndighed, bør være omfattet af proceduren for harmonisering af deres produktresuméer.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen kan ansøge om proceduren for harmonisering af produktresuméer for et referenceveterinærlægemiddel ved at tilsende koordinationsgruppen listen over de forskellige navne på dette veterinærlægemiddel og de forskellige produktresuméer, for hvilke der er blevet udstedt en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 47 i forskellige medlemsstater.

3. Koordinationsgruppen skal, under hensyntagen til de lister, som forelægges af medlemsstaterne i overensstemmelse med stk. 1, eller enhver ansøgning, der modtages fra en indehaver af en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med stk. 2, hvert år udarbejde og offentliggøre en liste over referenceveterinærlægemidler, som skal være omfattet af harmonisering af deres produktresuméer, og udpeger en referencemedlemsstat for hvert af de pågældende referenceveterinærlægemidler.

4. Ved udarbejdelsen af listen over referenceveterinærlægemidler, som skal være omfattet af harmonisering af deres produktresuméer, kan koordinationsgruppen beslutte at prioritere sit arbejde om harmonisering af produktresuméer, under hensyntagen til agenturets henstillinger om den klasse eller gruppe af referenceveterinærlægemidler, der skal harmoniseres for at beskytte menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet, herunder afbødningsforanstaltninger til forebyggelse af miljørisici.

5. Efter anmodning fra den i denne artikels stk. 3 omhandlede kompetente myndighed i referencemedlemsstaten forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen koordinationsgruppen et resumé, der angiver forskellene mellem produktresuméerne, dennes forslag til et harmoniseret produktresumé, indlægsseddel og mærkning i overensstemmelse med artikel 7, der understøttes af de relevante eksisterende data, som indsendes i henhold til artikel 8, og som er relevante for det pågældende forslag til harmonisering.

▼B

6. Senest 180 dage efter modtagelsen af de i stk. 5 omhandlede oplysninger undersøger den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten i samråd med indehaveren af markedsføringstilladelsen de dokumenter, der er blevet indsendt i overensstemmelse med stk. 5, udarbejder en rapport og forelægger den for koordinationsgruppen og indehaveren af markedsføringstilladelsen.

7. Efter modtagelse af rapporten registrerer den kompetente medlemsstat i referencemedlemsstaten, hvis koordinationsgruppen ved konsensus er enig om de harmoniserede produktresuméer, at der er enighed, afslutter proceduren og underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen herom og sender samme indehaver af markedsføringstilladelsen det harmoniserede produktresumé.

8. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægger de kompetente myndigheder i hver relevant medlemsstat de nødvendige oversættelser af produktresuméet, indlægssedlen og mærkningen i overensstemmelse med artikel 7 inden for den tidsfrist, der er fastsat af koordinationsgruppen.

9. Efter at der er opnået enighed i overensstemmelse med stk. 7, ændrer de kompetente myndigheder i hver relevant medlemsstat markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med, hvad der er opnået enighed om, senest 30 dage efter modtagelse af de i stk. 8 omhandlede oversættelser.

10. Den kompetente myndighed i referencemedlemsstaten tager alle passende skrift for at forsøge at nå til enighed inden for koordinationsgruppen, inden den i stk. 11 omhandlede procedure indledes.

11. Hvor der ikke er opnået enighed på grund af manglende konsensus til fordel for et harmoniseret produktresumé efter den i denne artikels stk. 10 omhandlede indsats, finder proceduren for indbringelse af sager i Unionens interesse som omhandlet i artikel 83 og 84 tilsvarende anvendelse.

12. For at opretholde det opnåede niveau for harmonisering af produktresuméer skal enhver fremtidig variation af de pågældende markedsføringstilladelser følge proceduren for gensidig anerkendelse.

*Artikel 71***Procedure for harmonisering af produktresuméer for generiske og hybride veterinærlægemidler**

1. Når den i artikel 70 omhandlede procedure er afsluttet, og der er enighed om et harmoniseret produktresumé for et referenceveterinærlægemiddel, ansøger indehaverne af markedsføringstilladelser for generiske veterinærlægemidler, senest 60 dage efter de kompetente myndigheders afgørelse i hver medlemsstat og i overensstemmelse med artikel 62, om harmonisering af følgende punkter i produktresuméet for det pågældende generiske veterinærlægemiddel, alt efter hvad der er relevant:

a) målarter

b) kliniske oplysninger som omhandlet i artikel 35, stk. 1, litra c)

c) tilbageholdelsestiden.

▼B

2. Uanset stk. 1 skal de relevante punkter i produktresuméet, jf. stk. 1, i tilfælde af en markedsføringstilladelse for et hybridt veterinærlægemiddel med støtte af supplerende prækliniske undersøgelser eller kliniske forsøg, ikke anses for at være omfattet af harmonisering.

3. Indehaverne af markedsføringstilladelser for generiske og hybride veterinærlægemidler sikrer, at produktresuméerne for deres lægemidler i det væsentlige svarer til dem for referenceveterinærlægemidlerne.

*Artikel 72***Miljømæssig sikkerhedsdokumentation og miljørisikovurdering af visse veterinærlægemidler**

Den liste, der er omhandlet i artikel 70, stk. 1, må ikke indeholde nogen referenceveterinærlægemidler, som er godkendt før den 1. oktober 2005, og som er udpeget som potentielt skadelige for miljøet og ikke har været genstand for en miljørisikovurdering.

Hvor referenceveterinærlægemidlet er godkendt før den 1. oktober 2005 og er udpeget som potentielt skadelige for miljøet og ikke har været genstand for en miljørisikovurdering, anmoder den kompetente myndighed indehaveren af markedsføringstilladelsen om at ajourføre den relevante miljømæssige sikkerhedsdokumentation, der er omhandlet i artikel 8, stk. 1, litra b), under hensyntagen til den revision, der er omhandlet i artikel 156, og, hvis det er relevant, miljø risikovurderingen af generiske veterinærlægemidler af disse referencelægemidler.

*Afdeling 5***Lægemiddelovervågning***Artikel 73***EU-lægemiddelovervågningssystem**

1. Medlemsstaterne, Kommissionen, agenturet og indehavere af markedsføringstilladelser samarbejder om at etablere og opretholde et EU-lægemiddelovervågningssystem for at gennemføre lægemiddelovervågning med hensyn til sikkerheden og effektiviteten af godkendte veterinærlægemidler for at sikre løbende vurdering af forholdet mellem fordele og risici.

2. De kompetente myndigheder, agenturet og indehavere af markedsføringstilladelser træffer de nødvendige foranstaltninger for at give muligheder for at indberette og fremme indberetning af følgende formodede utilsigtede hændelser:

- a) enhver ugunstig og utilsigtet reaktion på et veterinærlægemiddel hos et hvilket som helst dyr
- b) enhver observation af et veterinærlægemiddels manglende virkning efter dets administration til et dyr, uanset om det er i overensstemmelse med produktresuméet eller ej

▼B

- c) enhver miljømæssig hændelse, der observeres efter administrationen af et veterinærlægemiddel til et dyr
- d) enhver skadelig reaktion hos mennesker, der eksponeres for et veterinærlægemiddel
- e) ethvert fund af et farmakologisk virksomt stof eller restmarkør i produkter af animalsk oprindelse, der overstiger de maksimale grænseværdier, der er fastsat i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009, efter at den fastsatte tilbageholdelsestid er blevet overholdt
- f) enhver mistanke om overførsel af et smitstof via et veterinærlægemiddel
- g) enhver ugunstig og utilsigtet reaktion på et veterinærlægemiddel til mennesker hos et dyr.

*Artikel 74***EU-lægemiddelovervågningsdatabase**

1. Agenturet opretter og vedligeholder i samarbejde med medlemsstaterne en EU-lægemiddelovervågningsdatabase til indberetning og registrering af formodede utilsigtede hændelser, jf. artikel 73, stk. 2 (»lægemiddelovervågningsdatabase«), som også skal omfatte oplysninger om den sagkyndige person, der er ansvarlig for den i artikel 77, stk. 8, omhandlede lægemiddelovervågning, referencenumrene på masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet, resultaterne og udfaldet af signalforvaltningsprocessen og resultaterne af lægemiddelovervågningsinspektioner i overensstemmelse med artikel 126.
2. Lægemiddelovervågningsdatabasen skal være indbyrdes forbundet med den lægemiddeldatabase, der er omhandlet i artikel 55.
3. Agenturet udarbejder i samarbejde med medlemsstaterne og Kommissionen funktionsspecifikationerne for lægemiddelovervågningsdatabasen.
4. Agenturet sikrer, at de oplysninger, der indberettes, uploades til lægemiddelovervågningsdatabasen og gøres tilgængelige i overensstemmelse med artikel 75.
5. Lægemiddelovervågningsdatabasesystemet etableres som et edb-netværk, der muliggør overførsel af data mellem medlemsstaterne, Kommissionen, agenturet og indehavere af markedsføringstilladelser for at sikre, at muligheder for risikostyring og eventuelle passende foranstaltninger kan tages i betragtning som omhandlet i artikel 129, 130 og 134 i tilfælde af en varsling i relation til lægemiddelovervågningsdata.

*Artikel 75***Adgang til lægemiddelovervågningsdatabasen**

1. De kompetente myndigheder har fuld adgang til lægemiddelovervågningsdatabasen.

▼B

2. Indehavere af markedsføringstilladelser har adgang til lægemiddelovervågningsdatabasen for så vidt angår data vedrørende veterinærlægemidler, for hvilke de er indehavere af en markedsføringstilladelse, og andre ikkefortrolige data vedrørende veterinærlægemidler, for hvilke de ikke har en markedsføringstilladelse, i det omfang det er nødvendigt, for at de kan opfylde deres lægemiddelovervågningsforpligtelser, jf. artikel 77, 78 og 81.
3. Den brede offentlighed har adgang til lægemiddelovervågningsdatabasen, uden mulighed for at ændre oplysningerne deri, for så vidt angår følgende oplysninger:
 - a) antallet og senest to år fra den 28. januar 2022 forekomsten af formodede utilsigtede hændelser, der indberettes hvert år, opdelt efter veterinærlægemiddel, dyreart og typen af formodet utilsigtet hændelse
 - b) de resultater og udfald, som er omhandlet i artikel 81, stk. 1, og som hidrører fra signalforvaltningsprocessen, der gennemføres af indehaveren af markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidler eller grupper af veterinærlægemidler.

*Artikel 76***Indberetning og registrering af formodede utilsigtede hændelser**

1. De kompetente myndigheder registrerer i lægemiddelovervågningsdatabasen alle formodede utilsigtede hændelser, som er blevet indberettet til dem, og som er indtruffet på deres medlemsstats område, senest 30 dage efter modtagelsen af indberetningen af den formodede utilsigtede hændelse.
2. Indehavere af markedsføringstilladelser registrerer i lægemiddelovervågningsdatabasen alle formodede utilsigtede hændelser, som er blevet indberettet til dem, og som er indtruffet i Unionen eller i et tredjeland, eller som er blevet offentliggjort i videnskabelig litteratur i forbindelse med deres godkendte veterinærlægemidler, straks og senest 30 dage efter modtagelsen af indberetningen af den formodede utilsigtede hændelse.
3. Agenturet kan anmode indehaveren af en markedsføringstilladelse om centralt godkendte veterinærlægemidler eller om nationalt godkendte veterinærlægemidler i tilfælde, hvor de falder inden for anvendelsesområdet for indbringelse af sager i Unionens interesse som omhandlet i artikel 82, for at indsamle specifikke lægemiddelovervågningsdata i tillæg til de data, der er anført i artikel 73, stk. 2, og for at gennemføre overvågningsundersøgelser efter markedsføring. Agenturet giver en detaljeret begrundelse for anmodningen, fastsætter en passende frist og underretter de kompetente myndigheder herom.
4. De kompetente myndigheder kan anmode indehaveren af en markedsføringstilladelse om nationalt godkendte veterinærlægemidler for at indsamle specifikke lægemiddelovervågningsdata, ud over de data, der er anført i artikel 73, stk. 2, og for at gennemføre overvågningsundersøgelser efter markedsføring. Den kompetente myndighed giver en detaljeret begrundelse for anmodningen, fastsætter en passende frist og underretter de øvrige kompetente myndigheder og agenturet herom.

*Artikel 77***Markedsføringstilladelsesindehaverens lægemiddelovervågningsforpligtelser**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser etablerer og opretholder et system til indsamling, sammenligning og vurdering af oplysninger om de formodede utilsigtede hændelser vedrørende deres godkendte veterinærlægemidler, således at de kan opfylde deres lægemiddelovervågningsforpligtelser (»lægemiddelovervågningssystem«).
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen opretter en eller flere masterfiler for lægemiddelovervågningssystemet, der indeholder en detaljeret beskrivelse af lægemiddelovervågningssystemet hvad angår dennes tilladte veterinærlægemidler. For hvert veterinærlægemiddel må indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke have mere end én masterfil for lægemiddelovervågningssystemet.
3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen udpeger en lokal eller regional repræsentant, der kan modtage indberetninger om formodede utilsigtede hændelser, og der er i stand til at kommunikere på de relevante medlemsstaters sprog.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er ansvarlig for lægemiddelovervågningen af det veterinærlægemiddel, som denne har en markedsføringstilladelse til, og skal ved hjælp af passende midler løbende vurdere forholdet mellem fordele og risici ved dette veterinærlægemiddel og om nødvendigt træffe passende foranstaltninger.
5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal overholde god lægemiddelovervågningspraksis for veterinærlægemidler.
6. Kommissionen vedtager ved hjælp af gennemførelsesretsakter de nødvendige foranstaltninger om god lægemiddelovervågningspraksis for veterinærlægemidler og også om formatet og indholdet af masterfilen for lægemiddelovervågningsystemet og sammenfatningen af dem. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.
7. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen har outsourcet lægemiddelovervågningsopgaver til en tredjepart, beskrives disse ordninger detaljeret i masterfilen for lægemiddelovervågningsystemet.
8. Indehaveren af markedsføringstilladelsen udpeger en eller flere sagkyndige personer, der er ansvarlig(e) for lægemiddelovervågningsopgaver, til at udføre de opgaver, der er fastsat i artikel 78. Disse sagkyndige personer skal være bosiddende og udføre deres arbejde i Unionen og skal være tilstrækkeligt kvalificerede og være permanent til rådighed for indehaveren af markedsføringstilladelsen. Der skal kun udpeges én sådan sagkyndig person for hver masterfil for lægemiddelovervågningsystemet.
9. De i artikel 78 nævnte opgaver, som udføres af den i nærværende artikels stk. 8 omhandlede sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågningsopgaver, kan outsources til en tredjepart på de betingelser, der er fastsat i nævnte stykke. I sådanne tilfælde skal disse ordninger specificeres i kontrakten og indgå i masterfilen for lægemiddelovervågningsystemet.

▼B

10. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal på grundlag af vurderingen af lægemiddelovervågningsdata, og om nødvendigt, uden unødigt forsinkelse indsende en ansøgning om en variation af betingelserne i en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med artikel 62.

11. Indehaveren af markedsføringstilladelsen må ikke offentligt bekendtgøre oplysninger vedrørende lægemiddelovervågning i forbindelse med sine veterinærlægemidler uden først eller samtidig at have underrettet den kompetente myndighed, der har udstedt markedsføringstilladelsen, eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, om sin hensigt.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at sådanne oplysninger til offentligheden fremlægges på en objektiv og ikkevildledende måde.

*Artikel 78***Sagkyndig person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning**

1. Den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, jf. artikel 77, stk. 8, skal sikre, at følgende opgaver udføres:

- a) udarbejde og ajourføre masterfilen for lægemiddelovervågnings-systemet
- b) tildele masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet et referencenummer og indsende dette referencenummer til lægemiddelovervågningsdatabasen for hvert lægemiddel
- c) underrette de kompetente myndigheder og agenturet, alt efter hvad der er relevant, om arbejdsstedet
- d) etablere og opretholde et system, der sikrer, at alle formodede utilsigtede hændelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen får kendskab til, indsamles og registreres, således at de er tilgængelige mindst et sted i Unionen
- e) indsamle rapporterne om formodede utilsigtede hændelser, jf. artikel 76, stk. 2, evaluere dem, hvor det er nødvendigt, og registrere dem i lægemiddelovervågningsdatabasen
- f) sikre, at de kompetente myndigheders eller agenturets anmodninger om tilvejebringelse af yderligere oplysninger til vurdering af forholdet mellem fordele og risici ved et veterinærlægemiddel besvares hurtigt og fuldstændigt
- g) underrette de kompetente myndigheder eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, om enhver anden oplysning, der er relevant for at påvise en ændring i forholdet mellem fordele og risici ved et veterinærlægemiddel, herunder relevante oplysninger om overvågningsundersøgelser efter markedsføringen
- h) anvende signalforvaltningsprocessen, jf. artikel 81, og sikre, at alle ordninger for opfyldelsen af de forpligtelser, der er omhandlet i artikel 77, stk. 4, er på plads
- i) kontrollere lægemiddelovervågningsystemet og sikre, hvis det er nødvendigt, at en plan for passende forebyggende eller korrigerende foranstaltninger udarbejdes og implementeres, og om nødvendigt sikre ændringer af masterfilen for lægemiddelovervågningsystemet

▼B

- j) sikre, at alt personale, som arbejder for indehaveren af markedsføringstilladelsen, og som beskæftiger sig med udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, gennemgår videreuddannelseskurser
- k) give de kompetente myndigheder og agenturet meddelelse om enhver reguleringsmæssig foranstaltning, som træffes i et tredjeland, og som vedrører lægemiddelovervågningsdata, senest 21 dage efter modtagelsen af sådanne oplysninger.

2. Den i artikel 77, stk. 8, omhandlede sagkyndige person er kontaktpunktet for indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende lægemiddelovervågningsinspektioner.

*Artikel 79***De kompetente myndigheders og agenturets lægemiddelovervågningsforpligtelser**

1. De kompetente myndigheder fastlægger de nødvendige procedurer for evaluering af de resultater og udfald af signalforvaltningsprocessen, der registreres i lægemiddelovervågningsdatabasen i overensstemmelse med artikel 81, stk. 2, samt formodede utilsigtede hændelser, der indberettes til dem, overvejer muligheder for risikostyring og træffer eventuelle passende foranstaltninger, der er omhandlet i artikel 129, 130 og 134 vedrørende markedsføringstilladelser.

2. De kompetente myndigheder kan fastsætte specifikke krav til dyrlæger og andre sundhedsprofessionelle i forbindelse med indberetning af formodede utilsigtede hændelser. Agenturet kan organisere møder eller et netværk for grupper af dyrlæger eller andre sundhedsprofessionelle, hvis der er et specifikt behov for at indsamle, sammenholde eller analysere særlige lægemiddelovervågningsdata.

3. De kompetente myndigheder og agenturet offentliggør alle vigtige oplysninger om utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelsen af et veterinærlægemiddel. Det skal ske rettidigt via ethvert offentligt tilgængeligt kommunikationsmiddel med en forudgående eller samtidig underretning til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

4. De kompetente myndigheder kontrollerer ved hjælp af kontroller og inspektioner, jf. artikel 123 og 126, at indehavere af markedsføringstilladelser overholder de krav vedrørende lægemiddelovervågning, der er fastsat i denne afdeling.

5. Agenturet fastlægger de nødvendige procedurer til at evaluere de formodede utilsigtede hændelser, der er indberettet til det, vedrørende centralt godkendte veterinærlægemidler og kommer med anbefalinger til risikostyringsforanstaltninger til Kommissionen. Kommissionen træffer alle passende foranstaltninger, der er omhandlet i artikel 129, 130 og 134, vedrørende markedsføringstilladelser.

6. Den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, kan til enhver tid anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at forelægge en kopi af masterfilen for lægemiddelovervågningsystemet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forelægge denne kopi senest syv dage efter modtagelsen af anmodningen.

▼B*Artikel 80***Den kompetente myndigheds delegering af opgaver**

1. En kompetent myndighed kan delegere enhver af de opgaver, den har fået pålagt, jf. artikel 79, til en kompetent myndighed i en anden medlemsstat, hvis denne giver skriftlig tilladelse dertil.
2. Den delegerende kompetente myndighed underretter skriftligt Kommissionen, agenturet og øvrige kompetente myndigheder om den i stk. 1 omhandlede delegation og offentliggør disse oplysninger.

*Artikel 81***Signalforvaltningsproces**

1. Indehavere af markedsføringstilladelser gennemfører en signalforvaltningsproces for deres veterinærlægemidler, under hensyntagen til, hvis det er nødvendigt, salgstal og andre relevante lægemiddelovervågningsdata, som de med rimelighed kan forventes at være bekendt med, og som kan være nyttige for signalforvaltningsprocessen. Disse data kan omfatte videnskabelige oplysninger, der er indsamlet fra videnskabelige litteraturgennemgange.
2. Viser udfaldet af signalforvaltningsprocessen en ændring i forholdet mellem fordele og risici eller en ny risiko, meddeler indehaverne af markedsføringstilladelser det straks og senest inden for 30 dage til de kompetente myndigheder eller til agenturet, alt efter hvad der er relevant, og træffer de nødvendige foranstaltninger i overensstemmelse med artikel 77, stk. 10.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen registrerer mindst en gang om året alle resultater og udfald af signalforvaltningsprocessen, herunder en konklusion om forholdet mellem fordele og risici, og, hvis det er relevant, henvisninger til relevant videnskabelig litteratur i lægemiddelovervågningsdatabasen.

Hvis der er tale om veterinærlægemidler, jf. artikel 42, stk. 2, litra c), registrerer indehaveren af markedsføringstilladelsen alle resultater og udfald af signalforvaltningsprocessen i lægemiddelovervågningsdatabasen, herunder en konklusion om forholdet mellem fordele og risici, og, hvis det er relevant, henvisninger til relevant videnskabelig litteratur i overensstemmelse med den hyppighed, der er angivet i markedsføringstilladelsen.

3. De kompetente myndigheder og agenturet kan beslutte at gennemføre en målrettet signalforvaltningsproces for et givet veterinærlægemiddel eller en gruppe af veterinærlægemidler.
4. Med henblik på stk. 3 deler agenturet og koordinationsgruppen de opgaver, der vedrører den målrettede signalforvaltningsproces, og udvælger i fællesskab for hvert veterinærlægemiddel eller hver gruppe af veterinærlægemidler en kompetent myndighed eller agenturet som ansvarlig(t) for en sådan målrettet signalforvaltningsproces (»ledende myndighed«).

▼B

5. Ved udvælgelsen af en ledende myndighed skal agenturet og koordinationsgruppen tage hensyn til en retfærdig fordeling af opgaver og undgå dobbeltarbejde.

6. Mener de kompetente myndigheder eller Kommissionen, alt efter hvad der er relevant, at opfølgende foranstaltninger er nødvendige, træffer de passende foranstaltninger, jf. artikel 129, 130 og 134.

Afdeling 6**Indbringelse af sager i Unionens interesse***Artikel 82***Anvendelsesområde for indbringelsen af sager i Unionens interesse**

1. Hvis Unionens interesse er berørt, herunder navnlig folke- eller dyresundhedens eller miljøets interesse, i forbindelse med veterinærlægemidlers kvalitet, sikkerhed eller virkning, kan indehaveren af markedsføringstilladelsen, en eller flere kompetente myndigheder i en eller flere medlemsstater eller Kommissionen indbringe den sag, der giver anledning til bekymring, for agenturet med henblik på anvendelse af proceduren fastlagt i artikel 83. Den sag, der giver anledning til bekymring, skal klart angives.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen, den pågældende kompetente myndighed eller Kommissionen underretter de andre berørte parter herom.

3. De kompetente myndigheder i medlemsstaterne og indehaverne af markedsføringstilladelser sender på anmodning fra agenturet alle tilgængelige oplysninger vedrørende indbringelsen af sagen i Unionens interesse til agenturet.

4. Agenturet kan begrænse indbringelsen af sager i Unionens interesse til bestemte dele af betingelserne i markedsføringstilladelsen.

*Artikel 83***Procedure for indbringelse af sager i Unionens interesse**

1. Agenturet offentliggør på sit websted oplysninger om, at der er blevet foretaget en indbringelse i overensstemmelse med artikel 82, og opfordrer interesserede parter til at fremsætte bemærkninger.

2. Agenturet anmoder det i artikel 139 omhandlede udvalg om at behandle den indbragte sag. Udvalget afgiver begrundet udtalelse senest 120 dage efter indbringelse af sagen for udvalget. Udvalget kan forlænge denne frist med i alt 60 dage under hensyntagen til de synspunkter, som de berørte indehavere af markedsføringstilladelser måtte fremsætte.

3. Inden udvalget afgiver sin udtalelse, giver det den berørte indehaver af markedsføringstilladelsen mulighed for at fremsætte bemærkninger inden for en fastsat tidsfrist. Udvalget kan suspendere tidsfristen omhandlet i stk. 2 for at give den berørte indehaver af markedsføringstilladelsen mulighed for at forberede sine bemærkninger.

4. Til behandling af sagen udpeger udvalget et af sine medlemmer til rapportør. Udvalget kan udpege uafhængige eksperter, som skal rådgive om bestemte spørgsmål. Når udvalget udpeger sådanne eksperter, definerer det deres opgaver og fastsætter en tidsfrist for udførelsen deres opgaver.

▼B

5. Senest 15 dage efter, at udvalget har vedtaget sin udtalelse, sender agenturet udvalgets udtalelse til medlemsstaterne, Kommissionen og den berørte indehaver af markedsføringstilladelsen sammen med en vurderingsrapport for et eller flere veterinærlægemidler og begrundelsen for dets konklusioner.
6. Senest 15 dage efter modtagelsen af udvalgets udtalelse kan indehaveren af markedsføringstilladelsen skriftligt meddele agenturet, at denne har til hensigt at anmode om, at afgørelsen tages op til fornyet gennemgang. I så fald sender indehaveren af markedsføringstilladelsen agenturet en detaljeret begrundelse for anmodningen om fornyet gennemgang senest 60 dage efter modtagelsen af udtalelsen.
7. Senest 60 dage efter modtagelsen af den i stk. 6 omhandlede anmodning tager udvalget sin udtalelse op til fornyet gennemgang. Årsagerne til konklusionen knyttes som bilag til den vurderingsrapport, der er omhandlet i stk. 5.

*Artikel 84***Afgørelse efter indbringelse af sager i Unionens interesse**

1. Senest 15 dage efter modtagelsen af udtalelsen, jf. artikel 83, stk. 5, og efter de procedurer, der er omhandlet i artikel 83, stk. 6 og 7, udarbejder Kommissionen et udkast til afgørelse. Hvis udkastet til afgørelse ikke er i overensstemmelse med agenturets udtalelse, vedlægger Kommissionen en nøje redegørelse for grundene til forskellene i et bilag til dette udkast til afgørelse.
2. Kommissionen fremsender udkastet til afgørelse til medlemsstaterne.
3. Kommissionen træffer ved hjælp af gennemførelsesretsakter en afgørelse om indbringelsen af sagen i Unionens interesse. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2. Medmindre andet er fastsat i meddelelsen om indbringelsen i overensstemmelse med artikel 82, finder Kommissionens afgørelse anvendelse på de veterinærlægemidler, som indbringelsen vedrører.
4. Hvis de veterinærlægemidler, som indbringelsen vedrører, er blevet godkendt i overensstemmelse med den nationale procedure, proceduren for gensidig anerkendelse eller den decentraliserede procedure, rettes Kommissionens afgørelse, jf. stk. 3, til samtlige medlemsstater og meddeles til orientering til den berørte indehaver af markedsføringstilladelsen.
5. De kompetente myndigheder og berørte indehavere af markedsføringstilladelsen træffer alle nødvendige foranstaltninger med hensyn til markedsføringstilladelse for de berørte veterinærlægemidler for at efterkomme Kommissionens afgørelse som omhandlet i nærværende artikels stk. 3 senest 30 efter, at den er meddelt, medmindre der er fastsat en anden frist i denne afgørelse. Sådanne foranstaltninger omfatter, hvis det er relevant, en anmodning til indehaveren af markedsføringstilladelsen om at indgive en ansøgning om en variation, jf. artikel 62, stk. 1.
6. I tilfælde af centralt godkendte veterinærlægemidler, som indbringelsen vedrører, fremsender Kommissionen sin afgørelse, jf. stk. 3, til indehaveren af markedsføringstilladelsen og meddeler den til ligeledes medlemsstaterne.
7. Nationalt godkendte veterinærlægemidler, som har været genstand for en indbringelsesprocedure overføres til en procedure for gensidig anerkendelse.

▼B*KAPITEL V***HOMØOPATISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER***Artikel 85***Homøopatisk veterinærlægemedler**

1. Homøopatiske veterinærlægemedler, som opfylder de betingelser, som er fastsat i artikel 86, registreres i overensstemmelse med artikel 87.
2. Homøopatiske veterinærlægemedler, som ikke opfylder de betingelser, som er fastsat i artikel 86, er omfattet af artikel 5.

*Artikel 86***Registrering af homøopatiske veterinærlægemedler**

1. Et homøopatisk veterinærlægemedel, der opfylder alle følgende betingelser, er omfattet af en registreringsprocedure:
 - a) det er administreret efter en vej som beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel deraf efter de farmakopéer, der har officiel status i medlemsstaterne
 - b) det har en tilstrækkelig fortyndingsgrad, der skal garantere, at det er sikkert, og må ikke indeholde mere end en del pr. 10 000 af grundtinkturen
 - c) der findes ingen terapeutiske indikationer på dets mærkning eller i eventuelle informationer relateret dertil.
2. Medlemsstaterne kan fastlægge procedurer for registrering af homøopatiske veterinærlægemedler foruden dem, der er fastsat i dette kapitel.

*Artikel 87***Ansøgning om og procedure for registrering af homøopatiske veterinærlægemedler**

1. Følgende dokumenter skal vedlægges ansøgningen om registrering af et homøopatisk veterinærlægemedel:
 - a) de(n) homøopatiske stamme(r)s videnskabelige benævnelse eller en anden benævnelse fra en farmakopé med angivelse af administrationsvejen, lægemiddelformen og fortyndingsgraden, der skal registreres
 - b) dokumentation med beskrivelse af fremstillingen af og kontrollen med de(n) homøopatiske stamme(r), som beviser midlets homøopatiske anvendelse, ved hjælp af en fyldestgørende bibliografi; for homøopatiske veterinærlægemedler, der indeholder biologiske stoffer, en beskrivelse af de nødvendige forholdsregler til forebyggelse af tilstedeværelse af patogener
 - c) dokumentation for fremstilling og kontrol for hver lægemiddelform og beskrivelse af fortyndings- og potenseringsmetoder
 - d) fremstillingstilladelsen for de pågældende homøopatiske veterinærlægemedler

▼B

- e) kopier af eventuelle registreringer for samme homøopatiske veterinær lægemidler i andre medlemsstater
 - f) den tekst, der skal stå på indlægssedlen, den ydre emballage og den indre emballage af de homøopatiske lægemidler, der skal registreres
 - g) data vedrørende det homøopatiske lægemiddels holdbarhed
 - h) for homøopatiske veterinær lægemidler beregnet til dyrearter bestemt til fødevareproduktion, er de virksomme stoffer de farmakologisk virksomme stoffer, der er tilladt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009, og eventuelle retsakter, der vedtages på grundlag heraf.
2. En ansøgning om registrering kan omfatte en række homøopatiske veterinær lægemidler af samme lægemiddelform, og som er fremstillet af samme homøopatiske stamme eller stammer.
 3. Den kompetente myndighed kan fastsætte, under hvilke betingelser det registrerede homøopatiske veterinær lægemiddel kan udleveres.
 4. Proceduren vedrørende registrering af et homøopatisk veterinær lægemiddel skal være afsluttet senest 90 dage efter indgivelsen af en gyldig ansøgning.
 5. En registreringsindehaver af homøopatiske veterinær lægemidler skal overholde de samme forpligtelser som en indehaver af en markedsføringstilladelse, der er underlagt artikel 2, stk. 5.
 6. En registrering af et homøopatisk veterinær lægemiddel må kun bevilges en ansøger, der er etableret i Unionen. Kravet om at være etableret i Unionen finder også anvendelse på registreringsindehavere.

*KAPITEL VI***FREMSTILLING, IMPORT OG EKSPORT***Artikel 88***Fremstillingstilladelser**

1. Der kræves en fremstillingstilladelse for at udføre en af følgende aktiviteter:
 - a) fremstille veterinær lægemidler, selv om de kun er bestemt til eksport
 - b) deltage i ethvert led i processen med at fremstille et veterinær lægemiddel eller med at færdiggøre veterinær lægemidlet, herunder deltagelse i forarbejdning, samling, emballering og omemballering, mærkning og ommærkning, opbevaring, sterilisering, testning eller frigivelse af det til levering som led i denne proces, eller
 - c) importere veterinær lægemidler
2. Uanset denne artikels stk. 1 kan medlemsstaterne beslutte, at der ikke kræves en fremstillingstilladelse til tilberedning, opdelinger og ændringer af emballering eller præsentation af veterinær lægemidler, hvis disse processer udelukkende udføres med henblik på detailsalg direkte til offentligheden i overensstemmelse med artikel 103 og 104.

▼B

3. Finder stk. 2 anvendelse, vedlægges indlægssedlen hver opdelt del, og batchnummeret og udløbsdatoen skal være klart angivet.
4. De kompetente myndigheder registrerer de fremstillingstilladelser, som de udsteder, i databasen over fremstilling og engrosforhandling af lægemidler, der er oprettet i overensstemmelse med artikel 91.
5. Fremstillingstilladelser er gyldige i hele Unionen.

*Artikel 89***Ansøgning om fremstillingstilladelser**

1. En ansøgning om en fremstillingstilladelse indgives til en kompetent myndighed i den medlemsstat, hvor fremstillingsstedet er beliggende.
2. En ansøgning om en fremstillingstilladelse skal mindst indeholde følgende oplysninger:
 - a) de veterinærlægemidler, der skal fremstilles eller importeres
 - b) ansøgerens navn eller firmanavn og faste adresse eller registrerede forretningssted
 - c) de lægemiddelformer, der skal fremstilles eller importeres
 - d) nærmere oplysninger om det fremstillingssted, hvor veterinærlægemidlerne skal fremstilles eller importeres
 - e) en erklæring om, at ansøgeren opfylder de krav, der er fastsat i artikel 93 og 97.

*Artikel 90***Procedure for udstedelse af fremstillingstilladelser**

1. Den kompetente myndighed skal, inden den udsteder en fremstillingstilladelse, foretage en inspektion af fremstillingsstedet.
2. Den kompetente myndighed kan kræve, at ansøgeren fremlægger yderligere oplysninger ud over de oplysninger, som er indgivet i forbindelse med ansøgningen i henhold til artikel 89. Hvis den kompetente myndighed gør brug af denne mulighed, suspenderes eller ophæves den i denne artikels stk. 4 fastsatte tidsfrist, indtil ansøgeren har indgivet de krævede yderligere oplysninger.
3. En fremstillingstilladelse gælder kun for de i ansøgningen anførte, jf. artikel 89, fremstillingssteder og lægemiddelformer.
4. Medlemsstaterne fastlægger procedurer for udstedelse af eller afslag på fremstillingstilladelser. Sådanne procedurer må ikke overskride 90 dage fra den kompetente myndigheds modtagelse af en ansøgning om fremstillingstilladelse.
5. En fremstillingstilladelse kan udstedes på betingelse af, at ansøgeren træffer foranstaltninger eller indfører særlige procedurer inden for en fastsat tidsfrist. Hvor en fremstillingstilladelse er udstedt på visse betingelser, suspenderes eller tilbagekaldes den, hvis kravene ikke er opfyldt.



Artikel 91

Database over fremstilling og engrosforhandling

1. Agenturet opretter og ajourfører en EU-database over fremstilling, import og engrosforhandling (»fremstillings- og engrosforhandlingsdatabase«).
2. Fremstillings- og engrosforhandlingsdatabasen skal indeholde oplysninger om de kompetente myndigheders udstedelse, suspension eller tilbagekaldelse af alle fremstillingstilladelser, engrosforhandlings-tilladelser, certifikater for god fremstillingspraksis, og registreringer af fremstillere, importører og forhandlere af virksomme stoffer.
3. I fremstillings- og engrosforhandlingsdatabasen registrerer de kompetente myndigheder oplysninger om fremstillings- og engrosfor-handlingstilladelser og certifikater udstedt i overensstemmelse med artikel 90, 94 og 100 tillige med oplysninger om de importører, frem-stillere og forhandlere af virksomme stoffer, der er registreret i over-ensstemmelse med artikel 95.
4. Agenturet udarbejder i samarbejde med medlemsstaterne og Kommissionen funktionsspecifikationerne, herunder formatet for elek-troniske indsendelser af data, for fremstillings- og engrosforhandlings-databasen.
5. Agenturet sikrer, at de oplysninger, der indberettes til fremstil-lings- og engrosforhandlingsdatabasen, sammenholdes og gøres tilgæn-gelige, og at oplysningerne deles.
6. De kompetente myndigheder har fuld adgang til fremstillings- og engrosforhandlingsdatabasen.
7. Den brede offentlighed har adgang til fremstillings- og engrosfor-handlingsdatabasens oplysninger uden mulighed for at ændre oplysnin-gerne heri.

Artikel 92

Ændringer i fremstillingstilladelser efter anmodning

1. Hvis indehaveren af en fremstillingstilladelse anmoder om en ændring i denne fremstillingstilladelse, må varigheden af proceduren for behandling af en sådan anmodning ikke overstige 30 dage fra den dag, hvor den kompetente myndighed modtager anmodningen. Den kompetente myndighed kan i begrundede tilfælde, herunder når en inspektion er nødvendig, forlænge denne frist til 90 dage.
2. Anmodningen omhandlet i stk. 1 skal indeholde en beskrivelse af den ønskede ændring.
3. Inden for den i stk. 1 omhandlede frist kan den kompetente myndighed afkræve indehaveren af fremstillingstilladelsen supplerende oplysninger inden for en fastsat tidsfrist og kan beslutte at foretage en inspektion. Proceduren suspenderes indtil det tidspunkt, hvor de supple-rende oplysninger foreligger.
4. Den kompetente myndighed vurderer anmodningen omhandlet i stk. 1, informerer indehaveren af fremstillingstilladelsen om udfaldet af vurderingen og, hvis det er relevant, ændrer fremstillingstilladelsen og ajourfører, hvis det er relevant, fremstillings- og engrosforhandlings-databasen.

▼B*Artikel 93***Forpligtelser, der påhviler indehaveren af en fremstillingstilladelse**

1. Indehaveren af en fremstillingstilladelse skal:
 - a) have egne(de/t) og tilstrækkelig(e/t) lokaler, teknisk udstyr og testfaciliteter til rådighed til de aktiviteter, der er anført i dennes fremstillingstilladelse
 - b) have mindst én sagkyndig person, som omhandlet i artikel 97, til rådighed og sikre, at den sagkyndige person udfører opgaver i overensstemmelse med nævnte artikel
 - c) sætte den i artikel 97 omhandlede sagkyndige person i stand til at udføre sine opgaver, navnlig ved at give adgang til alle nødvendige dokumenter og lokaler og ved at stille alt nødvendigt teknisk udstyr og alle nødvendige testfaciliteter til dennes rådighed
 - d) give mindst 30 dages varsel til den kompetente myndighed, inden den i artikel 97 omhandlede sagkyndige person udskiftes, eller, hvis forudgående underretning ikke er mulig, fordi udskiftningen kommer uventet, underrette den kompetente myndighed omgående
 - e) have rådighed over personale, der opfylder de i den relevante medlemsstat gældende lovgivningsmæssige krav, både med hensyn til fremstilling og kontrol
 - f) til enhver tid give repræsentanter for den kompetente myndighed adgang til sine lokaler
 - g) føre nøjagtige registre over alle veterinærlægemidler, som indehaveren af fremstillingstilladelsen leverer, i overensstemmelse med artikel 96 og opbevare prøver af hvert batch
 - h) kun levere veterinærlægemidler til engrosforhandlere af veterinærlægemidler
 - i) umiddelbart underrette den kompetente myndighed og indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis indehaveren af fremstillingstilladelsen får kendskab til, at veterinærlægemidler, der er omfattet af dennes fremstillingstilladelse, er eller mistænkes for at være forfalskede, uanset om disse veterinærlægemidler er blevet distribueret i den lovlige forsyningskæde eller med ulovlige midler, herunder ulovligt salg gennem tjenester i informationssamfundet
 - j) overholde god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler og som udgangsmateriale kun anvende virksomme stoffer, der er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for virksomme stoffer og distribueret i overensstemmelse med ►C2 god distributionspraksis ◀ for virksomme stoffer
 - k) kontrollere, at hver fremstiller, forhandler og importør i Unionen, fra hvem indehaveren af en fremstillingstilladelse modtager virksomme stoffer, er registreret hos den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor fremstilleren, forhandleren eller importøren er etableret i overensstemmelse med artikel 95
 - l) foretage revisioner baseret på en risikovurdering af fremstillere, forhandlere og importører, fra hvem indehaveren af en fremstillingstilladelse modtager virksomme stoffer.

▼B

2. Kommissionen vedtager ved hjælp af gennemførelsesretsakter foranstaltninger om god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler og virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmateriale, jf. nærværende artikels stk. 1, litra j). Disse gennemførelsesretsakter vedtages i overensstemmelse med undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

*Artikel 94***Certifikater for god fremstillingspraksis**

1. Senest 90 dage efter en inspektion udsteder den kompetente myndighed et certifikat for god fremstillingspraksis hos fremstilleren til det berørte fremstillingssted, hvis inspektionen fastslår, at den pågældende fremstiller overholder de i denne forordning fastsatte krav og den gennemførelsesretsakt, der er omhandlet i artikel 93, stk. 2.

2. Hvis udfaldet af inspektionen som omhandlet i nærværende artikels stk. 1 er, at fremstilleren ikke overholder den gode fremstillingspraksis, indføres sådanne oplysninger i den i artikel 91 omhandlede fremstillings- og engrosforhandlingsdatabase.

3. De konklusionerne, der er nået efter en inspektion hos en fremstiller, gælder i hele Unionen.

4. Med forbehold af eventuelle ordninger mellem Unionen og et tredjeland kan en kompetent myndighed, Kommissionen eller agenturet kræve, at en fremstiller, der er etableret i et tredjeland, underkastes en inspektion som omhandlet i stk. 1.

5. Importører af veterinærlægemidler skal, inden disse lægemidler leveres til Unionen, sikre, at den fremstiller, der er etableret i et tredjeland, er i besiddelse af et certifikat for god fremstillingspraksis, som er udstedt af en kompetent myndighed, eller, hvor tredjelandet er part i en ordning, der er indgået mellem Unionen og tredjelandet, at der foreligger en tilsvarende bekræftelse.

*Artikel 95***Importører, fremstillere og forhandlere af virksomme stoffer, der er etableret i Unionen**

1. Importører, fremstillere og forhandlere af virksomme stoffer, som anvendes som udgangsmateriale i veterinærlægemidler, og som er etableret i Unionen, registrerer deres aktivitet hos den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor de er etableret, og skal overholde god fremstillingspraksis eller ►C2 god distributionspraksis ◀, alt efter hvad der er relevant.

2. Registreringsformularen til registrering af aktiviteten hos den kompetente myndighed skal mindst indeholde følgende oplysninger:

- a) navn eller firmanavn og fast adresse eller registreret forretningssted
- b) de virksomme stoffer, der skal importeres, fremstilles eller distribueres
- c) oplysninger om lokaler og teknisk udstyr.

▼B

3. De importører, fremstillere og forhandlere af virksomme stoffer, der er omhandlet i stk. 1, indgiver registreringsformularen til den kompetente myndighed senest 60 dage inden den planlagte påbegyndelse af aktiviteten. Importører, fremstillere og forhandlere af virksomme stoffer i drift inden den 28. januar 2022 indgiver registreringsformularen til den kompetente myndighed senest den 29. marts 2022.
4. Den kompetente myndighed kan på grundlag af en risikovurdering beslutte at gennemføre en inspektion. Hvis den kompetente myndighed senest 60 dage efter modtagelse af registreringsformularen meddeler, at der vil blive gennemført en inspektion, påbegyndes aktiviteten ikke, før den kompetente myndighed har meddelt, at aktiviteten kan påbegyndes. I et sådant tilfælde gennemfører den kompetente myndighed inspektionen og meddeler importørerne, fremstillerne og forhandlerne af virksomme stoffer, der er omhandlet i stk. 1, resultaterne af inspektionen senest 60 dage efter underretningen om, at den har til hensigt at gennemføre inspektionen. Hvis den kompetente myndighed senest 60 dage efter modtagelsen af registreringsformularen ikke har meddelt, at der vil blive gennemført en inspektion, kan aktiviteten påbegyndes.
5. De i stk. 1 omhandlede importører, fremstillere og forhandlere af virksomme stoffersender hvert år de ændringer, som har fundet sted, i forhold til de oplysninger, der er givet i registreringsformularen, til den kompetente myndighed. Enhver ændring, der kan indvirke på kvaliteten eller sikkerheden af de virksomme stoffer, der fremstilles, importeres eller distribueres, skal meddeles umiddelbart.
6. De kompetente myndigheder indfører oplysningerne i overensstemmelse med denne artikels stk. 2 og artikel 132 i fremstillings- og engrosforhandlingsdatabasen, der er omhandlet i artikel 91.
7. Nærværende artikel berører ikke artikel 94.
8. Kommissionen træffer ved hjælp af gennemførelsesretsakter foranstaltninger vedrørende ►C2 god distributionspraksis ◄ for virksomme stoffer, der anvendes som udgangsmateriale i veterinærlægemidler. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

*Artikel 96***Registrering**

1. Indehaveren af en fremstillingstilladelse skal registrere følgende oplysninger for så vidt angår alle veterinærlægemidler, som vedkommende leverer:
 - a) dato for transaktionen
 - b) veterinærlægemidlets navn og, hvis det er relevant, markedsførings-tilladelsesnummer samt, hvis det er relevant, lægemiddelform og styrke
 - c) leveret mængde
 - d) modtagerens navn eller firmanavn og faste adresse eller registrerede forretningssted
 - e) batchnummer
 - f) udløbsdato.

▼B

2. De i stk. 1 omhandlede registre skal være tilgængelige for de kompetente myndigheder med henblik på inspektion i et år efter batchens udløbsdato eller mindst fem år fra registreringen, afhængigt af hvad der er længst.

*Artikel 97***Sagkyndig person med ansvar for fremstilling og batchfrigivelse**

1. Indehaveren af en fremstillingstilladelse skal til stadighed råde over mindst én sagkyndig person, der opfylder de i denne artikel fastsatte betingelser, og som navnlig er ansvarlig for udførelsen af de i denne artikel definerede opgaver.

2. Den i stk. 1 omhandlede sagkyndige person skal have en universitetsgrad inden for en eller flere af følgende videnskabelige discipliner: farmaci, humanmedicin, veterinærmedicin, kemi, farmaceutisk kemi og teknologi eller biologi.

3. Den i stk. 1 omhandlede sagkyndige person skal have mindst to års praktisk erfaring fra en eller flere virksomheder, der har fremstillingstilladelse, med kvalitetssikring af lægemidler, kvalitativ analyse af lægemidler, kvantitativ analyse af virksomme stoffer samt den nødvendige kontrol til sikring af veterinærlægemidlers kvalitet.

Kravet til den i første afsnit påkrævede varighed af den praktiske erfaring kan nedsættes med et år, hvis universitetsstudiet strækker sig over mindst fem år, og med halvandet år, hvis universitetsstudiet strækker sig over mindst seks år.

4. Indehaveren af fremstillingstilladelsen kan, hvis der er tale om en fysisk person, selv påtage sig det i stk. 1 omhandlede ansvar, hvis vedkommende personligt opfylder de i stk. 2 og 3 omhandlede betingelser.

5. Den kompetente myndighed kan fastlægge passende administrative procedurer til at kontrollere, at en sagkyndig person omhandlet i stk. 1 opfylder de i stk. 2 og 3 omhandlede betingelser.

6. Den i stk. 1 omhandlede sagkyndige person sikrer, at hver batch af veterinærlægemidlerne er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis og testet i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen. Denne sagkyndige person udarbejder en kontrolrapport herom. Sådanne kontrolrapporter er gyldige i hele Unionen.

7. Hvis veterinærlægemidler er importeret, sikrer den i stk. 1 sagkyndige person, at hver produktionsbatch, der er importeret, har været underkastet en fuldstændig kvalitativ og kvantitativ analyse i Unionen af mindst alle virksomme stoffer og enhver anden test, der er nødvendig for at sikre veterinærlægemidlernes kvalitet i overensstemmelse med kravene i markedsføringstilladelsen, og at den fremstillede batch er i overensstemmelse med god fremstillingspraksis.

▼B

8. Den i stk. 1 omhandlede sagkyndige person fører registre over hver frigivet produktionsbatch. Disse registre skal ajourføres, efterhånden som processerne gennemføres, og stilles til rådighed for den kompetente myndighed i et år efter batchens udløbsdato eller mindst fem år fra registreringen, afhængigt af hvad der er længst.

9. Hvis veterinærlægemidler, der er fremstillet i Unionen, eksporteres og efterfølgende importeres tilbage til Unionen fra et tredjeland, finder stk. 6 anvendelse.

10. Hvis veterinærlægemidler importeres fra tredjelande, med hvilke Unionen har truffet aftale om anvendelse af standarder for god fremstillingspraksis, som mindst svarer til de standarder, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 93, stk. 2, og det er påvist, at de i nærværende artikels stk. 6 omhandlede test er foretaget i eksportlandet, kan den sagkyndige person udarbejde den i nærværende artikels stk. 6 omhandlede kontrolrapport, uden at de i nærværende artikels stk. 7 omhandlede nødvendige test foretages, medmindre den kompetente myndighed i importmedlemsstaten beslutter noget andet.

*Artikel 98***Certifikat for veterinærlægemidler**

1. Efter anmodning fra en fremstiller eller en eksportør af veterinærlægemidler eller fra myndighederne i et importerende tredjeland skal den kompetente myndighed eller agenturet attestere, at:

- a) fremstilleren har en fremstillingstilladelse
- b) fremstilleren er i besiddelse af et certifikat for god fremstillingspraksis, jf. artikel 94, eller
- c) der er givet markedsføringstilladelse for det pågældende veterinærlægemiddel i denne medlemsstat, eller — i tilfælde af en anmodning til agenturet — at der er givet central markedsføringstilladelse.

2. Ved udstedelse af sådanne certifikater skal den kompetente myndighed eller agenturet, alt efter hvad der er relevant, tage hensyn til de relevante gældende administrative ordninger med hensyn til indholdet af og formatet for sådanne certifikater.

*KAPITEL VII***LEVERING OG ANVENDELSE***Afdeling I***Engrosforhandling***Artikel 99***Engrosforhandlingstilladelser**

1. Engrosforhandlingen af veterinærlægemidler gøres betinget af en engrosforhandlingstilladelse.

2. Indehavere af engrosforhandlingstilladelser skal være etableret i Unionen.

▼B

3. Engrosforhandlingstilladelser er gyldige i hele Unionen.
4. Medlemsstater kan beslutte, at levering af små mængder af veterinærlægemidler fra én detailhandler til en anden i samme medlemsstat ikke kræver besiddelse af en engrosforhandlingstilladelse.
5. Uanset stk. 1 kan det ikke kræves, at en indehaver af en fremstillingstilladelse skal være i besiddelse af en engrosforhandlingstilladelse for de veterinærlægemidler, der er omfattet af fremstillingstilladelsen.
6. Kommissionen træffer ved hjælp af gennemførelsesretsakter foranstaltninger vedrørende ►C2 god distributionspraksis ◄ for veterinærlægemidler. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

*Artikel 100***Anvendelse af og procedure for engrosforhandlingstilladelser**

1. En ansøgning om en engrosforhandlingstilladelse indgives til den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor engrosforhandlerens lokalitet(er) er beliggende.
2. En ansøger skal i sin ansøgning dokumentere, at følgende krav er opfyldt:
 - a) ansøgeren råder over personale med tekniske kvalifikationer og navnlig mindst én person, som er udpeget som ansvarlig, og som opfylder de betingelser, der er fastsat i national ret
 - b) ansøgeren har egnede og tilstrækkelige lokaler, der opfylder de krav, der er fastsat i den relevante medlemsstat vedrørende opbevaring og håndtering af veterinærlægemidler
 - c) ansøgeren har en plan, der garanterer den reelle gennemførelse af en eventuel tilbagetrækning eller tilbagekaldelse fra markedet, der beordres af de kompetente myndigheder eller Kommissionen eller iværksættes i samarbejde med fremstilleren af eller indehaveren af markedsføringstilladelsen for det pågældende veterinærlægemiddel
 - d) ansøgeren har et passende registreringssystem, der sikrer overensstemmelse med kravene, som er omhandlet i artikel 101
 - e) ansøgeren har en erklæring om, at ansøgeren opfylder de krav, der er omhandlet i artikel 101.
3. Medlemsstaterne fastlægger procedurer for udstedelse, afslag på, suspension, tilbagekaldelse eller ændring af en engrosforhandlingstilladelse.
4. Varigheden af den i stk. 3 omhandlede procedure må ikke overstige 90 dage, som, hvis det er relevant, regnes fra den dato, hvor den kompetente myndighed modtager en ansøgning i overensstemmelse med national ret.
5. Den kompetente myndighed:
 - a) informerer ansøgeren om udfaldet af evalueringen

▼B

- b) udsteder, afslår at udstede eller ændrer engrosforhandlingstilladelsen, og
- c) uploader de relevante oplysninger om tilladelsen til fremstillings- og engrosforhandlingsdatabasen, jf. artikel 91.

*Artikel 101***Engrosforhandlerens forpligtelser**

1. Engrosforhandleren må kun skaffe veterinærlægemidler fra indehavere af en fremstillingstilladelse eller fra andre indehavere af en engrosforhandlingstilladelse.
2. En engrosforhandler må kun levere veterinærlægemidler til personer, der har tilladelse til detailforhandling i en medlemsstat i overensstemmelse med artikel 103, stk. 1, til andre engrosforhandlere af veterinærlægemidler og til andre personer eller enheder i overensstemmelse med national ret.
3. Indehaveren af en engrosforhandlingstilladelse skal til stadighed råde over mindst én person, der er ansvarlig for engrosforhandling.
4. Engrosforhandlere skal inden for rammerne af deres ansvar sikre passende og kontinuerlig levering af veterinærlægemidler til personer, der har tilladelse til at levere dem i overensstemmelse med artikel 103, stk. 1, således at de dyresundhedsmæssige behov i den relevante medlemsstat er dækket.
5. Engrosforhandlere skal overholde ►[C2](#) god distributionspraksis ◀ for veterinærlægemidler som omhandlet i artikel 99, stk. 6.
6. Engrosforhandlere skal omgående underrette den kompetente myndighed og, hvis det er relevant, indehaveren af markedsføringstilladelsen, om veterinærlægemidler, som de modtager eller får tilbudt, og som de identificerer som værende forfalskede eller har mistanke om er forfalskede.
7. En engrosforhandler skal føre nøjagtige registre med mindst følgende oplysninger for hver transaktion:
 - a) dato for transaktionen
 - b) veterinærlægemidlets navn, herunder, hvis det er relevant, lægemiddelform og styrke
 - c) batchnummer
 - d) veterinærlægemidlets udløbsdato
 - e) modtagne eller leverede mængde, med angivelse af pakningsstørrelse og antal pakninger

▼B

f) leverandørens navn eller firmanavn og faste adresse eller registrerede forretningssted i tilfælde af køb eller modtagerens navn eller firmanavn og faste adresse eller registrerede forretningssted i tilfælde af salg.

8. Mindst én gang om året foretager indehaveren af en engrosforhandlingstilladelse en nøjagtig gennemgang af lageret og sammenholder registrerede ind- og udgående veterinærlægemidler med lagerbeholdningen af veterinærlægemidler. Eventuelle uoverensstemmelser registreres. Disse registre skal være tilgængelige for de kompetente myndigheder med henblik på inspektion i en periode på fem år.

*Artikel 102***Parallelhandel med veterinærlægemidler**

1. Med henblik på parallelhandel med veterinærlægemidler sikrer engrosforhandleren, at det veterinærlægemiddel, som vedkommende agter at erhverve fra en medlemsstat (»kildemedlemsstaten«) og forhandle i en anden medlemsstat (»bestemmelsesmedlemsstaten«) har samme oprindelse som det veterinærlægemiddel, der allerede er godkendt i bestemmelsesmedlemsstaten. Veterinærlægemidlerne anses for at have samme oprindelse, hvis de opfylder alle følgende betingelser:

- a) de har samme kvalitative og kvantitative sammensætning af virkossomme stoffer og hjælpestoffer
- b) de har samme lægemiddelform
- c) de har de samme kliniske oplysninger og, hvis det er relevant, tilbageholdelsestid, og
- d) de er fremstillet af samme fremstiller eller af en fremstiller, der arbejder på licens efter den samme fremstillingsforskrift.

2. Veterinærlægemidlet, der erhverves fra en kildemedlemsstat, skal overholde bestemmelsesmedlemsstatens krav til mærkning og sprog.

3. De kompetente myndigheder skal fastsætte administrative procedurer for parallelhandel med veterinærlægemidler og administrative procedurer for godkendelse af ansøgningen om parallelhandel med sådanne lægemidler.

4. De kompetente myndigheder i bestemmelsesmedlemsstaten skal offentliggøre listen over veterinærlægemidler, der parallelforhandles i den pågældende medlemsstat, i lægemiddeldatabasen, jf. artikel 55.

5. En engrosforhandler, der ikke er indehaver af markedsføringstilladelsen, underretter indehaveren af markedsføringstilladelsen og den kompetente myndighed i kildemedlemsstaten om, at vedkommende har til hensigt at parallelforhandle veterinærlægemidlet til en bestemmelsesmedlemsstat.

6. Enhver engrosforhandler, der har til hensigt at parallelforhandle et veterinærlægemiddel til en bestemmelsesmedlemsstat, skal mindst opfylde følgende forpligtelser:

- a) indgive en erklæring til den kompetente myndighed i bestemmelsesmedlemsstaten og træffe passende foranstaltninger for at sikre, at engrosforhandleren i kildemedlemsstaten vil holde denne informeret om eventuelle problemer i forbindelse med lægemiddelovervågningen

▼B

- b) underrette indehaveren af markedsføringstilladelsen i bestemmelsesmedlemsstaten om det veterinærlægemiddel, der skal erhverves fra kildemedlemsstaten og markedsføres i bestemmelsesmedlemsstaten, mindst en måned før ansøgningen om parallelhandel med veterinærlægemidlet indgives til den kompetente myndighed
- c) indgive en skriftlig erklæring til den kompetente myndighed i bestemmelsesmedlemsstaten om, at indehaveren af markedsføringstilladelsen i bestemmelsesmedlemsstaten er blevet underrettet i overensstemmelse med litra b), sammen med en kopi af underretningen
- d) undlade at handle med et veterinærlægemiddel, som er kaldt tilbage fra markedet af kildemedlemsstaten eller bestemmelsesmedlemsstaten af årsager, der er relateret til kvalitet, sikkerhed eller virkning
- e) indsamle data om formodede utilsigtede hændelser og indberette dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen for det veterinærlægemiddel, der parallelforhandles.

7. Følgende oplysninger skal medfølge som bilag til den i stk. 4 omhandlede liste for alle veterinærlægemidler:

- a) veterinærlægemidlernes navn
- b) virksomme stoffer
- c) lægemiddelform
- d) klassificering af veterinærlægemidlerne i bestemmelsesmedlemsstaten
- e) nummeret på markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlerne i kildemedlemsstaten
- f) nummeret på markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlerne i bestemmelsesmedlemsstaten
- g) navn eller firmanavn og fast adresse eller registreret forretningssted på engrosforhandleren i kildemedlemsstaten og engrosforhandleren i bestemmelsesmedlemsstaten.

8. Denne artikel finder ikke anvendelse på centralt godkendte veterinærlægemidler.

A f d e l i n g 2

D e t a i l s a l g

Artikel 103

Detailsalg af veterinærlægemidler og registrering

1. Reglerne om detailsalg af veterinærlægemidler fastsættes i national ret, medmindre andet er fastsat i denne forordning.
2. Med forbehold af artikel 99, stk. 4, må detailforhandlere af veterinærlægemidler kun erhverve veterinærlægemidler af indehavere af en engrosforhandlingstilladelse.
3. Detailforhandlere af veterinærlægemidler skal nøjagtigt registrere følgende oplysninger for hver transaktion med veterinærlægemidler, der kræver dyrlægerecept i henhold til artikel 34:

▼B

- a) dato for transaktionen
- b) veterinærlægemidlets navn, herunder, hvis det er relevant, lægemiddelform og styrke
- c) batchnummer
- d) modtagne eller leverede mængder
- e) leverandørens navn eller firmanavn og faste adresse eller registrerede forretningssted i tilfælde af køb eller modtagerens navn eller firmanavn og faste adresse eller registrerede forretningssted i tilfælde af salg
- f) den ordinerende dyrlæges navn og kontaktoplysninger og, hvis det er relevant, en kopi af dyrlægerecepten
- g) nummeret på markedsføringstilladelsen.

4. Hvis medlemsstaterne finder det nødvendigt, kan de pålægge detailhandlere at føre detaljerede optegnelser over alle transaktioner med veterinærlægemidler, som ikke kræver dyrlægerecept.

5. Mindst en gang om året foretager detailforhandlerne en nøjagtig gennemgang af lageret og sammenholder registreringen af ind- og udgående veterinærlægemidler med lagerbeholdningen af veterinærlægemidler. Eventuelle uoverensstemmelser registreres. Resultaterne af den nøjagtige gennemgang og de i nærværende artikels stk. 3 omhandlede registre skal i overensstemmelse med artikel 123 være tilgængelige for de kompetente myndigheder med henblik på inspektion i en periode på fem år.

6. Medlemsstaterne kan indføre betingelser begrundet i hensynet til beskyttelse af folke- og dyresundheden eller af miljøet for detailsalg af veterinærlægemidler på deres område, forudsat at sådanne betingelser er i overensstemmelse med EU-retten, forholdsmæssige og ikkediskriminerende.

*Artikel 104***Fjernsalg af veterinærlægemidler**

1. Personer, der i overensstemmelse med nærværende forordnings artikel 103, stk. 1, har tilladelse til at foretage detailsalg af veterinærlægemidler, kan tilbyde veterinærlægemidler gennem informationsamfundstjenester som omhandlet i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2015/1535 ⁽⁷⁾ til fysiske eller juridiske personer, der er etableret i Unionen, på betingelse af, at disse veterinærlægemidler ikke kræver dyrlægerecept i henhold til nærværende forordnings artikel 34, og at de overholder denne forordning og gældende ret i den medlemsstat, i hvilken veterinærlægemidlerne detailforhandles.

⁽⁷⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2015/1535 af 9. september 2015 om en informationsprocedure med hensyn til tekniske forskrifter samt forskrifter for informationsfundets tjenester (EUT L 241 af 17.9.2015, s. 1).

▼B

2. Uanset denne artikels stk. 1 kan en medlemsstat give personer, der har tilladelse til at levere veterinærlægemidler i overensstemmelse med artikel 103, stk. 1, lov til at udbyde veterinærlægemidler, til hvilke der kræves dyrlægerecept, jf. artikel 34, gennem informationssamfundstjenester, forudsat at medlemsstaten har indført et sikkert system for sådanne leverancer. En sådan tilladelse gives kun til personer, der er etableret på deres område, og leverancer må kun finde sted på den pågældende medlemsstats område.

3. Den i stk. 2 omhandlede medlemsstat sikrer, at der er indført tilpassede foranstaltninger til at garantere, at kravene vedrørende en dyrlægerecept overholdes for så vidt angår leverancer gennem informationssamfundstjenester og underretter Kommissionen og de øvrige medlemsstater, hvis den gør brug af undtagelsen i stk. 2, og skal, når det er nødvendigt, samarbejde med Kommissionen og andre medlemsstater for at undgå utilsigtede konsekvenser af denne form for leverancer. Medlemsstaterne fastsætter bestemmelser om passende sanktioner for at sikre, at de nationale regler overholdes, herunder regler om inddragelse af sådanne tilladelser.

4. De i denne artikels stk. 1 og 2 omhandlede personer og aktiviteter er underlagt den kontrol, der er omhandlet i artikel 123, fra den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor forhandleren er etableret.

5. Ud over de informationskrav, der er fastsat i artikel 6 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/31/EF⁽⁸⁾, skal detailforhandlere, der udbyder veterinærlægemidler via informationssamfundstjenester, mindst give følgende oplysninger:

- a) kontaktoplysninger for den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor detailforhandleren, der udbyder veterinærlægemidler, er etableret
- b) et link til det websted i etableringsmedlemsstaten, der er oprettet i overensstemmelse med nærværende artikels stk. 8
- c) det i overensstemmelse med nærværende artikels stk. 6 indførte fælles logo, der vises tydeligt på hver side på det websted, der vedrører fjernsalg af veterinærlægemidler og indeholder et link til oplysningerne om detailforhandleren på listen over detailforhandlere med tilladelse, jf. nærværende artikels stk. 8, litra c).

6. Kommissionen indfører i henhold til stk. 7 et fælles logo, som er genkendeligt i hele Unionen, og som samtidig gør det muligt at identificere den medlemsstat, hvor den person, der tilbyder fjernsalg af veterinærlægemidler, er etableret. Logoet skal vises tydeligt på websteder, der tilbyder fjernsalg af veterinærlægemidler.

7. Kommissionen vedtager ved hjælp af gennemførelsesretsakter udformningen af det fælles logo, jf. nærværende artikels stk. 6. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

⁽⁸⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/31/EF af 8. juni 2000 om visse retlige aspekter af informationssamfundstjenester, navnlig elektronisk handel, i det indre marked (»Direktivet om elektronisk handel«) (EFT L 178 af 17.7.2000, s. 1).

▼B

8. Hver medlemsstat opretter et websted vedrørende fjernsalg af veterinærlægemidler, der mindst indeholder følgende oplysninger:

- a) oplysninger om dens gældende nationale ret vedrørende udbud af veterinærlægemidler ved fjernsalg via informationssamfundstjenester i overensstemmelse med stk. 1 og 2, herunder oplysninger om, at der kan være forskelle mellem medlemsstaterne, når det gælder klassificering af leveringen af veterinærlægemidler
- b) oplysninger om det fælles logo
- c) en liste over detailforhandlere etableret i medlemsstaten, der er godkendt til at udbyde veterinærlægemidler ved fjernsalg via informationssamfundstjenester i overensstemmelse med stk. 1 og 2, samt disse forhandlers webadresser.

9. Agenturet opretter et websted med oplysninger om det fælles logo. Agenturets websted skal udtrykkeligt nævne, at medlemsstaternes websteder indeholder oplysninger om personer, der har tilladelse til at udbyde lægemidler ved fjernsalg via informationssamfundstjenester i den relevante medlemsstat.

10. Medlemsstaterne kan med begrundelse i hensynet til beskyttelse af folkesundheden på deres område indføre betingelser for detailsalg af veterinærlægemidler, der udbydes ved fjernsalg via informationssamfundstjenester.

11. De websteder, som medlemsstaterne opretter, skal indeholde et link til agenturets websted, der er oprettet i overensstemmelse med stk. 9.

*Artikel 105***Dyrlægerecepter**

1. En dyrlægerecept på et antimikrobielt lægemiddel til metafylakse må kun udstedes, efter at en dyrlæge har diagnosticeret den smitsomme sygdom.

2. Dyrlægen skal kunne begrunde en dyrlægerecept på antimikrobielle lægemidler, navnlig til metafylakse og til profylakse.

3. En dyrlægerecept må kun udstedes efter en klinisk undersøgelse eller en anden passende vurdering af dyrets eller dyregruppens sundhedsstatus foretaget af en dyrlæge.

4. Uanset artikel 4, nr. 33), og nærværende artikels stk. 3 kan en medlemsstat give tilladelse til, at en dyrlægerecept må udstedes af en professionel, der ikke er dyrlæge, som har beføjelse hertil i overensstemmelse med gældende national ret på tidspunktet for denne forordnings ikrafttræden. Sådanne recepter er kun gyldige i den pågældende medlemsstat og må ikke omfatte recepter på antimikrobielle lægemidler og andre veterinærlægemidler, der forudsætter en diagnose foretaget af en dyrlæge.

Nærværende artikels stk. 5, 6, 8, 9 og 11 finder tilsvarende anvendelse på dyrlægerecepter udstedt af en anden professionel, end en dyrlæge.

▼B

5. En dyrlægerecept skal mindst indeholde følgende elementer:
 - a) identifikation af det dyr eller de grupper af dyr, der skal i behandling
 - b) fuldstændigt navn og kontaktoplysninger for dyreejeren eller dyreholderen
 - c) udstedelsesdato
 - d) fuldstændigt navn og kontaktoplysninger på dyrlægen, herunder, hvis det er tilgængeligt, erhvervsnummer
 - e) underskrift eller tilsvarende elektronisk form for identifikation af dyrlægen
 - f) det ordinerede lægemiddels navn, herunder dets virksomme stoffer
 - g) lægemiddelform og styrke
 - h) ordineret mængde eller antal pakninger, herunder pakningsstørrelse
 - i) dosering
 - j) for dyrearter bestemt til fødevareproduktion, tilbageholdelsestid — også hvis en sådan tid er nul
 - k) eventuelle advarsler, der er nødvendige for at sikre korrekt anvendelse, herunder, hvis det er relevant, for at sikre en forsigtig anvendelse af antimikrobielle stoffer
 - l) hvis et veterinærlægemiddel ordineres i overensstemmelse med artikel 112, 113 og 114, en erklæring herom
 - m) hvis et veterinærlægemiddel ordineres i overensstemmelse med artikel 107, stk. 3 og 4, en erklæring herom.
6. Den ordinerede mængde af lægemidlet begrænses til det, der er nødvendigt for den pågældende behandling eller terapi. Når der er tale om antimikrobielle lægemidler til metafylakse eller profylakse, må de kun ordineres for et begrænset tidsrum for at dække risikoperioden.
7. Dyrlægerecepter udstedt i overensstemmelse med stk. 3 skal anerkendes i hele Unionen.
8. Kommissionen kan ved hjælp af gennemførelsesretsakter fastlægge en model for udformning af de krav, der er fastsat i nærværende artikels stk. 5. Denne model skal også være tilgængelig i elektronisk form. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.
9. Det ordinerede lægemiddel skal udleveres i overensstemmelse med gældende national ret.
10. En dyrlægerecept på antimikrobielle lægemidler skal være gyldig i fem dage fra udstedelsesdatoen.
11. Ud over de krav der er fastsat i denne artikel, kan medlemsstaterne fastsætte bestemmelser om, at dyrlæger skal foretage registrering ved udstedelse af dyrlægerecepter.

▼B

12. Uanset artikel 34 kan et veterinærlægemiddel, der er klassificeret som receptpligtigt i henhold til nævnte artikel, indgives uden en dyrlægerecept af dyrlægen personligt, medmindre andet er fastsat i gældende national ret. Dyrlægen skal foretage registrering af sådanne personlige indgivelser uden recept i overensstemmelse med gældende national ret.

Afdeling 3**Anvendelse***Artikel 106***Lægemidlernes anvendelse**

1. Veterinærlægemidler skal anvendes i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen.
2. Anvendelsen af veterinærlægemidler i overensstemmelse med denne afdeling berører ikke artikel 46 og 47 i forordning (EU) 2016/429.
3. Medlemsstaterne kan fastlægge eventuelle procedurer, som de anser for nødvendige for gennemførelsen af artikel 110-114 og 116.
4. Medlemsstaterne kan, hvis det er behørigt begrundet, beslutte, at et veterinærlægemiddel kun må indgives af en dyrlæge.
5. Inaktiverede immunologiske veterinærlægemidler, der er omhandlet i artikel 2, stk. 3, må kun anvendes på de dér omhandlede dyr under særlige omstændigheder, i overensstemmelse med en dyrlægerecept, og hvis ingen immunologiske veterinærlægemidler er godkendt til de pågældende dyrearter og den pågældende indikation.
6. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 147, med henblik på om nødvendigt at supplere denne artikel, for at fastsætte regler om passende foranstaltninger til at sikre en effektiv og sikker anvendelse af veterinærlægemidler, som er godkendt og ordineret til oral indgivelse via anden vej end gennem foderlægemidler, såsom ved blanding af drikkevand med et veterinærlægemiddel eller manuel blanding af et veterinærlægemiddel i foder og indgivet af den, der er ansvarlig for dyr bestemt til fødevareproduktion. Kommissionen skal tage agenturets videnskabelige rådgivning i betragtning, når den vedtager disse delegerede retsakter.

*Artikel 107***Anvendelse af antimikrobielle lægemidler**

1. Antimikrobielle lægemidler må ikke anvendes rutinemæssigt eller for at kompensere for ringe hygiejne, mangelfuldt husdyrhold eller manglende omsorg for dyrene eller for at kompensere for dårlig forvaltning af bedriften.
2. Antimikrobielle lægemidler må ikke anvendes på dyr med henblik på at fremme deres vækst og ej heller til at øge ydelsen.

▼B

3. Antimikrobielle lægemidler må ikke anvendes til profylakse, bortset fra i særlige tilfælde til indgivelse til et enkelt dyr eller et begrænset antal dyr, når risikoen for infektion eller for en smitsom sygdom er meget høj, og konsekvenserne sandsynligvis vil være alvorlige.

I sådanne tilfælde skal anvendelsen af antibiotiske lægemidler til profylakse begrænses til indgivelse til et enkelt dyr og kun på de betingelser, der er fastsat i første afsnit.

4. Antimikrobielle lægemidler må kun anvendes til metafylakse, når risikoen for spredning af en infektion eller en smitsom sygdom i gruppen af dyr er høj, og når der ikke findes andre egnede alternativer. Medlemsstaterne kan fastsætte retningslinjer vedrørende sådanne andre egnede alternativer og skal aktivt støtte udarbejdelsen og anvendelsen af retningslinjer, der fremmer forståelsen af de risikofaktorer, der er forbundet med metafylakse, og medtage kriterier for iværksættelse af en sådan.

5. Lægemidler, som indeholder de i artikel 37, stk. 5, omhandlede antimikrobielle stoffer, må ikke anvendes i henhold til artikel 112, 113 og 114.

6. Kommissionen kan ved hjælp af gennemførelsesretsakter og under hensyntagen til agenturets videnskabelige rådgivning opstille en liste over antimikrobielle stoffer, som:

- a) ikke må anvendes i overensstemmelse med artikel 112, 113 og 114, eller
- b) kun må anvendes i overensstemmelse med artikel 112, 113 og 114 på visse betingelser.

Kommissionen tager hensyn til følgende kriterier ved vedtagelsen af disse gennemførelsesretsakter:

- a) risici for dyre- eller folkesundheden, hvis det antimikrobielle lægemiddel anvendes i overensstemmelse med artikel 112, 113 og 114
- b) risiko for dyre- eller folkesundheden i tilfælde af udvikling af antimikrobiel resistens
- c) andre muligheder for behandling af dyr
- d) andre muligheder for antimikrobiel behandling af mennesker
- e) virkninger for akvakulturen og landbruget, hvis dyr, der er ramt af tilstanden, ikke behandles.

Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

7. En medlemsstat kan yderligere begrænse eller forbyde anvendelsen af visse antimikrobielle stoffer til dyr på sit område, hvis indgivelsen af sådanne antimikrobielle stoffer til dyr er i modstrid med gennemførelsen af en national politik for forsigtig anvendelse af antimikrobielle stoffer.

8. Foranstaltninger vedtaget af medlemsstaterne på grundlag af stk. 7 skal være forholdsmæssige og berettigede.

9. Medlemsstaterne underretter Kommissionen om alle foranstaltninger, de vedtager på grundlag af stk. 7.

▼B*Artikel 108***Registrering, som skal foretages af personer, der ejer eller er ansvarlige for dyr bestemt til fødevareproduktion**

1. Ejere af dyr bestemt til fødevareproduktion, eller hvis dyrene ikke holdes af ejerne, de personer, der er ansvarlige for dyrene, registrerer, hvilke lægemidler de anvender, og opbevarer en kopi af dyrlægerecepten, hvis det er relevant.

2. De i stk. 1 omhandlede registreringer omfatter:

- a) dato for første indgivelse af lægemidlet til dyrene
- b) lægemidlets navn
- c) den indgivne mængde af lægemidlet
- d) leverandørens navn eller firmanavn og faste adresse eller registrerede forretningssted
- e) dokumentation for erhvervelsen af de lægemidler, de anvender
- f) identifikation af det/de behandlede dyr eller grupper af dyr
- g) den ordinerende dyrlæges navn og kontaktoplysninger, hvis det er relevant
- h) tilbageholdelsestid — også hvis en sådan tid er nul
- i) behandlingens varighed.

3. Hvis de oplysninger, der skal registreres i overensstemmelse med nærværende artikels stk. 2, allerede foreligger på kopien af en dyrlægerecept, i et register på bedriften eller, for dyr af hestefamilien, er registreret i det enkelte identifikationsdokument i hele dyrets levetid, der er omhandlet i artikel 8, stk. 4, behøver de ikke at blive registreret særskilt.

4. Medlemsstaterne kan fastsætte yderligere krav til registrering, som skal foretages af personer, der er ejere af eller ansvarlige for dyr bestemt til fødevareproduktion.

5. Oplysningerne i disse registre skal i overensstemmelse med artikel 123 være tilgængelige for de kompetente myndigheder med henblik på kontrol i mindst fem år.

*Artikel 109***Pligt til registrering vedrørende dyr af hestefamilien**

1. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 147 med henblik på at supplere denne forordning for så vidt angår indholdet og formatet af de oplysninger, som er nødvendige for at anvende artikel 112, stk. 4, og artikel 115, stk. 5, og som skal være indeholdt i det enkelte identifikationsdokument i hele dyrets levetid, der er omhandlet i artikel 8, stk. 4.

2. Kommissionen fastlægger ved hjælp af gennemførelsesretsakter modeller for registrering af de oplysninger, som er nødvendige for at anvende artikel 112, stk. 4, og artikel 115, stk. 5, og som skal være indeholdt i det enkelte identifikationsdokument i hele dyrets levetid, der er omhandlet i artikel 8, stk. 4. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.



Artikel 110

Anvendelse af immunologiske veterinærlægemidler

1. De kompetente myndigheder kan i overensstemmelse med gældende national ret forbyde fremstilling, import, distribution, besiddelse, salg, levering eller anvendelse af immunologiske veterinærlægemidler på deres område eller en del af det, hvis mindst en af følgende betingelser er opfyldt:

- a) behandling af dyr med lægemidlet kan gribe forstyrrende ind i gennemførelsen af et nationalt program til diagnosticering, bekæmpelse eller udryddelse af sygdomme hos dyr
- b) behandling af dyr med lægemidlet kan gøre det vanskeligt at bekræfte, at levende dyr ikke er syge, eller føre til, at fødevarer eller andre produkter, der er fremstillet af behandlede dyr, kontamineres
- c) de stammer af sygdomsfremkaldende agenser, som lægemidlet er beregnet til at fremkalde immunitet mod, forekommer geografisk set næsten ikke i det pågældende område.

2. Uanset nærværende forordnings artikel 106, stk. 1, og i mangel på et veterinærlægemiddel som omhandlet i nærværende forordnings artikel 116, kan en kompetent myndighed i tilfælde af et udbrud af en listeopført sygdom, jf. artikel 5 i forordning (EU) 2016/429, eller en ny sygdom, jf. samme forordnings artikel 6, tillade anvendelsen af et immunologisk veterinærlægemiddel, der ikke er godkendt i Unionen.

3. Uanset nærværende forordnings artikel 106, stk. 1, kan en kompetent myndighed, når et immunologisk veterinærlægemiddel er godkendt, men ikke længere er tilgængeligt i Unionen til en sygdom, der ikke er omhandlet i artikel 5 eller 6 i forordning (EU) 2016/429, men som allerede findes i Unionen, af hensyn til dyresundheden og -velfærden og folkesundheden tillade anvendelsen af et immunologisk veterinærlægemiddel, der ikke er godkendt i Unionen, efter en konkret og individuel vurdering.

4. De kompetente myndigheder underretter straks Kommissionen, når stk. 1, 2 og 3 anvendes, med oplysninger om de betingelser, der pålægges i forbindelse med gennemførelsen af disse stykker.

5. Når et dyr skal eksporteres til et tredjeland og dermed er underlagt specifikke obligatoriske sundhedsbestemmelser i dette tredjeland, kan en kompetent myndighed give tilladelse til, at der udelukkende til det pågældende dyr anvendes et immunologisk veterinærlægemiddel, som ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse i den relevante medlemsstat, men hvis anvendelse er tilladt i det tredjeland, som dyret skal eksporteres til.

Artikel 111

Anvendelse af veterinærlægemidler for dyrlæger, der leverer tjenesteydelser i andre medlemsstater

1. En dyrlæge, der leverer tjenesteydelser i en anden medlemsstat end den, hvori dyrlægen er etableret (»værtstatsmedlemsstat«), har lov til at være i besiddelse af og ordinere veterinærlægemidler, som ikke er

▼B

godkendt i værtsmedlemsstaten, til dyr eller grupper af dyr, som dyrlægen har under behandling, i den mængde, som er nødvendig, og som ikke overstiger den mængde, der kræves til den behandling, som dyrlægen har ordineret, forudsat at følgende betingelser er opfyldt:

- a) de kompetente myndigheder i den medlemsstat, hvor dyrlægen er etableret, eller Kommissionen har udstedt en markedsføringstilladelse for det veterinærlægemiddel, der skal gives til dyrene
- b) de pågældende veterinærlægemidler transporteres af dyrlægen i deres originale emballage
- c) dyrlægen følger god dyrlægepraksis i værtsmedlemsstaten
- d) dyrlægen fastsætter tilbageholdelsestiden, som er angivet på mærkningen eller indlægssedlen for det anvendte veterinærlægemiddel
- e) dyrlægen sælger kun veterinærlægemidler til personer, som ejer eller er ansvarlige for dyr, der behandles i værtsmedlemsstaten, hvis det er tilladt i henhold til reglerne i værtsmedlemsstaten.

2. Stk. 1 finder ikke anvendelse på immunologiske veterinærlægemidler, medmindre der er tale om toksiner og sera.

Artikel 112

Anvendelse til dyrearter, der ikke er bestemt til fødevareproduktion, af lægemidler, der ikke er omfattet af betingelserne i markedsføringstilladelsen

1. Uanset artikel 106, stk. 1, kan den ansvarlige dyrlæge, når der i en medlemsstat ikke findes noget veterinærlægemiddel, som er godkendt til en indikation hos en dyreart, der ikke er bestemt til fødevareproduktion, undtagelsesvis under sit direkte, personlige ansvar, navnlig for at undgå at forårsage uacceptabel lidelse, behandle de pågældende dyr med følgende lægemiddel:

- a) et veterinærlægemiddel, der er godkendt i henhold til denne forordning i den relevante medlemsstat eller i en anden medlemsstat til anvendelse til den samme dyreart eller til en anden dyreart til den samme eller en anden indikation
- b) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i dette stykkes litra a), et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004
- c) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i dette stykkes litra a) eller b), et veterinærlægemiddel, der laves på bestilling i overensstemmelse med forskrifterne på en dyrlægerecept.

▼B

2. Bortset fra når det drejer sig om immunologiske veterinærlægemidler, kan den ansvarlige dyrlæge, hvis der ikke forefindes noget lægemiddel som omhandlet i stk. 1, under vedkommendes direkte ansvar og navnlig for at undgå at forårsage uacceptabel lidelse undtagelsesvis behandle et dyr, der ikke er bestemt til fødevareproduktion, med et veterinærlægemiddel, der er godkendt i et tredjeland til samme dyreart og til samme indikation.
3. Dyrlægen kan indgive lægemidlet personligt eller lade en anden gøre det under sit ansvar i overensstemmelse med nationale bestemmelser.
4. Denne artikel finder ligeledes anvendelse på en dyrlæges behandling af et dyr af hestefamilien, forudsat at det er blevet erklæret for ikke at være bestemt til slagtning til konsum i det enkelte identifikationsdokument i hele dyrets levetid, jf. 8, stk. 4.
5. Denne artikel finder ligeledes anvendelse, når der ikke findes et godkendt veterinærlægemiddel i den relevante medlemsstat.

Artikel 113

Anvendelse til arter af landdyr bestemt til fødevareproduktion af lægemidler, der ikke er omfattet af betingelserne i markedsføringstilladelsen

1. Uanset artikel 106, stk. 1, kan den ansvarlige dyrlæge, når der i en medlemsstat ikke findes noget veterinærlægemiddel, som er godkendt til en indikation hos en art af landdyr bestemt til fødevareproduktion, undtagelsesvis under sit direkte, personlige ansvar, navnlig for at undgå at forårsage uacceptabel lidelse, behandle de pågældende dyr med følgende lægemiddel:
 - a) et veterinærlægemiddel, der er godkendt i henhold til denne forordning i den relevante medlemsstat eller i en anden medlemsstat til anvendelse til den samme eller til en anden art af landdyr bestemt til fødevareproduktion til den samme eller en anden indikation
 - b) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i dette stykkes litra a), et veterinærlægemiddel, der er godkendt i den relevante medlemsstat i henhold til denne forordning til anvendelse til en dyreart, som ikke er bestemt til fødevareproduktion, til den samme indikation
 - c) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i dette stykkes litra a) eller b), et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004, eller
 - d) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i dette stykkes litra a), b) eller c), et veterinærlægemiddel, der laves på bestilling i overensstemmelse med forskrifterne på en dyrlægerecept.

2. Bortset fra når det drejer sig om immunologiske veterinærlægemidler, kan den ansvarlige dyrlæge, hvis der ikke forefindes noget lægemiddel som omhandlet i stk. 1, under vedkommendes direkte, personlige ansvar, og navnlig for at undgå at forårsage uacceptabel lidelse, undtagelsesvis behandle landdyr bestemt til fødevareproduktion med et veterinærlægemiddel, der er godkendt i et tredjeland til samme dyreart og til samme indikation.

▼B

3. Dyrlægen kan indgive lægemidlet personligt eller lade en anden gøre det under sit ansvar i overensstemmelse med nationale bestemmelser.
4. Farmakologisk virksomme stoffer i lægemidlet, der anvendes i overensstemmelse med denne artikels stk. 1 og 2, er tilladt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009 og eventuelle retsakter, der vedtages på grundlag heraf.
5. Denne artikel finder ligeledes anvendelse, når der ikke findes et godkendt veterinærlægemiddel i den relevante medlemsstat.

*Artikel 114***Anvendelse af lægemidler til akvatiske arter bestemt til fødevareproduktion**

1. Uanset artikel 106, stk. 1, kan den ansvarlige dyrlæge, når der i en medlemsstat ikke findes noget veterinærlægemiddel, som er godkendt til en indikation hos en akvatisk art bestemt til fødevareproduktion, under sit direkte, personlige ansvar, og navnlig for at undgå at forårsage uacceptabel lidelse, behandle de pågældende dyr med følgende lægemiddel:

- a) et veterinærlægemiddel, der er godkendt i henhold til denne forordning i den relevante medlemsstat eller i en anden medlemsstat til anvendelse til den samme eller til en anden akvatisk art bestemt til fødevareproduktion til den samme eller en anden indikation
- b) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i dette stykkes litra a), et veterinærlægemiddel, der er godkendt i den relevante medlemsstat eller en anden medlemsstat i henhold til denne forordning til anvendelse til en art af landdyr bestemt til fødevareproduktion, som indeholder et stof, der er opført på den liste, der er fastsat i overensstemmelse med stk. 3
- c) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i dette stykkes litra a) eller b), et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004, og som indeholder stoffer, der er opført på den liste, der er fastsat i overensstemmelse med denne artikels stk. 3, eller
- d) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i dette stykkes litra a), b) eller c), et veterinærlægemiddel, der laves på bestilling i overensstemmelse med forskrifterne på en dyrlægerecept.

2. Uanset stk. 1, litra b) og c), og indtil den liste, der er omhandlet i stk. 3, er fastsat, kan den ansvarlige dyrlæge under vedkommendes direkte, personlige ansvar, og navnlig for at undgå at forårsage uacceptabel lidelse, undtagelsesvis behandle akvatiske arter bestemt til fødevareproduktion på en bestemt bedrift med følgende lægemiddel:

- a) et veterinærlægemiddel, som er godkendt i henhold til denne forordning i den relevante medlemsstat eller i en anden medlemsstat til anvendelse til en art af landdyr bestemt til fødevareproduktion
- b) hvis der ikke findes noget veterinærlægemiddel som omhandlet i dette stykkes litra a), et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i henhold til direktiv 2001/83/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004.

▼B

3. Kommissionen fastsætter ved hjælp af gennemførelsesretsakter senest fem år fra den 28. januar 2022 en liste over stoffer, der anvendes i veterinærlægemidler, som er godkendt i Unionen til anvendelse til arter af landdyr bestemt til fødevareproduktion, eller stoffer, som er indeholdt i et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i henhold til direktiv 2001/83/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004, og kan anvendes til akvatiske arter bestemt til fødevareproduktion i overensstemmelse med denne artikels stk. 1. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

Kommissionen tager ved vedtagelsen af disse gennemførelsesretsakter hensyn til følgende kriterier:

- a) risici for miljøet, hvis akvatiske arter bestemt til fødevareproduktion behandles med disse lægemidler
- b) virkninger for dyre- og folkesundheden, hvis de berørte akvatiske arter bestemt til fødevareproduktion ikke kan få et antimikrobielt stof opført på listen i overensstemmelse med artikel 107, stk. 6
- c) udbud eller manglende udbud af andre lægemidler, behandlinger eller foranstaltninger til forebyggelse eller behandling af sygdomme eller visse indikationer hos akvatiske arter bestemt til fødevareproduktion.

4. Bortset fra, når det drejer sig om immunologiske veterinærlægemidler, kan den ansvarlige dyrlæge, hvis der ikke forefindes noget lægemiddel som omhandlet i stk. 1 og 2, under vedkommendes direkte, personlige ansvar, og navnlig for at undgå at forårsage uacceptabel lidelse, undtagelsesvis behandle akvatiske arter bestemt til fødevareproduktion med et veterinærlægemiddel, der er godkendt i et tredjeland til samme art og til samme indikation.

5. Dyrlægen kan indgive lægemidlet personligt eller lade en anden gøre det under sit ansvar i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

6. Farmakologisk virksomme stoffer i lægemidlet, der anvendes i overensstemmelse med nærværende artikels stk. 1, 2 og 4, er tilladt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009 og eventuelle retsakter, der vedtages på grundlag heraf.

7. Denne artikel finder ligeledes anvendelse, når der ikke findes et godkendt veterinærlægemiddel i den relevante medlemsstat.

Artikel 115

Tilbageholdelsestider for lægemidler, der anvendes på andre betingelser end betingelserne i markedsføringstilladelsen til dyrearter bestemt til fødevareproduktion

1. Med henblik på artikel 113 og 114 fastsætter dyrlægen, medmindre der for et anvendt lægemiddel er fastsat en tilbageholdelsestid i produktresuméet for den pågældende dyreart, en tilbageholdelsestid i overensstemmelse med følgende kriterier:

- a) for kød og slagtebiprodukter fra pattedyr og fjerkræ og opdrættet fuglevildt bestemt til fødevareproduktion må tilbageholdelsestiden ikke være under:

▼B

- i) den længste tilbageholdelsestid, der i produktresuméet er fastsat for kød og slagtebiprodukter, ganget med faktor 1,5
 - ii) 28 dage, hvis lægemidlet ikke er godkendt til dyr bestemt til fødevareproduktion
 - iii) én dag, hvis lægemidlet har en tilbageholdelsestid på nul dage og anvendes til en anden taksonomisk familie end den mållart, det er godkendt til
- b) for mælk fra dyr, hvis mælk anvendes til konsum, må tilbageholdelsestiden ikke være under:
- i) den længste tilbageholdelsestid for mælk, der i produktresuméet er fastsat for nogen dyreart, ganget med faktor 1,5
 - ii) syv dage, hvis lægemidlet ikke er godkendt til dyr, der producerer mælk til konsum
 - iii) én dag, hvis lægemidlet har en tilbageholdelsestid på nul
- c) for æg fra dyr, hvis æg anvendes til konsum, må tilbageholdelsestiden ikke være under:
- i) den længste tilbageholdelsestid for æg, der i produktresuméet er fastsat for nogen dyreart, ganget med faktor 1,5
 - ii) 10 dage, hvis lægemidlet ikke er godkendt til dyr, der producerer æg til konsum
- d) for akvatiske arter, hvis kød anvendes til konsum, må tilbageholdelsestiden ikke være under:
- i) den længste tilbageholdelsestid, der i produktresuméet er fastsat for en akvatisk art, ganget med faktor 1,5 og udtrykt som graddage
 - ii) hvis lægemidlet er godkendt til arter af landdyr beregnet til fødevareproduktion, den længste tilbageholdelsestid for nogen af de dyrearter, der er beregnet til fødevareproduktion, som er fastsat i produktresuméet, ganget med faktor 50 og udtrykt som graddage, dog ikke over 500 graddage
 - iii) 500 graddage, hvis lægemidlet ikke er godkendt til dyrearter bestemt til fødevareproduktion
 - iv) 25 graddage, hvis den længste tilbageholdelsestid for alle dyrearter er nul.

▼B

2. Hvis beregningen af tilbageholdelsestiden i henhold til stk. 1, litra a), nr. i), litra b), nr. i), litra c), nr. i), og litra d), nr. i) og ii), resulterer i en brøkdel af dage, rundes tilbageholdelsestiden op til nærmeste antal hele dage.

3. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 147 med henblik på at ændre denne artikel ved at ændre reglerne fastlagt i denne artikels stk. 1 og 4 i lyset af ny videnskabelig dokumentation.

4. For så vidt angår bier fastsætter dyrlægen en passende tilbageholdelsestid ved i hvert enkelttilfælde at vurdere den specifikke situation for det eller de enkelte bistade(r), og navnlig risikoen for restkoncentrationer i honning eller andre levnedsmidler høstet fra bistader og beregnet til konsum.

5. Uanset artikel 113, stk. 1 og 4, fastsætter Kommissionen ved hjælp af gennemførelsesretsakter en liste over stoffer, som er vigtige for behandlingen af dyr af hestefamilien, eller som indebærer ekstra kliniske fordele sammenlignet med andre tilgængelige behandlingsmuligheder for dyr af hestefamilien, og for hvilke tilbageholdstiden for dyr af hestefamilien skal være seks måneder. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

*Artikel 116***Sundhedssituationen**

Uanset artikel 106, stk. 1, kan en kompetent myndighed tillade, at der på dens område anvendes veterinærlægemidler, der ikke er godkendt i den pågældende medlemsstat, når dyre- og folkesundhedssituationen kræver det, og markedsføringen af disse veterinærlægemidler er tilladt i en anden medlemsstat.

*Artikel 117***Indsamling og bortskaffelse af affald fra veterinærlægemidler**

Medlemsstaterne sikrer, at der etableres hensigtsmæssige ordninger for indsamling og bortskaffelse af affald fra veterinærlægemidler.

*Artikel 118***Dyr eller produkter af animalsk oprindelse, som importeres til Unionen**

1. Artikel 107, stk. 2, finder tilsvarende anvendelse på operatører i tredjelande, og disse operatører må ikke anvende de angivne antimikrobielle stoffer, der er omhandlet i artikel 37, stk. 5, hvis det er relevant, til dyr eller produkter af animalsk oprindelse, som eksporteres fra disse tredjelande til Unionen.

2. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 147 med henblik på at supplere denne artikel ved at angive de nødvendige præcise regler for anvendelsen af nærværende artikels stk. 1.

▼B

Afdeling 4

Reklame*Artikel 119***Reklame for veterinærlægemidler**

1. Kun veterinærlægemidler, der er godkendt eller registreret i en medlemsstat, må markedsføres i denne medlemsstat, medmindre andet bestemmes af den kompetente myndighed i overensstemmelse med gældende national ret.
2. Det skal klart fremgå af en reklame for et veterinærlægemiddel, at hensigten er at fremme udbud, salg, ordinerer, distribution eller anvendelse af veterinærlægemidlet.
3. Reklamen må ikke formuleres på en sådan måde, at den kan give indtryk af, at veterinærlægemidlet kunne være et foderstof eller et biocid.
4. Reklamen skal være i overensstemmelse med produktresuméet for det veterinærlægemiddel, der reklameres for.
5. Reklamen må ikke indeholde nogen form for oplysninger, der kan være vildledende eller føre til forkert brug af veterinærlægemidlet.
6. Reklamen skal tilskynde til ansvarlig brug af veterinærlægemidlet ved at præsentere det objektivt og uden at overdrive dets egenskaber.
7. En suspension af en markedsføringstilladelse udelukker enhver form for reklame i suspensionsperioden for veterinærlægemidlet i den medlemsstat, hvori den er suspenderet.
8. Veterinærlægemidler må ikke uddeles i reklameøjemed, undtagen som prøver i små mængder.
9. Antimikrobielle veterinærlægemidler må ikke uddeles i reklameøjemed som prøver eller i nogen anden form.
10. De i stk. 8 omhandlede prøver skal være behørigt mærket med angivelse af, at det er prøver, og skal gives direkte til dyrlæger eller til andre personer, der har tilladelse til at uddele sådanne veterinærlægemidler ved sponsorerede arrangementer, eller af sælgere i forbindelse med deres besøg.

*Artikel 120***Reklame for veterinærlægemidler, der kræver dyrlægerecept**

1. Reklame for veterinærlægemidler, der kræver dyrlægerecept i overensstemmelse med artikel 34, er kun tilladt, hvis den udelukkende er rettet mod følgende personer:
 - a) dyrlæger
 - b) personer, der har tilladelse til at udbyde veterinærlægemidler i overensstemmelse med national ret.

▼B

2. Uanset denne artikels stk. 1 kan medlemsstaterne give tilladelse til reklame for veterinærlægemidler, der kræver dyrlægerecept i overensstemmelse med artikel 34, over for professionelle dyreholdere, forudsat at følgende betingelser er opfyldt:

- a) reklamen er begrænset til immunologiske veterinærlægemidler
- b) reklamen omfatter en udtrykkelig opfordring til de professionelle dyreholdere om at konsultere dyrlægen angående det immunologiske veterinærlægemiddel.

3. Uanset stk. 1 og 2 er reklame for inaktiverede immunologiske veterinærlægemidler, der er fremstillet af patogener og antigener udvundet fra et eller flere dyr i en epidemiologisk enhed og anvendt til behandling af dette eller disse dyr i samme epidemiologiske enhed eller til behandling af et eller flere dyr i en enhed, som har en bekræftet epidemiologisk forbindelse, forbudt.

*Artikel 121***Promovering af lægemidler, der anvendes til dyr**

1. Når lægemidler promoveres over for personer, der er bemyndiget til at ordinere eller udbyde dem i overensstemmelse med denne forordning, må der ikke gives, tilbydes eller loves gaver, økonomiske fordele eller fordele i form af naturalier til sådanne personer, medmindre de er billige og relevante for personernes praksis med ordinerings eller levering af lægemidler.

2. Personer, der er bemyndiget til at ordinere eller udbyde lægemidler som omhandlet i stk. 1, må ikke anmode om eller modtage nogen incitamenter, som er forbudt i henhold til nævnte stykke.

▼C1

3. Stk. 1 er ikke til hinder for, at der tilbydes repræsentation, direkte eller indirekte, ved arrangementer med rent faglige og videnskabelige formål. Repræsentation af denne art skal altid være strengt begrænset til hovedformålet med arrangementet.

▼B

4. Stk. 1, 2 og 3 berører ikke eksisterende foranstaltninger eller handelspraksis, der i medlemsstaterne gælder for priser, fortjenstmargener og rabatter.

*Artikel 122***Gennemførelse af bestemmelserne om reklame**

Medlemsstaterne kan fastlægge eventuelle procedurer, som de anser for nødvendige for gennemførelsen af artikel 119, 120 og 121.

*KAPITEL VIII***INSPEKTIONER OG KONTROL***Artikel 123***Kontrol**

1. De kompetente myndigheder foretager kontrol af følgende personer:

- a) fremstillere og importører af veterinærlægemidler og virksomme stoffer
- b) forhandlere af virksomme stoffer
- c) indehavere af markedsføringstilladelser

▼B

- d) indehavere af en engrosforhandlingstilladelse
 - e) detailhandlere
 - f) personer, der ejer eller er ansvarlige for dyr bestemt til fødevarerproduktion
 - g) dyrlæger
 - h) indehavere af en registrering til homøopatiske veterinærlægemidler
 - i) personer, der er i besiddelse af veterinærlægemidler, som er omhandlet i artikel 5, stk. 6, og
 - j) alle andre personer med forpligtelser i medfør af denne forordning.
2. De i stk. 1 omhandlede kontroller skal foretages regelmæssigt på risikobasis for at kontrollere, at de personer, der er omhandlet i stk. 1, overholder bestemmelserne i denne forordning.
3. Den risikobaserede kontrol, jf. stk. 2, gennemføres af de kompetente myndigheder under hensyntagen til mindst:
- a) de iboende risici i forbindelse med aktiviteter, der udføres af personer omhandlet i stk. 1, og placeringen af deres aktiviteter
 - b) de tidligere resultater af kontroller, der er foretaget hos personer omhandlet i stk. 1, og deres hidtidige overholdelse
 - c) enhver oplysning, der kan tyde på manglende overholdelse
 - d) de potentielle virkninger af manglende overholdelse for folke- og dyresundheden, dyrevelfærden og miljøet.
4. Kontroller kan ligeledes finde sted efter anmodning fra en kompetent myndighed i en anden medlemsstat, Kommissionen eller agenturet.
5. Kontrollerne foretages af repræsentanter for den kompetente myndighed.
6. Der kan foretages inspektioner som led i kontrollerne. Sådanne inspektioner kan foregå uanmeldt. I forbindelse med disse inspektioner har den kompetente myndigheds repræsentanter som minimum beføjelse til at:
- a) inspicere bygninger, udstyr, transportmidler, sagsakter, dokumenter og systemer af relevans for inspektionens formål
 - b) inspicere og udtage stikprøver med henblik på at sende dem til uafhængig analyse i et officielt laboratorium for kontrol af lægemidler eller et laboratorium, som en medlemsstat har udpeget til dette formål
 - c) dokumentere eventuelt bevismateriale, som repræsentanterne finder nødvendigt
 - d) foretage den samme kontrol af alle parter, der udfører opgaver i henhold til denne forordning, for eller på vegne af de personer, der er omhandlet i stk. 1.
7. Repræsentanterne for de kompetente myndigheder fører en optegnelse over alle kontroller, som de foretager, og udarbejder om nødvendigt en rapport. Den i stk. 1 omhandlede person skal straks underrettes skriftligt af den kompetente myndighed om ethvert tilfælde af manglende overholdelse, der er konstateret ved kontrollen, og skal have mulighed for at fremsætte bemærkninger inden for en tidsfrist, der fastsættes af den kompetente myndighed.

▼B

8. De kompetente myndigheder skal have procedurer eller ordninger til at sikre, at personale, der udfører den offentlige kontrol, ikke har interessekonflikter af nogen art.

*Artikel 124***Audit foretaget af Kommissionen**

Kommissionen kan foretage audit i medlemsstater af deres kompetente myndigheder med henblik på at bekræfte egnetheden af den kontrol, som disse kompetente myndigheder har foretaget. Sådanne audits skal koordineres med den relevante medlemsstat og udføres på en måde, så unødige administrative byrder undgås.

Efter hver audit udarbejder Kommissionen en rapport, hvor det er relevant med henstillinger til den relevante medlemsstat. Kommissionen fremsender udkastet til rapport til den kompetente myndighed med henblik på bemærkninger og tager højde for sådanne eventuelle bemærkninger ved udarbejdelsen af den endelige rapport. Kommissionen offentliggør den endelige rapport og bemærkningerne.

*Artikel 125***Egnethedscertifikat**

For at verificere om de oplysninger, der fremlægges for at opnå et egnethedscertifikat, er i overensstemmelse med monografierne i Den Europæiske Farmakopé, kan organet til standardisering af nomenklaturer og standarder for kvalitet som omhandlet i konventionen om udarbejdelse af en europæisk farmakopé godkendt ved Rådets afgørelse 94/358/EF⁽⁹⁾ (Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet og Sundhed (»EDQM«)) henvende sig til Kommissionen eller agenturet og anmode om en inspektion af en kompetent myndighed, hvis det pågældende udgangsmateriale er omfattet af en monografi i Den Europæiske Farmakopé.

*Artikel 126***Specifikke bestemmelser vedrørende lægemiddelovervågningsinspektioner**

1. De kompetente myndigheder og agenturet sikrer, at alle masterfiler for lægemiddelovervågningsystemet i Unionen kontrolleres regelmæssigt, og at lægemiddelovervågningsystemerne anvendes korrekt.

2. Agenturet koordinerer og de kompetente myndigheder foretager inspektioner af lægemiddelovervågningsystemerne for veterinærlægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med artikel 44.

3. De kompetente myndigheder foretager inspektioner af lægemiddelovervågningsystemerne for veterinærlægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med artikel 47, 49, 52 og 53.

4. De kompetente myndigheder i de medlemsstater, hvor masterfilerne for lægemiddelovervågningsystemerne befinder sig, foretager inspektioner af masterfilerne for lægemiddelovervågningsystemerne.

⁽⁹⁾ Rådets afgørelse 94/358/EF af 16. juni 1994 om godkendelse af konventionen om udarbejdelse af en europæisk farmakopé på Det Europæiske Fællesskabs vegne (EFT L 158 af 25.6.1994, s. 17).

▼B

5. Uanset denne artikels stk. 4 og i henhold til artikel 80, kan en kompetent myndighed indgå i arbejdsdelingsinitiativer med og uddelegering af ansvar til andre kompetente myndigheder for at undgå dobbeltarbejde i forbindelse med inspektioner af lægemiddelovervågningsystemer.

6. Resultaterne af lægemiddelovervågningsinspektionerne registreres i lægemiddelovervågningsdatabasen, jf. artikel 74.

*Artikel 127***Bevis for kvaliteten af veterinærlægemidler**

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal være i besiddelse af resultaterne af den kontrol, der er foretaget af veterinærlægemidlet eller af indholdsstoffer og mellemprodukter i fremstillingsprocessen, i overensstemmelse med de metoder, der er fastsat i markedsføringstilladelsen.

2. Hvis en kompetent myndighed konstaterer, at en batch af et veterinærlægemiddel ikke er i overensstemmelse med fremstillernes kontrolrapporter eller de specifikationer, der er fastsat i markedsføringstilladelsen, skal den træffe foranstaltninger i relation til indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstilleren og underrette de kompetente myndigheder i de øvrige medlemsstater, hvor det pågældende veterinærlægemiddel er godkendt, samt agenturet, hvis veterinærlægemidlet er godkendt efter den centraliserede procedure.

*Artikel 128***Særligt bevis for kvaliteten af immunologiske veterinærlægemidler**

1. Med henblik på anvendelsen af artikel 127, stk. 1, kan de kompetente myndigheder kræve, at indehaveren af en markedsføringstilladelse for immunologiske veterinærlægemidler forelægger de kompetente myndigheder kopier af alle kontrolrapporter underskrevet af den sagkyndige person i overensstemmelse med artikel 97.

2. Indehaveren af en markedsføringstilladelse for immunologiske veterinærlægemidler sikrer, at der findes et tilstrækkeligt antal repræsentative prøver af hver batch af veterinærlægemidler på lager mindst indtil udløbsdatoen, og skal på anmodning straks fremlægge prøver for de kompetente myndigheder.

3. Hvis det af hensyn til menneskers eller dyrs sundhed er nødvendigt, kan den kompetente myndighed kræve, at indehaveren af en markedsføringstilladelse for et immunologisk veterinærlægemiddel indsender prøver af batcher af præparatet i bulk eller af det immunologiske veterinærlægemiddel til kontrol på et officielt lægemiddelkontrollaboratorium, inden lægemidlet markedsføres.

▼B

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal på anmodning fra en kompetent myndighed straks levere de i stk. 2 omhandlede prøver sammen med de i stk. 1 omhandlede kontrolrapporter med henblik på kontrolanalyse. Den kompetente myndighed underretter de kompetente myndigheder i andre medlemsstater, hvori det immunologiske veterinærlægemiddel er godkendt, samt EDQM og agenturet, hvis det immunologiske veterinærlægemiddel er godkendt efter den centraliserede procedure, om, at den har til hensigt at kontrollere batcher af det immunologiske veterinærlægemiddel.

5. Det laboratorium, der er ansvarligt for kontrollen, skal på basis af de i dette kapitel omhandlede kontrolrapporter gentage alle de analyser, som fremstilleren har foretaget på det færdige immunologiske veterinærlægemiddel, på de forelagte prøver i overensstemmelse med de relevante specifikationer i sit dossier for markedsføringstilladelsen.

6. Listen over de analyser, der skal gentages af det laboratorium, der er ansvarligt for kontrollen, begrænses til de begrundede analyser, såfremt dette aftales mellem samtlige kompetente myndigheder i de relevante medlemsstater og i givet fald med EDQM.

For immunologiske veterinærlægemidler, som er godkendt efter den centraliserede procedure, må listen over analyser, der skal gentages af laboratoriet, kun gøres kortere efter aftale med agenturet.

7. De kompetente myndigheder skal anerkende resultaterne af analyserne, der er omhandlet i stk. 5.

8. Medmindre Kommissionen underrettes om, at det er nødvendigt med en længere tidsfrist for at gennemføre analyserne, sørger de kompetente myndigheder for, at kontrollen afsluttes senest 60 dage efter modtagelsen af prøverne og kontrolrapporterne.

9. Den kompetente myndighed fremsender inden for samme frist resultaterne af disse analyser til de kompetente myndigheder i de øvrige relevante medlemsstater, EDQM, indehaveren af markedsføringstilladelsen og i givet fald fremstilleren.

10. Den kompetente myndighed verificerer, at de fremstillingsprocesser, der anvendes ved fremstillingen af immunologiske veterinærlægemidler, er godkendt, og at ensartethed mellem batcherne er sikret.

*KAPITEL IX***RESTRIKTIONER OG SANKTIONER***Artikel 129***Midlertidige sikkerhedsrestriktioner**

1. Den kompetente myndighed og, hvis der er tale om centralt godkendte veterinærlægemidler, også Kommissionen kan i tilfælde af en risiko for folke- eller dyresundheden eller for miljøet, som kræver omgående handling, pålægge indehaveren af markedsføringstilladelsen

▼B

og andre personer med forpligtelser i medfør af denne forordning midlertidige sikkerhedsrestriktioner. Disse midlertidige sikkerhedsrestriktioner kan omfatte:

- a) begrænsning af leveringen af veterinærlægemidlet på anmodning af den kompetente myndighed og, hvis der er tale om centralt godkendte veterinærlægemidler, også hvis Kommissionen anmoder den kompetente myndighed herom
- b) begrænsning af brugen af veterinærlægemidlet på anmodning af den kompetente myndighed og, hvis der er tale om centralt godkendte veterinærlægemidler, også hvis Kommissionen anmoder den kompetente myndighed herom
- c) suspension af en markedsføringstilladelse iværksat af den kompetente myndighed, der har udstedt tilladelsen, og, hvis der er tale om centralt godkendte veterinærlægemidler, af Kommissionen.

2. Den pågældende kompetente myndighed underretter senest den følgende arbejdsdag de andre kompetente myndigheder og Kommissionen om alle pålagte midlertidige sikkerhedsrestriktioner. Hvis der er tale om centraliserede markedsføringstilladelser, underretter Kommissionen inden for samme tidsfrist de kompetente myndigheder om alle pålagte midlertidige sikkerhedsrestriktioner.

3. De kompetente myndigheder og Kommissionen kan, samtidig med at de pålægger en restriktion i overensstemmelse med nærværende artikels stk. 1, indbringe sagen for agenturet i overensstemmelse med artikel 82.

4. Hvis det er relevant, indgiver indehaveren af markedsføringstilladelsen en ansøgning om en variation af betingelserne i markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med artikel 62.

Artikel 130

Suspension, tilbagekaldelse eller variation af betingelserne i markedsføringstilladelser

1. Den kompetente myndighed eller, hvis der er tale om centraliserede markedsføringstilladelser, Kommissionen suspenderer eller tilbagekalder markedsføringstilladelsen eller anmoder indehaveren af markedsføringstilladelsen om at indgive en ansøgning om en variation af betingelserne for markedsføringstilladelsen, hvis forholdet mellem fordele og risici ved veterinærlægemidlet ikke længere er positivt eller er utilstrækkeligt til at garantere fødevarer sikkerheden.

2. Den kompetente myndighed eller, hvis der er tale om centraliserede markedsføringstilladelser, Kommissionen tilbagekalder markedsføringstilladelsen, hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke længere opfylder kravet om etablering i Unionen, som omhandlet i artikel 5, stk. 4.

3. Den kompetente myndighed eller, hvis der er tale om centraliserede markedsføringstilladelser, Kommissionen kan suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen eller anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at indgive en ansøgning om en variation af betingelserne i markedsføringstilladelsen, alt efter hvad der er relevant, i tilfælde af en eller flere af følgende begrundelser:

▼B

- a) indehaveren af markedsføringstilladelsen overholder ikke de i artikel 58 fastsatte krav
- b) indehaveren af markedsføringstilladelsen overholder ikke de i artikel 127 fastsatte krav
- c) det lægemiddelovervågningssystem, der er fastsat i overensstemmelse med artikel 77, stk. 1, er utilstrækkeligt
- d) indehaveren af markedsføringstilladelsen opfylder ikke de i artikel 77 fastsatte forpligtelser
- e) den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, udfører ikke fuldt ud sine opgaver som fastsat i artikel 78.

4. I forbindelse med stk. 1, 2 og 3 anmoder Kommissionen, hvis der er tale om centraliserede markedsføringstilladelser, hvis det er relevant, inden den træffer foranstaltninger agenturet om en udtalelse inden for en tidsfrist, som Kommissionen fastsætter under hensyntagen til, hvor meget spørgsmålet haster, for at begrundelserne omhandlet i nævnte stykker kan blive behandlet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlet opfordres til at fremsætte mundtlige eller skriftlige bemærkninger inden for en af Kommissionen fastsat frist.

På grundlag af agenturets udtalelse træffer Kommissionen om nødvendigt midlertidige foranstaltninger, som finder anvendelse umiddelbart. Kommissionen træffer ved hjælp af gennemførelsesretsakter en endelig afgørelse. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren, jf. artikel 145, stk. 2.

5. Medlemsstaterne fastsætter procedurer for anvendelse af stk. 1, 2 og 3.

*Artikel 131***Suspension eller tilbagekaldelse af engrosforhandlingstilladelser**

1. I tilfælde af manglende overholdelse af de krav, der er fastsat i artikel 101, stk. 3, suspenderer eller tilbagekalder den kompetente myndighed engrosforhandlingstilladelsen for veterinærlægemidler.

2. I tilfælde af manglende overholdelse af de krav, der er fastsat i artikel 101, undtagen stk. 3, kan den kompetente myndighed, uden at dette berører eventuelle andre passende foranstaltninger i henhold til national ret, træffe en eller flere af følgende foranstaltninger:

- a) suspendere engrosforhandlingstilladelsen
- b) suspendere engrosforhandlingstilladelsen for en eller flere kategorier af veterinærlægemidler
- c) tilbagekalde engrosforhandlingstilladelsen for en eller flere kategorier af veterinærlægemidler.

*Artikel 132***Fjernelse af importører, fremstillere og forhandlere af virksomme stoffer fra fremstillings- og engrosforhandlingsdatabasen**

I tilfælde af at importører, fremstillere og forhandlere af virksomme stoffer ikke overholder kravene i artikel 95, fjerner den kompetente myndighed midlertidigt eller endeligt disse importører, fremstillere og forhandlere fra fremstillings- og engrosforhandlingsdatabasen.

▼B*Artikel 133***Suspension eller tilbagekalde af fremstillingstilladelser**

I tilfælde af manglende overholdelse af de krav, der er fastsat i artikel 93, træffer den kompetente myndighed, uden at dette berører eventuelle andre passende foranstaltninger i henhold til national ret, en eller flere af følgende foranstaltninger:

- a) suspenderer fremstillingen af veterinærlægemidler
- b) suspenderer importen af veterinærlægemidler fra tredjelande
- c) suspenderer eller tilbagekalder fremstillingstilladelsen for en eller flere lægemiddelformer
- d) suspenderer eller tilbagekalder fremstillingstilladelsen for en eller flere aktiviteter på et eller flere fremstillingssteder.

*Artikel 134***Forbud mod levering af veterinærlægemidler**

1. I tilfælde af en risiko for folke- eller dyresundheden eller for miljøet forbyder den kompetente myndighed eller, hvis der er tale om centralt godkendte veterinærlægemidler, Kommissionen leveringen af et veterinærlægemiddel og pålægger indehaveren af markedsføringstilladelsen eller leverandørerne at indstille leveringen eller tilbagekalde veterinærlægemidlet fra markedet, hvis en af følgende betingelser gør sig gældende:

- a) forholdet mellem fordele og risici ved veterinærlægemidlet er ikke længere positivt
- b) veterinærlægemidlets kvalitative eller kvantitative sammensætning er ikke som angivet i produktresuméet, jf. artikel 35
- c) den anbefalede tilbageholdelsestid er utilstrækkelig til at sikre fødevarsikkerheden
- d) den i artikel 127, stk. 1, omhandlede kontrol er ikke foretaget, eller
- e) forkert mærkning kunne medføre alvorlig risiko for dyre- eller folkesundheden.

2. De kompetente myndigheder eller Kommissionen kan begrænse leveringsforbuddet og tilbagekaldelsen fra markedet til kun at omfatte de produktionsbatcher, der er gjort indsigelse mod, af det pågældende veterinærlægemiddel.

*Artikel 135***Sanktioner pålagt af medlemsstaterne**

1. Medlemsstaterne fastsætter regler om sanktioner, der skal anvendes i tilfælde af overtrædelser af bestemmelserne i denne forordning, og træffer alle nødvendige foranstaltninger for at sikre, at de anvendes. Sanktionerne skal være effektive, stå i et rimeligt forhold til overtrædelserne og have afskrækkende virkning.

Medlemsstaterne giver senest den 28. januar 2022 Kommissionen meddelelse om disse regler og foranstaltninger og underretter den straks om senere ændringer, der berører dem.

▼B

2. De kompetente myndigheder skal sikre offentliggørelsen af oplysninger om typen og antallet af tilfælde, hvor der er pålagt økonomiske sanktioner, under hensyntagen til de berørte parter legitime interesse i at beskytte deres forretningshemmeligheder.

3. Medlemsstaterne underretter straks Kommissionen om alle retssager mod indehaverne af markedsføringstilladelser for centralt godkendte veterinærlægemidler, der indbringes for overtrædelse af denne forordning.

*Artikel 136***Økonomiske sanktioner pålagt indehavere af markedsføringstilladelser for centralt godkendte veterinærlægemidler af Kommissionen**

1. Kommissionen kan pålægge indehaverne af markedsføringstilladelser for centralt godkendte veterinærlægemidler, der er udstedt i henhold til denne forordning, økonomiske sanktioner i form af bøder eller tvangsbøder, hvis de ikke overholder enhver af deres forpligtelser, der er fastsat i bilag III i forbindelse med markedsføringstilladelse.

2. Kommissionen kan, for så vidt som det udtrykkeligt er fastsat i de delegerede retsakter, der er omhandlet i stk. 7, litra b), også pålægge en anden retlig enhed eller andre retlige enheder end indehaveren af markedsføringstilladelsen de økonomiske sanktioner, der er omhandlet i stk. 1, forudsat at disse enheder udgør en del af den samme økonomiske enhed som indehaveren af markedsføringstilladelsen, og at disse andre retlige enheder:

- a) udøvede afgørende indflydelse på indehaveren af markedsføringstilladelsen, eller
- b) var involveret i, eller kunne have rettet op på, markedsføringstilladelsesindehaverens manglende overholdelse af forpligtelsen.

3. Såfremt agenturet eller en kompetent myndighed i en medlemsstat mener, at en indehaver af en markedsføringstilladelse ikke har overholdt enhver af de i stk. 1 omhandlede forpligtelser, kan det/den anmode Kommissionen om at undersøge, om der skal pålægges en økonomisk sanktion i medfør af nævnte stykke.

4. Ved afgørelsen af, hvorvidt der skal pålægges en økonomisk sanktion, og ved fastsættelsen af dens passende beløb, skal Kommissionen følge principperne om effektivitet, proportionalitet og afskrækkende virkning og, hvis det er relevant, tage hensyn til grovheden og virkningerne af den manglende overholdelse af forpligtelserne.

5. Ved anvendelsen af stk. 1 tager Kommissionen også følgende i betragtning:

- a) en eventuel overtrædelsesprocedure indledt af en medlemsstat mod samme markedsføringstilladelsesindehaver på basis af samme retlige grunde og faktiske forhold, og
- b) eventuelle sanktioner, herunder bøder, der allerede er pålagt samme markedsføringstilladelsesindehaver på basis af samme retlige grunde og faktiske forhold.

6. Hvis Kommissionen finder, at indehaveren af en markedsføringstilladelse forsætligt eller uagtsomt ikke har overholdt sine forpligtelser som omhandlet i stk. 1, kan den træffe afgørelse om at pålægge en bøde på højst 5 % af markedsføringstilladelsesindehaverens omsætning i Unionen i det regnskabsår, der gik forud for datoen for denne afgørelse.

▼B

Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen fortsat ikke overholder sine forpligtelser som omhandlet i stk. 1, kan Kommissionen træffe afgørelse om pålæggelse af tvangsbøder i form af dagbøder på højst 2,5 % af markedsføringstilladelsesindehaverens gennemsnitlige daglige omsætning i Unionen i det regnskabsår, der gik forud for datoen for denne afgørelse.

Der kan pålægges tvangsbøder i en periode, der regnes fra datoen for underretningen om den relevante Kommissionsafgørelse, og indtil markedsføringstilladelsesindehaverens manglende overholdelse af forpligtelsen som omhandlet i stk. 1 er bragt til ophør.

7. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 147 med henblik på at supplere denne forordning ved at fastsætte:

- a) procedurer, som Kommissionen skal anvende ved pålæggelse af bøder eller tvangsbøder, herunder regler for indledning af proceduren, bevisoptagelse, retten til forsvar, aktindsigt, juridisk repræsentation og fortrolighed
- b) nærmere detaljerede regler om Kommissionens ret til at pålægge andre retlige enheder end indehaveren af markedsføringstilladelsen økonomiske sanktioner
- c) regler om procedurens varighed og forældelsesfrister
- d) forhold, som Kommissionen skal tage hensyn til ved fastsættelsen af størrelsen på bøder og tvangsbøder og pålæggelsen heraf, samt betingelserne for og metoderne til inddrivelse af sådanne bøder.

8. Kommissionen kan ved gennemførelsen af undersøgelsen om en manglende overholdelse af enhver af de i stk. 1 omhandlede forpligtelser samarbejde med nationale kompetente myndigheder og trække på de ressourcer, som agenturet stiller til rådighed.

9. Hvis Kommissionen træffer en afgørelse om pålæggelse af økonomiske sanktioner, offentliggør den et kort resumé af sagen, herunder navnene på de pågældende indehavere af markedsføringstilladelser samt de pålagte økonomiske sanktioners størrelse og begrundelserne herfor, idet der tages hensyn til markedsføringstilladelsesindehavernes legitime interesse i at beskytte deres forretningshemmeligheder.

10. Den Europæiske Unions Domstol har fuld prøvelsesret med hensyn til klager over afgørelser, hvorved Kommissionen har pålagt økonomiske sanktioner. Den Europæiske Unions Domstol kan ophæve, nedsætte eller forhøje den af Kommissionen pålagte bøde eller tvangsbøde.

*KAPITEL X***FORVALTNINGSNETVÆRK***Artikel 137***Kompetente myndigheder**

1. Medlemsstaterne udpeger de kompetente myndigheder, der skal udføre deres opgaver i henhold til denne forordning.

2. Medlemsstaterne sikrer, at der er tilstrækkelige økonomiske midler til at stille det fornødne personale og andre fornødne ressourcer til rådighed for de kompetente myndigheder, så de kan gennemføre de aktiviteter, som denne forordning pålægger dem.

▼B

3. De kompetente myndigheder skal samarbejde med hinanden om udførelsen af deres opgaver i henhold til denne forordning og yde de kompetente myndigheder i andre medlemsstater nødvendig og nyttig støtte med henblik herpå. De kompetente myndigheder udveksler relevante oplysninger.

4. Efter begrundet anmodning fremsender de kompetente myndigheder straks de i artikel 123 omhandlede skriftlige optegnelser og de i artikel 127 omhandlede kontrolrapporter til de kompetente myndigheder i andre medlemsstater.

*Artikel 138***Videnskabelige udtalelser til internationale dyresundhedsorganisationer**

1. Som led i samarbejdet med internationale dyresundhedsorganisationer kan agenturet afgive videnskabelige udtalelser med henblik på at vurdere veterinærlægemidler, der udelukkende er bestemt til markeder uden for Unionen. Til det formål indgives der en ansøgning til agenturet i overensstemmelse med artikel 8. Agenturet kan efter høring af den relevante organisation udarbejde en videnskabelig udtalelse.

2. Agenturet udarbejder særlige procedureregler for gennemførelsen af stk. 1.

*Artikel 139***Udvalget for Veterinærlægemidler**

1. Der nedsættes herved et Udvalg for Veterinærlægemidler (»udvalget«) under agenturet.

2. Agenturets administrerende direktør eller dennes repræsentant samt repræsentanter for Kommissionen har ret til at overvære alle møder i udvalget, i arbejdsgrupperne og ide videnskabelige rådgivende grupper.

3. Udvalget kan nedsætte stående og midlertidige arbejdsgrupper. Udvalget kan nedsætte videnskabelige rådgivende grupper i forbindelse med vurderingen af specifikke typer af veterinærlægemidler, som udvalget kan delegerer visse opgaver til i tilknytning til udarbejdelsen af de videnskabelige udtalelser, der er omhandlet i artikel 141, stk. 1, litra b).

4. Udvalget nedsætter en stående arbejdsgruppe, der udelukkende skal beskæftige sig med videnskabelig rådgivning af virksomheder. Den administrerende direktør fastlægger i samråd med udvalget administrative strukturer og procedurer, der gør det muligt at udvikle rådgivningen til virksomheder, jf. artikel 57, stk. 1, litra n), i forordning (EF) nr. 726/2004, navnlig med hensyn til udvikling af veterinærlægemidler til nye terapiformer.

5. Udvalget nedsætter en stående arbejdsgruppe for lægemiddelovervågning med et mandat, der omfatter evaluering af potentielle signaler i lægemiddelovervågningen, der hidrører fra Unionens lægemiddelovervågningssystem, forslag om muligheder for risikostyring, jf. artikel 79, til udvalget og til koordinationsgruppen samt koordinering af kommunikationen om lægemiddelovervågning mellem de kompetente myndigheder og agenturet.

▼B

6. Udvalget fastsætter selv sin forretningsorden. Forretningsordenen fastsætter navnlig:

- a) procedurer for udpegelse og udskiftning af formanden
- b) udpegelse af medlemmer af eventuelle arbejdsgrupper eller videnskabelige rådgivende grupper på grundlag af de lister over akkrediterede eksperter, som er omhandlet i artikel 62, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004, og procedurer for høring af arbejdsgrupper og videnskabelige rådgivende grupper
- c) en procedure for hastvedtagelse af udtalelser, navnlig i relation til denne forordnings bestemmelser om markeds- og lægemiddelovervågning.

Forretningsordenen træder i kraft, når Kommissionen og agenturets bestyrelse har afgivet positiv udtalelse herom.

7. Agenturets sekretariat yder udvalget teknisk, videnskabelig og administrativ bistand og sikrer, at udvalgets udtalelser er overensstemmende og af god kvalitet, og sørger for passende koordination mellem udvalget og andre af agenturets udvalg, der er omhandlet i artikel 56 i forordning (EF) nr. 726/2004, og koordinationsgruppen.

8. Udvalgets udtalelser skal være offentligt tilgængelige.

*Artikel 140***Medlemmer af udvalget**

1. Hver medlemsstat udpeger efter høring af agenturets bestyrelse et medlem for en treårig periode, der kan fornyes, samt en suppleant til udvalget. Suppleanterne repræsenterer og stemmer på vegne af fraværende medlemmer og kan også udpeges til at fungere som rapportør.

2. Udvalgets medlemmer og suppleanter udpeges på grundlag af deres relevante ekspertviden og erfaring inden for videnskabelig vurdering af veterinærlægemidler med henblik på at garantere det højest mulige faglige niveau og en bred vifte af relevant ekspertise.

3. En medlemsstat kan delegere sine opgaver i udvalget til en anden medlemsstat. En medlemsstat kan kun repræsentere én anden medlemsstat.

4. Udvalget kan ved selvsupplering udpege op til fem ekstra medlemmer, der vælges på grundlag af deres særlige videnskabelige kvalifikationer. Disse medlemmer udpeges for en treårig periode, som kan fornyes, og de har ingen suppleanter.

5. Med henblik på indlemmelse af sådanne medlemmer i udvalget, finder udvalget frem til de supplerende medlemmers særlige komplementerende videnskabelige kvalifikationer. Medlemmer, der vælges ved selvsupplering, udvælges blandt de eksperter, som er indstillet af medlemsstaterne eller agenturet.

6. Udvalget kan med henblik på udførelsen af sine opgaver, jf. artikel 141, udpege et af sine medlemmer som rapportør. Udvalget kan desuden udpege et andet medlem som en medrapportør.

7. Udvalgets medlemmer kan indbyde eksperter inden for særlige videnskabelige eller tekniske områder.

▼B

8. Udvalgets medlemmer og eksperter med ansvar for vurdering af veterinærlægemidler skal anvende den sagkundskab og de videnskabelige ressourcer, som de kompetente myndigheder råder over. Hver kompetent myndighed overvåger og sikrer den videnskabelige kvalitet og uafhængighed af den gennemførte vurdering og yder passende bidrag til udvalgets opgaver og faciliterer de udpegede udvalgsmedlemmers og eksperters aktiviteter. Med henblik herpå skal medlemsstaterne stille tilstrækkelige videnskabelige og tekniske ressourcer til rådighed for de medlemmer og eksperter, de har udpeget.

9. Medlemsstaterne skal afholde sig fra at give udvalgsmedlemmer og eksperter instrukser, som er uforenelige med deres egne opgaver og med udvalgets opgaver og agenturets ansvarsområder.

*Artikel 141***Udvalgets opgaver**

1. Udvalget har følgende opgaver:
 - a) udføre de opgaver, det pålægges i henhold til denne forordning og forordning (EF) nr. 726/2004
 - b) udarbejde agenturets videnskabelige udtalelser om spørgsmål vedrørende vurdering og anvendelse af veterinærlægemidler
 - c) udarbejde udtalelser om videnskabelige spørgsmål vedrørende vurdering og anvendelse af veterinærlægemidler efter anmodning fra agenturets administrerende direktør eller Kommissionen
 - d) udarbejde agenturets udtalelser om spørgsmål om, hvorvidt ansøgninger som forelægges efter den centraliserede procedure, kan antages til behandling, samt om udstedelse, ændring, suspension eller tilbagekaldelse af markedsføringstilladelser for centralt godkendte veterinærlægemidler
 - e) tage behørigt hensyn til medlemsstaternes anmodninger om videnskabelige udtalelser
 - f) vejlede om vigtige spørgsmål og emner af generel videnskabelig karakter
 - g) afgive som led i samarbejdet med Verdensorganisationen for Dyresundhed videnskabelige udtalelser vedrørende vurderingen af visse veterinærlægemidler, der udelukkende er bestemt til markeder uden for Unionen
 - h) rådgive om de maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer af veterinærlægemidler og biocidholdige produkter, der anvendes i husdyrbrug, som i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009 kan accepteres i fødevarer af animalsk oprindelse
 - i) yde videnskabelig rådgivning om brugen af antimikrobielle og anti-parasitære stoffer til dyr for at mindske forekomsten af resistens i Unionen og ajourføre denne rådgivning efter behov
 - j) afgive objektive videnskabelige udtalelser til medlemsstaterne om de forespørgsler, der rettes til udvalget.
2. Udvalgets medlemmer sikrer, at der er en passende koordinering mellem agenturets opgaver og det arbejde, der udføres af de kompetente myndigheder.
3. Ved udarbejdelsen af sine udtalelser gør udvalget sit yderste for at nå til enighed på et videnskabeligt grundlag. Hvis en sådan enighed ikke kan opnås, består udtalelsen af flertallets holdning samt de afvigende holdninger og begrundelserne herfor.

▼B

4. Hvis der anmodes om, at en udtalelse tages op til fornyet overvejelse, og hvis denne mulighed er fastsat i EU-retten, udpeger udvalget en anden rapportør og om nødvendigt en anden medrapportør, som ikke har været udpeget i forbindelse med udtalelsen. Den fornyede overvejelse må kun vedrøre punkter i udtalelsen, som ansøgeren i forvejen har peget på, og den må kun bero på de videnskabelige data, der forelå, da udvalget vedtog udtalelsen. Ansøgeren kan anmode om, at udvalget hører en videnskabelig rådgivende gruppe i forbindelse med en sådan fornyet overvejelse.

*Artikel 142***Koordinationsgruppen vedrørende proceduren for gensidig anerkendelse og den decentraliserede procedure for veterinærlægemidler**

1. Der skal nedsættes en koordinationsgruppe vedrørende proceduren for gensidig anerkendelse og den decentraliserede procedure for veterinærlægemidler (»koordinationsgruppen«).

2. Agenturet stiller et sekretariat til rådighed for koordinationsgruppen for at bidrage til, at koordinationsgruppens procedurer fungerer, og for at sikre, at der er en hensigtsmæssig forbindelse mellem denne gruppe, agenturet og kompetente myndigheder.

3. Koordineringsgruppen fastsætter selv sin forretningsorden, der træder i kraft, når Kommissionen har afgivet positiv udtalelse herom. Forretningsordenen offentliggøres.

4. Agenturets administrerende direktør eller dennes repræsentant samt repræsentanter for Kommissionen har ret til at overvære alle møder i koordinationsgruppen.

5. Koordinationsgruppen arbejder tæt sammen med de kompetente myndigheder og agenturet.

*Artikel 143***Medlemmer af koordinationsgruppen**

1. Koordinationsgruppen består af en repræsentant for hver medlemsstat, som udpeges for en periode på tre år, der kan fornyes. Medlemsstaterne kan udpege en suppleant. Koordinationsgruppens medlemmer kan indbyde eksperter.

2. Koordinationsgruppens medlemmer og deres eksperter skal ved varetagelsen af deres opgaver anvende de videnskabelige og reguleringsmæssige ressourcer, som deres kompetente myndigheder råder over, de relevante videnskabelige vurderinger og udvalgets henstillinger. Hver kompetent myndighed overvåger kvaliteten af de vurderinger, som deres repræsentant foretager, og letter dennes aktiviteter.

3. Koordinationsgruppens medlemmer gør deres yderste for at nå til enighed om de spørgsmål, der bliver behandlet.

▼B*Artikel 144***Koordinationsgruppens opgaver**

Koordinationsgruppen har følgende opgaver:

- a) behandle spørgsmål vedrørende proceduren for gensidig anerkendelse og den decentraliserede procedure
- b) granske rådgivning fra udvalgets arbejdsgruppe om lægemiddelovervågning vedrørende risikostyringsforanstaltninger inden for lægemiddelovervågning af veterinærlægemidler, der er godkendt i medlemsstaterne, og fremsætte henstillinger til medlemsstaterne og til indehaverne af markedsføringstilladelser, hvis det er nødvendigt
- c) behandle spørgsmål vedrørende variationer i markedsføringstilladelser, som er udstedt af medlemsstaterne
- d) fremsætte henstillinger til medlemsstaterne om, hvorvidt et bestemt veterinærlægemiddel eller en gruppe af veterinærlægemidler skal betragtes som et veterinærlægemiddel i henhold til denne forordning
- e) koordinere udvælgelsen af den ledende myndighed, der er ansvarlig for vurdering af resultaterne af signalforvaltningsprocessen, jf. artikel 81, stk. 4
- f) udarbejde og offentliggøre hvert år en liste over referenceveterinærlægemidler, som er underlagt harmonisering af produktresuméer i overensstemmelse med artikel 70, stk. 3.

*KAPITEL XI***FÆLLES OG PROCEDUREMÆSSIGE BESTEMMELSER***Artikel 145***Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler**

1. Kommissionen bistås af Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler (»det stående udvalg«). Det stående udvalg er et udvalg som omhandlet i forordning (EU) nr. 182/2011.
2. Når der henvises til dette stykke, finder artikel 5 i forordning (EU) nr. 182/2011 anvendelse.

*Artikel 146***Ændring af bilag II**

1. Kommissionen tillægges beføjelser til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 147, stk. 2, med henblik på at ændre bilag II ved at tilpasse kravene vedrørende den tekniske dokumentation for veterinærlægemidlers kvalitet, sikkerhed og effektivitet til den tekniske og videnskabelige udvikling.
2. Kommissionen vedtager delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 147, stk. 3, med henblik på at ændre bilag II for at opnå en tilstrækkelig detaljeringsgrad, der sikrer retssikkerhed og harmonisering samt eventuel nødvendig ajourføring, samtidig med at man undgår

▼B

unødige ændringer i forhold til bilag II, herunder med hensyn til indførelsen af specifikke krav til veterinærlægemidler til nye terapiformer. Ved vedtagelsen af disse delegerede retsakter tager Kommissionen behørigt højde for dyre- og folkesundheden og miljøhensyn.

*Artikel 147***Udøvelse af de delegerede beføjelser**

1. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter tillægges Kommissionen på de i denne artikel fastsatte betingelser.
2. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter, jf. artikel 37, stk. 4, artikel 57, stk. 3, artikel 106, stk. 6, artikel 109, stk. 1, artikel 115, stk. 3, artikel 118, stk. 2, artikel 136, stk. 7, og artikel 146, stk. 1 og 2, tillægges Kommissionen for en periode på fem år fra 27. januar 2019. Kommissionen udarbejder en rapport vedrørende delegationen af beføjelser senest ni måneder inden udløbet af femårsperioden. Delegationen af beføjelser forlænges stiltiende for perioder af samme varighed, medmindre Europa-Parlamentet eller Rådet modsætter sig en sådan forlængelse senest tre måneder inden udløbet af hver periode.
3. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter, jf. artikel 146, stk. 2, tillægges Kommissionen for en periode fra den 27. januar 2019 til den 28. januar 2022.
4. Den i artikel 37, stk. 4, artikel 57, stk. 3, artikel 106, stk. 6, artikel 109, stk. 1, artikel 115, stk. 3, artikel 118, stk. 2, artikel 136, stk. 7, og artikel 146, stk. 1 og 2, omhandlede delegation af beføjelser kan til enhver tid tilbagekaldes af Europa-Parlamentet eller Rådet. En afgørelse om tilbagekaldelse bringer delegationen af de beføjelser, der er angivet i den pågældende afgørelse, til ophør. Den får virkning dagen efter offentliggørelsen af afgørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende* eller på et senere tidspunkt, der angives i afgørelsen. Den berører ikke gyldigheden af delegerede retsakter, der allerede er i kraft.
5. Inden vedtagelsen af en delegeret retsakt hører Kommissionen eksperter, som er udpeget af hver enkelt medlemsstat, i overensstemmelse med principperne i den interinstitutionelle aftale af 13. april 2016 om bedre lovgivning.
6. Så snart Kommissionen vedtager en delegeret retsakt, giver den samtidigt Europa-Parlamentet og Rådet meddelelse herom.
7. En delegeret retsakt vedtaget i henhold til artikel 37, stk. 4, artikel 57, stk. 3, artikel 106, stk. 6, artikel 109, stk. 1, artikel 115, stk. 3, artikel 118, stk. 2, artikel 136, stk. 7 og artikel 146, stk. 1 og 2, træder kun i kraft, hvis hverken Europa-Parlamentet eller Rådet har gjort indsigelse inden for en frist på to måneder fra meddelelsen af den pågældende retsakt til Europa-Parlamentet og Rådet, eller hvis Europa-Parlamentet og Rådet inden udløbet af denne frist begge har informeret Kommissionen om, at de ikke agter at gøre indsigelse. Fristen forlænges med to måneder på Europa-Parlamentets eller Rådets initiativ.

*Artikel 148***Databeskyttelse**

1. Medlemsstaterne anvender Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/679 ⁽¹⁰⁾ på behandlingen af personoplysninger i medlemsstaterne i henhold til nærværende forordning.
2. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2018/1725 ⁽¹¹⁾ finder anvendelse på Kommissionens og agenturets behandling af personoplysninger i henhold til nærværende forordning.

*KAPITEL XII***OVERGANGSBESTEMMELSER OG AFSLUTTENDE BESTEMMELSER***Artikel 149***Ophævelse**

Direktiv 2001/82/EF ophæves.

Henvisninger til det ophævede direktiv gælder som henvisninger til nærværende forordning og læses efter sammenligningstabellen i bilag IV.

*Artikel 150***Forholdet til andre EU-retsakter**

1. Intet i denne forordning berører bestemmelserne i direktiv 96/22/EF.
2. Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 ⁽¹²⁾ finder ikke anvendelse på veterinærlægemidler, der er omfattet af nærværende forordning.
3. Kommissionens forordning (EF) nr. 658/2007 ⁽¹³⁾ finder ikke anvendelse på veterinærlægemidler, der er omfattet af nærværende forordning.

⁽¹⁰⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2016/679 af 27. april 2016 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger og om ophævelse af direktiv 95/46/EF (generel forordning om databeskyttelse) (EUT L 119 af 4.5.2016, s. 1).

⁽¹¹⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2018/1725 af 23. oktober 2018 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger i Unionens institutioner, organer, kontorer og agenturer og om fri udveksling af sådanne oplysninger og om ophævelse af forordning (EF) nr. 45/2001 og afgørelse nr. 1247/2002/EF (EUT L 295 af 21.11.2018, s. 39).

⁽¹²⁾ Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler (EUT L 334 af 12.12.2008, s. 7).

⁽¹³⁾ Kommissionens forordning (EF) nr. 658/2007 af 14. juni 2007 om økonomiske sanktioner for tilsidesættelse af visse forpligtelser i forbindelse med markedsføringstilladelser udstedt i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 155 af 15.6.2007, s. 10).

▼B*Artikel 151***Forudgående ansøgning**

1. Procedurene vedrørende de ansøgninger om markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler eller om variationer, som er blevet godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004 inden den 28. januar 2022, afsluttes i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004.
2. Procedurene vedrørende de ansøgninger om markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler, som er blevet godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/82/EF inden den 28. januar 2022, afsluttes i overensstemmelse med nævnte direktiv.
3. Procedurer, der indledes på grundlag af artikel 33, 34, 35, 39, 40 og 78 i direktiv 2001/82/EF inden den 28. januar 2022, afsluttes i overensstemmelse med nævnte direktiv.

*Artikel 152***Eksisterende veterinærlægemidler, markedsføringstilladelser og registreringer**

1. Markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler og registreringer af homøopatiske veterinærlægemidler, som er udstedt i overensstemmelse med direktiv 2001/82/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004 inden den 28. januar 2022, skal anses for at være udstedt i overensstemmelse med nærværende forordning og er som sådan underlagt de relevante bestemmelser i denne forordning.

Dette stykkes første afsnit finder ikke anvendelse på markedsføringstilladelser for antimikrobielle veterinærlægemidler, der indeholder antimikrobielt stof, som er reserveret til behandling af mennesker i overensstemmelse med gennemførelsesretsakter omhandlet i artikel 37, stk. 5.

2. Veterinærlægemidler, som er markedsført i overensstemmelse med direktiv 2001/82/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004, kan fortsat udbydes indtil 29. januar 2027, også selv om de ikke er i overensstemmelse med nærværende forordning.
3. Uanset nærværende artikels stk. 1 finder de perioder, der er omhandlet i artikel 39, ikke anvendelse på referenceveterinærlægemidler, for hvilke en tilladelse er blevet udstedt inden den 28. januar 2022, og i stedet finder de tilsvarende bestemmelser i de ophævede retsakter, som er omhandlet i nærværende artikels stk. 1, fortsat anvendelse i denne forbindelse.

*Artikel 153***Overgangsbestemmelser vedrørende delegerede retsakter og gennemførelsesretsakter**

1. De delegerede retsakter, der er omhandlet i artikel 118, stk. 2, og de gennemførelsesretsakter, der er omhandlet i artikel 37, stk. 5, artikel 57, stk. 4, artikel 77, stk. 6, artikel 95, stk. 8, artikel 99, stk. 6, og artikel 104, stk. 7, skal være vedtaget inden den 28. januar 2022. Sådanne delegerede retsakter og gennemførelsesretsakter finder anvendelse fra den 28. januar 2022.

▼B

2. Uden at dette berører denne forordnings anvendelsesdato, vedtager Kommissionen de delegerede retsakter, der er omhandlet i artikel 37, stk. 4, senest den 27. september 2021. Sådanne delegerede retsakter finder anvendelse fra den 28. januar 2022.

3. Uden at dette berører denne forordnings anvendelsesdato, vedtager Kommissionen de delegerede retsakter, der er omhandlet i artikel 57, stk. 3, og artikel 146, stk. 2, samt de gennemførelsesretsakter, der er omhandlet i artikel 55, stk. 3, og artikel 60, stk. 1, senest den 27. januar 2021. Sådanne delegerede retsakter og gennemførelsesretsakter finder anvendelse fra den 28. januar 2022.

4. Uden at dette berører denne forordnings anvendelsesdato, vedtager Kommissionen de delegerede retsakter, der er omhandlet i artikel 109, stk. 1, og de gennemførelsesretsakter, der er omhandlet i artikel 17, stk. 2 og 3, artikel 93, stk. 2, artikel 109, stk. 2, og artikel 115, stk. 5, senest den 29. januar 2025. Sådanne delegerede retsakter og gennemførelsesretsakter finder tidligst anvendelse fra den 28. januar 2022.

5. Uden at dette berører denne forordnings anvendelsesdato, tillægges Kommissionen beføjelser til at vedtage delegerede retsakter og gennemførelsesretsakter som fastsat i nærværende forordning fra den 27. januar 2019. Sådanne delegerede retsakter og gennemførelsesretsakter finder, medmindre andet er fastsat i nærværende forordning, anvendelse fra den 28. januar 2022.

Kommissionen skal, når den vedtager delegerede retsakter og gennemførelsesretsakter, jf. denne artikel, afsætte tilstrækkelig tid mellem vedtagelsen og datoen for deres anvendelse.

*Artikel 154***Etablering af lægemiddelovervågningsdatabasen og af fremstillings- og engrosforhandlingsdatabasen**

Uden at dette berører denne forordnings anvendelsesdato, skal agenturet i samarbejde med medlemsstaterne og Kommissionen i overensstemmelse med henholdsvis artikel 74 og 91 sikre etableringen af lægemiddelovervågningsdatabasen og af fremstillings- og engrosforhandlingsdatabasen senest den 28. januar 2022.

*Artikel 155***Kompetente myndigheders første input til lægemiddeldatabasen**

Senest den 28. januar 2022 indsender de kompetente myndigheder elektroniske oplysninger om alle veterinærlægemidler, som på det pågældende tidspunkt er godkendt i deres medlemsstat, til agenturet, idet der gøres brug af det i artikel 55, stk. 3, litra a), omhandlede format.

*Artikel 156***Gennemgang af reglerne for miljørisikovurdering**

Senest den 28. januar 2022 forelægger Kommissionen Europa-Parlamentet og Rådet en rapport om en forundersøgelse af en kontrolordning for virksomme stoffer (»monografier«) og andre mulige alternativer til gennemførelse af miljørisikovurderingen af for veterinærlægemidler, som, hvis det er relevant, ledsages af et lovgivningsmæssigt forslag.

▼B*Artikel 157***Kommissionens rapport om traditionelle plantelægemidler, der anvendes til behandling af dyr**

Kommissionen rapporterer til Europa-Parlamentet og Rådet senest den 29. januar 2027 om traditionelle plantelægemidler, der anvendes til behandling af dyr i Unionen. Hvis det er relevant, udarbejder Kommissionen et lovgivningsmæssigt forslag med henblik på at indføre en forenklet ordning for registrering af traditionelle plantelægemidler, der anvendes til behandling af dyr.

Medlemsstaterne indsender oplysninger til Kommissionen om sådanne traditionelle plantelægemidler på deres områder.

*Artikel 158***Evaluering af foranstaltninger vedrørende dyr af hestefamilien**

Senest den 29. januar 2025 forelægger Kommissionen Europa-Parlamentet og Rådet en rapport med dens vurdering af situationen for så vidt angår lægemiddelbehandling af dyr af hestefamilien og udelukkelse af dem fra fødekæden, herunder i forbindelse med import af dyr af hestefamilien fra tredjelande, som skal følges op af eventuelle passende foranstaltninger fra Kommissionens side, idet der navnlig tages hensyn til folkesundheden, dyrevelfærd, risiko for svig og lige konkurrencevilkår med tredjelande.

*Artikel 159***Overgangsbestemmelser vedrørende visse certifikater for god fremstillingspraksis**

Uden at dette berører denne forordnings anvendelsesdato, finder forpligtelserne vedrørende certifikater for god fremstillingspraksis for inaktiverede immunologiske veterinærlægemidler, der er fremstillet af patogener og antigener udvundet fra et eller flere dyr i en epidemiologisk enhed og anvendt til behandling af dette eller disse dyr i samme epidemiologiske enhed eller til behandling af et eller flere dyr i en enhed, som har en bekræftet epidemiologisk forbindelse, først anvendelse fra anvendelsesdatoen for de gennemførelsesretsakter, som fastsætter specifikke foranstaltninger vedrørende god fremstillingspraksis for de veterinærlægemidler, der er omhandlet i artikel 93, stk. 2.

*Artikel 160***Ikrafttræden og anvendelse**

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den finder anvendelse fra den 28. januar 2022.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

*BILAG I***OPLYSNINGER OMHANDLET I ARTIKEL 8, STK. 1, LITRA A)**

1. Retsgrundlag for anvendelse af markedsføringstilladelsen.
2. Ansøger
 - 2.1. Navn eller firmanavn og fast adresse eller registreret forretningssted for ansøgeren
 - 2.2. Navn eller firmanavn og fast adresse eller registreret forretningssted for fremstilleren/fremstillerne eller importøren/importørerne af det færdige veterinærlægemiddel og navn eller firmanavn og fast adresse eller registreret forretningssted for fremstilleren af det/de virksomme stof/stoffer
 - 2.3. Navn og adresse på de steder, som er involveret i de forskellige trin i fremstillingen, importen, kontrollen og batchfrigivelsen
3. Identifikation af veterinærlægemidlet
 - 3.1. Veterinærlægemidlets navn og ATCvet -kode (Anatomical Therapeutic Chemical Veterinary code)
 - 3.2. Virksomme stoffer og, hvis det er relevant, fortyndingsmidler
 - 3.3. Styrke eller, i tilfælde af immunologisk veterinærlægemiddel, biologisk aktivitet, styrke eller titer
 - 3.4. Lægemiddelform
 - 3.5. Administrationsvej
 - 3.6. Målarter
4. Oplysninger om fremstilling og lægemiddelovervågning
 - 4.1. Dokumentation for en fremstillingstilladelse eller et certifikat for god fremstillingspraksis
 - 4.2. Referencenummer for lægemiddelovervågningssystemets masterfil
5. Oplysninger om veterinærlægemidlet
 - 5.1. Foreslået produktresumé udarbejdet i overensstemmelse med artikel 35
 - 5.2. Beskrivelse af endelig præsentationsmåde for veterinærlægemidlet, herunder emballage og mærkning
 - 5.3. Forslag til oplysningstekst på den indre emballage, ydre emballage og indlægssedlen i overensstemmelse med artikel 10-16.
6. Andre oplysninger
 - 6.1. Liste over de lande, hvor der er udstedt eller tilbagekaldt en markedsføringstilladelse for veterinærlægemidlet
 - 6.2. Kopier af alle de produktresuméer, som er medtaget i betingelserne i markedsføringstilladelser, som medlemsstaterne har udstedt
 - 6.3. Liste over de lande, hvori der er ansøgt om eller givet afslag på markedsføringstilladelse
 - 6.4. Liste over medlemsstater, hvori veterinærlægemidlet skal markedsføres
 - 6.5. Kritiske ekspertrapporter om veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.

▼ M1*BILAG II***KRAV OMHANDLET I ARTIKEL 8, STK. 1, LITRA b)****Indholdsfortegnelse**

AFSNIT I GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV

I.1. Generelle principper**I.2. Krav til dossierets sammensætning****I.2.1. Del 1: Sammendrag af dossieret****I.2.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)****I.2.3. Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrations-test)****I.2.4. Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)****I.2.5. Detaljerede krav til forskellige typer veterinærlægemidler eller dossierer om markedsføringstilladelse**

AFSNIT II KRAV TIL VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

II.1. Del 1: Sammendrag af dossieret**II.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)****II.2A. Varebeskrivelse****II.2A1. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning****II.2A2. Produktudvikling****II.2B. Beskrivelse af fremstillingsmåden****II.2C. Fremstilling og kontrol af udgangsmateriale****II.2C1. Virksomt stof/virksomme stoffer****II.2C1.1. Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer****II.2C1.2. Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé****II.2C1.3. Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden****II.2C2. Hjælpstoffer****II.2C3. Emballage (beholdere og lukkemekanismer)****II.2C3.1. Virksomt stof****II.2C3.2. Det færdige lægemiddel****II.2C4. Stoffer af biologisk oprindelse****II.2D. Kontrol udført på isolerede mellemprodukter under fremstillingsprocessen****II.2E. Kontrol af det færdige lægemiddel****II.2E1. Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel****II.2E2. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer****II.2E3. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer****II.2E4. Mikrobiologisk kontrol****II.2E5. Ensartethed mellem batcher****II.2E6. Anden kontrol**

▼ M1

- II.2F. **Stabilitetstest**
- II.2F1. **Virksomt stof/virksomme stoffer**
- II.2F2. **Det færdige lægemiddel**
- II.2G. **Andre oplysninger**
- II.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrations-test)**
- II.3A. **Sikkerhedstest**
- II.3A1. **Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer**
- II.3A2. **Farmakologi**
- II.3A2.1. **Farmakodynamik**
- II.3A2.2. **Farmakokinetik**
- II.3A3. **Toksikologi**
- II.3A4. **Andre krav**
- II.3A.4.1. **Særlige undersøgelser**
- II.3A.4.2. **Iagttagelser hos mennesker**
- II.3A.4.3. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker**
- II.3A5. **Brugersikkerhed**
- II.3A6. **Miljørisikovurdering**
- II.3B. **Test for restkoncentrationer**
- II.3B1. **Identifikation af lægemidlet**
- II.3B2. **Nedbrydning af restkoncentrationer (metabolisme og restkoncentrationskinetik)**
- II.3B3. **Metode til analyse af restkoncentrationer**
- II.4. **Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)**
- II.4A. **Prækliniske undersøgelser**
- II.4A1. **Farmakologi**
- II.4A.1.1. **Farmakodynamik**
- II.4A.1.2. **Farmakokinetik**
- II.4A2. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr**
- II.4A3. **Bestemmelse og bekræftelse af dosis**
- II.4A4. **Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for**
- II.4B. **Klinisk(e) forsøg**
- II.4B1. **Generelle principper**
- II.4B2. **Dokumentation**
- II.4B2.1. **Resultater af prækliniske undersøgelser**
- II.4B2.2. **Resultater af kliniske forsøg**

▼ M1

AFSNIT III BESTEMMELSER VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

AFSNIT IIIa KRAV VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

IIIa.1. **Del 1: Sammendrag af dossieret**

IIIa.2. **Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)**

IIIa.2A. **Varebeskrivelse**

IIIa.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

IIIa.2A2. **Produktudvikling**

IIIa.2A3. **Karakterisering**

IIIa.2A3.1. **Forklaring af strukturen og andre kendetegn**

IIIa.2A3.2. **Urenheder**

IIIa.2B. **Beskrivelse af fremstillingsmåden**

IIIa.2C. **Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer**

IIIa.2C1. **Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer**

IIIa.2C2. **Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé**

IIIa.2C2.1. **Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse**

IIIa.2C2.2. **Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse**

IIIa.2D. **Kontroltest under fremstillingsprocessen**

IIIa.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel**

IIIa.2E1 **Specifikationer for det færdige lægemiddel**

IIIa.2E2 **Metodebeskrivelser og validering af frigivelsestest**

IIIa.2E3. **Referencestandarder eller -materialer**

IIIa.2F. **Ensartethed mellem batcher**

IIIa.2F1. **Virksomt stof**

IIIa.2F2. **Det færdige lægemiddel**

IIIa.2G. **Stabilitetstest**

IIIa.2H. **Andre oplysninger**

IIIa.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrations-test)**

IIIa.3A. **Sikkerhedstest**

IIIa.3A1. **Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer:**

IIIa.3A2. **Farmakologi**

IIIa.3A2.1. **Farmakodynamik**

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetik**

IIIa.3A3. **Toksikologi**

IIIa.3A3.1. **Toksicitet ved enkeltindgift**

IIIa.3A3.2. **Toksicitet ved gentagen indgift**

▼ M1

- IIIa.3A3.3. **Tolerancen hos målarterne**
- IIIa.3A3.4. **Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklings-**
toksicitet
- IIIa.3A3.5. **Genotoksicitet**
- IIIa.3A3.6. **Kræftfremkaldende egenskaber**
- IIIa.3A3.7. **Undtagelser**
- IIIa.3A4. **Andre krav**
 - IIIa.3A4.1. **Særlige undersøgelser**
 - IIIa.3A4.2. **Iagttagelser hos mennesker**
 - IIIa.3A4.3. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker**
- IIIa.3A5. **Brugersikkerhed**
- IIIa.3A6. **Miljørisikovurdering**
 - IIIa.3A6.1. **Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der ikke inde-**
holder eller består af genetisk modificerede organismer
 - IIIa.3A6.2. **Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder**
eller består af genetisk modificerede organismer
- IIIa.3B. **Test for restkoncentrationer**
 - IIIa.3B1. **Identifikation af lægemidlet**
 - IIIa.3B2. **Nedbrydning af restkoncentrationer**
 - IIIa.3B3. **Metode til analyse af restkoncentrationer**
- IIIa.4. **Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og**
klinisk(e) forsøg)
 - IIIa.4A. **Prækliniske undersøgelser**
 - IIIa.4A1. **Farmakologi**
 - IIIa.4A1.1. **Farmakodynamik**
 - IIIa.4A1.2. **Farmakokinetik**
 - IIIa.4A2. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr**
 - IIIa.4A3. **Bestemmelse og bekræftelse af dosis**
 - IIIa.4A4. **Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for**
 - IIIa.4B. **Kliniske forsøg**
 - IIIa.4B1. **Generelle principper**
 - IIIa.4B2. **Dokumentation**
 - IIIa.4B2.1. **Resultater af prækliniske undersøgelser**
 - IIIa.4B2.2. **Resultater af kliniske forsøg**

▼ M1AFSNIT IIIb BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE
VETERINÆRLÆGEMIDLER

- IIIb.1. **Del 1: Sammendrag af dossieret**
 - IIIb.2. **Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske og mikrobiologiske oplysninger)**
 - IIIb.2.A. **Varebeskrivelse**
 - IIIb.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**
 - IIIb.2A2. **Produktudvikling**
 - IIIb.2B. **Beskrivelse af fremstillingsmåden**
 - IIIb.2C. **Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer**
 - IIIb.2C1. **Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer**
 - IIIb.2C2. **Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé**
 - IIIb.2C2.1. **Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse**
 - IIIb.2C2.2. **Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse**
 - IIIb.2D. **Kontroltest under fremstillingsprocessen**
 - IIIb.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel**
 - IIIb.2F. **Ensartethed mellem batcher**
 - IIIb.2G. **Stabilitetstest**
 - IIIb.2H. **Andre oplysninger**
 - IIIb.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrations-test)**
 - IIIb.3A. **Generelle krav**
 - IIIb.3B. **Prækliniske undersøgelser**
 - IIIb.3C. **Kliniske forsøg**
 - IIIb.3D. **Miljøriskovurdering**
 - IIIb.3E. **Påkrævet vurdering ved veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer**
 - IIIb.3F. **Test for restkoncentrationer, der skal indgå i de prækliniske undersøgelser**
 - IIIb.4. **Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)**
 - IIIb.4A. **Generelle krav**
 - IIIb.4B. **Prækliniske undersøgelser**
 - IIIb.4C. **Kliniske forsøg**
- AFSNIT IV KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
- IV.1. **Ansøgninger vedrørende generiske veterinærlægemidler**
 - IV.2. **Ansøgninger vedrørende hybride veterinærlægemidler**
 - IV.3. **Ansøgninger vedrørende kombinationsveterinærlægemidler**
 - IV.4. **Ansøgninger baseret på informeret samtykke**
 - IV.5. **Ansøgninger baseret på bibliografiske data**
 - IV.6. **Ansøgninger til begrænsede markeder**
 - IV.7. **Ansøgninger under særlige omstændigheder**

▼ M1**AFSNIT V KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL
MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGE-
MIDLER**

- V.1. Veterinærlægemidler til nye terapiformer**
 - V.1.1. Generelle krav**
 - V.1.2. Kvalitetskrav**
 - V.1.3. Sikkerhedskrav**
 - V.1.4. Krav til virkning**
 - V.1.5. Særlige datakrav for bestemte typer af lægemidler til nye terapi-
former**
 - V.1.5.1. Principper**
 - V.1.5.2. Veterinærlægemidler til genterapi**
 - V.1.5.3. Regenerativ medicin, vævsteknologi og veterinærlægemidler til
celleterapi**
 - V.1.5.4. Veterinærlægemiddel, der er specielt beregnet til bakteriofagterapi**
 - V.1.5.5. Nanoteknologisk afledt veterinærlægemiddel**
 - V.1.5.6. RNA-antisensesterapi og RNA-interferensterapilægemidler**
- V.2. Vaccineantigen-masterfil**
- V.3. Multi-strain-dossier**
- V.4. Vaccineplatformsteknologi**
- V.5. Godkendte homøopatiske veterinærlægemidler**

▼ M1

AFSNIT I

GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV**I.1. Generelle principper**

- I.1.1. Den dokumentation, der ledsager en ansøgning om markedsførings-tilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 18-25, forelægges i overensstemmelse med kravene i dette bilag og tager hensyn til de vejledende dokumenter, som Kommissionen har offentliggjort, og til de krav til det elektroniske format, som agenturet har offentliggjort.
- I.1.2. Ved udarbejdelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til den nyeste veterinærmedicinske viden og de videnskabelige retningslinjer vedrørende veterinærlægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning, som agenturet har offentliggjort.
- I.1.3. For veterinærlægemidler gælder alle relevante monografier i Den Europæiske Farmakopé, herunder generelle monografier og de generelle kapitler, for de relevante dele af dossieret.
- I.1.4. Fremstillingsprocesserne for det virksomme stof/de virksomme stoffer og det færdige lægemiddel skal være i overensstemmelse med god fremstillingspraksis (GMP).
- I.1.5. Alle oplysninger af betydning for evalueringen af det pågældende veterinærlægemiddel skal anføres i ansøgningen, hvad enten disse oplysninger er gunstige eller ugunstige for det pågældende lægemiddel. Især bør alle relevante oplysninger om ufuldstændige eller afbrudte undersøgelser eller forsøg vedrørende veterinærlægemidlet anføres.

▼ M2

- I.1.6. Farmakologiske, toksikologiske og prækliniske sikkerhedsundersøgelser og undersøgelser for restkoncentrationer gennemføres i overensstemmelse med bestemmelserne vedrørende god laboratoriepraksis (GLP) i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF ⁽¹⁾ og 2004/9/EF ⁽²⁾.

▼ M1

- I.1.7. Alle dyreforsøg skal gennemføres under hensyntagen til principperne i direktiv 2010/63/EU, uanset hvor forsøgene udføres.
- I.1.8. Miljørisikovurderingen i forbindelse med udsætning i miljøet af veterinærlægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer (GMO) som defineret i artikel 2 i direktiv 2001/18/EF fremlægges i dossieret som et særskilt dokument. Oplysningerne forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF under hensyntagen til de retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen.
- I.1.9. Ansøgeren skal i del 1 i dossieret til en ansøgning om markedsføringstilladelse bekræfte, at alle indsendte data, der er relevante for veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning, herunder offentligt tilgængelige data, ikke er omfattet af beskyttelse af teknisk dokumentation.

⁽¹⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF af 11. februar 2004 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/9/EF af 11. februar 2004 om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP) (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 28).

▼ M1**I.2. Krav til dossierets sammensætning**

Ethvert dossier til en ansøgning om markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel skal bestå af følgende dele:

I.2.1. Del 1: Sammendrag af dossieret

Del 1 skal indeholde administrative oplysninger som beskrevet i bilag I som følger:

a) Del 1A: punkt 1-4 og 6.1-6.4

b) Del 1B: punkt 5

c) Del 1C: punkt 6.5.

For så vidt angår del 1B, punkt 5.1, sammenholdt med artikel 35, stk. 1, litra l), skal en ansøgning om klassificering af et veterinærlægemiddel som »ikke krævende dyrlægerecept« indeholde en kritisk gennemgang af lægemidlets egenskaber for at begrunde egnetheden af en sådan klassificering under hensyntagen til sikkerhed både for måldyrearter og ikke-måldyrearter, folkesundhed og miljø sikkerhed, jf. kriterierne i artikel 34, stk. 3, litra a)-g).

Alle kritiske ekspertrapporter udarbejdes under hensyntagen til den videnskabelige viden på det tidspunkt, ansøgningen indsendes. De skal indeholde en evaluering af de forskellige test og forsøg, som udgør dossieret for markedsføringstilladelse, og skal omfatte alle de aspekter, der er relevante for vurderingen af veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning. De skal angive udførlige resultater af de indsendte test og forsøg og præcise litteraturhenvisninger. Der skal vedlægges kopier af de nævnte litteraturhenvisninger.

De kritiske ekspertrapporter skal underskrives og dateres af forfatteren til disse rapporter, og der skal vedlægges oplysninger om forfatterens uddannelse, efteruddannelse og erhvervs erfaring. Forfatterens erhvervsmæssige forbindelse til ansøgeren skal anføres.

De kritiske ekspertrapporter og tillæggene skal indeholde præcise og klare krydshenvisninger til oplysningerne i den tekniske dokumentation.

Hvis del 2 fremlægges i ctd-format (Common Technical Document), anvendes det kvalitetsrelaterede generelle resumé til den kritiske ekspertrapport om kvalitet.

For del 3 og 4 skal den kritiske ekspertrapport også indeholde et resumé i tabelform af al teknisk dokumentation og relevante data, der er indsendt.

I.2.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)

- 1) De farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) kvalitetsdata skal for så vidt angår det virksomme stof/de virksomme stoffer og det færdige veterinærlægemiddel indeholde oplysninger om fremstillingsprocessen, karakterisering og egenskaber, kvalitetskontrolprocedurer og -krav, stabilitet samt en beskrivelse af det færdige veterinærlægemiddels sammensætning, udvikling og form.

▼ **M1**

- 2) Alle monografier, herunder specifikke monografier, generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, finder anvendelse. For immunologiske veterinærlægemidler gælder alle monografier, herunder specifikke monografier, generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, medmindre andet er begrundet. Hvis der ikke foreligger en monografi i Den Europæiske Farmakopé, kan monografien i en medlemsstats farmakopé anvendes. Når et stof hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien i et tredjelandts farmakopé accepteres, såfremt dets egnethed er påvist. I sådanne tilfælde skal ansøgeren indsende en kopi af monografien, eventuelt ledsaget af en oversættelse. Der skal fremlægges data, som godtgør, at monografien er egnet til at kontrollere stoffets kvalitet.
- 3) Hvis der anvendes andre test end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal anvendelsen af sådanne test begrundes ved at godtgøre, at materialet, hvis det testes i overensstemmelse med farmakopéen, opfylder kvalitetskravene i den relevante monografi i farmakopéen.
- 4) I alle testprocedurer for analyse og kvalitetskontrol skal der tages hensyn til gældende retningslinjer og krav. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Alle testprocedurer skal beskrives tilstrækkeligt detaljeret til, at de er reproducerbare i kontroltest, der udføres på den kompetente myndigheds anmodning og med henblik på en korrekt vurdering fra den kompetente myndigheds side. Anvendes der særligt udstyr, beskrives dette på en passende måde, eventuelt vedlagt et diagram. Sammensætningen af laboratoriereagenserne suppleres om fornødent med fremstillingsmetoden. Hvad angår testprocedurer, som er medtaget i Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til den pågældende farmakopé.
- 5) Hvis der foreligger kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé, skal dette anvendes. Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder, skal disse angives og beskrives detaljeret.
- 6) De farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) kvalitetsdata for det virksomme stof og/eller det færdige lægemiddel kan indgå i dossieret i cdt-format (Common Technical Document).
- 7) For biologiske veterinærlægemidler, herunder immunologiske lægemidler, skal dossieret indeholde oplysninger om opløsningsmidler, der er nødvendige for fremstillingen af det færdige lægemiddel. Et biologisk veterinærlægemiddel anses for at være ét lægemiddel, selv om der kræves mere end et opløsningsmiddel til at fremstille forskellige præparater af det færdige lægemiddel, som kan indgives ved forskellige administrationsmåder eller -metoder. Opløsningsmidler, der leveres sammen med biologiske veterinærlægemidler, kan pakkes sammen med det virksomme stofs beholdere eller separat.
- 8) I overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

▼ M1I.2.3. ***Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)***

- 1) Dossieret vedrørende sikkerhedsundersøgelserne skal omfatte følgende:
- a) sammenfatning af de test, der er udført i overensstemmelse med denne del, med detaljerede henvisninger til den offentliggjorte litteratur, der indeholder en objektiv drøftelse af alle de opnåede resultater. Udeladelse af test eller forsøg, der er opført på listen, og medtagelse af en alternativ undersøgelsestype skal angives og drøftes

▼ M2

- b) en erklæring om overensstemmelse med GLP for prækliniske sikkerhedsundersøgelser, hvis det er relevant, sammen med en diskussion af, hvilket bidrag en undersøgelse, der ikke er underlagt GLP-principperne, kan yde til den samlede risikovurdering, og begrundelse for ikke-GLP-status.

▼ M1

- 2) Dossieret skal omfatte følgende:
- a) et indeks over alle undersøgelser og forsøg i dossieret
- b) en begrundelse for udeladelse af enhver type undersøgelse eller forsøg
- c) en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse eller forsøg
- d) en drøftelse af, hvilket bidrag en undersøgelse eller et forsøg, der ikke er underlagt GLP-principperne, kan yde til den samlede risikovurdering, og begrundelse for ikke-GLP-status.

I.2.4. ***Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)***

- 1) Dossieret om virkning skal omfatte al præklinisk og klinisk dokumentation, uanset om denne er gunstig eller ugunstig for veterinærlægemidlet, således at der kan foretages en objektiv samlet vurdering af forholdet mellem fordele og risiko ved lægemidlet.
- 2) Dossieret vedrørende virkningsundersøgelserne skal omfatte følgende:
- a) sammenfatning af de test, der er udført i overensstemmelse med denne del, med detaljerede henvisninger til den offentliggjorte litteratur, der indeholder en objektiv drøftelse af alle de opnåede resultater. Udeladelse af test eller forsøg, der er opført på listen, og medtagelse af en alternativ undersøgelsestype skal angives og drøftes

▼ M2

- b) en erklæring om overensstemmelse med GLP for prækliniske sikkerhedsundersøgelser, hvis det er relevant, sammen med en diskussion af, hvilket bidrag en undersøgelse, der ikke er underlagt GLP-principperne, kan yde til den samlede risikovurdering, og begrundelse for ikke-GLP-status.

▼ M1

- 3) Dossieret skal omfatte følgende:
- a) et indeks over alle undersøgelser i dossieret
- b) en begrundelse for udeladelse af en bestemt type undersøgelse
- c) en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse.

▼ M1

- 4) Formålet med de forsøg, der er beskrevet i denne del, er at påvise veterinærlægemidlets virkning. Alle oplysninger fra ansøgeren vedrørende lægemidlets egenskaber, virkninger og anvendelse skal understøttes af resultater af specifikke forsøg, som er anført i ansøgningen om markedsføringstilladelse.
- 5) Alle virkningsforsøg udføres i overensstemmelse med en grundigt overvejet og detaljeret forsøgsplan, som skal foreligge i skriftlig form, inden forsøget påbegyndes. Forsøgsdyrenes trivsel skal være genstand for veterinærkontrol og skal indgå fuldt ud i overvejelserne i forbindelse med udarbejdelsen af forsøgsplaner og under hele forsøget.
- 6) Kliniske forsøg (feltforsøg) udføres i overensstemmelse med de etablerede principper om god klinisk praksis, medmindre andet er begrundet.
- 7) Inden feltforsøget påbegyndes, skal der indhentes dokumenteret tilsagn fra ejeren af de dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftligt om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udyttelsen af behandlede dyr til fødevarer.

1.2.5. *Detaljerede krav til forskellige typer veterinærlægemidler eller dossierer om markedsføringstilladelse*

- 1) Detaljerede krav til forskellige typer veterinærlægemidler eller specifikke typer af dossierer om markedsføringstilladelse er beskrevet i følgende afsnit i dette bilag:
 - a) I afsnit II beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om veterinærlægemidler bortset fra biologiske veterinærlægemidler
 - b) I afsnit III beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om biologiske veterinærlægemidler:
 - i) I afsnit IIIa beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om biologiske veterinærlægemidler bortset fra immunologiske veterinærlægemidler
 - ii) I afsnit IIIb beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om immunologiske veterinærlægemidler
 - c) I afsnit IV beskrives dossierkravene til specifikke typer af dossierer om markedsføringstilladelser
 - d) I afsnit V beskrives dossierkravene til særlige typer af veterinærlægemidler.

AFSNIT II

KRAV TIL VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende detaljerede krav finder anvendelse på veterinærlægemidler bortset fra biologiske veterinærlægemidler, medmindre andet er angivet i afsnit IV.

II.1. *Del 1: Sammendrag af dossieret*

Der henvises til afsnit I.

II.2. *Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)*

▼ M1**II.2A. Varebeskrivelse****II.2A1. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

- 1) Ved kvalitativ sammensætning af veterinærlægemidlets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:
 - a) det virksomme stof/de virksomme stoffer
 - b) hjælpestoffer, indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, adjuvanter, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer og aromastoffer
 - c) andre indholdsstoffer, der indgår i veterinærlægemidlets ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde til dyr, som f.eks. kapsler, gelatinekapsler, intraruminale indlæg
 - d) alle relevante data om den indre og, hvis relevant, den ydre emballage og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om anordninger, som veterinærlægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.
- 2) Ved almindeligt benyttede betegnelser til angivelse af veterinærlægemidlernes indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser fastsat i artikel 8:
 - a) for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats nationale farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé
 - b) for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefalede internationale fællesnavn (INN) samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse
 - c) indholdsstoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
 - d) for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF.
- 3) For at give den kvantitative sammensætning af alle virksomme stoffer og hjælpestoffer i veterinærlægemidlerne er det nødvendigt, afhængigt af den pågældende dispenseringsform, at angive masse eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed, for hvert virksomt stof og hjælpestof.
- 4) Enheder for biologisk aktivitet anvendes for stoffer, som ikke kan defineres kemisk. Hvis der er fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes. Hvis der ikke er blevet fastsat nogen international enhed, skal enhederne for biologisk aktivitet udtrykkes på en sådan måde, at der gives entydige oplysninger om stoffernes virkemåde, om muligt under anvendelse af enheder i Den Europæiske Farmakopé.

▼ M1

- 5) Den kvantitative sammensætning suppleres:
 - a) for præparater, som kun indeholder en enkelt dosis: med masse eller biologiske enheder for hvert virksomt stof pr. enkeltdosis-beholder under hensyntagen til det kvantum af produktet, der kan udnyttes, eventuelt efter opløsning
 - b) for veterinærlægemidler, der skal indgives dråbevis: med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. dråbe eller i det antal dråber, der svarer til 1 ml eller 1 g af præparatet
 - c) for dispenseringsformer, der skal indgives i afmålte mængder: med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. afmålt mængde.
- 6) Virksomme stoffer, som er blandinger eller derivater, betegnes kvantitativt ved deres samlede masse og, såfremt det er nødvendigt eller har betydning, ved massen af den eller de virksomme molekyledele.
- 7) For veterinærlægemidler, der indeholder et virksomt stof, som der for første gang er ansøgt om markedsføringstilladelse for i Unionen, skal den kvantitative angivelse af et virksomt stof, som er et salt eller hydrat, konsekvent udtrykkes som massen af den aktive enhed (de aktive enheder) i molekylet. Den kvantitative sammensætning af alle senere godkendte veterinærlægemidler i medlemsstaterne skal angives på samme måde, når der er tale om samme virksomme stof.

II.2A2. Produktudvikling

- 1) Der skal gives en forklaring på valget af sammensætning, indholdsstoffer, emballering, hjælpestoffernes tilsigtede funktion i det færdige lægemiddel og fremstillingsmetoden, herunder en begrundelse for valget af metode og nærmere oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller de aseptiske procedurer, der er anvendt for det færdige lægemiddel. Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om det farmaceutiske udviklingsarbejde. Enhver overdosering i forhold til deklARATIONEN skal angives og begrundes. Det skal godtgøres, at de mikrobiologiske egenskaber (mikrobiologisk renhed og antimikrobiel aktivitet) og brugervejledningen for anvendelsen er egnet til den anvendelse af veterinærlægemidlet, der er angivet i dossieret vedrørende markedsføringstilladelse.
- 2) En undersøgelse af interaktionen mellem det færdige lægemiddel og primæreballagen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater.
- 3) De foreslåede pakningsstørrelser skal begrundes i forhold til den anbefalede administrationsvej, dosering og målart, navnlig for antimikrobielle (virksomme) stoffer.
- 4) Når en doseringsanordning leveres sammen med det færdige lægemiddel, skal dosens/dosernes nøjagtighed påvises.
- 5) Når det anbefales at anvende en ledsagende test sammen med det færdige lægemiddel (f.eks. en diagnostisk test), skal der gives relevante oplysninger om testen.
- 6) For veterinærlægemidler, der er bestemt til iblanding i foder, skal der gives oplysninger om indholdsrate, vejledning i iblanding, ensartethed i foderet og kompatibelt/egnet foder.

▼ M1**II.2B. Beskrivelse af fremstillingsmåden**

- 1) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8 skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.
- 2) Den skal således mindst omfatte:
 - a) den faktiske fremstillingsformel for de(n) foreslåede varepartistørrelse(r) med kvantitative oplysninger om alle anvendte stoffer. Alle stoffer, der kan forsvinde under fremstillingen, skal angives. Enhver overdosering skal angives
 - b) en beskrivelse af de forskellige trin i fremstillingen med oplysninger om procesforhold, på en beskrivende måde ledsaget af et procesflowdiagram
 - c) ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre, at det færdige lægemiddel er ensartet. Der gives oplysninger om, hvordan en batch defineres (f.eks. udtrykt i et tidsrum eller en produktmængde, og de kan udtrykkes som intervaller)
 - d) en liste over proceskontroller, herunder det fremstillingsled, hvor de udføres, og acceptkriterierne
 - e) en angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen og, eventuelt, et procesvalideringskema for batcher af produktionsstørrelse
 - f) for sterile lægemidler, til hvilke der benyttes sterilisering, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.

II.2C. Fremstilling og kontrol af udgangsmateriale

- 1) I dette punkt forstås ved »udgangsmaterialer« virksomme stoffer, hjælpestoffer og emballage (indre emballage med lukkemekaniske og, hvis det er relevant, ydre emballage og enhver doseringsanordning, der leveres sammen med veterinærlægemidlet).
- 2) Dossieret skal indeholde specifikationer og oplysninger om de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer.
- 3) De rutinemæssige test, der udføres på udgangsmaterialer, skal udføres på samme måde som angivet i dossieret.
- 4) Hvis Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet har udstedt et egnethedscertifikat for et udgangsmateriale, virksomt stof eller hjælpestof, udgør dette certifikat henvisningen til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.
- 5) Hvis der henvises til et egnethedscertifikat, garanterer fremstilleren skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, efter at Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet udstedte egnethedscertifikatet. Hvis feltet »erklæring om adgang« i certifikatet er udfyldt og underskrevet, anses dette krav for opfyldt, uden at der er behov for yderligere sikkerhed.

▼ **M1**

- 6) Der skal fremlægges analysecertifikater for udgangsmaterialerne for at godtgøre overholdelse af den definerede specifikation.

II.2C1. **Virksomt stof/virksomme stoffer**

- 1) De krævede data indsendes på en af de tre måder, der er beskrevet i punkt 2-4.
- 2) Følgende oplysninger skal indsendes:

- a) Der skal fremlægges oplysninger om det virksomme stofs identitet, struktur og en liste over dets fysiske-kemiske og andre relevante egenskaber, navnlig fysiske-kemiske egenskaber, der potentielt kan påvirke det virksomme stofs sikkerhed og virkning. Hvis det er relevant, skal dokumentation for molekylærstrukturen omfatte den skematiske aminosyresekvens og den relative molekyllemasse.
- b) Oplysninger om fremstillingsprocessen skal omfatte en beskrivelse af fremstillingsprocessen for det virksomme stof, som for ansøgeren udgør en forpligtelse vedrørende fremstillingen af det virksomme stof. Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det virksomme stof/de virksomme stoffer skal opregnes, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der godtgør, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.
- c) Oplysninger om kvalitetskontrol skal omfatte test (herunder acceptkriterier), der er gennemført i hver kritisk fase, oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvaliderings- og/eller evalueringsundersøgelser. De skal også indeholde valideringsdata for de eventuelle analysemetoder, der er anvendt på det virksomme stof.
- d) Oplysninger om urenheder skal angive de forventelige urenheder samt de konstaterede urenheders niveau og art. De skal også indeholde oplysninger om sikkerheden ved disse urenheder, hvis det er relevant.

- 3) Masterfil for virksomme stoffer

For et ikke-biologisk virksomt stof kan ansøgeren sørge for, at oplysningerne om det virksomme stof i punkt 2 fremsendes direkte til de kompetente myndigheder af fremstilleren af det virksomme stof som en masterfil for virksomme stoffer. I så fald skal fremstilleren af det virksomme stof forsyne ansøgeren med alle de data (ansøgerens del af masterfilen for virksomme stoffer), som kan være nødvendige for, at ansøgeren kan påtage sig ansvaret for veterinærlægemidlet. En kopi af de data, som fremstilleren af det virksomme stof har forelagt ansøgeren, skal indgå i lægemiddeldossieret. Fremstilleren af det virksomme stof skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for ensartethed mellem batcherne og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom.

- 4) Egnethedscertifikat udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet

Egnethedscertifikatet og eventuelle yderligere data, der er relevante for den doseringsform, der ikke er omfattet af egnethedscertifikatet, skal fremlægges.

▼ M1**II.2C1.1. Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer**

- 1) Med hensyn til anvendelsen af artikel 8 er det tilstrækkeligt, at de virksomme stoffer er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller, i mangel af en monografi i Den Europæiske Farmakopé, i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde erstattes beskrivelsen af analysemetoder og -procedurer i hvert relevant afsnit af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.
- 2) Hvis en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé ikke er tilstrækkelig til at garantere stoffets kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige specifikationer fra ansøgeren, herunder acceptkriterier for specifikke urenheder med validerede testprocedurer.
- 3) De kompetente myndigheder underretter de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forsyner disse myndigheder med nærmere oplysninger om den påtalte mangel og de yderligere specifikationer, der er anvendt.

II.2C1.2. Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé

- 1) Virksomme stoffer, der ikke er opført i nogen farmakopé, skal beskrives i en monografi, der omfatter følgende afsnit:
 - a) indholdsstoffets navn, svarende til kravene under del II.2A1, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
 - b) definitionen af stoffet i en form, der svarer til den, der anvendes i Den Europæiske Farmakopé, skal ledsages af enhver nødvendig forklarende dokumentation, navnlig vedrørende den molekylære struktur. Med hensyn til de stoffer, der kun kan defineres ved deres fremstillingsmåde, må denne være tilstrækkelig udførligt beskrevet til at karakterisere et stof med konstant sammensætning og virkning
 - c) metoder til identifikation kan beskrives i form af fuldstændige teknikker, som er anvendt ved produktion af stoffet, og de testmetoder, der skal anvendes rutinemæssigt
 - d) renhedstest beskrives i forhold til den enkelte forventelige urenhed og navnlig i forhold til sådanne, som kan have en skadelig virkning, og om nødvendigt til sådanne, som under hensyntagen til sammensætningen af det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, kunne have en ugunstig virkning på lægemidlets stabilitet, eller som kunne forvanske de analytiske resultater
 - e) test og acceptkriterier for at kontrollere parametre, der er relevante for det færdige lægemiddel, som f.eks. sterilitet, beskrives, og metoderne valideres eventuelt
 - f) med hensyn til de komplekse stoffer af vegetabilsk eller animalsk oprindelse sondres der mellem tilfælde, hvor flere farmakologiske virkninger nødvendiggør en kemisk, fysisk eller biologisk kontrol med de vigtigste bestanddele, og tilfælde omfattende stoffer, der indeholder en eller flere grupper af stoffer, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet analysemetode kan tillades.

▼ **M1**

- 2) Disse data skal godtgøre, at de foreslåede testprocedurer er tilstrækkelige til at kontrollere kvaliteten af det virksomme stof fra den definerede kilde.

II.2C1.3. Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden

Nedennævnte data vedrørende virksomme stoffer skal medtages som et led i den generelle beskrivelse af virksomme stoffer, når de indvirker på veterinærlægemidlets biotilgængelighed:

- a) krystalform og opløselighed
- b) partikelstørrelse
- c) hydratiseringsgrad
- d) fordelingsforholdet mellem olie og vand
- e) pK/pH-værdier.

Litra a)-c) gælder ikke for stoffer, der udelukkende anvendes i opløsning.

II.2C2. Hjælpstoffer

- 1) Med hensyn til anvendelsen af artikel 8 er det tilstrækkeligt, at hjælpestofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller, i mangel af en monografi i Den Europæiske Farmakopé, i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde erstattes beskrivelsen af analysemetoder og -procedurer i hvert relevant afsnit af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé. Om nødvendigt skal yderligere test til kontrol af parametre som partikelstørrelse, sterilitet og/eller opløsningsmiddelrester supplere monografens krav.
- 2) I mangel af en farmakopémonografi skal der foreslås en specifikation, som skal begrundes. Kravene til specifikationer for det virksomme stof, jf. del II.2C1.2, punkt 1, litra a)-e), skal overholdes. De foreslåede metoder og data til validering heraf skal forelægges.
- 3) Der skal fremlægges en erklæring til bekræftelse af, at farvestoffer beregnet til veterinærlægemidler overholder kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF⁽³⁾, undtagen hvis ansøgningen om markedsføringstilladelse vedrører visse veterinærlægemidler til lokal anvendelse som f.eks. loppehalsbånd og øremærker.
- 4) Der skal fremlægges en erklæring til bekræftelse af, at de anvendte farvestoffer opfylder renhedskriterierne i Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012⁽⁴⁾.
- 5) For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i Unionen i et veterinærlægemiddel for første gang, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstilling, karakterisering og kontrol med krydshenvisninger til støtte for både kliniske og ikkekliniske sikkerhedsdata. For farvestoffer anses erklæringerne om overensstemmelse i punkt 3 og 4 for tilstrækkelige.

⁽³⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF af 23. april 2009 om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse (EUT L 109 af 30.4.2009, s. 10).

⁽⁴⁾ Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012 af 9. marts 2012 om specifikationer for fødevarerelægemiddelsestoffer opført i bilag II og III til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 (EUT L 83 af 22.3.2012, s. 1).

▼ M1**II.2C3. Emballage (beholdere og lukkemekanismer)****II.2C3.1. Virksomt stof**

- 1) Der skal gives oplysninger om beholderen og dens lukkemekanisme for det virksomme stof, herunder identiteten af hvert indre emballagemateriale og specifikationerne herfor. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af det virksomme stofs fysiske tilstand (flydende, fast).
- 2) Hvis der fremlægges et egnethedscertifikat for det virksomme stof fra den foreslåede kilde med angivelse af en beholder og dens lukkemekanisme, kan de detaljerede oplysninger om disse for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til det gyldige egnethedscertifikat.
- 3) Hvis der indsendes en masterfil for virksomme stoffer fra den foreslåede kilde med angivelse af en beholder og dens lukkemekanisme, kan de detaljerede oplysninger om disse for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til masterfilen for virksomme stoffer.

II.2C3.2. Det færdige lægemiddel

- 1) Der skal gives oplysninger om beholderen og dens lukkemekanisme og enhver anordning for det færdige lægemiddel, herunder identiteten af hvert indre emballagemateriale og specifikationerne herfor. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af veterinærlægemidlets administrationsvej og doseringsformens fysiske tilstand (flydende, fast).
- 2) I mangel af en farmakopémonografi skal der foreslås og begrundes en specifikation for emballeringsmaterialet.
- 3) For emballagematerialer, der anvendes for første gang i Unionen, og som er i kontakt med lægemidlet, skal der fremlægges oplysninger om deres sammensætning, fremstilling og sikkerhed.

II.2C4. Stoffer af biologisk oprindelse

- 1) Der skal gives oplysninger om kilden til, behandlingen og karakteriseringen af samt kontrollen med alle materialer af biologisk oprindelse (fra mennesker, dyr, planter eller mikroorganismer), der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, herunder virale sikkerhedsdata, i overensstemmelse med de relevante retningslinjer.
- 2) Der skal afgives dokumentation for, at materialer fra dyrearter, der er relevante for overførsel af transmissible spongiforme encephalopati (TSE), er i overensstemmelse med Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes egnethedscertifikater, som er udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

II.2D. Kontrol udført på isolerede mellemprodukter under fremstillingsprocessen

- 1) I dette afsnit forstås ved »isoleret mellemprodukt« delvis forarbejdet materiale, der kan opbevares i en nærmere fastsat periode, og som skal undergå yderligere forarbejdningstrin, inden det bliver til et færdigt lægemiddel.

▼ M1

- 2) Der fastsættes en specifikation for hvert mellemprodukt, og analysemetoderne beskrives og valideres, hvis det er relevant.
- 3) Oplysninger om mellemproduktets primæremballage skal angives, hvis de afviger fra dem, der gælder for det færdige lægemiddel.
- 4) Mellemproduktets holdbarhed og opbevaringsforhold fastlægges på grundlag af data fra stabilitetsundersøgelser.

II.2E. Kontrol af det færdige lægemiddel

- 1) I forbindelse med kontrol af det færdige lægemiddel forstås ved en batch af et færdigt lægemiddel alle enheder af en dispenseringsform, som hidrører fra samme oprindelige materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- og/eller sterilisationsprocesser. Ved kontinuerlig fremstilling kan batchstørrelsen udtrykkes i et tidsrum eller en produktmængde, og kan udtrykkes som intervaller.
- 2) De test, der udføres på det færdige lægemiddel, skal anføres. Der skal gives en begrundelse for den foreslåede specifikation. Hyppigheden af de test, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal anføres og begrundes. Acceptkriterier for frigivelse skal angives.
- 3) Dossieret skal indeholde oplysninger om kontroltest af det færdige lægemiddel ved frigivelse og validering heraf. Oplysningerne og dokumentationen gives i overensstemmelse med følgende regler.
- 4) Såfremt der anvendes andre testprocedurer og acceptkriterier end dem, der er nævnt i de relevante monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, skal disse procedurer og kriterier begrundes ved at dokumentere, at det færdige lægemiddel, såfremt det er blevet testet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for den pågældende dispenseringsform.

II.2E1. Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel

- 1) Visse test af de generelle egenskaber ved et lægemiddel skal altid indgå i testene af det færdige lægemiddel. Disse test omfatter, hvis det er muligt, kontrol af gennemsnitsmasse/-mængder og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske test, udseende, fysiske kendetegn, som f.eks. pH eller partikelstørrelse. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren angive standarder og acceptkriterier.
- 2) Testbetingelserne og i givet fald det anvendte apparatur og standarderne beskrives tilstrækkeligt detaljeret, såfremt de ikke er anført i Den Europæiske Farmakopé eller i medlemsstaternes nationale farmakopéer. Det samme gælder, når de metoder, der er fastsat i disse farmakopéer, ikke finder anvendelse.

II.2E2. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer

- 1) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomme stoffer skal enten gennemføres på en repræsentativ prøve af produktionsbatchen eller på en række doseringsenheder, der analyseres hver for sig.

▼ M1

- 2) Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i det færdige lægemiddel ikke overstige $\pm 5\%$ på fremstillingstidspunktet.
- 3) I visse tilfælde med særligt komplekse blandinger, hvor analyse af virksomme stoffer, der er til stede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan gennemføres på hver produktionsbatch, tillades det, at et eller flere virksomme stoffer i det færdige lægemiddel ikke analyseres på den udtrykkelige betingelse, at disse analyser foretages på mellemstadiene i produktionsprocessen. Denne forenkede fremgangsmåde må ikke udvides til karakteriseringen af de pågældende stoffer. Den suppleres med en metode med kvantitativ evaluering, der gør det muligt for de kompetente myndigheder at efterprøve, om det lægemiddel, der er markedsført, er i overensstemmelse med specifikationen.
- 4) En *in vivo* eller *in vitro* biologisk kvantitativ bestemmelse er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om lægemidlets kvalitet. En sådan bestemmelse skal så vidt muligt omfatte referencematerialer og statistiske analyser, der gør det muligt at beregne konfidensgrænserne. Når der ikke kan udføres sådanne test på det færdige lægemiddel, kan de gennemføres på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.
- 5) De højest tilladte niveauer for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter umiddelbart efter fremstillingen skal angives. Begrundelsen for at medtage eller udelade nedbrydningsprodukter i specifikationen skal fremlægges.

II.2E3. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

Identifikationstest og en øvre og nedre grænseværditest er obligatorisk for det enkelte antimikrobielle konserveringsmiddel og eventuelle hjælpestoffer, som kan antages at have indvirkning på et virksomt stofs biotilgængelighed, medmindre biotilgængeligheden garanteres på anden passende måde. En identifikationstest og øvre og nedre grænseværditest er obligatorisk for eventuelle antioxidant og hjælpestoffer, som kan antages at have negativ indvirkning på fysiologiske funktioner, idet der også foretages nedre grænseværditest for antioxidant på frigivelsestidspunktet.

II.2E4. Mikrobiologisk kontrol

Oplysninger om mikrobiologiske test, som f.eks. sterilitet og bakterielle endotoksiner, skal indgå i de analytiske oplysninger, når sådanne test skal foretages rutinemæssigt for at kontrollere lægemidlets kvalitet.

II.2E5. Ensartethed mellem batcher

For at sikre, at lægemidlets kvalitet er ensartet fra batch til batch, og for at påvise overensstemmelse med specifikationen, skal der fremlægges batchdata med resultaterne af alle test, der generelt er udført på [3] batcher, der er fremstillet på de(t) foreslåede fremstillingssted(er) i henhold til den beskrevne produktionsproces.

II.2E6. Anden kontrol

Enhver anden test, der anses for nødvendig for at bekræfte lægemidlets kvalitet, skal kontrolleres.

▼ M1**II.2F. Stabilitetstest****II.2F1. Virksomt stof/virksomme stoffer**

- 1) Der skal specificeres en gentestperiode og opbevaringsforhold for det virksomme stof, medmindre fremstilleren af det færdige lægemiddel gennemfører en fuldstændig gentest af det virksomme stof, umiddelbart før det anvendes ved fremstillingen af det færdige lægemiddel.
- 2) Stabilitetsdata fremlægges for at dokumentere, hvordan kvaliteten af et virksomt stof varierer med tiden under påvirkning af en række miljøfaktorer, og for at understøtte den definerede gentestperiode og opbevaringsforhold, hvis det er relevant. Ansøgeren skal forelægge oplysninger om typen af den gennemførte stabilitetsundersøgelse, de anvendte forsøgsplaner, de anvendte analyseprocedurer og valideringen heraf med nøje angivelse af resultaterne.
- 3) Hvis der foreligger et egnethedscertifikat for det virksomme stof fra den foreslåede kilde med angivelse af en gentestperiode og opbevaringsforhold, kan stabilitetsdata for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til det gyldige egnethedscertifikat.
- 4) Hvis der indsendes en masterfil for virksomme stoffer fra den foreslåede kilde med angivelse af stabilitetsdata, kan de detaljerede oplysninger om stabiliteten for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til masterfilen for virksomme stoffer.

II.2F2. Det færdige lægemiddel

- 1) Der gives en beskrivelse af de undersøgelser, hvorved den udløbsdato, de anbefalede opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som ansøgeren har foreslået, er fastsat.
- 2) Ansøgeren skal forelægge oplysninger om typen af den gennemførte stabilitetsundersøgelse, de anvendte forsøgsplaner, de anvendte analyseprocedurer og valideringen heraf med nøje angivelse af resultaterne.
- 3) For et færdigt lægemiddel, som skal opløses eller fortyndes inden indgift, gives detaljerede oplysninger om det opløste/fortyndede lægemiddels foreslåede holdbarhed og specifikation, støttet af relevante stabilitetsdata.
- 4) For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, stabilitetsdata til begrundelse af lægemidlets udløbsdato, efter det er blevet brudt eller åbnet for første gang, og der angives en specifikation for brug af beholderen.
- 5) Såfremt der er mulighed for, at der kan dannes nedbrydningsprodukter i det færdige lægemiddel, skal ansøgeren deklarerer disse produkter samt angive de anvendte identifikationsmetoder og testprocedurer.
- 6) Såfremt stabilitetsdataene viser, at den kvantitative bestemmelse af det virksomme stof mindskes ved opbevaring, skal beskrivelsen af kontroltestene for det færdige lægemiddel, hvis hensigtsmæssigt, omfatte den kemiske eller om formødent den toksikologisk-farmakologiske undersøgelse af de ændringer, der er sket med dette stof, eventuelt med en karakterisering og/eller kvantitativ bestemmelse af nedbrydningsprodukterne.

▼ M1

- 7) Det højest tilladte niveau for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter ved udløbet af holdbarheden skal angives og begrundes.
- 8) På grundlag af resultaterne af stabilitetstestene skal de prøver, der udføres på det færdige lægemiddel i løbet af holdbarhedsperioden, og deres acceptkriterier anføres og begrundes.
- 9) Konklusionerne skal indeholde analyseresultater, der begrunder den foreslåede holdbarhed og, hvis det er relevant, holdbarheden efter ibrugtagning under de anbefalede opbevaringsforhold.
- 10) For veterinærlægemidler, der er beregnet til iblanding i foder, skal der desuden gives oplysninger om stabiliteten og den foreslåede holdbarhed efter iblanding i foder. Der skal også forelægges en specifikation for det foderlægemiddel, der er fremstillet ved hjælp af dette veterinærlægemiddel efter den anbefalede brugsanvisning.

II.2G. Andre oplysninger

Oplysninger om kvaliteten af veterinærlægemidlet, som ikke er omhandlet andetsteds i denne del, kan medtages i dossieret under dette punkt.

II.3. *Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)*

- 1) Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:
 - a) et eksemplar af undersøgelsesplanen (protokol)
 - b) en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant
 - c) en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer
 - d) en beskrivelse og begrundelse af testsystemet
 - e) en beskrivelse af de opnåede resultater, der er så udførlig, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning
 - f) en statistisk analyse af resultaterne, hvis det er relevant
 - g) en diskussion af resultaterne med kommentarer til niveauer med og uden observerede virkninger og eventuelle usædvanlige resultater
 - h) laboratoriets navn
 - i) undersøgelseslederens navn
 - j) underskrift og dato
 - k) sted og tidsrum, hvor undersøgelsen blev gennemført
 - l) forklaring af forkortelser og koder, uanset om de er internationalt anerkendte eller ej
 - m) beskrivelse af matematiske og statistiske procedurer.

▼ **M1**

- 2) Offentliggjorte undersøgelser kan accepteres, hvis de indeholder en tilstrækkelig mængde data og tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en uafhængig vurdering. Forsøgsteknikkerne skal beskrives så detaljeret, at de kan reproduceres, og investigator skal bekræfte deres validitet. Resuméer af undersøgelser, for hvilke der ikke foreligger detaljerede rapporter, accepteres ikke som gyldig dokumentation. Såfremt stoffet tidligere er blevet evalueret med henblik på fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (»MRL«) for at opfylde visse sikkerhedskrav, kan der henvises til de europæiske offentlige MRL-vurderingsrapporter (»EPMAR'er«). Når der henvises til EPMAR, er det ikke nødvendigt at forelægge undersøgelser, der allerede er evalueret som led i MRL-evalueringen. Der skal kun fremlægges nye undersøgelser, som ikke foreligger med henblik på MRL-vurderingen. Hvis eksponeringsvejen (f.eks. for brugeren) ikke er identisk med den eksponeringsvej, der anvendes i overensstemmelse med Kommissionens forordning (EU) 2018/782 ⁽⁵⁾, kan der være behov for nye undersøgelser.

II.3A. Sikkerhedstest

- 1) Sikkerhedsdokumentationen skal være tilstrækkelig til at vurdere:
- a) veterinærlægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller uønskede virkninger hos målarter, som kan forekomme under de foreslåede anvendelsesbetingelser
 - b) de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret
 - c) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.
- 2) Undertiden kan der være behov for at teste moderstoffets metabolitter, hvis det er dem, der giver anledning til betænkkelighed.
- 3) Et hjælpestof, der anvendes for første gang i et veterinærlægemiddel eller ved en ny administrationsvej, skal behandles på samme måde som et virksomt stof.

II.3A1. Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer

- a) International fællesbetegnelse (INN)
- b) IUPAC-navn (International Union of Pure and Applied Chemistry Name)
- c) CAS-nummer (Chemical Abstract Service)
- d) terapeutisk, farmakologisk og kemisk klassificering
- e) synonymer og forkortelser
- f) strukturformel

⁽⁵⁾ Kommissionens forordning (EU) 2018/782 af 29. maj 2018 om metodologiske principper for risikovurdering og risikohåndteringsanbefalinger som omhandlet i forordning (EF) nr. 470/2009 (EUT L 132 af 30.5.2018, s. 5).

▼ M1

- g) molekylær formel
- h) molekylvægt
- i) renhedsgrad
- j) kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenheder
- k) beskrivelse af fysiske egenskaber:
 - i) smeltepunkt
 - ii) kogepunkt
 - iii) damptryk
 - iv) opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, udtrykt i g/l, med angivelse af temperatur
 - v) massefylde
 - vi) brydning af lys, optisk rotation osv.
- l) formulering af produktet.

II.3A2. Farmakologi

- 1) Farmakologiske undersøgelser er af grundlæggende betydning for belysning af de mekanismer, der fremkalder veterinærlægemidlets terapeutiske virkninger, og farmakologiske undersøgelser, der gennemføres i forsøgsdyr og dyrearter, som lægemidlet er bestemt for, medtages derfor. Der kan, hvis det er relevant, krydshenvises til de undersøgelser, der er fremlagt i dossierets del 4.
- 2) Såfremt et veterinærlægemiddel fremkalder farmakologiske virkninger uden toksisk reaktion, eller ved mindre doser end dem, der er nødvendige for at fremkalde toksicitet, skal disse farmakologiske virkninger inddrages i vurderingen af sikkerheden for brugeren af veterinærlægemidlet.
- 3) I sikkerhedsdokumentationen skal der altid indledningsvis gives detaljerede oplysninger om farmakologiske undersøgelser, der er gennemført på laboratoriedyr, og alle relevante oplysninger vedrørende kliniske undersøgelser af de dyrearter, som lægemidlet er bestemt for.

II.3A2.1 Farmakodynamik

Oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers virkningsmekanisme skal forelægges sammen med oplysninger om primære og sekundære farmakodynamiske virkninger for at bidrage til forståelsen af eventuelle bivirkninger ved undersøgelser med dyr. Detaljeret indberetning af farmakodynamiske egenskaber i forbindelse med den terapeutiske virkning skal angives i dossierets del 4A.

II.3A2.2 Farmakokinetik

Der skal forelægges data om det virksomme stofs og dets metaboliters skæbne i laboratoriedyr, herunder disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse. Oplysningerne skal relateres til resultaterne fra farmakologiske og toksikologiske undersøgelser om forholdet mellem dosis og virkning for at bestemme den tilstrækkelige eksponering.

▼ **M1****II.3A3. Toksikologi**

- 1) Dokumentation vedrørende toksikologi skal følge de retningslinjer, som agenturet har udgivet om den generelle testprocedure, og retningslinjerne for særlige undersøgelser. Generelt skal toksikologiske undersøgelser gennemføres med det virksomme stof/de virksomme stoffer, ikke med det formulerede lægemiddel, medmindre andet specifikt kræves.

- 2) Undersøgelser med dyr skal udføres med etablerede stammer af laboratoriedyr, for hvilke der (helst) foreligger historiske data.

- 3) Toksicitet ved enkeltindgift

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan bruges til at forudsige:

- a) de mulige virkninger af akut overdosering på den art, lægemidlet er bestemt for
- b) de mulige virkninger af utilsigtet indgift på mennesker
- c) doser, som egner sig ved undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift.

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift skal klarlægge stoffets akutte toksiske virkninger og tidsfølgen for virkningernes indtræden og aftagen.

De undersøgelser, der skal gennemføres, udvælges med henblik på at tilvejebringe oplysninger om brugerens sikkerhed — hvis det f.eks. forventes, at brugeren af veterinærlægemidlet udsættes betydeligt gennem indånding eller hudkontakt, skal disse eksponeringsveje undersøges.

- 4) Toksicitet ved gentagen indgift

Test af toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise fysiologiske og/eller patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det virksomme stof eller af en kombination af de undersøgte virksomme stoffer og at fastslå, hvordan disse forandringer hænger sammen med doseringen.

En undersøgelse af toksicitet ved gentagen indgift på én forsøgsdyreart skal normalt være tilstrækkelig. Denne undersøgelse kan erstattes af en undersøgelse af det dyr, lægemidlet er bestemt for. Ved valg af administrationshyppighed og -vej samt undersøgelsens varighed skal der tages hensyn til de anbefalede betingelser for klinisk anvendelse og/eller brugereksponeering. Ansøgeren skal begrunde valget af undersøgelsernes omfang og varighed samt af doseringer.

- 5) Tolerancen hos målarterne

Der forelægges et resumé af eventuelle tegn på intolerance, der er iagttaget under undersøgelser — almindeligvis med den færdige formulering — hos målartern i overensstemmelse med kravene i del II.4A4 (Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for). De pågældende undersøgelser, de doser, hvorved intolerance opstod, og de pågældende arter og racer skal identificeres. Der afgives endvidere oplysninger om eventuelle uventede fysiologiske forandringer. En fuldstændig rapport om disse undersøgelser skal medtages i dossierets del 4.

▼ M1

- 6) Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet

Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

For lægemidler, der er bestemt til anvendelse i avlsdyr, skal der fremlægges undersøgelser af sikkerheden for forplantningsevnen i overensstemmelse med VICH GL43. Undersøgelser af toksicitet for forplantningsevnen i laboratoriedyr forventes ikke at indgå i evalueringen af virkningerne på brugeren.

- 7) Undersøgelse af udviklingstoksicitet

Til evaluering af virkninger på den dyreart, lægemidlet er bestemt for, kræves der ikke undersøgelser af udviklingstoksicitet for lægemidler, der udelukkende er bestemt til anvendelse i ikke-avlsdyr. For andre lægemidler skal der udføres en undersøgelse af udviklingstoksicitet hos mindst én art, som kan være målartern. Hvis undersøgelsen udføres på målarterne, skal der her gives et resumé, og hele undersøgelsesrapporten skal indgå i dossierets del 4.

Til evaluering af brugersikkerhed skal der udføres standardudviklingstoksicitetstest i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL32- og OECD-test) i alle tilfælde, hvor der kan forventes betydelig brugereksposering.

- 8) Genotoksicitet

Der skal gennemføres test for potentiel genotoksicitet for at afsløre ændringer, som et stof kan forårsage i cellers genetiske materiale. Alle stoffer, som for første gang er bestemt til anvendelse i et veterinærlægemiddel, skal vurderes med henblik på at fastslå deres genotoksiske egenskaber.

Der skal udføres en standardgenotoksicitetstrække i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL23- og OECD-test) på det virksomme stof/de virksomme stoffer.

- 9) Kræftfremkaldende egenskaber

Ved afgørelse af, hvorvidt en test af kræftfremkaldende egenskaber er påkrævet, skal der tages hensyn til resultaterne af genotoksicitetstest, sammenhænge mellem struktur og aktivitet og resultaterne af toksicitetstest ved gentagen indgift, der kan påvise potentialet for ændringer i hyper-/neo-plast.

Der skal tages højde for alle toksicitetsmekanismens kendte artsspecificiteter samt eventuelle forskelle med hensyn til metabolisme mellem testarterne, de arter, lægemidlet er bestemt for, og mennesker.

Test af kræftfremkaldende egenskaber skal udføres i henhold til standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL28- og OECD-test).

▼ M1

10) Undtagelser

Hvis et veterinærlægemiddel er bestemt for lokal brug, skal der foretages undersøgelser af absorption i de dyrearter, lægemidlet er bestemt for. Hvis det påvises, at den systemiske absorption er ubetydelig, kan toksicitetstestene ved gentagen indgift, undersøgelserne af toksicitet for forplantningsevnen og udviklingstoksicitet samt testene af kræftfremkaldende egenskaber undlades, medmindre:

- a) det må påregnes, at dyret ved normal forskriftsmæssig brug indtager veterinærlægemidlet oralt, eller
- b) det må påregnes, at brugeren af veterinærlægemidlet ved normal forskriftsmæssig brug udsættes for veterinærlægemidlet oralt.

II.3A4. **Andre krav**II.3A.4.1. **Særlige undersøgelser**

For særlige grupper af stoffer eller, hvis de virkninger, der er iagttaget under undersøgelser med gentagen indgift på dyr, omfatter ændringer, som indikerer f.eks. immunotoksicitet, neurotoksicitet eller endokrin dysfunktion, påkræves yderligere test, f.eks. undersøgelser for sensibilisering eller forsinket neurotoksicitetstest. Afhængigt af lægemidlets art kan det være nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at vurdere mekanismen bag den toksiske virkning eller irritationspotentialet.

For lægemidler, for hvilke der kan være eksponering for hud og øjne, skal der fremlægges undersøgelser for irritation og sensibilisering. Sådanne undersøgelser gennemføres med det endelige præparat.

Ved tilrettelæggelse af undersøgelserne og vurdering af undersøgelsesresultaterne skal der tages hensyn til den nyeste videnskabelige viden og de gældende retningslinjer.

II.3A.4.2. **Iagttagelser hos mennesker**

Der fremlægges oplysninger om, hvorvidt de farmakologisk virksomme stoffer i veterinærlægemidlet bruges som lægemiddel i behandling af mennesker. Hvis dette er tilfældet, skal der foretages en samling af alle de iagttagede virkninger (herunder bivirkninger) hos mennesker og deres årsag, i det omfang de kan være vigtige for vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed, eventuelt inklusive resultater fra offentliggjorte undersøgelser. Hvis indholdsstoffer i veterinærlægemidlet enten ikke, eller ikke længere, anvendes som lægemiddel til behandling af mennesker, skal dette begrundes, såfremt oplysninger herom er offentligt tilgængelige.

II.3A.4.3. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker**

De datakrav, der er beskrevet i dette punkt, vedrører antibakterielle stoffer og kan muligvis ikke anvendes fuldt ud på andre typer antimikrobielle stoffer (navnlig antivirale lægemidler, antifungale midler og midler mod protozoer), selv om kravene i princippet kan overholdes, hvor det er relevant.

Data om den potentielle fremkomst af resistente bakterier eller resistente determinanter, der er relevante for menneskers sundhed, og som er forbundet med anvendelsen af veterinærlægemidler, er nødvendige for disse lægemidler. I den forbindelse er udviklings- og udvælgelsesmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Ansøgeren skal om nødvendigt foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

▼ **M1**

Data om resistens, som er relevante for lægemidlets kliniske anvendelse hos dyr, som lægemidlet er bestemt for, behandles i overensstemmelse med del II.4A2. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til de data, der er anført i del II.4A2.

- 1) For dyr bestemt til fødevareproduktion skal risikovurderingen omfatte:
 - a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker (zoonotiske og/eller kommensale bakterier), og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for (fareidentifikation)
 - b) sandsynligheden for, at den/de identificerede fare(r) fra den dyreart, lægemidlet er bestemt for, frigives som følge af anvendelsen af det pågældende veterinærlægemiddel
 - c) sandsynligheden for, at mennesker efterfølgende eksponeres for den/de identificerede fare(r) via den fødebårne vej eller gennem direkte kontakt, og de deraf følgende konsekvenser (sundhedsskadelige virkninger) for menneskers sundhed. Retningslinjer findes i VICH GL27 og EU-retningslinjer.
- 2) For selskabsdyr skal hensynet til risikoen for menneskers sundhed eller folkesundheden omfatte:
 - a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker, og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for
 - b) et skøn over eksponeringen af zoonotiske og kommensale bakterier hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, på grundlag af anvendelsesbetingelserne for det pågældende veterinærlægemiddel
 - c) hensyntagen til menneskers efterfølgende eksponering for antimikrobiel resistens (AMR) og de deraf følgende konsekvenser for menneskers sundhed.
- 3) Der skal tages hensyn til resistens i miljøet.

II.3A5. Brugersikkerhed

Dette afsnit skal omfatte en vurdering af de virkninger, der er konstateret i del II.3A-II.3A4 og relatere disse til typen og omfanget af menneskers eksponering for lægemidlet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.

Brugersikkerhed skal behandles i overensstemmelse med retningslinjerne fra Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP).

II.3A6. Miljøriskovurdering

- 1) Der skal foretages en miljøriskovurdering for at vurdere de potentielle skadelige virkninger, som anvendelsen af veterinærlægemidlet kan have for miljøet, og for at identificere risikoen ved sådanne virkninger. I vurderingen skal der også identificeres eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, som kan være nødvendige for at mindske en sådan risiko.
- 2) Denne vurdering består af to faser. Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle eksponering for lægemidlet, og det dermed forbundne risikoniveau skal angives, idet der navnlig tages højde for følgende:

▼ **M1**

- a) de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, og det foreslåede brugsmonster
 - b) indgiftsmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i økosystemer
 - c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse af lægemidlet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet; nedbrydelighed i sådanne ekskretter
 - d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.
- 3) I anden fase gennemføres der i overensstemmelse med de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, yderligere specifikke undersøgelser af lægemidlets skæbne og virkninger i bestemte økosystemer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering for lægemidlet samt tilgængelige oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i de(t) pågældende stof(fer), herunder metabolitter i tilfælde af en identificeret risiko, som er fremkommet under udførelsen af andre test og forsøg i medfør af denne forordning.
- 4) For lægemidler til arter bestemt til fødevareproduktion klassificeres persistente, bioakkumulerende og toksiske stoffer (PBT) eller meget persistente og meget bioakkumulerende (vPvB) stoffer i henhold til kriterierne i bilag XIII til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006 ⁽⁶⁾ (REACH-forordningen), og de vurderes i henhold til de retningslinjer for PBT- og vPvB-vurdering af stoffer i veterinærlægemidler, som agenturet har offentliggjort.

II.3B. Test for restkoncentrationer

- 1) Ved anvendelsen af dette punkt gælder definitionerne i forordning (EF) nr. 470/2009.
- 2) Formålet med at undersøge nedbrydning af restkoncentrationer fra spiseligt væv eller fra æg, mælk og honning (voks, hvis det er relevant) fra behandlede dyr er at fastslå, under hvilke forhold og i hvilken grad restkoncentrationer kan forblive i fødevarer hidrørende fra disse dyr. Desuden skal undersøgelserne gøre det muligt at fastsætte en tilbageholdelsestid.
- 3) For så vidt angår veterinærlægemidler bestemt for dyr bestemt til fødevareproduktion skal undersøgelserne vise:
- a) i hvilket omfang og hvor længe restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller dets metabolitter forbliver i spiseligt væv af behandlede dyr eller i mælk, æg og/eller honning (voks, hvis det er relevant) hidrørende fra sådanne dyr
 - b) at der med henblik på forebyggelse af helbredsmæssige risici for forbrugere af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget

⁽⁶⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006 af 18. december 2006 om registrering, vurdering og godkendelse af samt begrænsninger for kemikalier (REACH), om oprettelse af et europæisk kemikalieagentur og om ændring af direktiv 1999/45/EF og ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 793/93 og Kommissionens forordning (EF) nr. 1488/94 samt Rådets direktiv 76/769/EØF og Kommissionens direktiv 91/155/EØF, 93/67/EØF, 93/105/EF og 2000/21/EF (EUT L 396 af 30.12.2006, s. 1).

▼ M1

- c) at den/de analysemetode(r), der er anvendt i undersøgelsen af restkoncentrationsnedbrydningen, er tilstrækkeligt valideret til at sikre restkoncentrationsdata, som kan danne grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

II.3B1. Identifikation af lægemidlet

Der skal forelægges en identifikation af det veterinærlægemiddel/de veterinærlægemidler, som er anvendt i testningen, herunder:

- a) sammensætning
- b) resultater af de fysiske og kemiske test for potens og renhed af den/de relevante batch(er)
- c) identifikation af batchen.

II.3B2. Nedbrydning af restkoncentrationer (metabolisme og restkoncentrationskinetik)

- 1) Formålet med disse undersøgelser, som måler den hastighed, hvormed restkoncentrationer nedbrydes hos det dyr, lægemidlet er bestemt for, efter sidste indgift af veterinærlægemidlet, er at gøre det muligt at fastsætte de tilbageholdelsestider, der er nødvendige for at sikre, at der ikke forekommer restkoncentrationer, som kan udgøre en fare for forbrugerne, i fødevarer fra behandlede dyr.
- 2) Den aktuelle status for MRL'en for bestanddelene i veterinærlægemidlet hos de relevante arter, som lægemidlet er bestemt for, skal rapporteres.
- 3) Indholdet af restkoncentrationer fastsættes på et tilstrækkeligt antal tidspunkter, efter at testdyrene har fået den endelige dosis af veterinærlægemidlet. Undersøgelserne af pattedyr og fugle skal udføres i overensstemmelse med VICH GL48 og andre relevante retningslinjer. Undersøgelser af restkoncentrationer i honning skal udføres i henhold til VICH GL56 og nedbrydningsundersøgelser hos akvatiske arter i henhold til VICH GL57.
- 4) På grundlag af evalueringen skal begrundelsen for den foreslåede tilbageholdelsesperiode behandles.

II.3B3. Metode til analyse af restkoncentrationer

Undersøgelsen/undersøgelserne af restkoncentrationsnedbrydningen, analysemetoden/-metoderne og valideringen heraf skal udføres i overensstemmelse med VICH GL49.

Analysemetoden skal tage hensyn til den videnskabelige og tekniske viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

II.4. *Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)***II.4A. Prækliniske undersøgelser**

Prækliniske undersøgelser har til formål at undersøge måldyrenes sikkerhed og lægemidlets virkning og er nødvendige for at fastslå lægemidlets farmakologiske aktivitet, farmakokinetiske egenskaber, dosis og doseringsinterval, resistens (hvis relevant) og tolerance hos måldyreaten.

▼ M1**II.4A1. Farmakologi****II.4A.1.1. Farmakodynamik**

- 1) De farmakodynamiske virkninger af det virksomme stof/de virksomme stoffer i veterinærlægemidlet skal karakteriseres.
- 2) Virkningsmekanismen og de farmakologiske virkninger, som den anbefalede anvendelse er baseret på i praksis, skal beskrives fyldestgørende, herunder eventuelle sekundære virkninger. I almindelighed skal indvirkninger på de vigtigste kropsfunktioner undersøges. Resultaterne udtrykkes kvantitativt (f.eks. ved hjælp af kurver over dosis/virkning og/eller kurver over tid/virkning) og, hvor det er muligt, sammenlignet med et stof, hvis aktivitet er velkendt (hvis aktiviteten hævdes at være højere end for det stof, hvis aktivitet er velkendt, skal forskellen påvises og være statistisk signifikant).
- 3) Det skal undersøges, hvorledes andre af lægemidlets karakteristika (som f.eks. administrationsvej eller formulering) indvirker på det virksomme stofs farmakologiske aktivitet.
- 4) Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan gentages og deres validitet fastslås. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt, og resultatet af eventuelle statistiske sammenligninger skal angives.
- 5) Enhver kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen indgift af stoffet skal ligeledes undersøges. Undtagelse herfra skal behørigt begrundes.

II.4A.1.2. Farmakokinetik

- 1) Der kræves grundlæggende farmakokinetiske data om det virksomme stof i forbindelse med vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, navnlig hvis der er tale om et nyt stof eller en ny formulering.
- 2) Målsætningerne for farmakokinetiske undersøgelser af de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, kan inddeles i fire hovedgrupper:
 - a) at beskrive det virksomme stofs grundlæggende farmakokinetiske egenskaber (nemlig absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse) i formuleringen
 - b) brug af disse grundlæggende farmakokinetiske egenskaber til undersøgelse af forholdet mellem dosering, ændringer i plasma- og vævskoncentration over tid og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger
 - c) eventuelt at sammenligne farmakokinetiske parametre mellem de forskellige arter, som lægemidlet er bestemt for, og at udforske eventuelle artsforskelle, som har betydning for veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den art, lægemidlet er bestemt for.
 - d) eventuelt at sammenligne biotilgængeligheden for at støtte sammenkobling af oplysninger om sikkerhed og virkning mellem forskellige lægemidler, dispenseringsformer, styrker eller administrationsveje eller at sammenligne virkningen af ændringer i fremstillingen eller sammensætningen.

▼ M1

- 3) For de dyrearter, som lægemidlet er bestemt for, er farmakokinetiske undersøgelser generelt nødvendige som et supplement til de farmakodynamiske undersøgelser for at understøtte fastlæggelsen af sikker og virkningsfuld dosering (administrationsvej og -sted, dosis, dosisinterval, antal behandlinger osv.). Der kan være behov for yderligere farmakokinetiske undersøgelser for at fastsætte doseringer afpasset efter visse populationsvariabler.
- 4) Hvis der er forelagt farmakokinetiske undersøgelser i henhold til dossierets del 3, kan der krydshenvises til sådanne undersøgelser. For faste kombinationer henvises til afsnit IV.

II.4A2. Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr

- 1) For relevante veterinærlægemidler (f.eks. antimikrobielle stoffer, anti-parasitære stoffer) skal der gives oplysninger om den aktuelle resistens (hvis relevant) og om den potentielle udvikling af resistens af klinisk relevans for den angivne indikation hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Hvis det er muligt, skal der gives oplysninger om resistensmekanismen/-mekanismerne, det molekylære genetiske grundlag for resistens og graden af overførsel af resistente determinanter. Hvis det er relevant, skal der gives oplysninger om samtidig resistens og krydsresistens. Ansøgeren skal foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen i organismer af klinisk relevans for den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.
- 2) Resistens, der er relevant for risici for mennesker, skal håndteres i overensstemmelse med del II.3A4, punkt 3. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til de data, der er anført i del II.3A4, punkt 3.

II.4A3. Bestemmelse og bekræftelse af dosis

Der skal fremlægges passende data til at begrunde den foreslåede dosis, doseringsintervallet, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller.

For undersøgelser, der gennemføres under feltbetingelser, skal der fremlægges relevante oplysninger som anført i del II.4B, medmindre andet er behørigt begrundet.

II.4A4. Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for

Veterinærlægemidlets lokale og systemiske tolerance skal undersøges hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Formålet med undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, er at karakterisere tegn på intolerance og fastsætte en passende sikkerhedsmargin ved den/de anbefalede administrationsvej(e). Dette kan opnås ved at øge behandlingens dosis og/eller varighed. Undersøgelserapporten/-rapporterne skal indeholde detaljer vedrørende alle forventede farmakologiske virkninger og bivirkninger. Gennemførelsen af undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, skal være i overensstemmelse med de internationale retningslinjer fra det internationale samarbejde om harmonisering af tekniske krav til registrering af veterinærlægemidler («VICH») og de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Andre prækliniske undersøgelser, herunder undersøgelser fastsat i del 3, og kliniske forsøg sammen med relevante oplysninger fra den offentliggjorte litteratur kan også give oplysninger om sikkerheden hos de arter, lægemidlet er bestemt for. Undersøgelser af udviklingstoksicitet hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, skal medtages her, og der skal gives et resumé i dossierets del 3.

▼ **M1****II.4B. Klinisk(e) forsøg****II.4B1. Generelle principper**

- 1) Kliniske forsøg skal udformes, gennemføres og rapporteres under behørig hensyntagen til de internationale retningslinjer om god klinisk praksis i VICH og relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Data fra kliniske forsøg, der gennemføres uden for Unionen, kan kun tages i betragtning ved vurderingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse, hvis dataene er tilstrækkeligt repræsentative for situationen i Unionen.
- 2) Forsøgsdata som f.eks. forsøgs-/pilotforsøg eller resultater fra ikke-eksperimentelle metoder skal bekræftes ved kliniske forsøg, medmindre andet er begrundet.
- 3) Formålet med kliniske forsøg er under feltbetingelser at undersøge et veterinærlægemiddels sikkerhed og virkning hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, under normale opdrætsforhold og/eller som led i god veterinær praksis. De skal påvise virkningen af veterinærlægemidlet efter indgivelse til den påtænkte målart ved anvendelse af den foreslåede dosering og den/de foreslåede administrationsvej(e). Forsøgets udformning skal have til formål at understøtte indikationerne og at tage hensyn til eventuelle kontraindikationer efter art, alder, race og køn, brugsanvisninger for veterinærlægemidlet samt eventuelle bivirkninger, det måtte have.
- 4) Alle veterinærkliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en detaljeret forsøgsprotokol.
- 5) For formuleringer, der er bestemt til anvendelse i veterinærkliniske forsøg i Unionen, skal ordene »kun til veterinærkliniske forsøg« stå tydeligt og uudsletteligt på mærkningen.
- 6) Medmindre andet er begrundet, skal kliniske forsøg udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede kliniske forsøg). Resultaterne vedrørende den opnåede virkning med det nye lægemiddel sammenlignes med resultaterne for de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, som har fået et veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt til den eller de foreslåede indikationer til anvendelse hos den samme mål dyreart, eller et placebo eller ingen behandling. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal rapporteres.
- 7) Ved protokoldesign, analyse og evaluering i forbindelse med kliniske forsøg skal de etablerede statistiske principper i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, følges, medmindre andet er begrundet.

II.4B2. Dokumentation**II.4B2.1. Resultater af prækliniske undersøgelser**

Der fremlægges så vidt muligt oplysninger om resultater af:

- a) test til påvisning af farmakologisk aktivitet, herunder test til påvisning af de farmakodynamiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning, og test til påvisning af den vigtigste farmakokinetiske profil

▼ M1

- b) test og undersøgelser af resistens, hvis det er relevant
- c) test til påvisning af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for
- d) test til bestemmelse og bekræftelse af dosis (herunder dosisinterval, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller).

Såfremt der under gennemførelse af testene findes uventede resultater, skal der fremlægges detaljerede oplysninger herom. Udelades nogen af disse data, skal dette begrundes. I alle prækliniske undersøgelsesrapporter fremlægges følgende oplysninger:

- a) et resumé
- b) en undersøgelsesprotokol
- c) en udførlig beskrivelse af mål, udformning og gennemførelse, som omfatter anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger vedrørende dyrenes art, alder, vægt, køn, antal, race eller stamme, identifikation af dyr, dosis, administrationsvej og doseringsplan
- d) en statistisk analyse af resultaterne, hvis det er relevant
- e) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der udtrages konklusioner vedrørende veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for.

II.4B2.2. Resultater af kliniske forsøg

Alle oplysninger skal meddeles af hver forsøgsleder; i tilfælde af individuel behandling skrives der journal for observationerne på hvert enkelt individ, mens der ved flokbehandling skrives journal for flokken af dyr.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlet træffer alle nødvendige foranstaltninger til sikring af, at de originale dokumenter, der har tjent som grundlag for de givne oplysninger, opbevares i mindst fem år efter tilladelsens udløb.

De kliniske observationer, som er gjort under hvert af de kliniske forsøg, skal sammenfattes, idet der gives en oversigt over forsøgene og forsøgsresultaterne med særlig angivelse af:

- a) antallet af behandlede kontrol- og testdyr eller grupper af behandlede dyr med angivelse af art, race eller stamme, alder og køn
- b) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse

▼ **M1**

- c) hvorvidt eventuelle kontroldyr:
- i) ikke har modtaget behandling
 - ii) har fået et placebo eller
 - iii) har modtaget et andet veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt for den eller de foreslåede indikationer til anvendelse hos den samme dyreart, som lægemidlet er bestemt for, eller
 - iv) har fået det samme virksomme stof, som er genstand for undersøgelsen, i en anden formulering eller indgivet ad anden vej
- d) hyppigheden af konstaterede bivirkninger
- e) iagttagelser vedrørende eventuel indflydelse på dyrets ydelse
- f) angivelse af, hvilke testdyr der på grund af deres alder, opdræt og fodring eller deres anvendelse er særligt modtagelige, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand bør tages i betragtning
- g) en statistisk evaluering af resultaterne.

Forsogslederen uddrager generelle konklusioner om veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, ved forskriftsmæssig brug og især eventuelle oplysninger vedrørende indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt, hvis hensigtsmæssigt, eventuelle konstaterede interaktioner med andre veterinærlægemidler eller fodertilsætningsstoffer samt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved behandling og kliniske tegn på overdosering, hvis sådanne er konstateret.

AFSNIT III

**BESTEMMELSER VEDRØRENDE BIOLOGISKE
VETERINÆRLÆGEMIDLER**

Med forbehold af de specifikke krav i EU-lovgivningen for bekæmpelse og udryddelse af specifikke infektionssygdomme hos dyr finder følgende krav anvendelse for biologiske veterinærlægemidler, dog ikke, hvis disse er beregnet til visse arter eller ved specifikke indikationer, jf. definitionerne i afsnit IV og V og i de relevante retningslinjer.

AFSNIT IIIa

**KRAV VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER,
BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER**

Følgende krav gælder for biologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 4, stk. 6, med undtagelse af de lægemidler, der er defineret i artikel 4, stk. 5, eller hvis andet er fastsat i afsnit IV.

Der tillades fleksibilitet med hensyn til overholdelse af kravene i dette afsnit, men enhver afvigelse fra kravene i dette bilag skal være videnskabeligt begrundet og baseret på det biologiske lægemiddels specifikke egenskaber. For bestemte stoffer kan der kræves sikkerhedsdata ud over de krav, der er anført i dette afsnit, afhængigt af lægemidlets art.

▼ M1**IIIa.1. Del 1: Sammendrag af dossieret**

Der henvises til afsnit I.

IIIa.2. Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)**IIIa.2A. Varebeskrivelse****IIIa.2A1. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

- 1) Det biologiske veterinærlægemiddels kvalitative og kvantitative sammensætning skal angives. Dette afsnit skal indeholde oplysninger om:
 - a) det virksomme stof/de virksomme stoffer
 - b) indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder adjuvanter, konserveringsmidler, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, farvestoffer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, mærkede stoffer osv.
 - c) sammensætningen, dvs. en liste over alle bestanddele i doseringsformen og mængden heraf pr. enhed (herunder eventuelle overdoseringer), bestanddelenes funktion og en henvisning til deres kvalitetsstandarder (f.eks. monografier, der overholder vedtagne specifikationer, eller producentens specifikationer)
 - d) ledsagende opløsningsmiddel/-midler til rekonstituering
 - e) den type beholder og dertilhørende lukkemekanisme, der anvendes til doseringsformen og eventuelle ledsagende opløsningsmidler og udstyr til rekonstituering, hvis det er relevant. Hvis udstyret ikke leveres sammen med det biologiske veterinærlægemiddel, angives relevante oplysninger om udstyret.
- 2) For at give den kvantitative sammensætning af alle virksomme stoffer og hjælpestoffer i veterinærlægemidlerne er det nødvendigt, afhængigt af den pågældende dispenseringsform, at angive masse eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed, for hvert virksomt stof og hjælpestof.
- 3) Når det er muligt, skal der anføres biologisk aktivitet pr. masse- eller volumenenhed. Hvis der er fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes, medmindre andet er begrundet. Hvis der ikke er blevet fastsat nogen international enhed, skal enhederne for biologisk aktivitet udtrykkes på en sådan måde, at der gives entydige oplysninger om stoffernes virkemåde, om muligt under anvendelse af enheder i Den Europæiske Farmakopé.
- 4) Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af biologiske veterinærlægemidlers indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 8:
 - a) for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, som er obligatorisk for alle sådanne stoffer, med henvisning til den pågældende farmakopé

▼ M1

- b) for andre stoffer: det af WHO anbefalede INN samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
- c) for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt i direktiv 2009/35/EF.

IIIa.2A2. Produktudvikling

Der skal gives en forklaring, der omfatter, men ikke er begrænset til:

- a) valget af sammensætning og valget af indholdsstoffer, navnlig i forhold til deres tilsigtede funktioner og deres respektive koncentrationer
- b) medtagelse af et konserveringsmiddel i sammensætningen skal begrundes
- c) den indre emballage og egnetheden for den beholder og dennes lukkemekanisme, der anvendes til opbevaring, og anvendelse af det færdige lægemiddel. En undersøgelse af interaktionen mellem det færdige lægemiddel og primæremballagen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater
- d) de mikrobiologiske egenskaber (mikrobiologisk renhed og antimikrobiel aktivitet) og brugsvejledningen
- e) eventuel yderligere emballage, ydre emballage, hvis det er relevant
- f) de foreslåede pakningsstørrelser relateret til den foreslåede administrationsvej, dosering og måltart
- g) eventuel(le) overdosering(er) i formuleringen for at sikre en minimumspotens ved holdbarhedsperiodens udløb med begrundelse
- h) valg af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og det færdige lægemiddel
- i) forskelle mellem de(n) fremstillingsproces(ser), der anvendes til fremstilling af batcher, der anvendes i kliniske forsøg, og den proces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal drøftes
- j) når en doseringsanordning leveres sammen med det færdige lægemiddel, skal dosens/dosernes nøjagtighed påvises
- k) når det anbefales at anvende en ledsagende test sammen med det færdige lægemiddel (f.eks. en diagnostisk test), skal der gives relevante oplysninger om testen.
- l) Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om produktudvikling.

▼ M1**IIIa.2A3. Karakterisering****IIIa.2A3.1. Forklaring af strukturen og andre kendetegn**

- 1) Karakterisering af et bioteknologisk eller biologisk stof (herunder bestemmelse af fysisk-kemiske egenskaber, biologisk aktivitet, immunokemiske egenskaber, renhed og urenheder) ved anvendelse af passende teknikker er nødvendig for at kunne fastlægge en passende specifikation. Det er ikke acceptabelt kun at henvise til litteraturdata, medmindre andet er begrundet med forudgående viden fra lignende molekyler til ændringer, hvor der ikke er sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Der skal foretages en passende karakterisering i udviklingsfasen og om nødvendigt efter væsentlige procesændringer.
- 2) Alle tilgængelige relevante oplysninger om den primære, sekundære og højere ordens struktur, herunder posttranslationelle (f.eks. glycoformer) og andre ændringer af det virksomme stof, skal fremlægges.
- 3) Der skal gives nærmere oplysninger om den biologiske aktivitet (dvs. et lægemiddels specifikke evne eller kapacitet til at opnå en defineret biologisk virkning). Normalt skal den biologiske aktivitet bestemmes eller evalueres ved hjælp af en passende, pålidelig og kvalificeret metode. Mangel på en sådan bestemmelse skal begrundes. Det erkendes, at omfanget af karakteriseringsdata vil stige under udviklingen.
- 4) Der skal fremlægges en begrundelse for valget af de metoder, der anvendes til karakterisering, og deres egnethed skal begrundes.

IIIa.2A3.2. Urenheder

- 1) Procesrelaterede urenheder (f.eks. værtscelleproteiner, værtscelle-DNA, medierester, stoffer, der kan udvaskes) og produktrelaterede urenheder (f.eks. prækursorer, spaltede former, nedbrydningsprodukter, aggregater) skal behandles. Der skal gives kvantitative oplysninger om urenheder, herunder maksimumsmængde for den højeste dosis. For visse procesrelaterede urenheder (f.eks. skumdæmpningsmidler) kan det være berettiget at anslå clearance.
- 2) Hvis der kun fremlægges kvalitative data for visse urenheder, skal dette begrundes.

IIIa.2B. Beskrivelse af fremstillingsmåden

- 1) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8 skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende beskrivelse af arten af de anvendte processer.
- 2) Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller -anlæg, som er involveret i fremstilling, testning og batchfrigivelse.
- 3) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen skal mindst omfatte:
 - a) de forskellige fremstillingsfaser, herunder fremstilling af det virksomme stof og beskrivelse af oprensningsprocesserne

▼ **M1**

- b) der udarbejdes et procesflowdiagram over alle på hinanden følgende trin, således at der kan foretages en vurdering af, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling kan gentages, og af risikoen for bivirkninger på det færdige lægemiddel, som f.eks. mikrobiologisk kontaminering
 - c) ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre ensartetheden af hver batch af det færdige lægemiddel. Der skal gives oplysninger om, hvordan en batch er defineret, og om de(n) foreslåede varepartistørrelse(r)
 - d) en fortegnelse over alle stofferne på de respektive anvendelsestrin, herunder dem, som ikke kan genvindes under fremstillingen
 - e) nærmere oplysninger om opblanding med kvantitative angivelser af alle anvendte stoffer, herunder et eksempel på en repræsentativ produktionsbatch
 - f) en liste over proceskontroller, herunder det fremstillingsled, hvor de udføres, og acceptkriterier
 - g) for sterile lægemidler, til hvilke der benyttes sterilisering, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.
- 4) Beskrivelse, dokumentation og resultater af validerings- og/eller evalueringsundersøgelserne skal fremlægges for kritiske trin eller kritiske assay, der anvendes i fremstillingsprocessen (f.eks. validering af steriliseringsprocessen eller den aseptiske behandling eller påfyldning), og valideringen af produktionsprocessen som helhed skal påvises ved fremlæggelse af resultater fra tre på hinanden følgende batcher, der er fremstillet ved hjælp af den beskrevne metode.

IIIa.2C. Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer

- 1) I dette punkt forstås ved »udgangsmaterialer« alle bestanddele, herunder de virksomme stoffer, som indgår i fremstillingen af det biologiske veterinærlægemiddel. Kulturmedier anvendt til fremstilling af de virksomme stoffer betragtes som ét udgangsmateriale.
- 2) Den kvalitative og kvantitative sammensætning angives, såfremt myndighederne anser disse oplysninger for at være relevante for det færdige lægemiddels kvalitet og eventuelle dermed forbundne risici.
- 3) Hvis der anvendes materialer af animalsk oprindelse til fremstilling af disse kulturmedier, skal de anvendte dyrearter og væv medtages, og overensstemmelse med de relevante monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, skal påvises.
- 4) Ansøgeren skal fremlægge dokumentation, som godtgør, at udgangsmaterialerne, herunder seedmaterialer, celleseeds, serumbatcher og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som er relevante i forbindelse med overførsel af TSE og fremstilling af veterinærlægemidlet, er i overensstemmelse med kravene i Vejledning om minimering af

▼ M1

risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med kravene i den tilsvarende monografi i Den Europæiske Farmakopé.

- 5) For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes egnetheds-certifikater, som er udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.
- 6) Dossieret skal omfatte specifikationer og oplysninger om de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer og resultaterne fra en batch af alle anvendte bestanddele, og forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser.
- 7) Der skal fremlægges analysecertifikater for udgangsmaterialerne for at godtgøre overholdelse af den definerede specifikation.
- 8) Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 2009/35/EF.
- 9) Anvendelsen af antibiotika under fremstilling og konserveringsmidler skal være i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.
- 10) For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i Unionen i et veterinærlægemiddel for første gang, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til støtte for både kliniske og ikkekliniske sikkerhedsdata. For farvestoffer anses erklæringerne om overensstemmelse som nævnt i del II.2C2, punkt 3 og 4, for tilstrækkelige.

IIIa.2C1. Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer

- 1) Monografierne i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle udgangsmaterialer, der er opført deri, medmindre andet er fyldestgørende begrundet.
- 2) For øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages for de lægemidler, der fremstilles på dens område.
- 3) Beskrivelsen af analysemetoderne kan erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.
- 4) De rutinemæssige test, der foretages på hver batch af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre test end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.
- 5) Dersom en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé ikke er tilstrækkelig til at garantere stoffets kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige specifikationer fra den, der ansøger om markedsføringstilladelsen. De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom.

▼ M1**IIIa.2C2. Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé****IIIa.2C2.1. Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse**

- 1) Hvor udgangsmaterialer som mikroorganismer, væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod) fra mennesker eller dyr eller bioteknologiske cellekonstruktioner anvendes ved fremstilling af veterinærlægemidler, skal udgangsmaterialets oprindelse, herunder geografisk område, og historie beskrives og dokumenteres. Oprindelse, generel sundhedsstatus og immunologisk status for dyr, der anvendes til produktion, skal angives, og udgangsmaterialet skal komme fra definerede pools.
- 2) Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og virus) skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé for så vidt angår frømateriale, herunder cellefrø og serumpuljer og, hvor det er muligt, de udgangsmaterialer, som de er afledt af.
- 3) Der fremlægges oplysninger om alle stoffer af biologisk oprindelse, som anvendes under hvert trin af fremstillingen. Oplysningerne skal omfatte fremstillingsstrategien, rensnings- og inaktiveringsprocedurerne med deres validering og alle de procedurer for kontrol under processen, der er udformet med henblik på at sikre det færdige lægemiddels kvalitet, sikkerhed og ensartethed mellem batcher, samt nærmere oplysninger om eventuelle test for kontaminering, der er udført for hver batch af stoffet. Eventuelle særlige forholdsregler, som kan være nødvendige under opbevaring af udgangsmaterialet, og om formødent udgangsmaterialets lagerholdbarhed angives.
- 4) Når der anvendes udgangsmaterialer fra dyr eller mennesker, skal det beskrives, hvilke foranstaltninger der træffes for at forhindre tilstedeværelse af fremmede agenser. Hvis der påvises eller er mistanke om forekomst af fremmede agenser, skal det tilsvarende materiale kasseres eller forarbejdes for at mindske risikoen for forekomst med en valideret behandling. Hvis der konstateres eller er mistanke om tilstedeværelse efter behandlingen, må det tilsvarende materiale kun anvendes, såfremt den videre forarbejdning af lægemidlet sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres. Fjernelse og/eller inaktivering af sådanne fremmede agenser skal påvises.
- 5) Når der anvendes celleseeds, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede op til det højeste antal passager, der er anvendt ved fremstillingen.
- 6) For gensplejsede udgangsmaterialer skal oplysningerne omfatte en beskrivelse af oprindelsesceller eller -stammer, konstruktion af vektor (navn, oprindelse, funktion af replikon, promoter-forstærker og andre regulerende elementer), kontrol af den indførte DNA- eller RNA-sekvens, oligonukleotid-sekvenser af plasmidvektor i cellerne, plasmid brugt til cotransfektion, tilføjede eller fjernede gener, biologiske egenskaber af den endelige konstruktion og udtrykte gener, kopiantal og genetisk stabilitet.
- 7) For veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer (GMO'er), skal ansøgningens kvalitetsoplysninger også ledsages af de dokumenter, der kræves i henhold til direktiv 2001/18/EF.

▼ M1

- 8) Der skal om fornødent fremlægges prøver af det biologiske råmateriale eller reagenser, der anvendes i testningen, således at der på de ansvarlige myndigheders foranledning kan gennemføres kontroltest.

IIIa.2C2.2. Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse

- 1) Beskrivelsen fremlægges som en monografi under følgende rubriker:
- a) udgangsmaterialets betegnelse, svarende til kravene under del IIIa.2A1, punkt 4, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
 - b) beskrivelsen af udgangsmaterialet i en form, der svarer til beskrivelsen i Den Europæiske Farmakopé
 - c) udgangsmaterialets funktion
 - d) identifikationsmetoder
 - e) eventuelle særlige forholdsregler, som kan være nødvendige under opbevaring af udgangsmaterialet, og om fornødent udgangsmaterialets lagerholdbarhed angives.

IIIa.2D. Kontroltest under fremstillingsprocessen

- 1) Dossieret skal indeholde nærmere oplysninger om de kontroltest under processen, der gennemføres på mellemstadiene i fremstillingen med henblik på at efterprøve fremstillingsprocessens og det færdige lægemiddels ensartethed. Der fastsættes specifikationer for hver kontroltest, og analysemetoderne beskrives. Der skal foreligge en validering af kontroltestene, medmindre andet er begrundet.
- 2) Specifikationerne for batchen/batcherne af det virksomme stof skal definere acceptkriterier sammen med de test, der anvendes til at udøve tilstrækkelig kontrol af det virksomme stofs kvalitet. En test for biologisk aktivitet skal medtages, medmindre andet er begrundet. Der fastsættes øvre grænser for urenhederne, idet der tages sikkerhedsmæssige hensyn. Den mikrobiologiske kvalitet af det virksomme stof skal angives. Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og virus) skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.
- 3) I overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

IIIa.2E. Kontrol af det færdige lægemiddel**IIIa.2E1. Specifikationer for det færdige lægemiddel**

For alle test skal beskrivelsen af fremgangsmåden ved analyse af det færdige lægemiddel være tilstrækkelig udførlig til, at der kan foretages en kvalitetsvurdering.

▼ **M1**

Såfremt der anvendes andre testprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at det færdige lægemiddel, såfremt det er blevet testet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende dispenseringsform. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal opregne, hvilke test der er gennemført på et repræsentativt udsnit af prøver af hver batch af det færdige lægemiddel. Hvis det er relevant, angives hyppigheden af de test, der er udført på den endelige bulklast i stedet for på de(n) batch(er), der er fremstillet heraf. Hyppigheden af de test, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal begrundes. Acceptkriterier for frigivelse skal angives og begrundes. Valideringen af de kontroltest, der udføres på det færdige lægemiddel, skal anføres.

Der fastsættes øvre grænser for urenhederne, idet der tages sikkerhedsmæssige hensyn.

IIIa.2E2. **Metodebeskrivelser og validering af frigivelsestest**1) **Generelle egenskaber**

Test af generelle egenskaber skal, hvor det er relevant, vedrøre det færdige lægemiddels udseende og fysiske eller kemiske afprøvninger, som f.eks pH, osmolalitet osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde fastsætte specifikationer med passende konfidensgrænser.

2) **Identifikations- og potenstest**

Om nødvendigt gennemføres en særlig test til identifikation af det virksomme stof. Hvis det er relevant, kan identifikationstesten kombineres med potenstesten.

Der gennemføres en aktivitetstest eller en test til kvantitativ bestemmelse af det virksomme stof eller en test til kvantitativ måling af funktionaliteten (biologisk aktivitet/funktionel virkning), som er knyttet til relevante biologiske egenskaber, for at vise, at hver batch har en passende potens til at sikre dens sikkerhed og virkning.

En biologisk kvantitativ bestemmelse er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om lægemidlets kvalitet. En sådan bestemmelse skal så vidt muligt omfatte referencematerialer og statistiske analyser, der gør det muligt at beregne konfidensgrænserne. Når der ikke kan udføres sådanne test på det færdige lægemiddel, kan de gennemføres på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

Hvis der forekommer nedbrydning under fremstillingen af det færdige lægemiddel, skal de højest tilladte niveauer for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter umiddelbart efter fremstillingen angives.

3) **Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer**

For så vidt det er nødvendigt, skal hjælpestofferne i det mindste underkastes identifikationstest. En øvre og nedre grænseværditest skal være obligatorisk for konserveringsmidler. En øvre grænseværditest for alle andre hjælpestoffer, der kan give anledning til bivirkninger, skal være obligatorisk. Hvis det er relevant, skal mængden og arten af adjuvanten og dens bestanddele efterprøves på det færdige lægemiddel, medmindre andet er begrundet.

▼ M1

4) Sterilitets- og renhedstest

Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og bakteriel endotoksin, hvor det er relevant) skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé. Der gennemføres passende test til påvisning af, at der ikke forefindes forurening fra andre stoffer i lægemidlet i overensstemmelse med arten af det biologiske veterinærlægemiddel og fremstillingsforholdene. Hvis der rutinemæssigt gennemføres færre test for hver batch end påkrævet i Den Europæiske Farmakopé, skal de gennemførte test være afgørende for overholdelsen af monografien. Det skal godtgøres, at det biologiske veterinærlægemiddel ville overholde kravene, hvis det blev testet i fuld overensstemmelse med monografien.

5) Restfugtighed

Hver batch af frysetørrede produkter eller tabletter skal testes for restfugtighed.

6) Fyldningsvolumen

Der skal udføres passende test til påvisning af korrekt fyldningsvolumen.

IIIa.2E3. Referencestandarder eller -materialer

Der skal gives oplysninger om den fremstillingsproces, der er anvendt til at fastlægge referencematerialet. Hvis der er blevet anvendt mere end én referencestandard til en bestemt test under produktudviklingen, skal der fremlægges en kvalifikationshistorik med en beskrivelse af, hvordan forholdet mellem de forskellige standarder blev opretholdt.

Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder end dem i Den Europæiske Farmakopé, skal disse angives og beskrives detaljeret.

IIIa.2F. Ensartethed mellem batcher**IIIa.2F1. Virksomt stof**

For at sikre, at kvaliteten af det virksomme stof er ensartet fra batch til batch, og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne skal der fremlægges data fra repræsentative batcher.

IIIa.2F2. Det færdige lægemiddel

For at sikre, at produktkvaliteten er ensartet fra batch til batch og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne forelægges en fuldstændig rapport over tre på hinanden følgende batcher, der er repræsentative for den rutinemæssige produktion.

IIIa.2G. Stabilitetstest

- 1) Stabilitetstest omfatter stabilitet hos det virksomme stof og det færdige lægemiddel, herunder opløsningsmiddel/-midler, hvis det er relevant. Hvis der opbevares et eller flere virksomme stoffer, skal de påtænkte opbevaringsbetingelser og den påtænkte opbevaringsvarighed fastlægges på grundlag af stabilitetsdata. De kan opnås enten ved testning af selve de virksomme stoffer eller ved passende testning af det færdige lægemiddel.

▼ M1

- 2) Der gives en beskrivelse af de test, som understøtter den udløbsdato, de anbefalede opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som ansøgeren har foreslået. Disse test skal altid være realtidsundersøgelser. De skal foretages på mindst tre repræsentative batcher, der er produceret i overensstemmelse med den beskrevne produktionsproces, og på lægemidler, der er oplagret i den eller de endelige beholdere. Disse test omfatter biologiske og fysisk-kemiske stabilitetstest, der foretages med regelmæssige mellemrum for det færdige lægemiddel indtil udløbet af den angivne udløbsdato.
- 3) Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundes den foreslåede opbevaringstid under de foreslåede opbevaringsforhold. Der skal tages hensyn til de resultater, der er opnået under stabilitetsundersøgelsen, når der fastlægges passende formulerings- og udgivelsespecifikationer, for at sikre, at lægemidlet er i overensstemmelse med den angivne udløbsdato.
- 4) For lægemidler, som indgives sammen med foder, oplyses der om fornødent også om lægemidlets udløbsdato på de forskellige opblandingsstadier under forskriftsmæssig opblanding.
- 5) For et færdigt lægemiddel, der skal opløses inden indgift eller indgives med drikkevand, fremlægges oplysninger om den foreslåede udløbsdato for det forskriftsmæssigt opløste lægemiddel. Der fremlægges data, som danner grundlag for den foreslåede udløbsdato for det opløste lægemiddel.
- 6) For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, stabilitetsdata til begrundelse af lægemidlets udløbsdato, efter det er blevet brudt eller åbnet for første gang, og der angives en specifikation for brug af beholderen.
- 7) Såfremt der er mulighed for, at der kan dannes nedbrydningsprodukter i det færdige lægemiddel, skal ansøgeren deklare disse produkter samt angive de anvendte identifikationsmetoder og testprocedurer.
- 8) Stabilitetsdata fra kombinerede lægemidler kan, hvor det er behørigt begrundet, anvendes for afledte lægemidler, der indeholder én eller flere af de samme bestanddele.
- 9) Virkningen af konserveringssystemer skal påvises. Det kan være tilstrækkeligt at afgive oplysninger om konserveringsmidlers virkning i andre lignende biologiske veterinærlægemidler fra samme fremstiller.

IIIa.2H. Andre oplysninger

Oplysninger om kvaliteten af det biologiske veterinærlægemiddel, som ikke er omfattet af del IIIa.2-IIIa.2G, kan medtages i dossieret.

IIIa.3. Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)

- 1) Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:
 - a) et eksemplar af undersøgelsesplanen (protokol)
 - b) en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant

▼ M1

- c) en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer
 - d) en beskrivelse og begrundelse af testsystemet
 - e) en beskrivelse af de opnåede resultater, der er så udførlig, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af ophavsmandens fortolkning
 - f) en statistisk analyse af resultaterne, hvis det er relevant
 - g) en diskussion af resultaterne med kommentarer til niveauer med og uden observerede virkninger og eventuelle usædvanlige resultater
 - h) laboratoriets navn
 - i) undersøgelseslederens navn
 - j) underskrift og dato
 - k) sted og tidsrum, hvor undersøgelsen blev gennemført
 - l) forklaring af forkortelser og koder, uanset om de er internationalt anerkendte eller ej
 - m) beskrivelse af matematiske og statistiske procedurer.
- 2) Offentliggjorte undersøgelser kan accepteres, hvis de indeholder en tilstrækkelig mængde data og tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en uafhængig vurdering. Forsøgsteknikkerne skal beskrives så detaljeret, at de kan reproducere, og investigator skal bekræfte deres validitet. Resuméer af undersøgelser, for hvilke der ikke foreligger detaljerede rapporter, accepteres ikke som gyldig dokumentation. For at opfylde visse sikkerhedskrav kan der henvises til EPMAR, når stoffet tidligere er blevet evalueret med henblik på fastsættelse af MRL'er. Når der henvises til EPMAR'er, er det ikke nødvendigt at forelægge undersøgelser, der allerede er evalueret som led i MRL-evalueringen. Der skal kun fremlægges nye undersøgelser, som ikke foreligger med henblik på MRL-vurderingen. Hvis eksponeringsvejen (f.eks. for brugeren) ikke er identisk med den eksponeringsvej, der anvendes i overensstemmelse med forordning (EU) 2018/78, kan der være behov for nye undersøgelser.

IIIa.3A. Sikkerhedstest

- 1) Sikkerhedsdokumentationen skal være tilstrækkelig til at vurdere:
- a) veterinærlægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller uønskede virkninger hos målarter, som kan forekomme under de foreslåede anvendelsesbetingelser
 - b) de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret
 - c) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.

▼ M1

- 2) Undertiden kan der være behov for at teste moderstoffets metabolitter, hvis det er dem, der giver anledning til betænkelighed.
- 3) Et hjælpestof, der anvendes for første gang i et veterinærlægemiddel eller ved en ny indgivelsesmåde, skal behandles som et virksomt stof.
- 4) Alle afsnit i del IIIa.3A skal behandles. Afhængigt af lægemidlets art er visse afsnit måske ikke relevante, og undersøgelser kan udelades, hvis det er begrundet.

IIIa.3A1. Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer:

- a) internationale fællesbetegnelser (INN)
- b) IUPAC-navn (International Union of Pure and Applied Chemistry Name)
- c) CAS-nummer (Chemical Abstract Service)
- d) terapeutisk, farmakologisk og kemisk klassificering
- e) synonymer og forkortelser
- f) strukturformel
- g) molekylær formel
- h) molekylvægt
- i) renhedsgrad
- j) kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenheder
- k) beskrivelse af fysiske egenskaber
- l) opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, udtrykt i g/l, med angivelse af temperatur
- m) brydning af lys, optisk rotation osv.
- n) formulering af produktet.

IIIa.3A2. Farmakologi

- 1) Farmakologiske undersøgelser er af grundlæggende betydning for belysning af mekanismer, der fremkalder veterinærlægemidlets terapeutiske virkninger, og farmakologiske undersøgelser, der gennemføres i målarter og, hvor det er relevant, ikkemålarter, medtages derfor. Der kan, hvis det er relevant, krydshenvises til de undersøgelser, der er fremlagt i dossierets del 4.
- 2) Farmakologiske undersøgelser kan også bidrage til forståelse af toksikologiske fænomener. Hvor et veterinærlægemiddel fremkalder farmakologiske virkninger uden toksisk reaktion, eller ved mindre doser end dem, der er nødvendige for at fremkalde toksicitet, skal de farmakologiske virkninger inddrages i vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed.

▼ M1

- 3) I sikkerhedsdokumentationen skal der altid indledningsvis gives detaljerede oplysninger om farmakologiske undersøgelser, der er gennemført på laboratoriedyr, og alle relevante oplysninger vedrørende kliniske undersøgelser af de dyrearter, som lægemidlet er bestemt for.

IIIa.3A2.1. Farmakodynamik

Oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers virkningsmekanisme skal forelægges sammen med oplysninger om primære og sekundære farmakodynamiske virkninger for at bidrage til forståelsen af eventuelle bivirkninger ved undersøgelser med dyr. Detaljeret indberetning af farmakodynamiske egenskaber i forbindelse med den terapeutiske virkning skal angives i dossierets del 4A.

IIIa.3A2.2. Farmakokinetik

Der skal forelægges data om det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i laboratoriedyr, herunder disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse. Oplysningerne skal relateres til resultaterne fra farmakologiske og toksikologiske undersøgelser om forholdet mellem dosis og virkning for at bestemme den tilstrækkelige eksponering.

IIIa.3A3. Toksikologi

- 1) Dokumentation vedrørende toksikologi skal følge de retningslinjer, som agenturet har udgivet om den generelle testprocedure, og retningslinjerne for særlige undersøgelser. Disse retningslinjer omfatter de toksikologiske data, der er nødvendige for at fastslå brugernes sikkerhed, og vurderingen af bivirkninger hos måldyr og miljøet.
- 2) Toksikologiske undersøgelser gennemføres med det virksomme stof/de virksomme stoffer, ikke med det formulerede lægemiddel, medmindre andet specifikt kræves.
- 3) Undersøgelser med dyr skal udføres med etablerede stammer af laboratoriedyr, for hvilke der (helst) foreligger historiske data.

IIIa.3A3.1. Toksicitet ved enkeltindgift

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan bruges til at forudsige:

- a) de mulige virkninger af akut overdosering på den art, lægemidlet er bestemt for
- b) de mulige virkninger af utilsigtet indgift på mennesker
- c) doser, som egner sig ved undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift.

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift skal klarlægge stoffets akutte toksiske virkninger og tidsfølgen for virkningernes indtræden og aftagen.

De undersøgelser, der skal gennemføres, udvælges med henblik på at tilvejebringe oplysninger om brugerens sikkerhed — hvis det f.eks. forventes, at brugeren af veterinærlægemidlet udsættes betydeligt gennem indånding eller hudkontakt, skal disse eksponeringsveje undersøges.

▼ **M1****IIIa.3A3.2. Toksicitet ved gentagen indgift**

Test af toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise fysiologiske og/eller patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det virksomme stof eller af en kombination af de undersøgte virksomme stoffer og at fastslå, hvordan disse forandringer hænger sammen med doseringen.

En undersøgelse af toksicitet ved gentagen indgift på én forsøgsdyreart skal normalt være tilstrækkelig. Denne undersøgelse kan erstattes af en undersøgelse af det dyr, lægemidlet er bestemt for. Ved valg af administrationshyppighed og -vej samt undersøgelsens varighed skal der tages hensyn til de anbefalede betingelser for klinisk anvendelse og/eller brugereksponeering. Ansøgeren skal begrunde valget af undersøgelsesernes omfang og varighed samt af doseringer.

IIIa.3A3.3. Tolerancen hos målarterne

Der forelægges et resumé af eventuelle tegn på intolerance, der er iagttaget under undersøgelser — almindeligvis med den færdige formulering — hos målartern i overensstemmelse med kravene i del IIIa.4A4 (sikkerhed hos måldyr). De pågældende undersøgelser, de doser, hvorved intolerance opstod, og de pågældende arter og racer skal identificeres. Der afgives endvidere oplysninger om eventuelle uventede fysiologiske forandringer. En fuldstændig rapport om disse undersøgelser skal medtages i dossierets del 4.

IIIa.3A3.4. Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet

- 1) Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

For lægemidler, der er bestemt til anvendelse i avlsdyr, skal der fremlægges undersøgelser af sikkerheden for forplantningsevnen i overensstemmelse med VICH GL43. Undersøgelser af toksicitet for forplantningsevnen i laboratoriedyr forventes ikke at indgå i evalueringen af virkningerne på brugeren.

- 2) Undersøgelse af udviklingstoksicitet

Til evaluering af virkninger på den dyreart, lægemidlet er bestemt for, kræves der ikke undersøgelser af udviklingstoksicitet for lægemidler, der udelukkende er bestemt til anvendelse i ikke-avlsdyr. For andre lægemidler skal der udføres en undersøgelse af udviklingstoksicitet hos mindst én art, som kan være målartern.

Til evaluering af brugersikkerhed skal der udføres standardudviklingstoksicitetstest i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL32- og OECD-test) i alle tilfælde, hvor der kan forventes betydelig brugereksponeering.

IIIa.3A3.5. Genotoksicitet

Medmindre andet er begrundet, skal der gennemføres test for potentiel genotoksicitet for at afsløre ændringer, som et stof kan forårsage i cellers genetiske materiale. Alle stoffer, som for første gang er bestemt til anvendelse i et veterinærlægemiddel, skal vurderes med henblik på at fastslå deres genotoksiske egenskaber.

▼ M1

Der skal almindeligvis udføres en standardgenotoksicitetstestrække i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL23- og OECD-test) på det virksomme stof/de virksomme stoffer.

IIIa.3A3.6. Kræftfremkaldende egenskaber

Ved afgørelse af, hvorvidt en test af kræftfremkaldende egenskaber er påkrævet, skal der tages hensyn til resultaterne af genotoksicitetstest, sammenhænge mellem struktur og aktivitet og resultaterne af toksicitetstest ved gentagen indgift, der kan påvise potentialet for ændringer i hyper-/neo-plast.

Der skal tages højde for alle toksicitetsmekanismens kendte artsspecificiteter samt eventuelle forskelle med hensyn til metabolisme mellem testarterne, de arter, lægemidlet er bestemt for, og mennesker.

Test af kræftfremkaldende egenskaber skal udføres i henhold til standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL28- og OECD-test).

IIIa.3A3.7. Undtagelser

Hvis et veterinærlægemiddel er bestemt for lokal brug, skal der foretages undersøgelser af absorption i de dyrearter, lægemidlet er bestemt for. Hvis det påvises, at den systemiske absorption er ubetydelig, kan toksicitetstest ved gentagen indgift, testene af udviklings toksicitet og af kræftfremkaldende egenskaber undlades, medmindre:

- a) det må påregnes, at dyret ved normal forskriftsmæssig brug indtager veterinærlægemidlet oralt, eller
- b) det må påregnes, at brugeren af veterinærlægemidlet ved normal forskriftsmæssig brug udsættes for veterinærlægemidlet oralt.

IIIa.3A4. Andre krav**IIIa.3A4.1. Særlige undersøgelser**

For særlige grupper af stoffer eller, hvis de virkninger, der er iagttaget under undersøgelser med gentagen indgift på dyr, omfatter ændringer, som indikerer f.eks. immunogenicitet, immunotoksicitet, neurotoksicitet eller endokrin dysfunktion, påkræves yderligere test, f.eks. undersøgelser for sensibilisering eller forsinket neurotoksicitetstest. Afhængigt af lægemidlets art kan det være nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at vurdere mekanismen bag den toksiske virkning eller irritationspotentialet.

For lægemidler, for hvilke der kan være eksponering for hud og øjne, skal der fremlægges undersøgelser for irritation og sensibilisering. Disse undersøgelser gennemføres almindeligvis med det endelige præparat.

Ved tilrettelæggelse af undersøgelserne og vurdering af undersøgelsesresultaterne skal der tages hensyn til den videnskabelige erkendelses stadi og de gældende retningslinjer.

▼ **M1****IIIa.3A4.2. Iagttagelser hos mennesker**

Der fremlægges oplysninger om, hvorvidt de farmakologisk virksomme stoffer i veterinærlægemidlet bruges som lægemiddel i behandling af mennesker. Hvis dette er tilfældet, skal der foretages en samling af offentliggjorte undersøgelser af alle de observerede virkninger (herunder bivirkninger) hos mennesker og af årsagen hertil, i det omfang de kan være vigtige for vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed, og hvis indholdsstofferne i veterinærlægemidlerne af sikkerhedsmæssige årsager ikke selv anvendes eller ikke længere anvendes som lægemidler til behandling af mennesker skal de anføres, hvis de er offentligt tilgængelige.

IIIa.3A4.3. Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker

De datakrav, der er nævnt i dette punkt, vedrører antibakterielle stoffer og kan muligvis ikke anvendes på andre typer antimikrobielle stoffer (navnlig antivirale lægemidler, antifungale midler og midler mod protozoer); for andre stoffer end antibakterielle stoffer, for hvilke forekomsten af antimikrobiel resistens er veletableret, kan de samme krav følges, hvor det er relevant.

Data om den potentielle fremkomst af resistente bakterier eller resistente determinanter, der er relevante for menneskers sundhed, og som er forbundet med anvendelsen af veterinærlægemidler, er nødvendige. I den forbindelse er udviklings- og udvælgelsesmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Hvis det er nødvendigt, skal der foreslås foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsluttede anvendelse af veterinærlægemidlet.

Data om resistens, som er relevante for lægemidlets kliniske anvendelse hos dyr, som lægemidlet er bestemt for, behandles i overensstemmelse med del IIIa.4A2. Hvis det er relevant, skal der kryds-henvises til de data, der er anført i del IIIa.4A2.

- 1) For dyr bestemt til fødevareproduktion skal risikovurderingen omfatte:
 - a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker (zoonotiske og/eller kommensale bakterier), og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for (fareidentifikation)
 - b) sandsynligheden for, at den/de identificerede fare(r) fra den dyreart, lægemidlet er bestemt for, frigives som følge af anvendelsen af det pågældende veterinærlægemiddel
 - c) sandsynligheden for, at mennesker efterfølgende eksponeres for den/de identificerede fare(r) via den fødebårne vej eller gennem direkte kontakt, og de deraf følgende konsekvenser (sundhedsskadelige virkninger) for menneskers sundhed. Retningslinjer findes i VICH GL27 og EU-retningslinjer.
- 2) For selskabsdyr skal hensynet til risikoen for menneskers sundhed eller folkesundheden omfatte:
 - a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker, og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for

▼ **M1**

- b) et skøn over eksponeringen af zoonotiske og kommensale bakterier hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, på grundlag af anvendelsesbetingelserne for det pågældende veterinærlægemiddel
- c) hensyntagen til menneskers efterfølgende eksponering for AMR og de deraf følgende konsekvenser for menneskers sundhed.

3) Der skal tages hensyn til resistens i miljøet.

IIIa.3A5. **Brugersikkerhed**

Afsnittet om brugersikkerhed skal omfatte en vurdering af de virkninger, der er konstateret i del IIIa.3A-IIIa.3A4 og relatere disse til typen og omfanget af menneskers eksponering for lægemidlet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.

Brugersikkerhed skal behandles i overensstemmelse med CVMP's retningslinjer.

IIIa.3A6. **Miljøriskovurdering**

IIIa.3A6.1. **Miljøriskovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer**

- 1) Der skal foretages en miljøriskovurdering for at vurdere de potentielle skadelige virkninger, som anvendelsen af veterinærlægemidlet kan have for miljøet, og for at identificere risikoen ved sådanne virkninger. I vurderingen skal der også identificeres eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, som kan være nødvendige for at mindske en sådan risiko.
- 2) Denne vurdering består af to faser. Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for lægemidlet og det dermed forbundne risikoniveau skal angives, idet der navnlig tages højde for følgende:
 - a) de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, og det foreslåede brugsmønster
 - b) indgiftsmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i økosystemer
 - c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse af lægemidlet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet; nedbrydelighed i sådanne ekskretorer
 - d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.
- 3) I anden fase gennemføres der i overensstemmelse med de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, yderligere specifikke undersøgelser af lægemidlets skæbne og virkninger i bestemte økosystemer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering for lægemidlet samt tilgængelige oplysninger om de fysiske-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i de(t) pågældende stof(fer), herunder metabolitter i tilfælde af en identificeret risiko, som er fremkommet under udførelsen af andre test og forsøg i medfør af denne forordning.

▼ **M1**

For lægemidler til arter bestemt til fødevarereproduktion klassificeres persistente, bioakkumulerende og toksiske stoffer (PBT) eller meget persistente og meget bioakkumulerende (vPvB) stoffer i henhold til kriterierne i REACH-forordningens bilag XIII, og de vurderes i henhold til de retningslinjer for PBT- og vPvB-vurdering af stoffer i veterinærlægemidler, som agenturet har offentliggjort.

IIIa.3A6.2. **Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer**

- 1) Hvis et veterinærlægemiddel indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, skal ansøgningen desuden ledsages af de dokumenter, som foreskrives i artikel 2 og i del C i direktiv 2001/18/EF.
- 2) Potentielle negative virkninger på menneskers sundhed og miljøet, som kan opstå ved genoverførsel fra GMO'er til andre organismer eller skyldes genetiske modifikationer, skal vurderes nøjagtigt fra sag til sag. Formålet med en sådan miljørisikovurdering er at udpege og evaluere potentielle direkte og indirekte, umiddelbare eller forsinkede negative virkninger af GMO'en på menneskers sundhed og miljøet (herunder planter og dyr), og den skal gennemføres i overensstemmelse med principperne i bilag II til direktiv 2001/18/EF.

IIIa.3B. **Test for restkoncentrationer**

- 1) Ved anvendelsen af dette punkt gælder definitionerne i forordning (EF) nr. 470/2009.
- 2) Formålet med at undersøge nedbrydning af restkoncentrationer fra spiseligt væv eller fra æg, mælk og honning (voks, hvis det er relevant) fra behandlede dyr er at fastslå, under hvilke forhold og i hvilken grad restkoncentrationer kan forblive i fødevarer hidrørende fra disse dyr. Desuden skal undersøgelserne gøre det muligt at fastsætte en tilbageholdelsestid.
- 3) For så vidt angår veterinærlægemidler bestemt for dyr bestemt til fødevarereproduktion skal undersøgelserne vise:
 - a) i hvilket omfang og hvor længe restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller dets metabolitter forbliver i spiseligt væv af behandlede dyr eller i mælk, æg og/eller honning (voks, hvis det er relevant) hidrørende fra sådanne dyr
 - b) at der med henblik på forebyggelse af helbredsmæssige risici for forbrugere af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget
 - c) at den/de analysemetode(r), der er anvendt i undersøgelsen af restkoncentrationsnedbrydningen, er tilstrækkeligt valideret til at sikre restkoncentrationsdata, som kan danne grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

▼ M1**IIIa.3B1. Identifikation af lægemidlet**

Der skal forelægges en identifikation af det veterinærlægemiddel/de veterinærlægemidler, som er anvendt i testningen, herunder:

- a) sammensætning
- b) resultater af de fysiske og kemiske test for potens og renhed af den/de relevante batch(er)
- c) identifikation af batchen.

IIIa.3B2. Nedbrydning af restkoncentrationer

- 1) Formålet med disse undersøgelser, som måler den hastighed, hvormed restkoncentrationer nedbrydes hos det dyr, lægemidlet er bestemt for, efter sidste indgift af veterinærlægemidlet, er at gøre det muligt at fastsætte de tilbageholdelsestider, der er nødvendige for at sikre, at der ikke forekommer restkoncentrationer, som kan udgøre en fare for forbrugerne, i fødevarer fra behandlede dyr.
- 2) Den aktuelle status for maksimalgrænseværdier for bestanddelene i veterinærlægemidlet hos de relevante arter, som lægemidlet er bestemt for, skal rapporteres.
- 3) Indholdet af restkoncentrationer fastsættes på et tilstrækkeligt antal tidspunkter, efter at testdyrene har fået den endelige dosis af veterinærlægemidlet. Undersøgelserne af pattedyr og fugle skal udføres i overensstemmelse med VICH GL48 og andre relevante retningslinjer. Undersøgelser af restkoncentrationer i honning skal udføres i henhold til VICH GL56 og nedbrydningsundersøgelser hos akvatiske arter i henhold til VICH GL57.
- 4) På grundlag af evalueringen skal begrundelsen for den foreslåede tilbageholdelsesperiode behandles.

IIIa.3B3. Metode til analyse af restkoncentrationer

- 1) Undersøgelsen/undersøgelserne af restkoncentrationsnedbrydningen, analysemetoden/-metoderne og valideringen heraf skal udføres i overensstemmelse med VICH GL49.
- 2) Den foreslåede analysemetodes egnethed vurderes med hensyntagen til den foreliggende videnskabelige og tekniske viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

IIIa.4. *Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)***IIIa.4A. Prækliniske undersøgelser**

Prækliniske undersøgelser har til formål at undersøge måldyrenes sikkerhed og lægemidlets virkning og er nødvendige for at fastslå lægemidlets farmakologiske aktivitet, farmakokinetiske egenskaber, dosis og doseringsinterval, resistens (hvis relevant) og tolerance hos måldyreaten.

IIIa.4A1. Farmakologi**IIIa.4A1.1. Farmakodynamik**

- 1) De farmakodynamiske virkninger af det virksomme stof/de virksomme stoffer i veterinærlægemidlet skal karakteriseres.

▼ **M1**

- 2) Virkningsmekanismen og de farmakologiske virkninger, som den anbefalede anvendelse i praksis er baseret på, skal beskrives fyldestgørende, herunder eventuelle sekundære virkninger. I almindelighed skal indvirkninger på de vigtigste kropsfunktioner undersøges. Resultaterne udtrykkes i kvantitativ form (kurver over dosis/virkning, tid/virkning eller andet) og, for så vidt det er muligt, sammenlignet med et stof, hvis virkning er kendt. Hvis et virksomt stof hævdes at have en højere aktivitet, skal forskellen påvises og være statistisk signifikant.
- 3) Det skal undersøges, hvorledes andre af lægemidlets karakteristika (som f.eks. administrationsvej eller formulering) indvirker på det virksomme stofs farmakologiske aktivitet.
- 4) Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan gentages og deres validitet fastslås. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt, og resultatet af eventuelle statistiske sammenligninger skal angives.
- 5) Medmindre andet er behørigt begrundet, skal enhver kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen indgift af stoffet også undersøges.

IIIa.4A1.2. Farmakokinetik

- 1) Der kræves grundlæggende farmakokinetiske data om det virksomme stof i forbindelse med vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, navnlig hvis der er tale om et nyt stof eller en ny formulering.
- 2) Målsætningerne for farmakokinetiske undersøgelser af de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, kan inddeles i fire hovedgrupper:
 - a) at beskrive det virksomme stofs grundlæggende farmakokinetiske egenskaber (nemlig absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse) i formuleringen
 - b) at undersøge forholdet mellem dosering, plasma- og vævskoncentration over tid og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger
 - c) eventuelt at sammenligne farmakokinetiske parametre mellem de forskellige arter, som lægemidlet er bestemt for, og at udforske eventuelle artsforskelle, som har betydning for veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den art, lægemidlet er bestemt for.
 - d) eventuelt at sammenligne biotilgængeligheden for at støtte sammenkobling af oplysninger om sikkerhed og virkning mellem forskellige lægemidler, dispenseringsformer, styrker eller administrationsveje eller at sammenligne virkningen af ændringer i fremstillingen eller sammensætningen, herunder pilotformuleringer og endelige formuleringer.
- 3) For de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, er farmakokinetiske undersøgelser generelt nødvendige som et supplement til de farmakodynamiske undersøgelser, der understøtter doseringsfastlæggelsen og -sikkerheden (administrationsvej og -sted, dosis, dosisinterval, antal behandlinger osv.). Der kan være behov for yderligere farmakokinetiske undersøgelser for at fastsætte doseringer afpasset efter visse populationsvariabler.

▼ M1

- 4) Hvis der er forelagt farmakokinetiske undersøgelser i henhold til dossierets del 3, kan der krydshenvises til sådanne undersøgelser.
- 5) For faste kombinationer henvises til afsnit IV.

IIIa.4A2. Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr

- 1) For relevante biologiske veterinærlægemidler (f.eks. stoffer med antimikrobiel og antiparasitær aktivitet) skal der gives oplysninger om den aktuelle resistens (hvis relevant) og om den potentielle udvikling af resistens af klinisk relevans for den angivne indikation hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Hvis det er muligt, skal der gives oplysninger om resistensmekanismen/-mekanismerne, det molekylære genetiske grundlag for resistens og graden af overførsel af resistente determinanter. Hvis det er relevant, skal der gives oplysninger om samtidig resistens og krydsresistens. Ansøgeren skal foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen i organismer af klinisk relevans for den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.
- 2) Resistens, der er relevant for risici for mennesker, skal behandles i dossierets del 3. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til dataene i dossierets del 3.

IIIa.4A3. Bestemmelse og bekræftelse af dosis

- 1) Der skal fremlægges passende data til at begrunde den foreslåede dosis, doseringsintervallet, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller.
- 2) For undersøgelser, der gennemføres under feltbetingelser, skal der fremlægges relevante oplysninger som anført under kliniske undersøgelser.

IIIa.4A4. Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for

- 1) Veterinærlægemidlets lokale og systemiske tolerance skal undersøges hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Formålet med undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, er at karakterisere tegn på intolerance og fastsætte en passende sikkerhedsmargin ved den/de anbefalede administrationsvej(e). Dette kan opnås ved at øge behandlingens dosis og/eller varighed.
- 2) Undersøgelserapporten/-rapporterne skal indeholde detaljer vedrørende alle forventede farmakologiske virkninger og bivirkninger. Gennemførelsen af undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, skal være i overensstemmelse med VICH og relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Andre prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg sammen med relevante oplysninger fra den offentliggjorte litteratur kan også give oplysninger om sikkerheden hos de arter, lægemidlet er bestemt for.

IIIa.4B. Kliniske forsøg**IIIa.4B1. Generelle principper**

- 1) Kliniske forsøg skal udformes, gennemføres og rapporteres under hensyntagen til VICH og relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Data fra kliniske forsøg, der er gennemført uden for Unionen, kan kun tages i betragtning ved vurderingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse, hvis dataene er tilstrækkeligt repræsentative for situationen i Unionen.

▼ M1

- 2) Forsøgsdata som f.eks. forsøgs-/pilotforsøg eller resultater fra ikke-eksperimentelle metoder skal bekræftes ved data, som er indhentet under normale feltbetingelser, medmindre andet er begrundet.
- 3) Formålet med kliniske forsøg er under feltbetingelser at undersøge et veterinærlægemiddels sikkerhed og virkning hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, under normale opdrætsforhold og/eller som led i god veterinær praksis. De skal påvise virkningen af veterinærlægemidlet efter indgivelse til den påtænkte målart ved anvendelse af den foreslåede dosering og den/de foreslåede administrationsvej(e). Forsøgets udformning skal have til formål at understøtte indikationerne og tage hensyn til eventuelle kontraindikationer efter art, alder, race og køn, brugsanvisninger for veterinærlægemidlet samt eventuelle bivirkninger, det måtte have.
- 4) Alle veterinærkliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en detaljeret forsøgsprotokol. For formuleringer, der er bestemt til anvendelse i veterinærkliniske forsøg i Unionen, skal ordene »kun til veterinærkliniske forsøg« stå tydeligt og uudsletteligt på mærkningen.
- 5) Medmindre andet er begrundet, skal kliniske forsøg udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede kliniske forsøg). Resultaterne vedrørende den opnåede virkning med det nye lægemiddel sammenlignes med resultaterne for de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, som har fået et veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt til den eller de foreslåede indikationer til anvendelse hos den samme mål dyreart, eller et placebo eller ingen behandling. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal rapporteres.
- 6) Ved protokoldesign, analyse og evaluering i forbindelse med kliniske forsøg skal de etablerede statistiske principper i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, følges, medmindre andet er begrundet.

IIIa.4B2. Dokumentation

Dossieret om virkning skal omfatte al præklinisk og klinisk dokumentation, uanset om denne er gunstig eller ugunstig for veterinærlægemidlet, således at der kan foretages en objektiv samlet vurdering af forholdet mellem fordele og risiko ved lægemidlet.

IIIa.4B2.1. Resultater af prækliniske undersøgelser

Der fremlægges så vidt muligt oplysninger om resultater af:

- a) test til påvisning af farmakologisk aktivitet
- b) test til påvisning af de farmakologiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning
- c) test til påvisning af de vigtigste farmakokinetiske profiler
- d) test til påvisning af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for

▼ M1

e) test til bestemmelse og bekræftelse af dosis (herunder dosisinterval, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller)

f) test og undersøgelser af resistens, hvis det er relevant.

Såfremt der under gennemførelse af testene findes uventede resultater, skal disse resultater være tilstrækkeligt detaljerede. I alle prækliniske undersøgelsesrapporter fremlægges desuden følgende oplysninger:

a) et resumé

b) en undersøgelsesprotokol

c) en udførlig beskrivelse af mål, udformning og gennemførelse, som omfatter anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger vedrørende dyrenes art, alder, vægt, køn, antal, race eller stamme, identifikation af dyr, dosis, administrationsvej og doseplansplan

d) en statistisk analyse af resultaterne

e) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for.

Udelades nogen af disse data, skal dette begrundes.

IIIa.4B2.2. Resultater af kliniske forsøg

Alle oplysninger skal meddeles af hver forsøgsleder; i tilfælde af individuel behandling skrives der journal for observationerne på hvert enkelt individ, mens der ved flokbehandling skrives journal for flokken af dyr.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlet træffer alle nødvendige foranstaltninger til sikring af, at de originale dokumenter, der har tjent som grundlag for de givne oplysninger, opbevares i mindst fem år efter tilladelsens udløb.

De kliniske observationer, som er gjort under hvert af de kliniske forsøg, skal sammenfattes, idet der gives en oversigt over forsøgene og forsøgsresultaterne med særlig angivelse af:

a) antallet af behandlede kontrol- og testdyr eller grupper af behandlede dyr med angivelse af art, race eller stamme, alder og køn

b) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse

c) hvorvidt eventuelle kontroldyr:

i) ikke har modtaget behandling

ii) har fået et placebopræparat

▼ **M1**

- iii) har modtaget et andet veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt for de(n) foreslåede indikation(er) til anvendelse hos den samme dyreart, som lægemidlet er bestemt for, eller
 - iv) har fået det samme virksomme stof, som er genstand for undersøgelsen, i en anden formulering eller indgivet ad anden vej
- d) hyppigheden af konstaterede bivirkninger
- e) iagttagelser vedrørende eventuel indflydelse på dyrets ydelse
- f) angivelse af, hvilke testdyr der på grund af deres alder, opdræt og fodring eller deres anvendelse er særligt modtagelige, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand bør tages i betragtning
- g) en statistisk evaluering af resultaterne.

Forsøgslederen uddrager generelle konklusioner om veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, ved forskriftsmæssig brug, herunder især eventuelle oplysninger vedrørende indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt, hvis hensigtsmæssigt, konstaterede interaktioner med andre veterinærlægemidler eller fodertilsætningsstoffer samt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved behandling og kliniske tegn på overdosering, hvis sådanne er konstateret.

AFSNIT IIIb

BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende krav gælder for immunologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 4, stk. 5, medmindre andet er angivet i afsnit IV.

- IIIb.1. ***Del 1: Sammendrag af dossieret***
Der henvises til afsnit I.
- IIIb.2. ***Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske og mikrobiologiske oplysninger)***
- IIIb.2.A. **Varebeskrivelse**
- IIIb.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**
- 1) Ved kvalitativ sammensætning af det immunologiske veterinærlægemidlets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:
- a) det virksomme stof/de virksomme stoffer
 - b) sammensætning af adjuvanterne
 - c) indholdsstofferne i andre hjælpestoffer, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder konserveringsmidler, stabilisatorer, farvestoffer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, mærkede stoffer osv.
 - d) ledsagende opløsningsmidler til rekonstituering.

▼ **M1**

- 2) Disse data i punkt 1 suppleres med alle relevante data om den indre og, hvis relevant, den ydre emballage og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som det immunologiske veterinærlægemiddel anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet. Hvis tilbehøret ikke leveres sammen med det immunologiske veterinærlægemiddel, angives relevante oplysninger om tilbehøret, såfremt dette er nødvendigt for vurderingen af lægemidlet.
- 3) Ved almindeligt benyttede betegnelser til angivelse af immunologiske veterinærlægemidlers indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 8:
 - a) for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, som er obligatorisk for alle sådanne stoffer, med henvisning til den pågældende farmakopé
 - b) for andre stoffer: det af WHO anbefalede INN samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
 - c) for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt i direktiv 2009/35/EF.
- 4) For at give den kvantitative sammensætning af de virksomme stoffer i et immunologisk veterinærlægemiddel er det nødvendigt så vidt muligt at angive antal organismer, specifikt proteinindhold, masse, antal internationale enheder eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. volumenenhed, og for så vidt angår adjuvant og indholdsstofferne i hjælpestoffer angives masse eller volumen for hvert af disse stoffer under behørig hensyntagen til de oplysninger, der er nævnt i del IIb.2B.
- 5) Hvis der er fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes.
- 6) Enheder for biologisk aktivitet, for hvilke der ikke er offentliggjort data, skal udtrykkes på en sådan måde, at der entydigt gives oplysning om stoffernes aktivitet, f.eks. ved angivelse af mængden som bestemt ved titrerings- eller potenstestning af det færdige lægemiddel.
- 7) Sammensætningen angives i form af minimumsmængder og, hvor det er relevant, maksimumsmængder.

IIIb.2A2. Produktudvikling

- 1) Der skal gives en forklaring med hensyn til, men ikke begrænset til:
 - a) valget af sammensætning og valget af indholdsstoffer, navnlig i forhold til deres tilsigtede funktioner og deres respektive koncentrationer
 - b) medtagelse af et konserveringsmiddel i sammensætningen skal begrundes

▼ **M1**

- c) den indre emballage og egnetheden for den beholder og dennes lukkemekanisme, der anvendes til opbevaring, og anvendelse af det færdige lægemiddel. En undersøgelse af interaktionen mellem det færdige lægemiddel og primæremballagen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater
 - d) eventuel yderligere emballage, ydre emballage, hvis det er relevant
 - e) de foreslåede pakningsstørrelser relateret til den foreslåede administrationsvej, dosering og måltart
 - f) eventuel(le) overdosering(er) i formuleringen for at sikre en minimumspotens eller et minimalt antigenindhold ved holdbarhedsperiodens udløb med begrundelse
 - g) valg af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og det færdige lægemiddel
 - h) forskelle mellem de(n) fremstillingsproces(s)er, der anvendes til fremstilling af batcher, der anvendes i kliniske forsøg, og den proces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal drøftes
 - i) når det anbefales at anvende en ledsagende test sammen med det færdige lægemiddel (f.eks. diagnostisk test), skal der gives relevante oplysninger om testen.
- 2) Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om produktudvikling.

IIIb.2B. Beskrivelse af fremstillingsmåden

- 1) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8 skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende beskrivelse af arten af de anvendte processer, herunder bestemmelse af de vigtigste trin i produktionsprocessen.
- 2) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen skal mindst omfatte:
- a) de forskellige trin i fremstillingen (herunder fremstilling af antigenet og rensningsprocedurer) sammen med et procesflowdiagram, således at der kan foretages en vurdering af, om den anvendte fremstillingsprocedure kan gentages, og af risikoen for bivirkninger for det færdige lægemiddel, som f.eks. mikrobiologisk kontaminering
 - b) ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre ensartetheden af hver batch af det færdige lægemiddel. Der skal gives oplysninger om, hvordan en batch er defineret, og om de(n) foreslåede varepartistørrelse(r)
 - c) en fortegnelse over alle stofferne på de respektive anvendelsestrin, herunder dem, som ikke kan genvindes under fremstillingen
 - d) nærmere oplysninger om opblanding med kvantitative angivelser af alle anvendte stoffer, herunder et eksempel på en repræsentativ produktionsbatch

▼ M1

- e) en liste over proceskontroller, herunder det fremstillingsled, hvor de udføres
 - f) for sterile lægemidler, til hvilke der benyttes sterilisering, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.
- 3) Valideringen af alle de kontrolmetoder, der anvendes i fremstillingsprocessen, skal beskrives og dokumenteres, og resultaterne skal fremlægges, medmindre andet er begrundet. Valideringen af de vigtigste trin i produktionsprocessen skal påvises, og valideringen af produktionsprocessen som helhed skal dokumenteres ved fremlæggelse af resultater fra tre på hinanden følgende batcher, der er fremstillet ved hjælp af den beskrevne metode.

IIIb.2C. Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer

- 1) I denne del forstås ved »udgangsmaterialer« alle bestanddele, som indgår i fremstillingen af det immunologiske veterinærlægemiddel.
- 2) Brugsklare adjuvanssystemer, der er kommercielt tilgængelige, og som er omfattet af et varemærke, samt kulturmedier, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, der består af flere komponenter, betragtes som ét udgangsmateriale. Ikke desto mindre angives den kvalitative og kvantitative sammensætning, såfremt myndighederne anser disse oplysninger for at være relevante for det færdige lægemiddels kvalitet og eventuelle dermed forbundne risici.
- 3) Hvis der anvendes materialer af animalsk oprindelse til fremstilling af disse kulturmedier eller adjuvanssystemer, skal de anvendte dyrearter og væv medtages, og overensstemmelse med de relevante monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, skal påvises.
- 4) Ansøgeren skal fremlægge dokumentation, som godtgør, at udgangsmaterialerne, herunder seedmaterialer, celleseeds, serumbatcher og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som er relevante i forbindelse med overførsel af TSE og fremstilling af veterinærlægemidlet, er i overensstemmelse med kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med kravene i den tilsvarende monografi i Den Europæiske Farmakopé. For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes egnetheds-certifikater, som er udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.
- 5) Dossieret skal omfatte specifikationer og oplysninger om de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer, og resultaterne for en batch af alle anvendte bestanddele og forelægges i overensstemmelse med kravene i denne del.
- 6) Der skal fremlægges analysecertifikater for udgangsmaterialerne for at godtgøre overholdelse af den definerede specifikation.
- 7) Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 2009/35/EF.

▼ M1

- 8) Anvendelsen af antibiotika under fremstillingen og medtagelsen af konserveringsmidler i det færdige lægemiddels sammensætning skal begrundes og være i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.
- 9) For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i et veterinærlægemiddel for første gang i Unionen, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både kliniske og ikkekliniske. For farvestoffer anses erklæringerne om overensstemmelse som nævnt i del II.2C2, punkt 3 og 4, for tilstrækkelige.

IIIb.2C1. Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer

- 1) Monografierne i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle udgangsmaterialer, der er opført deri, medmindre andet er behørigt begrundet.
- 2) For øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages for de lægemidler, der fremstilles på dens område.
- 3) Beskrivelsen af analysemetoderne kan erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.
- 4) De rutinemæssige test, der foretages på hver batch af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre test end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.
- 5) Dersom en specifikation eller andre bestemmelser i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé ikke er tilstrækkelig til at garantere stoffets kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige specifikationer fra den, der ansøger om markedsføringstilladelsen. De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom.

IIIb.2C2. Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé**IIIb.2C2.1. Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse**

- 1) Beskrivelsen skal gives i form af en monografi.
- 2) Fremstillingen af vaccine skal om muligt være baseret på seed lot-systemer og på etablerede celleseeds. For så vidt angår fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler, som består af serum, skal de producerende dyrs oprindelse, almindelige sundhedstilstand og immunologiske status angives, og udgangsmaterialet skal komme fra definerede pools.
- 3) Udgangsmaterialets oprindelse, herunder geografisk område, og historie beskrives og dokumenteres.
- 4) For gensplejsede udgangsmaterialer skal oplysningerne omfatte en beskrivelse af oprindelsesceller eller -stammer, konstruktion af vektor (navn, oprindelse, funktion af replikon, promotor-forstærker og andre regulerende elementer), kontrol af den indførte DNA- eller RNA-sekvens, oligonukleotid-sekvenser af plasmidvektor i cellerne, plasmid brugt til cotransfektion, tilføjede eller fjernede gener, biologiske egenskaber af den endelige konstruktion og udtrykte gener, kopiantal og genetisk stabilitet.

▼ M1

- 5) For veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer (GMO'er), skal ansøgningens kvalitetsoplysninger også ledsages af de dokumenter, der kræves i henhold til direktiv 2001/18/EF.
- 6) Seedmaterialer, herunder celleseeds og råserum til fremstilling af antiserum, skal testes for at fastslå identitet, og fravær af fremmede agenser skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.
- 7) Der fremlægges oplysninger om alle stoffer af biologisk oprindelse, som anvendes under hvert trin af fremstillingen. Oplysningerne skal omfatte:
 - a) detaljer om udgangsmaterialet
 - b) detaljer om enhver anvendt forarbejdning, rensning og inaktivering samt data vedrørende valideringen af disse processer og kontroller under fremstillingen
 - c) detaljer om enhver test vedrørende kontaminering, der er gennemført for hver batch af stoffet.
- 8) Hvis der påvises eller er mistanke om forekomst af fremmede agenser, skal det tilsvarende materiale kasseres eller forarbejdes for at mindske risikoen for forekomst med en valideret behandling. Hvis der konstateres eller er mistanke om tilstedeværelse efter behandlingen, må det tilsvarende materiale kun anvendes, såfremt den videre forarbejdning af lægemidlet sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres. Fjernelse og/eller inaktivering af sådanne fremmede agenser skal påvises.
- 9) Når der anvendes celleseeds, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede op til det højeste antal passager, der er anvendt ved fremstillingen.
- 10) For levende svækkede vacciner skal der fremlægges bekræftelse af holdbarheden af stammens svækkelseskaraktistika. Medmindre en specifik egenskab er forbundet med svækkelsen (f.eks. genetisk markør, termisk stabilitet), opnås dette typisk ved, at måldyrtypen ikke vender tilbage til virulens.
- 11) Der skal om fornødent fremlægges prøver af det biologiske råmateriale eller reagenser, der anvendes i testningen, således at der på de ansvarlige myndigheders foranledning kan gennemføres kontroltest.

IIIb.2C2.2. Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse

Beskrivelsen fremlægges som en monografi under følgende rubriker:

- a) udgangsmaterialets betegnelse, svarende til kravene under del IIIb.2A1, punkt 3, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
- b) beskrivelsen af udgangsmaterialet i en form, der svarer til beskrivelsen i Den Europæiske Farmakopé

▼ M1

- c) udgangsmaterialets funktion
- d) identifikationsmetoder
- e) eventuelle særlige forholdsregler, som kan være nødvendige under opbevaring af udgangsmaterialet, og om fornødent udgangsmaterialets lagerholdbarhed angives.

IIIb.2D. Kontroltest under fremstillingsprocessen

- 1) Dossieret skal indeholde nærmere oplysninger om de kontroltest, der gennemføres på mellemstadierne i fremstillingen med henblik på at efterprøve fremstillingsprocessens og det færdige lægemiddels ensartethed. Der fastsættes specifikationer for hver kontroltest, og analysemetoderne beskrives. Der skal fremlægges en validering af kontroltestene for parametre, der betragtes som kritiske for fremstillingsprocessen, medmindre andet er begrundet.
- 2) For inaktiverede eller detoksificerede vacciner skal inaktivering eller detoksificering testes under hver produktion snarest muligt efter afslutningen af inaktiverings- eller detoksificeringsprocessen og efter eventuel neutralisering, men før næste trin i fremstillingen.
- 3) I overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

IIIb.2E. Kontrol af det færdige lægemiddel

- 1) For alle test skal beskrivelsen af fremgangsmåden ved analyse af det færdige lægemiddel være tilstrækkelig udførlig til, at der kan foretages en kvalitetsvurdering.
- 2) Hvor der foreligger passende monografier, og såfremt der anvendes andre testprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at det færdige lægemiddel, såfremt det er blevet testet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende dispenseringsform. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal opregne, hvilke test der er gennemført på et repræsentativt udsnit af prøver af hver batch af det færdige lægemiddel. Hyppigheden af de test, der er udført på den endelige vaccinebulk i stedet for på de(n) batch(er), der er fremstillet heraf, skal angives. Frigivelsesgrænser skal angives og begrundes. Valideringen af de kontroltest, der udføres på det færdige lægemiddel, skal anføres.
- 3) Der skal gives oplysninger om udarbejdelse og udskiftning af referencemateriale. Hvis der er blevet anvendt mere end én referencestandard, skal der fremlægges en kvalifikationshistorik med en beskrivelse af, hvordan forholdet mellem de forskellige standarder blev opretholdt.
- 4) Hvis der foreligger kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé, skal dette anvendes. Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder, skal disse angives og beskrives detaljeret.

▼ M1

- 5) I overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.
- 6) Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel
- Test af generelle egenskaber skal, hvor det er relevant, vedrøre udseende og fysiske eller kemiske test, som f.eks. ledningsevne, pH, viskositet osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren fastsætte specifikationer med passende acceptgrænser.
- 7) Identifikation af det virksomme stof/de virksomme stoffer
- Om nødvendigt gennemføres en særlig test til identifikation af stofferne. Hvis det er relevant, kan identifikationstesten kombineres med titer- eller potenstesten for batchen.
- 8) Titer eller potens for batchen
- Der skal foretages en kvantificering af det virksomme stof for hver batch for at påvise, at hver batch indeholder den relevante potens eller titer, således at sikkerheds- og virkningskriterier overholdes.
- 9) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af adjuvanter
- Mængden og arten af adjuvanten og dens bestanddele efterprøves på det færdige lægemiddel, medmindre andet er begrundet.
- 10) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer
- For så vidt det er nødvendigt, skal hjælpestofferne i det mindste underkastes identifikationstest.
- En øvre og nedre grænseværditest skal være obligatorisk for konserveringsmidler. En øvre grænseværditest for alle andre hjælpestoffer, der kan give anledning til bivirkninger, skal være obligatorisk.
- 11) Sterilitets- og renhedstest
- Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og bakteriel endotoksin, hvor det er relevant) skal påvises for parenteralt administrerede lægemidler i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé. For ikke-flydende, ikke-parenteralt administrerede lægemidler kan overholdelse af en maksimal grænse for mikrobiel belastning i stedet for sterilitetstest accepteres, hvis dette er behørigt begrundet.
- Der gennemføres passende test til påvisning af, at der ikke forefindes fremmede agenser eller andre stoffer i lægemidlet i overensstemmelse med arten af det immunologiske veterinærlægemiddel og fremstillingsforholdene. Der anvendes en risikobaseret tilgang til påvisning af fravær af fremmede agenser som beskrevet i Den Europæiske Farmakopé.

▼ M1

- 12) Restfugtighed
- Hver batch af frysetørrede lægemidler skal testes for restfugtighed.

- 13) Fyldningsvolumen
- Der skal udføres passende test til påvisning af korrekt fyldningsvolumen.

IIIb.2F. Ensartethed mellem batcher

For at sikre, at produktkvaliteten er ensartet fra batch til batch og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne forelægges en fuldstændig rapport over tre på hinanden følgende batcher, der er repræsentative for den rutinemæssige fremstilling, med resultater for alle de test, der er foretaget under fremstillingen og af det færdige lægemiddel. Data om ensartethed fra kombinerede lægemidler kan anvendes for afledte lægemidler, der indeholder en eller flere af samme bestanddel.

IIIb.2G. Stabilitetstest

- 1) Stabilitetstest omfatter stabilitet hos det virksomme stof og det færdige lægemiddel, herunder opløsningsmiddel/-midler, hvis det er relevant.

- 2) Der gives en beskrivelse af de test, som understøtter den udløbsdato, de anbefalede opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som er blevet foreslået for det virksomme stof og det færdige lægemiddel. Disse test skal altid være realtidsundersøgelser.

Hvis mellemprodukter, der er fremstillet på forskellige trin i fremstillingsprocessen, opbevares, skal de påtænkte opbevaringsforhold og den påtænkte opbevaringsvarighed være behørigt begrundet på grundlag af de foreliggende stabilitetsdata.

- 3) Stabilitetstest af det færdige lægemiddel skal foretages på mindst tre repræsentative batcher, der er fremstillet i overensstemmelse med den beskrevne produktionsproces, og på lægemidler, der er oplagret i de(n) endelige beholder(e). Disse undersøgelser omfatter biologiske og fysisk-kemiske stabilitetstest, der foretages med regelmæssige mellemrum for det færdige lægemiddel, indtil den angivne udløbsdato er overskredet med 3 måneder.

- 4) Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundet den foreslåede opbevaringstid under de foreslåede opbevaringsforhold. Der skal tages hensyn til de resultater, der er opnået under stabilitetsundersøgelsen, når der fastlægges passende formulering- og udgivelsesspecifikationer, for at sikre, at lægemidlet er i overensstemmelse med den angivne udløbsdato.

- 5) For lægemidler, som indgives sammen med foder, oplyses der om fornødent også om lægemidlets udløbsdato på de forskellige opblandingsstadier under forskriftsmæssig opblanding.

- 6) For et færdigt lægemiddel, der skal opløses inden indgift eller indgives med drikkevand, fremlægges oplysninger om den foreslåede udløbsdato for det forskriftsmæssigt opløste lægemiddel. Der fremlægges data, som danner grundlag for den foreslåede udløbsdato for det opløste lægemiddel.

▼ M1

- 7) Stabilitetsdata fra kombinerede lægemidler kan, hvor det er behørigt begrundet, anvendes for afledte lægemidler, der indeholder én eller flere af de samme bestanddele.
- 8) For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, stabilitetsdata til begrundelse af lægemidlets udløbsdato, efter det er blevet brudt eller åbnet for første gang, og der angives en specifikation for beholderen.
- 9) Virkningen af konserveringssystemer skal påvises.
- 10) Det kan være tilstrækkeligt at afgive oplysninger om konserveringsmidlers virkning i andre lignende immunologiske veterinærlægemidler fra samme fremstiller.
- 11) Hvis der opbevares virksomme stoffer, skal de påtænkte opbevaringsforhold og den påtænkte opbevaringsvarighed fastlægges på grundlag af stabilitetsdata. Disse data kan opnås enten ved testning af selve de virksomme stoffer eller ved passende testning af det færdige lægemiddel.

IIIb.2H. Andre oplysninger

Oplysninger om kvaliteten af det immunologiske veterinærlægemiddel, som ikke er omfattet af dette afsnit, kan medtages i dossieret.

IIIb.3. Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)**IIIb.3A. Generelle krav**

- 1) Sikkerhedsdokumentationen skal være tilstrækkelig til at vurdere:
 - a) det immunologiske veterinærlægemiddels sikkerhed, når det indgives til den dyreart, lægemidlet er bestemt for, og eventuelle uønskede virkninger, der kan forekomme under de påtænkte anvendelsesbetingelser. Disse uønskede virkninger skal vurderes i forhold til de potentielle fordele ved lægemidlet
 - b) de potentielle skadelige virkninger for mennesker af restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller stoffet i fødevarer fra behandlede dyr
 - c) de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret
 - d) de mulige miljorisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.

▼ M2

- 2) Prækliniske sikkerhedsundersøgelser skal udføres i overensstemmelse med GLP-kravene.

Ikke-GLP-undersøgelser kan accepteres for undersøgelser af ikkemålarter samt for undersøgelser til evaluering af vaccinstammernes immunologiske, biologiske eller genetiske egenskaber under tilstrækkeligt kontrollerede forhold. Andre afvigelser skal begrundes.

▼ M1

- 3) Alle sikkerhedsforsøg udføres i overensstemmelse med en grundigt overvejet og detaljeret protokol, som skal foreligge i skriftlig form, inden forsøget påbegyndes. Forsøgsdyrenes trivsel skal være genstand for veterinærkontrol og skal indgå fuldt ud i overvejelserne i forbindelse med udarbejdelsen af forsøgsplaner og under hele forsøget.

▼ M1

- 4) I forvejen fastsatte, systematisk skriftlige procedurer for tilrettelæggelse, gennemførelse, dataindsamling, dokumentation og verifikation vedrørende sikkerhedsforsøg er påkrævet.
- 5) Kliniske forsøg (feltforsøg) udføres i overensstemmelse med de etablerede principper om god klinisk praksis. Afvigelser skal begrundes.
- 6) Sikkerhedsundersøgelserne skal være i overensstemmelse med de relevante krav i Den Europæiske Farmakopé. Afvigelser skal begrundes.
- 7) Sikkerhedsundersøgelser udføres på den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Den anvendte dosis skal svare til den mængde af lægemidlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og sikkerhedstestene udtages i en eller flere batcher, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.
- 8) For laboratorietest, der er beskrevet i afsnit B.1, B.2 og B.3, skal veterinærlægemidlets dosis indeholde den maksimale titer, antigenindhold eller potens. Om nødvendigt kan antigenets koncentration tilpasses for at opnå den påkrævede dosis.
- 9) Sikkerheden ved et immunologisk veterinærlægemiddel påvises for hver kategori måldyreart, i hvilken dets anvendelse er anbefalet, for hver forskriftsmæssig administrationsvej og anvendelsesmåde og under anvendelse af den foreslåede doseringsplan. Det værste tænkelige scenarie kan anvendes for administrationsvej og anvendelsesmåde, hvis det er videnskabeligt begrundet.
- 10) For immunologiske veterinærlægemidler, der består af levende organismer, er der fastsat særlige krav under B.6.
- 11) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal forelægges i overensstemmelse med kravene til prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg som beskrevet i del IIIb.4B, punkt 4, og IIIb.4C, punkt 3.

IIIb.3B. Prækliniske undersøgelser

- 1) Sikkerhed ved indgift af en enkelt dosis

Det immunologiske veterinærlægemiddel indgives med den anbefalede dosis og efter hver anbefalet administrationsvej og anvendelsesmåde til dyr af hver art og hver relevant kategori (f.eks. minimumsalder, drægtige dyr, alt efter hvad der er relevant), hvori det er beregnet til anvendelse.

Dyrene observeres og undersøges dagligt for tegn på systemiske og lokale reaktioner, indtil der ikke længere kan forventes reaktioner, men under alle omstændigheder mindst 14 dage efter indgift. Disse undersøgelser skal, hvor det er hensigtsmæssigt, omfatte detaljeret post mortem-makroskopi og -mikroskopi af injektionsstedet. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

Denne undersøgelse kan indgå i undersøgelsen af gentagen dosis i henhold til punkt 3 eller udelades, hvis resultaterne af overdosisundersøgelsen i henhold til punkt 2 ikke viste betydelige tegn på systemiske eller lokale reaktioner. Hvis den udelades, skal de systemiske eller lokale reaktioner, der ses i overdosisundersøgelsen, lægges til grund for beskrivelsen af lægemidlets sikkerhed i produktresuméet.

▼ M1

2) Sikkerhed ved enkeltindgift af overdosis

En overdosistestning er kun påkrævet for levende immunologiske veterinærlægemidler.

Der indgives en overdosis af det immunologiske veterinærlægemiddel, som normalt består af ti doser, efter hver anbefalet administrationsvej og anvendelsesmåde til dyr af den mest modtagelige kategori af arter, som lægemidlet er bestemt for, medmindre valget af den mest modtagelige af flere lignende administrationsveje er begrundet. For immunologiske veterinærlægemidler, der indgives ved injektion, skal der ved valg af dosis, administrationsvej(e) og anvendelsesmåde(r) tages højde for den maksimale mængde, som kan indgives på et enkelt injektionssted.

Dyrene observeres og undersøges dagligt i mindst 14 dage efter indgift for tegn på systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

Undersøgelserne skal, hvor det er hensigtsmæssigt, omfatte detaljeret post mortem-makroskopi og -mikroskopi af injektionsstedet, hvis dette ikke er gjort i forbindelse med punkt 1.

3) Sikkerhed ved gentagen indgift af en enkelt dosis

For immunologiske veterinærlægemidler, som skal indgives mere end én gang ifølge den grundlæggende indgiftsplan, kræves en undersøgelse af gentagen indgift af en dosis for at afsløre eventuelle bivirkninger som følge af en sådan indgift.

Testen gennemføres ved forskriftsmæssig indgift på den mest modtagelige kategori af den art, lægemidlet er bestemt for (som f.eks. visse racer og aldersgrupper).

Antallet af indgifter må ikke være mindre end det anbefalede maksimale antal. For vacciner skal der tages hensyn til antallet af indgifter til primær vaccination og den første revaccination.

Intervaller mellem indgifter kan være kortere end det, der er angivet i produktresuméet. Det valgte interval skal begrundes med hensyn til de foreslåede anvendelsesbetingelser.

Dyrene observeres og undersøges dagligt i mindst 14 dage efter sidste indgift for tegn på systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

4) Undersøgelse af forplantningsevne

Undersøgelse af forplantningsevne overvejes, når det immunologiske veterinærlægemiddel er bestemt til anvendelse eller kan anvendes til drægtige dyr eller æglæggende fugle, og når data tyder på, at det udgangsmateriale, som lægemidlet hidrører fra, kan være en potentiel risikofaktor.

Forplantningsevnen for handyr og for drægtige og ikkedrægtige hundyr undersøges ved den forskriftsmæssige dosis og den mest modtagelige administrationsvej og anvendelsesmåde.

▼ M1

For immunologiske veterinærlægemidler, der anbefales til anvendelse hos drægtige dyr, skal undersøgelsen af forplantningsevnen omfatte sikkerheden ved indgift i hele drægtighedsperioden eller i en specifik del af drægtighedsperioden under hensyntagen til den påtænkte anvendelse af lægemidlet.

Observationsperioden udvides til at omfatte fødsel for at undersøge mulige skadelige virkninger på afkommet, herunder teratogene og abortfremkaldende virkninger.

Disse undersøgelser kan indgå i de sikkerhedsundersøgelser, der er beskrevet i punkt 1, 2, 3, eller i feltforsøgene i afsnit IIIb.3C.

5) Undersøgelse af immunologiske funktioner

For immunologiske veterinærlægemidler, som kan indvirke skadeligt på immunreaktionen hos det vaccinerede dyr eller dets afkom, gennemføres passende test af immunologisk funktion.

6) Særlige krav for levende vacciner

1) Spredning af vaccinstammer

Der gennemføres undersøgelser af spredning af vaccinstammer fra vaccinerede til uvaccinerede dyr, som lægemidlet er bestemt for, ved anvendelse af den forskriftsmæssige administrationsvej, hvor spredning mest sandsynligt vil forekomme. Det kan endvidere være nødvendigt at undersøge spredning til andre dyrearter end dem, lægemidlet er bestemt for, og som har stor modtagelighed for levende vaccinstammer. Der skal fremlægges en vurdering af antallet af passager fra dyr til dyr, der sandsynligvis vil forekomme under normale anvendelsesbetingelser, og de potentielle konsekvenser.

2) Spredning i det vaccinerede dyr

Ekskrementer, urin, mælk, æg, sekret fra mund, næse eller andet testes om nødvendigt for tilstedeværelse af organismen. Endvidere kan det være nødvendigt at undersøge spredning af vaccinstammen i kroppen med særlig vægt på steder, hvor de bedste replikationsvilkår for organismen findes. For så vidt angår levende vacciner mod zoonoser, jf. definitionen i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2003/99/EF, som er beregnet til anvendelse i dyr bestemt til fødevarereproduktion, skal disse undersøgelser især fokusere på organismens nedbrydelighed på injektionsstedet.

3) Stigning i virulens

Stigning i eller tilbagevenden til virulens undersøges med master seed. Hvis der ikke findes master seed i tilstrækkelige mængder, undersøges med det laveste passagetal, der anvendes ved fremstillingen. Anvendelse af andre passagetal begrundes. Den første vaccination udføres ved den administrationsvej og anvendelsesmåde, der med størst sandsynlighed vil føre til øget virulens og tyder på tilbagevenden til virulens. Der udføres gentagne passager på de fem grupper af de dyr, lægemidlet er bestemt for, medmindre der foreligger begrundelse for at udføre flere passager, eller organismen forsvinder hurtigere fra testdyrene. Hvis organismen ikke replikerer tilstrækkeligt, udføres så mange passager på måldyrearterne som muligt.

▼ M1

- 4) Vaccinestammens biologiske egenskaber
- Der gennemføres om fornødent andre test med henblik på nøjagtig bestemmelse af vaccinstammens iboende biologiske egenskaber (f.eks. neurotropisme).
- For vacciner, der indeholder levende genetisk modificerede organismer, og hvor produktet af et fremmed gen inkorporeres i stammen som et strukturelt protein, skal risikoen for ændring af stammens tropisme eller virulens undersøges, og der skal om nødvendigt gennemføres specifikke test.
- 5) Rekombination eller genomisk resortering af stammer
- Sandsynligheden for rekombination eller genomisk resortering med feltstammer eller andre stammer vurderes, og konsekvenserne af sådanne hændelser diskuteres.
- 7) Brugsikkerhed
- Dette afsnit skal omfatte en diskussion af de virkninger, der er konstateret i del IIIb.3A-IIIb.3B, og relatere disse virkninger til typen og omfanget af menneskers eksponering for lægemidlet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.
- Brugsikkerhed skal behandles i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.
- 8) Interaktion
- Hvis resuméet af lægemidlets egenskaber indeholder oplysninger om kompatibilitet med andre veterinærlægemidler, undersøges sikkerheden i forbindelse hermed. Alle andre kendte interaktioner med veterinærlægemidler skal beskrives.

IIIb.3C. Kliniske forsøg

Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra prækliniske undersøgelser med supplerende data fra kliniske forsøg gennem anvendelse af batcher, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og virkning må undersøges i de samme kliniske forsøg.

IIIb.3D. Miljørisikovurdering

- 1) Der skal foretages en miljørisikovurdering for at vurdere de potentielle skadelige virkninger, som anvendelsen af veterinærlægemidlet kan have for miljøet, og for at identificere risikoen ved sådanne virkninger. I vurderingen skal der også identificeres eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, som kan være nødvendige for at mindske en sådan risiko.
- 2) Denne vurdering består af to faser. Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for lægemidlet og det dermed forbundne risikoniveau, idet der navnlig tages højde for følgende:
- a) de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, og det anbefalede brugsmønster
 - b) administrationsvej og anvendelsesmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i økosystemer

▼ **M1**

- c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse eller sekretion af lægemidlet eller dets virksomme stoffer i miljøet, sådanne ekskreters eller sekreterers nedbrydelighed
- d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.
- 3) For så vidt angår levende vaccinstammer, som kan være zoonotiske, skal risikoen for mennesker vurderes.
- 4) Hvis konklusionerne fra første fase indikerer en relevant potentiel miljörisiko ved lægemidlet, skal ansøgeren gå videre til anden fase og evaluere veterinærlægemidlets mulige miljörisici. Om fornødent kan der gennemføres yderligere undersøgelser af lægemidlets virkning (i jord, vand og luft, akvatiske systemer, virkning på andre organismer end dem, som lægemidlet er bestemt for).
- 5) For så vidt angår DNA-vacciner er en særlig sikkerhedsmæssig betænkelighed den potentielle risiko for migration af DNA til kønskirtelvæv og potentiel DNA-overførsel til kønsceller fra vaccinerede han- og hundyr og dermed potentiel overførsel til afkom. Ansøgeren skal evaluere og drøfte potentielle risici, som sådanne immunologiske veterinærlægemidler kan udgøre for menneskers sundhed og miljøet (herunder planter og dyr). Hvis der påvises potentielle risici, skal der foretages undersøgelser af virkningen af vaccinen afhængigt af dens anvendelse hos selskabsdyr eller dyr bestemt til fødevareproduktion for at give oplysninger om dette punkt.
- IIIb.3E. Påkrævet vurdering ved veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer**
- 1) Hvis veterinærlægemidlet indeholder eller består af genetisk modificerede organismer (GMO'er), skal ansøgningen ledsages af de dokumenter, der foreskrives i artikel 2 og i del C i direktiv 2001/18/EF og de specifikke retningslinjer om GMO'er.
- 2) Potentielle negative virkninger på menneskers sundhed og miljøet, som kan opstå ved genoverførsel fra GMO'er til andre organismer eller skyldes genetiske modifikationer, skal vurderes nøjagtigt fra sag til sag. Formålet med en sådan miljörisikovurdering er at udpege og evaluere potentielle direkte og indirekte, umiddelbare eller forsinkede negative virkninger af GMO'en på menneskers sundhed og miljøet (herunder planter og dyr), og den skal gennemføres i overensstemmelse med principperne i bilag II til direktiv 2001/18/EF.
- IIIb.3F. Test for restkoncentrationer, der skal indgå i de prækliniske undersøgelser**
- 1) For immunologiske veterinærlægemidler er der normalt ikke behov for undersøgelse af restkoncentrationer.
- 2) Hvis antibiotika, adjuvanter, konserveringsmidler eller andre hjælpestoffer anvendes til fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler til dyr bestemt til fødevareproduktion og/eller indgår i den endelige formulering, skal der tages hensyn til muligheden for, at forbrugeren eksponeres for restkoncentrationer i fødevarer fra behandlede dyr, og om lovgivningen om MRL'er overholdes. Der skal tages hensyn til konsekvenserne for forbrugersikkerhed som følge af deres potentielle tilstedeværelse i det færdige lægemiddel.

▼ **M1**

- 3) For levende vacciner mod veletablerede zoonotiske sygdomme kan det ud over undersøgelser af spredning være nødvendigt at bestemme de resterende vaccineorganismer på injektionsstedet. Om fornødent skal virkningerne af sådanne restkoncentrationer undersøges.
- 4) Den anbefalede tilbageholdelsestid anføres og drøftes i relation til de undersøgelser for restkoncentrationer, som måtte være gennemført.

IIIb.4. ***Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)***

IIIb.4A. **Generelle krav**

- 1) Følgende generelle krav skal overholdes:
 - a) virkningsundersøgelserne skal være i overensstemmelse med de relevante krav i Den Europæiske Farmakopé. Afvigelser skal begrundes.
 - b) det primære parameter, som bestemmelse af virkning baseres på, skal defineres af undersøgelseslederen på tidspunktet for undersøgelsens udformning og må ikke ændres, efter at undersøgelsen er afsluttet
 - c) den planlagte statistiske analyse skal beskrives detaljeret i undersøgelsesprotokollerne
 - d) valg af antigener eller vaccinstammer begrundes ud fra epizootologiske data
 - e) virkningsforsøg, som udføres i laboratoriet, gennemføres som kontrollerede forsøg med ubehandlede kontroldyr, medmindre dette ikke kan retfærdiggøres af hensyn til dyrevelfærd, og virkningen kan påvises på anden måde.
- 2) Generelt skal prækliniske undersøgelser understøttes af forsøg, der udføres under feltbetingelser.

Når prækliniske undersøgelser fuldt ud understøtter påstandene i produktresuméet, er forsøg udført under feltbetingelser ikke påkrævet.

Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra prækliniske undersøgelser med supplerende data fra kliniske forsøg gennem anvendelse af batcher, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og virkning må undersøges i de samme kliniske forsøg.
- 3) Alle forsøg skal beskrives i så tilstrækkeligt detaljeret grad, at de kompetente myndigheder kan vurdere dem korrekt. Validiteten af alle teknikker, der anvendes i forsøget, skal påvises.
- 4) Alle opnåede resultater, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, skal fremlægges:
 - a) Et immunologisk veterinærlægemiddels virkning påvises for hver kategori mål dyreart, i hvilken dets anvendelse er anbefalet, for hver forskriftsmæssig administrationsvej og anvendelsesmåde og under anvendelse af den foreslåede doseringsplan. Medmindre andet er begrundet, skal immunitetens indtræden og varighed fastslås og underbygges af data fra forsøg.

▼ **M1**

- b) Virkningen af passivt erhvervede antistoffer fra moderdyret på virkningen af vacciner, når de gives til dyr i en alder, hvor der stadig er immunitet, som stammer fra moderdyret, skal vurderes på passende vis, hvis det er relevant.
- c) Virkningen af hver af bestanddelene i multivalente og kombinerede immunologiske veterinærlægemidler påvises. Hvis lægemidlet anbefales til indgift i kombination eller samtidig med et andet veterinærlægemiddel, skal virkningen i forbindelse hermed påvises gennem relevante undersøgelser. Alle kendte interaktioner med andre veterinærlægemidler skal beskrives.
- d) Når et lægemiddel indgår i en af ansøgeren anbefalet vaccinationsplan, skal dets igangsættende eller forstærkende virkning eller det immunologiske veterinærlægemiddels bidrag til virkningen af planen som helhed påvises.
- e) Den anvendte dosis skal svare til den mængde af lægemidlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og virkningstestene udtages i en eller flere batcher, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.
- f) For diagnostiske immunologiske veterinærlægemidler, som indgives på dyr, anfører ansøgeren, hvorledes reaktionerne på lægemidlet skal fortolkes.
- g) For så vidt angår vacciner, der skal gøre det muligt at sondre mellem vaccinerede og inficerede dyr (markørvacciner), hvor virkningsoplysningen er baseret på in vitro-diagnostiske test, forelægges tilstrækkelige data om de diagnostiske test til, at der kan foretages en passende vurdering af oplysningerne om markøregenskaberne.

IIIb.4B. **Prækliniske undersøgelser**

- 1) I princippet gennemføres påvisningen af virkning under velkontrollerede laboratorieforhold ved belastning efter forskriftsmæssig indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel på det dyr, lægemidlet er bestemt for. Forholdene, under hvilke belastningen finder sted, skal afspejle de naturlige betingelser for infektion. Der skal afgives nærmere oplysninger om belastningsstammen og dens relevans.
- 2) For levende vacciner skal det lægemiddel, der anvendes til virknings-test, udtages fra en eller flere batcher, der indeholder mindst mulig titer eller potens. For andre lægemidler anvendes lægemidler fra batcher med det mindst mulige aktive indhold eller den mindst mulige potens, der forventes ved gyldighedsperiodens udløb, medmindre andet er begrundet.
- 3) Den immunologiske reaktion (cellemedieret/humoral, lokale/generelle typer af immunoglobulin), som igangsættes efter indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel ad den forskriftsmæssige administrationsvej på den dyreart, lægemidlet er bestemt for, skal så vidt muligt specificeres og dokumenteres.
- 4) For alle prækliniske undersøgelser gives følgende oplysninger:
 - a) et resumé

▼ **M2**

▼ M1

- c) navn på den institution, der udfører undersøgelse
- d) en udførligt beskrevet forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materiel, af forsøgsdyrenes art eller race, kategorier af dyr, deres oprindelse, identifikation og antal, opstaldnings- og fodringsbetingelser (bl.a. angivelse af, om dyrene var fri for specifikke patogener og/eller antistoffer, art og mængde af tilsætningsstoffer til foderet), dosering, metode, plan og datoer for præparatets indgift, beskrivelse af og begrundelse for anvendte statistiske metoder
- e) hvorvidt kontroldyrene har fået et placebo præparat eller ikke har været genstand for behandling
- f) for så vidt angår behandlede dyr og i det omfang, det er relevant, om de modtog det testede lægemiddel eller et andet lægemiddel, der er godkendt i Unionen
- g) alle generelle og individuelle observationer og opnåede resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser), hvad enten de er gunstige eller ugunstige. Disse data beskrives så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning. De individuelle data fremlægges i tabelform. Til forklaring og eksemplificering kan resultaterne ledsages af gengivelser af optegnelser, mikrofotografier osv.
- h) art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger
- i) antal dyr, der er udgået af undersøgelse før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
- j) statistisk analyse af resultaterne, når tilrettelæggelsen af testene kræver en sådan, og spredningen af resultaterne
- k) indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme
- l) alle detaljer om andre veterinærlægemidler, som måtte indgives som led i gennemførelse af undersøgelsen
- m) eventuelle andre observationer og afvigelser fra protokollen og eventuel indvirkning på resultaterne
- n) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der udledes konklusioner vedrørende lægemidlets sikkerhed og virkning.

IIIb.4C. Kliniske forsøg

- 1) Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra prækliniske undersøgelser med supplerende data fra feltforsøg gennem anvendelse af batcher, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og virkning må undersøges i det samme feltforsøg.
- 2) Hvis lægemidlets virkning ikke kan belyses gennem prækliniske undersøgelser, kan det tillades, at der alene gennemføres feltforsøg.

▼ M1

- 3) Oplysninger om feltforsøg skal være tilstrækkeligt udførlige til at danne grundlag for en objektiv vurdering. De skal omfatte følgende:
- a) et resumé
 - b) en erklæring om overholdelse af god klinisk praksis
 - c) forsøgslederens navn, adresse, stilling og kvalifikationer
 - d) sted og dato for indgift, identitetskode, som kan forbindes til dyreejerens navn og adresse
 - e) udførlige oplysninger om forsøgsprotokollen med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger som f.eks. administrationsvej og anvendelsesmåde, indgiftsplan, dosering, kategorier af dyr, observationens varighed, serologisk respons og andre undersøgelser af dyrene efter indgift
 - f) hvorvidt kontroldyrene har fået et placeboopræparat, et konkurrerende lægemiddel eller ikke har været genstand for behandling
 - g) identifikation af behandlede dyr og kontroldyr (i gruppe eller enkeltvis, alt efter hvad der er relevant), såsom art, race eller stamme, alder, vægt, køn, fysiologisk status
 - h) kort beskrivelse af opdræt og fodring med angivelse af art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer i foderet
 - i) alle oplysninger om observationer, ydelser og resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser); i tilfælde af individuelle test og målinger gives oplysningerne for hvert enkelt individ
 - j) statistisk analyse af resultaterne, når tilrettelæggelsen af testene kræver en sådan, og spredningen af resultaterne
 - k) alle observationer og resultater af forsøgene, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, med fyldestgørende angivelse af observationer og resultater af de objektive test af aktivitet, som indgår i vurderingen af lægemidlet; de anvendte metoder skal angives, og betydningen af eventuelle iagttagne afvigelser i resultaterne skal forklares
 - l) indvirkning på dyrenes ydelse
 - m) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
 - n) art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger
 - o) indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme

▼ **M1**

- p) alle oplysninger om andre veterinærlægemidler, der er blevet anvendt enten før eller samtidigt med det testede lægemiddel eller i observationsperioden; alle konstaterede interaktioner skal anføres
- q) eventuelle andre observationer og afvigelser fra protokollen og eventuel indvirkning på resultaterne
- r) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende lægemidlets sikkerhed og virkning.

AFSNIT IV

KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**IV.1. Ansøgninger vedrørende generiske veterinærlægemidler**

IV.1.1. Ansøgninger i henhold til artikel 18 (generiske veterinærlægemidler) skal indeholde de data, der er omhandlet i del 1 og 2 i dette bilags afsnit II. Hvis det kræves, skal der i henhold til artikel 18, stk. 7, indgå en miljæriskovurdering. Dossieret skal desuden indeholde data, der viser, at lægemidlet har samme kvalitative og kvantitative sammensætning i det virksomme stof/de virksomme stoffer og den samme dispenseringsform som referencelægemidlet; og data, der viser bioækvivalens med referencelægemidlet eller en begrundelse for, hvorfor sådanne undersøgelser ikke er blevet foretaget i henhold til gældende retningslinjer. Alle orale dispenseringsformer med øjeblikkelig udløsning skal betragtes som samme dispenseringsform.

For biologiske (herunder immunologiske) veterinærlægemidler anses den generiske standardtilgang i princippet ikke for at være hensigtsmæssig, og der skal anvendes en hybrid tilgang (se del IV.2).

IV.1.2. For generiske veterinærlægemidler skal de kritiske ekspertrapporter om sikkerhed og virkning især fokusere på følgende elementer:

- a) grundene til, at der påstås at være bioækvivalens
- b) et resumé af de urenheder, der findes i batcher af det virksomme stof/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og, hvis det er relevant, af de nedbrydningsprodukter, der opstår under lagring), samt en evaluering af disse urenheder
- c) en evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller andre oplysninger, der kan understøtte påstanden om bioækvivalens, i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort
- d) eventuelle supplerende data med henblik på at påvise ækvivalensen af sikkerheds- og virkningsegenskaber for forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof
- e) en gennemgang af risikovurderingen af brugersikkerheden med fokus på forskelle mellem generiske veterinærlægemidler og referencelægemidler (f.eks. sammensætningen af hjælpestoffer)
- f) en gennemgang af miljæriskovurderingen, hvis det er relevant.

▼ **M1**

- IV.1.3. For en ansøgning om et generisk veterinærlægemiddel, der indeholder et antimikrobielt stof, skal der gives oplysninger om resistensniveauet, som det fremgår af bibliografiske data.
- IV.1.4. For et generisk veterinærlægemiddel, der indeholder et antiparasitært stof, skal der gives oplysninger om resistensniveauet, som det fremgår af bibliografiske data.
- IV.1.5. For så vidt angår generiske veterinærlægemidler beregnet til intramuskulær, subkutan eller transdermal indgift, fremlægges følgende yderligere data:
- a) dokumentation for ækvivalent eller afvigende nedbrydning af restkoncentrationer fra indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af restkoncentrationsnedbrydning
 - b) dokumentation for tolerance hos målarterne ved indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af tolerancen hos målarterne.
- IV.2. **Ansøgninger vedrørende hybride veterinærlægemidler**
- IV.2.1. Ansøgninger i henhold til artikel 19 (hybride veterinærlægemidler) vedrører veterinærlægemidler, som ligner et referenceveterinærlægemiddel, men som ikke opfylder betingelserne i definitionen af et generisk veterinærlægemiddel.
- IV.2.2. For sådanne ansøgninger skal der gives følgende oplysninger:
- a) alle de data, der er omhandlet i del 1 og 2 i dette bilags afsnit II eller III, alt efter hvad der er relevant
 - b) for så vidt angår dossierets del 3 og 4 kan hybridansøgninger delvis baseres på resultaterne af passende sikkerheds- og restkoncentrationsundersøgelser, prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg for et allerede godkendt referenceveterinærlægemiddel og til dels på nye data. Nye data skal omfatte en sikkerhedsrisikovurdering for brugerne og en miljörisikovurdering i overensstemmelse med artikel 18, stk. 7, hvis det er relevant. For relevante lægemidler (f.eks. antimikrobielle, antiparasitære) skal risikoen for udvikling af resistens desuden imødegås, hvis det er relevant.
- IV.2.3. Hvis der er tale om biologiske (herunder immunologiske) veterinærlægemidler, skal der foretages en omfattende sammenligning, der vedrører kvalitet, sikkerhed og virkning.
- IV.2.4. Når der henvises til data fra et andet godkendt veterinærlægemiddel, skal der gives en begrundelse for anvendelsen og relevansen af disse data for det nye lægemiddel.
- IV.2.5. Omfanget af nye data, der kræves til støtte for sikkerhed og virkning, afhænger af det enkelte nye lægemiddels særlige egenskaber og dets forskelle i forhold til referenceveterinærlægemidlet og fastlægges fra sag til sag. Nye prækliniske og kliniske data for det nye lægemiddel skal fremlægges for alle aspekter, hvor referenceveterinærlægemidlet ikke yder relevant støtte.
- IV.2.6. Hvis der gennemføres nye undersøgelser med batcher af et referenceveterinærlægemiddel, der er godkendt i et tredjeland, skal ansøgeren påvise, at referenceveterinærlægemidlet er blevet godkendt i overensstemmelse med krav, der svarer til dem, der er fastsat i Unionen, og er så tilstrækkeligt ensartede, at de kan erstatte hinanden i de prækliniske undersøgelser eller kliniske forsøg.

▼ M1**IV.3. Ansøgninger vedrørende kombinationsveterinærlægemidler**

- IV.3.1. En ansøgning vedrørende et fast kombinationslægemiddel med individuelle virksomme stoffer, som allerede har været genstand for en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel i EØS, skal fremlægges i henhold til artikel 20.

Et fast kombinationslægemiddel, der indeholder mindst ét nyt virksomt stof, som endnu ikke er godkendt for et veterinærlægemiddel i EØS, skal fremlægges i henhold til artikel 8.

- IV.3.2. For ansøgninger indgivet i henhold til artikel 20 skal der fremlægges et fuldstændigt dossier, der indeholder del 1, 2, 3 og 4.

- IV.3.3. Der skal fremlægges en god videnskabelig begrundelse baseret på gyldige behandlingsprincipper for kombinationen af virksomme stoffer, herunder kliniske data, som påviser behovet for og bidraget fra alle virksomme stoffer på behandlingstidspunktet.

- IV.3.4. Generelt skal alle data om sikkerhed og virkning fremlægges for det faste kombinationslægemiddel, og data om sikkerhed og virkning for de enkelte virksomme stoffer kræves ikke, medmindre deres individuelle farmakologiske egenskaber skal præciseres.

- IV.3.5. Hvis ansøgeren har adgang til data om sikkerheden og virkningen af et individuelt kendt virksomt stof med tilstrækkelig detaljeringsgrad, kan disse data fremlægges for at undgå, at der er behov for visse undersøgelser med den faste kombination, eller bidrage med relevante oplysninger. I så fald skal den mulige interaktion mellem virksomme stoffer også undersøges.

- IV.3.6. Brugsikkerhedsvurdering, miljörisikovurdering, undersøgelser af restkoncentrationsnedbrydning og kliniske undersøgelser skal udføres med det faste kombinationslægemiddel.

- IV.3.7. Medmindre udeladelsen er begrundet, skal der fremlægges en sikkerhedsundersøgelse for de dyr, lægemidlet er bestemt for, med den endelige formulering.

IV.4. Ansøgninger baseret på informeret samtykke

- IV.4.1. Ansøgninger i henhold til artikel 21 vedrører lægemidler, der har samme sammensætning, dispenseringsform og fremstillingsproces (herunder råvarer og udgangsmaterialer, procesparametre og fremstillingssteder) som allerede godkendte veterinærlægemidler.

- IV.4.2. Dossieret for sådanne ansøgninger skal kun indeholde data for del IA og IB som beskrevet i bilag I (punkt 1-6.4), forudsat at indehaveren af markedsføringstilladelsen for det allerede godkendte veterinærlægemiddel skriftligt har givet ansøgeren sit samtykke til at henvise til indholdet af del 1C, 2, 3 og 4 i dossieret for det pågældende lægemiddel. I så fald er der heller ikke behov for at fremlægge kritiske ekspertrapporter om kvalitet, sikkerhed og virkning. Ansøgeren skal fremlægge dokumentation for det skriftlige samtykke sammen med ansøgningen.

IV.5. Ansøgninger baseret på bibliografiske data

- IV.5.1. Hvad angår veterinærlægemidler, for hvilke det virksomme stof/de virksomme stoffer finder almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin, jf. artikel 22, og er virkningsfulde og tilstrækkeligt sikre, gælder følgende særlige bestemmelser.

▼ M1

- IV.5.2. Der fremlægges et fuldstændigt dossier, der indeholder del 1, 2, 3 og 4. Ansøgeren skal fremlægge del 1 og 2 som beskrevet i dette bilag. For del 3 og 4 skal der fremlægges en detaljeret videnskabelig bibliografi sammen med oplysninger, der dokumenterer, at der er en passende forbindelse mellem bibliografiske referencer og veterinærlægemidlet, for så vidt angår sikkerhed og virkning. Det kan være nødvendigt at supplere de bibliografiske data med dokumentation, der er specifik for lægemidlet, f.eks. brugersikkerheds- og miljörisikovurderinger eller data fra undersøgelser af restkoncentrationer for at begrunde eventuelle foreslåede tilbageholdelsestider.
- IV.5.3. De særlige regler i del IV.5.3.1-IV.5.3.12 finder anvendelse med henblik på at påvise en almindeligt anerkendt veterinær anvendelse.
- IV.5.3.1. For at fastslå en almindelig anerkendt veterinærmedicinsk anvendelse af bestanddele i veterinærlægemidler skal der tages hensyn til følgende faktorer:
- a) det tidsrum, hvori et virksomt stof regelmæssigt er blevet anvendt i den dyreart, lægemidlet er bestemt for, ved anvendelse af den foreslåede administrationsvej og dosering
 - b) kvantitative aspekter af anvendelsen af det virksomme stof/de virksomme stoffer under hensyntagen til, i hvilket omfang stoffet/stofferne er blevet anvendt i praksis, og omfanget af den geografiske anvendelse
 - c) graden af videnskabelig interesse i anvendelse af det virksomme stof/de virksomme stoffer (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur)
 - d) kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.
- IV.5.3.2. Det kan være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige virksomme stoffers almindeligt anerkendte anvendelse. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå en almindeligt anerkendt anvendelse inden for veterinærmedicin af et lægemiddels bestanddel, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som veterinærlægemiddel i Unionen.
- IV.5.3.3. Anvendelse inden for veterinærmedicin betyder ikke udelukkende anvendelse som godkendt veterinærlægemiddel. Almindeligt anerkendt veterinær anvendelse henviser til anvendelse til et specifikt terapeutisk formål hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for.
- IV.5.3.4. Hvis der foreslås et stof i almindelig anerkendt anvendelse til helt nye terapeutiske indikationer, er det ikke muligt udelukkende at henvise til en almindeligt anerkendt veterinær anvendelse. Der skal fremlægges yderligere data om den nye terapeutiske indikation sammen med passende sikkerheds- og restkoncentrationstest samt prækliniske og kliniske data, og i så fald er det ikke muligt at ansøge i henhold til artikel 21.
- IV.5.3.5. Den offentliggjorte dokumentation, som ansøgeren forelægger, skal være frit tilgængelig for offentligheden og offentliggøres af en velrenommeret kilde, helst fagfællebedømt.
- IV.5.3.6. Dokumentationen skal indeholde tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en uafhængig vurdering.

▼ **M1**

- IV.5.3.7. Dokumentation skal omfatte alle aspekter vedrørende sikkerheds- og/eller virkningsvurderingen af lægemidlet, når det anvendes ved den foreslåede indikation i den dyreart, lægemidlet er bestemt for, og efter forskrifterne for administrationsvej og dosering. Dokumentationen skal omfatte eller henvise til en oversigt over den relevante litteratur under hensyntagen til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringer i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser.
- IV.5.3.8. Al dokumentation, både gunstig og ugunstig, skal fremlægges. Med hensyn til bestemmelserne om almindeligt anerkendt veterinær anvendelse er det særligt nødvendigt at påpege, at bibliografisk henvisning til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføringen, epidemiologiske undersøgelser osv.) og ikke blot data vedrørende test og forsøg kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse dokumentationskilder beskrives og begrundes på tilfredsstillende vis af ansøgeren.
- IV.5.3.9. Offentlige vurderingsrapporter eller informationsresuméer kan ikke anses for at give tilstrækkelige oplysninger, bortset fra den vurderingsrapport, som agenturet offentliggør efter en evaluering af en ansøgning om fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer, som kan anvendes på passende vis som litteratur, navnlig i forbindelse med sikkerhedstest.
- IV.5.3.10. Man skal især være opmærksom på manglende oplysninger, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises anerkendt sikkerheds- og/eller virkningsniveau, skønt der mangler nogle oplysninger.
- IV.5.3.11. De kritiske ekspertrapporter om sikkerhed og virkning skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, hvorvidt det lægemiddel, der er undersøgt i bibliografien, på tilfredsstillende vis eller videnskabeligt kan forbindes med det lægemiddel, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.
- IV.5.3.12. Erfaringer efter markedsføring med andre lægemidler, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

IV.6. **Ansøgninger til begrænsede markeder**

- IV.6.1. Der kan udstedes en markedsføringstilladelse for et begrænset marked, hvis der ikke foreligger fuldstændige sikkerheds- og/eller virkningsdata, og hvis ansøgeren, jf. artikel 23, påviser, at lægemidlet er beregnet til anvendelse på et begrænset marked, og at fordelene ved tilgængeligheden af det nye lægemiddel opvejer den risiko, der er forbundet med udeladelsen af nogle af de sikkerheds- eller virkningsdata, der kræves i henhold til dette bilag.
- IV.6.2. For sådanne ansøgninger skal ansøgeren fremlægge del 1 og 2 som beskrevet i dette bilag.
- IV.6.3. For del 3 og 4 kan nogle af de sikkerheds- eller virkningsdata, der kræves i henhold til dette bilag, udelades. For så vidt angår omfanget af sikkerheds- og virkningsdata, der kan udelades, skal der tages hensyn til de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

▼ M1

- IV.7. Ansøgninger under særlige omstændigheder**
- IV.7.1. Under særlige omstændigheder vedrørende dyre- eller folkesundheden kan der i henhold til artikel 25 udstedes en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel med forbehold af visse særlige forpligtelser, betingelser og/eller begrænsninger.
- IV.7.2. For sådanne ansøgninger skal ansøgeren indsende del 1 som beskrevet i dette bilag sammen med en begrundelse for, hvorfor fordelene ved det pågældende veterinærlægemiddels umiddelbare tilgængelighed på markedet opvejer den risiko, der er forbundet med, at der ikke er fremlagt visse data om kvalitet, sikkerhed eller virkning.
- IV.7.3. For del 2, 3 og 4 kan visse data vedrørende kvalitet, sikkerhed eller virkning, som kræves i henhold til dette bilag, udelades, hvis ansøgeren begrundes, at disse data ikke kan fremlægges på indgivelsestidspunktet. For så vidt angår bestemmelsen af de væsentlige krav for sådanne ansøgninger, skal der tages hensyn til de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.
- IV.7.4. Der kan anmodes om undersøgelser efter tilladelse til markedsføring som led i betingelserne for markedsføringstilladelse, og de skal udformes, gennemføres, analyseres og præsenteres i overensstemmelse med de generelle principper for kvalitets-, sikkerheds- og virkningstest, der er fastsat i dette bilag, og relevante vejledninger, alt efter hvilket spørgsmål der skal behandles i undersøgelsen.

AFSNIT V

KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER

I dette afsnit fastlægges de særlige krav til bestemte veterinærlægemidler, der vedrører egenskaberne for de virksomme stoffer, der findes deri.

- V.1. Veterinærlægemidler til nye terapiformer**
- V.1.1. Generelle krav**
- V.1.1.1. Afhængigt af det virksomme stof og virkningsmåden kan et veterinærlægemiddel til nye terapiformer falde ind under en af de tre produktkategorier:
- a) veterinærlægemidler, bortset fra biologiske veterinærlægemidler
 - b) biologiske veterinærlægemidler, bortset fra immunologiske veterinærlægemidler
 - c) immunologiske veterinærlægemidler.
- V.1.1.2. Ansøgninger om markedsføringstilladelse for veterinærlægemidler til ny terapiformer som anført i artikel 4, stk. 43, skal generelt følge det format og de datakrav, der er beskrevet i afsnit II eller III i dette bilag, afhængigt af, hvordan den nye terapiform kategoriseres. Et fuldstændigt dossier, der indeholder del 1, 2, 3 og 4, skal normalt forelægges i overensstemmelse med kravene i afsnit II eller III og eventuelle relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Afvigelser fra kravene i dette bilag kan være mulige, hvis det er begrundet. Hvis det er relevant, og under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til nye terapiformer, kan yderligere krav være relevante for bestemte lægemiddeltyper.

▼ M1

- V.1.1.3. Fremstillingsprocesserne for veterinærlægemidler til nye terapiformer skal være i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis (GMP), der om nødvendigt tilpasses for at afspejle disse lægemidlers særlige karakter. Der skal udarbejdes særlige retningslinjer for veterinærlægemidler til nye terapiformer for på passende vis at afspejle fremstillingsprocessens særlige karakter.
- V.1.1.4. Afhængigt af den særlige karakter hos et lægemiddel til nye terapiformer kan anvendelsen af lægemidlet potentielt være forbundet med særlige risici. Disse risici identificeres ved hjælp af en risikoprofileringsmetode til at identificere de risici, der er forbundet med det specifikke lægemiddel, og de risikofaktorer, der bidrager til disse risici. I denne forbindelse vil risici være eventuelle negative virkninger, der kan tilskrives anvendelsen af lægemidlet til nye terapiformer, som berører målgruppen og/eller brugeren, forbrugeren og/eller miljøet. Risikoanalysen kan dække hele udviklingen. Risikofaktorer, der kan tages i betragtning, omfatter udgangsmaterialets (cellernes osv.) oprindelse, virkningsmåde i dyret (proliferation, initiering af immunrespons, permanens i kroppen osv.), cellemanipulationsniveauet (f.eks. fremstillingsprocessen), kombinationen af det virksomme stof med bioaktive molekyler eller strukturelle materialer, omfanget af den evne, som virus og mikroorganismer, der anvendes *in vivo*, har til replikation, graden af nukleinsyresekvensers eller geners integration i genomet, langtidsfunktionaliteten, risikoen for onkogenicitet, ikke mål-virkninger og administrationsmåde eller anvendelsesmåde.
- V.1.1.5. På grundlag af evalueringen af oplysningerne om de identificerede risici og risikofaktorer fastlægges der en særlig profil for hver enkelt risiko, der er forbundet med et bestemt lægemiddel, og som kan anvendes til at fastlægge og begrunde, hvordan det fremlagte datasæt giver den fornødne garanti for kvalitet, sikkerhed og virkning og er tilstrækkelig til at understøtte en ansøgning om markedsførings-tilladelse, navnlig for så vidt angår de aspekter af veterinærlægemidler til nye terapiformer, der ligger ud over den nuværende viden.
- V.1.1.6. For at afhjælpe datamangler eller usikkerheder på tidspunktet for produktgodkendelsen kan gennemførelsen af foranstaltninger eller undersøgelser efter tilladelse til markedsføring overvejes fra sag til sag. Med henblik på at påvise tidlige eller forsinkede tegn på bivirkninger, forebygge kliniske konsekvenser af sådanne bivirkninger og sikre rettidig behandling og indhente oplysninger om den langsigtede sikkerhed og virkning for veterinærlægemidler til nye terapiformer skal en risikostyringsplan indeholde en detaljeret beskrivelse af de foranstaltninger, der er planlagt for at sikre en sådan opfølgning.
- V.1.1.7. For alle lægemidler til nye terapiformer, navnlig dem, der betragtes som et fremspirende område inden for veterinærmedicin, anbefales det at rådføre sig med agenturet i god tid inden indsendelse af dossieret om markedsføringstilladelse med henblik på at klassificere lægemidlet, fastlægge den relevante dossierstruktur og modtage relevante oplysninger om det supplerende datasæt, der kan være nødvendige for at understøtte kvalitet, sikkerhed og virkning.
- V.1.2. **Kvalitetskrav**
- V.1.2.1. Generelt skal der indsendes en beskrivelse af sammensætningen, fremstillingsmetoden, produktionens ensartethed, kontrol af udgangsmaterialer, kontroller gennemført under fremstillingsprocessen, testning af det færdige lægemiddel, herunder gennemførelse af en aktivitetstest eller en kvantificering af det virksomme stof og stabilitetsdata.

▼ **M1**

- V.1.2.2. Datakravene til fremstilling og testning af veterinærlægemidler til nye terapiformer af biologisk oprindelse, der er klassificeret som et biologisk lægemiddel eller som et immunologisk lægemiddel, skal generelt være i overensstemmelse med datakravene for biologiske eller immunologiske lægemidler (som beskrevet i dette bilags afsnit III), herunder behovet for en relevant potenstest. Der kan være tilfælde, hvor der gælder yderligere krav, f.eks. celle- og vektorgenkonstruktioner.
- V.1.2.3. For veterinærlægemidler til nye terapiformer fremstillet ved kemisk syntese gælder datakravene for andre veterinærlægemidler end biologiske lægemidler (som beskrevet i dette bilags afsnit II) generelt. Der kan være tilfælde, hvor der gælder yderligere krav, f.eks. en relevant potenstest.
- V.1.3. **Sikkerhedskrav**
- V.1.3.1. Afhængigt af lægemidlets art og påtænkte anvendelse kan yderligere data til vurdering af sikkerheden for måldyret, brugeren, forbrugeren eller miljøet være relevante som fastlagt ved en risikoanalyse i hvert enkelt tilfælde.
- V.1.3.2. Der skal tages hensyn til kravene i direktiv 2001/18/EF, når det behandlede dyr selv kan blive en genetisk modificeret organisme. Direktiv 2001/18/EF finder ganske vist anvendelse på færdige lægemidler, der indeholder genetisk modificerede organismer, men det er fortsat den bedste tekniske vejledning, der i øjeblikket findes til at opstille de nødvendige data. Et af de vigtigste spørgsmål er integrationen af DNA i kimceller (som således kan overføres til afkom) eller den potentielle overførsel af de genetisk modificerede celler til afkom. Det skal også bemærkes, at dette problem ikke er helt det samme, når selskabsdyr og dyr bestemt til fødevareproduktion tages i betragtning (konsum af lægemidler, der indeholder genetisk modificerede organismer).
- V.1.3.3. For stoffer, der er beregnet til integration i eller redigering af genomet, skal der udføres passende test for at vurdere risikoen for ændringer uden for målgruppen og/eller mutationer ved indsættelse.
- V.1.4. **Krav til virkning**
- V.1.4.1. Kravene til virkningsdata varierer primært afhængigt af de påtænkte indikationer for anvendelse hos de dyrearter, lægemidlet er bestemt for. Afhængigt af kategoriseringen af lægemidlet til nye terapiformer og den påtænkte anvendelse hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, kan de virkningskrav, der er fastsat i afsnit II eller III, finde anvendelse på et veterinærlægemiddel til nye terapiformer.
- V.1.4.2. De angivne indikationer skal underbygges af passende data for den dyreart, lægemidlet er bestemt for.
- V.1.5. **Særlige datakrav for bestemte typer af lægemidler til nye terapiformer**
- V.1.5.1. **Principper**
- V.1.5.1.1. Under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til nye terapiformer, kan der være behov for særlige krav ud over standardkravene til vurdering af kvalitet, sikkerhed og virkning.

▼ M1

V.1.5.1.2. I de følgende afsnit fremhæves de særlige krav, der skal tages i betragtning for bestemte typer af lægemidler til nye terapiformer. De særlige krav, der er fastsat for en bestemt type lægemidler til nye terapiformer, udgør en ikke-udtømmende liste over krav, der eventuelt skal tilpasses til det pågældende lægemiddel fra sag til sag og på grundlag af en risikoanalyse.

V.1.5.1.3. I alle tilfælde og navnlig i forbindelse med nye terapiformer, der betragtes som fremspirende inden for veterinærmedicin, skal ansøgerne tage hensyn til den aktuelle viden om veterinærmedicin og de videnskabelige retningslinjer, som agenturet og Kommissionen har offentliggjort, jf. afsnit I i dette bilag.

V.1.5.2. Veterinærlægemidler til genterapi

V.1.5.2.1. Lægemidler til genterapi er biologiske veterinærlægemidler, der indeholder et virksomt stof, som indeholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til dyr med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en genetisk sekvens. Deres terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som de indeholder, eller til produktet af denne sekvens' genetiske ekspresion.

V.1.5.2.2. Ud over de datakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:

- a) Der skal gives oplysninger om alle udgangsmaterialer, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, herunder de produkter, der er nødvendige til den genetiske modificering af celler, alt efter hvad der er relevant, efterfølgende dyrkning og præservering af de genetisk modificerede celler, under hensyntagen til eventuelt manglende rensningstrin.
- b) For lægemidler, der indeholder en mikroorganisme eller en virus, skal der gives data om den genetiske modificering, sekvensanalyse, svækkelse af virulens, tropisme for særlige væv og celletyper, mikroorganismens eller virussets cellecyklusafhængighed, patogenicitet og den parentale stammes egenskaber.
- c) Procesbetingede urenheder og produktbetingede urenheder skal beskrives i de relevante afsnit i dossieret og navnlig kontaminering med replikationskompetente virus, hvis vektoren er replikationsinkompetent.
- d) For plasmider skal der i hele lægemidlets holdbarhedstid foretages kvantificering af de forskellige plasmidformer.
- e) For genetisk modificerede celler skal cellernes egenskaber før og efter den genetiske modificering samt før og efter alle efterfølgende fryse-/opbevaringsprocedurer testes. For genetisk modificerede celler gælder — ud over de særlige krav til lægemidler til genterapi — også kvalitetskravene for lægemidler til celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv.

▼ M1

- f) Indsættelser uden for målgruppen (der f.eks. fører til tumorer/kræft, metaboliske dysfunktioner) og mutationer ved indsættelse og genotoksicitet (indsættelse af genetiske elementer og ekspresion af DNA-modificerende proteiner som mediatorer for genotoksiske bivirkninger) i målarter skal tages i betragtning.
- g) Der skal fremlægges undersøgelser af kønscelleoverførsel, medmindre andet er begrundet.

V.1.5.3. Regenerativ medicin, vævsteknologi og veterinærlægemidler til celleterapi

V.1.5.3.1. Regenerative lægemidler anses for at omfatte en bred vifte af lægemidler og terapiformer, der generelt har til formål at genoprette funktioner. Disse lægemidler omfatter cellebaserede terapier, hvori lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv er omfattet.

V.1.5.3.2. Veterinærlægemidler til celleterapi er biologiske veterinærlægemidler, der indeholder eller består af celler eller væv, der har været genstand for væsentlig manipulation med hensyn til enten art eller funktion, således at de biologiske egenskaber, fysiologiske funktioner eller strukturelle egenskaber, der er relevante for den påtænkte kliniske anvendelse, er blevet ændret, eller af celler eller væv, der ikke er beregnet til at blive anvendt til samme væsentlige funktion(er) hos modtageren og donoren. De præsenteres som havende egenskaber for eller anvendes i eller gives til dyr med henblik på behandling, forebyggelse eller diagnosticering af en sygdom gennem deres cellers eller vævs farmakologiske, immunologiske eller metaboliske virkning eller regenerering, reparation eller udskiftning af væv.

V.1.5.3.3. Ud over de datakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:

- a) Der skal gives kortfattede oplysninger om udtagning og testning af animalsk væv og celler, der anvendes som udgangsmateriale. Hvis ikke-raske celler eller væv anvendes som udgangsmateriale, skal deres anvendelse begrundes.
- b) Den potentielle variabilitet, der indføres via de animalske væv og celler, skal behandles i forbindelse med validering af fremstillingsprocessen, karakterisering af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, udvikling af assay, fastsættelse af specifikationer og stabilitet.
- c) For genetisk modifikation af cellerne finder de tekniske krav, der er fastsat for lægemidler til genterapi, anvendelse.
- d) Der skal gives relevante oplysninger om karakteriseringen af cellepopulationen eller celleblandingen med hensyn til identitet, renhed (f.eks. fremmede agenser og cellulære kontaminanter), levedygtighed, potens, karyologi, tumorigenicitet og egnethed for den tilsigtede medicinske anvendelse. Cellernes genetiske stabilitet skal påvises.
- e) Virkningen af og interaktionen mellem alle bestanddele, der kan forventes at interagere (direkte eller som følge af nedbrydning eller metabolisme) med de virksomme stoffer, skal undersøges.

▼ **M1**

- f) Hvis en tredimensional struktur er en del af den påtænkte funktion, skal differentieringsniveauet, cellernes strukturelle og funktionelle organisering og eventuelt den genererede ekstracellulære matrice være en del af karakteriseringen for disse cellebaserede lægemidler.

V.1.5.4. Veterinærlægemiddel, der er specielt beregnet til bakteriofagterapi

- V.1.5.4.1. Bakteriofager er virus, der er afhængige af bakterieværter for at kunne spredes, og virker meget specifikt på visse bakteriestammer. Bakteriofagterapi kan f.eks. anvendes som et alternativ til antibiotika. Generelt består bakteriofager af et genom, der består af enkelt- eller dobbeltstretet DNA eller RNA, der er indkapslet af et proteinkapsid. På grund af de mange forskellige tilsigtede mål for behandling og bakteriofagernes specificitet vil det være nødvendigt at vælge den passende bakteriofagstamme i forhold til den sygdomsfremkaldende bakteriestamme fra sag til sag for det enkelte sygdomsudbrud.

- V.1.5.4.2. Kvaliteten og mængden af bakteriofager, der skal anvendes i det færdige lægemiddel, varierer normalt. Derfor vil en fast kvalitativ og kvantitativ sammensætning af bakteriofager ikke være normen, da fagerne skal tilpasses løbende. På grundlag heraf er det nødvendigt at etablere og vedligeholde et lager af frø af bakteriofagstammer (som kan sammenlignes med en multi-strain-metode).

- V.1.5.4.3. Bakteriofager samt værtsbakterie- og mastercellebanker til fremstilling skal helst fremstilles på grundlag af et master seed-system. Det skal bekræftes, at den anvendte bakteriofag er lytisk.

- V.1.5.4.4. Fravær af resistensgener og fravær af gener, der koder for virulensfaktorer, skal vises på alle master seeds.

- V.1.5.4.5. Indikationen skal være for profylaktisk, metafylaktisk og/eller terapeutisk behandling af en eller flere specifikke infektioner eller infektionssygdomme. Behandlingens virkning er knyttet til den lytiske aktivitet i fager, der fører til bakteriedræbende aktivitet på bakteriofager med specificitet for den pågældende bakteriestamme.

- V.1.5.4.6. For genetisk modificerede fager beskrives den genetiske modifikation.

V.1.5.5. Nanoteknologisk afledt veterinærlægemiddel

- V.1.5.5.1. Nanoteknologi ses primært som en teknologi til at generere bærere for kemisk fremstillede stoffer, men kan også være bærere for biologiske stoffer. Anvendelsen af nanopartikler kan være en måde at kontrollere tilførslen af stoffer med lav opløselighed eller toksiske forbindelser på.

- V.1.5.5.2. »Nanoteknologi« dækker over udformning, karakterisering og fremstilling af nanomaterialer ved at styre form og størrelse på nanoskalaen (op til ca. 100 nm).

- V.1.5.5.3. »Nanopartikler« anses for at have to eller flere dimensioner i nanoskala.

- V.1.5.5.4. På veterinærområdet er nanopartikler til lægemiddelfremførings-systemer relevante som »nanoteknologisk afledte produkter«: Nanopartikler konjugeres med stoffer for at ændre de farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske egenskaber. mRNA-lægemidler er snarere indkapslet i nanopartikelfremføringssystemer.

▼ M1

V.1.5.5.5. Ud over de kvalitetsdatakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:

- a) partikelstørrelsesfordelingen bestemmes
- b) der skal anvendes en egnet in vitro-test for deres funktion og mulige fremføringskapacitet (hvis de anvendes som et lægemiddelfremføringsystem).

V.1.5.5.6. Med hensyn til sikkerhed kan den type farer, der opstår ved brug af nanopartikler til fremføring af lægemidler, være mere vidtgående end konventionelle farer, der er forbundet med kemikalier i klassiske fremføringsmatricer. Derfor skal følgende aspekter tages i betragtning med hensyn til sikkerhed:

- a) Nanopartikler til lægemiddelfremføring kan påvirke lægemidlets toksicitet. Det virksomme stofs toksicitet er afgørende for lægemidlet, men nanopartikelens toksicitet for lægemiddelfremføringen skal også tages i betragtning, da de kan indebære specifikke risici (agglomerater, cytotoxicitet), kan overføre urenheder ved adsorption, kan generere toksiske materialer ved nedbrydning eller opløsning eller kan overføres gennem fysiologiske barrierer (blod-hjernebarriere, føtoplacentær barriere, celle- og kernemembraner osv.). I denne sammenhæng gælder følgende:
 - i) når fysiologiske barrierer krydses, skal nanopartiklers virkning for lægemiddelfremføring undersøges for de(t) pågældende organ(er)
 - ii) virkningen af agglomerater skal undersøges i de forskellige målorganer med særlig fokus på risikoen for emboli i de mindre blodkar
 - iii) sikkerhedsspørgsmål i forbindelse med nanopartikler til lægemiddelfremføring kan være forbundet med en akkumulerende virkning, en nedbrydningsprofil eller persistens i kroppen med negative virkninger for de pågældende organers funktioner
 - iv) der kan også være sikkerhedsspørgsmål på celleniveau. Celler er måske ikke altid i stand til at fjerne nanopartikler, der overføres gennem cellemembranen, hvilket fører til cytotoxicitet, navnlig via induktion af oxidativt stress. De toksikologiske assay, der skal gennemføres, skal kunne bruges til at vurdere denne cytotoxicitet og de dermed forbundne aspekter som f.eks. generering af giftfrie radikaler og biopersistens.
- b) Den toksikologiske profil af de virksomme stoffer i nanopartikler til lægemiddelfremføring kan variere, da de kan fordeles forskelligt i forskellige indre organer (forskellig opløselighed i biologiske matricer), og da de uventet kan krydse forskellige biologiske barrierer i kroppen, som f.eks. hjernebarrieren.
- c) De bivirkninger, der er forbundet med de virksomme stoffer, kan forværres, når de fremføres af nanopartikler.

▼ **M1**

- d) For nanomedicin blev der allerede konstateret immunsikkerhedsproblemer, som f.eks. immunotoksicitet (direkte beskadigelse af immunceller), immunstimulering, immunsuppression og immunmodulation (som f.eks. komplementaktivering, betændelse, aktivering af medfødt eller afpasset immunitet).
- e) Nanopartiklers evne til at fremkalde inflammatoriske eller allergiske reaktioner skal tages i betragtning. Evnen til at trænge ind i blodstrømmen og fremkalde inflammatoriske reaktioner kan føre til dissemineret intravaskulær koagulation eller fibrinolyse med yderligere konsekvenser som f.eks. trombose. Nanopartiklernes hæmkompatibilitet skal derfor kontrolleres.

V.1.5.6. RNA-antisensterapi og RNA-interferensterapilægemidler

- V.1.5.6.1. Lægemidler til antisensterapi og interferensterapi kan genereres ved syntese eller ved rekombinante teknikker.
- V.1.5.6.2. Antisens-RNA er et enkeltstrenget RNA, der supplerer et messenger-RNA, som koder for protein, og med hvilket det hybridiserer, og derved blokeres dets omsætning til protein.
- V.1.5.6.3. RNA-interferens er en biologisk proces, hvor RNA-molekyler forhindrer genekspression eller -omsætning ved at neutralisere omfattede mRNA-molekyler.
- V.1.5.6.4. Ud over de datakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:
 - a) minimumsmængden af RNA-segmitter pr. volumen skal fastsættes som led i kontroltest af det færdige lægemiddel samt bekræftelse af, at RNA-segmitterne fremviser den korrekte sekvens
 - b) for visse antisensterapilægemidler, der er omfattet af dette bilags afsnit II, kan der være behov for en potensassay til frigivelsestestning heraf
 - c) stabilitetsundersøgelser skal omfatte en test til overvågning af nedbrydningshastigheden for RNA-segmitterne over tid
 - d) for RNA-antisensterapilægemidler skal de mulige skadelige virkninger som følge af tilsigtet eller utilsigtet binding imødegås, og det samme skal mulige ikke-antisens-skadelige virkninger som følge af f.eks. akkumulering, proinflammatoriske reaktioner og binding af aptamerer
 - e) for RNAi-terapilægemidler skal de mulige skadelige virkninger af utilsigtet interferens (som følge af den positive RNAi-streng) imødegås, og det samme skal muligheden for at krydse blodhjernebarrieren og forårsage forstyrrelser i centralnervesystemet
 - f) for RNA-antisensterapi- og RNA-interferensterapilægemidler, der er beregnet til genterapi, skal kravene til veterinærlægemidlet til genterapi tages i betragtning.

▼ **M1**

- V.2. Vaccineantigen-masterfil**
- For særlige immunologiske veterinærlægemidler og som undtagelse fra afsnit IIIb, del 2, indføres begrebet »vaccineantigen-masterfil«.
- V.2.1. Principper**
- V.2.1.1.** I dette bilag forstås ved en vaccineantigen-masterfil en selvstændig del af dossieret i forbindelse med ansøgningen om markedsførings-tilladelse til en vaccine, som indeholder alle relevante oplysninger om kvaliteten af hvert af de virksomme stoffer, som indgår i veterinærlægemidlet. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse.
- V.2.1.2.** Det er valgfrit at anvende vaccineantigen-masterfiler. For kombinerede vacciner skal vaccineantigenet/-antigenerne, der skal indgå i vaccineantigen-masterfilen/-filerne, specificeres, og der kræves en særskilt vaccineantigen-masterfil for hver af dem.
- V.2.1.3.** Indsendelse og godkendelse af en vaccineantigen-masterfil skal være i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.
- V.2.2. Indhold**
- Dossieret vedrørende vaccineantigen-masterfilen skal indeholde de oplysninger i del V.2.2.1-V.2.3.3, som er udtrukket fra de relevante afsnit i del 1 (Sammendrag af dossieret) og del 2 (Kvalitetsdokumentation), jf. dette bilags afsnit IIIb:
- V.2.2.1. Sammendrag af dossieret (del 1)**
- Navn og adresse på fremstilleren/fremstillerne og de(t) sted(er), der er involveret i de forskellige trin i fremstillingen af og kontrollen med det virksomme stof, skal angives sammen med kopier af de tilsvarende fremstillingstilladelser.
- V.2.2.2. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning af indholdsstofferne (del 2.A)**
- Det virksomme stofs fuldstændige og nøjagtige navn (f.eks. virus- eller bakteriestamme, antigen) skal oplyses på samme måde som anført i et hvilket som helst færdigt lægemiddel. Der skal fremlægges oplysninger om produktudvikling, der er relevante for det virksomme stof.
- V.2.2.3. Beskrivelse af fremstillingsmåden (del 2.B)**
- Der skal fremlægges en beskrivelse af fremstillingsmåden for det virksomme stof, herunder validering af de vigtigste produktionstrin og begrundelse, hvis det er relevant, for eventuel foreslået mellem-lagring. For inaktiverede vacciner skal der fremlægges data, der er relevante for inaktiveringen af det virksomme stof, herunder validering af inaktiveringsprocessen.
- V.2.2.4. Produktion og kontrol af udgangsmaterialer (del 2.C)**
- V.2.2.4.1.** De standardkrav, der er beskrevet i afsnit IIIb.2C, og som er relevante for det virksomme stof, finder anvendelse.
- V.2.2.4.2.** Der skal gives oplysninger om det virksomme stof (f.eks. virus-/bakteriestammen), substratet/substraterne (celler, dyrkningsmedium) og alle råvarer (farmakopé eller ikke-farmakopé, biologiske eller ikke-biologiske), der anvendes ved produktionen af det virksomme stof.

▼ **M1**

V.2.2.4.3. Dossieret skal omfatte specifikationerne, oplysninger om de gennemførte processer og de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer, og resultater for et batch af alle anvendte bestanddele.

V.2.2.4.4. Der skal fremlægges en risikovurdering for TSE og fremmede agenser, hvis det er relevant. Det skal bemærkes, at de målarter, der beholdes for de færdige lægemidler, og som henviser til vaccineantigen-masterfilen, skal indgå i risikovurderingen for TSE og fremmede agenser. Der kan indføres advarsler eller begrænsninger i anvendelsen på vaccineantigen-masterfil-niveau afhængigt af de fremlagte oplysninger, som kan afbødes i forbindelse med risikoanalysen for det færdige lægemiddel.

V.2.2.4.5. Hvis det virksomme stof opnås ved rekombinante teknikker, skal alle relevante data om det genetisk modificerede virus/den genetisk modificerede bakterie fremlægges.

V.2.2.5. Kontroltest under fremstillingsprocessen (del 2.D)

Standardkravene i afsnit IIIb.2D finder anvendelse på de proceskontroltest, der udføres under fremstillingen af det virksomme stof, herunder valideringer af centrale kontroltest og, hvis det er relevant, foreslået mellemlagring (inden opblanding).

V.2.2.6. Ensartethed mellem batcher (del 2.F)

Standardkravene i afsnit IIIb.2F finder anvendelse for påvisning af ensartethed i fremstillingen af antigenet.

V.2.2.7. Stabilitet (del 2.G)

Standardkravene i afsnit IIIb.2G til påvisning af antigenets stabilitet og, hvor det er relevant, mellemlagring finder anvendelse.

V.2.3. Evaluering og certificering

V.2.3.1. For vacciner, der indeholder nye vaccineantigener, og hvor der ikke allerede findes en vaccineantigen-masterfil, skal ansøgeren forelægge agenturet et fuldstændigt dossier for ansøgning om markedsføringstilladelse, herunder alle de vaccineantigen-masterfiler, der svarer til hvert enkelt af de vaccineantigener, for hvilke det er hensigten at anvende en vaccineantigen-masterfil. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af hver vaccineantigen-masterfil. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at hver enkelt vaccineantigen-masterfil er i overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Unionen.

V.2.3.2. Del V.2.3.1 finder også anvendelse på alle vacciner, der består af en ny kombination af vaccineantigener, uanset om et eller flere af disse vaccineantigener indgår i vacciner, der allerede er godkendt i Unionen.

V.2.3.3. Ændringer af indholdet af en vaccineantigen-masterfil for en vaccine, der er godkendt i Unionen, skal underkastes en videnskabelig og teknisk evaluering foretaget af agenturet. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at vaccineantigen-masterfilen er i overensstemmelse med EU-lovgivningen. Det udstedte certifikat finder anvendelse i hele Unionen.

▼ **M1****V.3. Multi-strain-dossier**

- V.3.1. For visse immunologiske veterinærlægemidler og som undtagelse fra bestemmelserne i afsnit IIIb, del 2, indføres begrebet multi-strain-dossier.
- V.3.2. Et multi-strain-dossier er et enkelt dossier, der indeholder de relevante data til en entydig og grundig videnskabelig vurdering af de forskellige muligheder for stammer/kombinationer af stammer, der gør det muligt at godkende inaktiverede vacciner mod antigenvarierende virus eller bakterier, for hvilke der er behov for hurtige eller hyppige ændringer i sammensætningen af vaccineformuleringer for at sikre virkning med hensyn til den epidemiologiske situation på området. Afhængigt af den epidemiologiske situation kan der, hvor vaccinen er beregnet til at blive anvendt, udvælges en række stammer blandt dem, der indgår i dossieret, til formulering af et færdigt lægemiddel.
- V.3.3. Hvert multi-strain-dossier kan kun anvendes på én virusart, én bakterieslægt eller én vektor for en given sygdom. Blandinger af forskellige virus, der tilhører forskellige familier, slægter, arter eller bakterier, der tilhører forskellige familier eller slægter, kan ikke godkendes i forbindelse med et multi-strain-dossier.
- V.3.4. I forbindelse med nye ansøgninger om markedsføringstilladelser med et multi-strain-dossier, hvor der ikke allerede findes nogen godkendt multi-strain-vaccine mod et bestemt virus/en bestemt bakterie/en bestemt sygdom, skal agenturet bekræfte, at ansøgningen opfylder kriterierne for anvendelse af multi-strain-dossier-metoden, inden ansøgningen indsendes.
- V.3.5. Indsendelsen af multi-strain-dossieret skal være i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

V.4. Vaccineplatformsteknologi**V.4.1. Principper**

- V.4.1.1. Vaccineplatformsteknologi er en samling teknologier, som har det til fælles, at de anvender en »backbone carrier« eller en vektor, der er modificeret med et andet antigen eller sæt af antigener for hver vaccine, der stammer fra platformen. Dette omfatter, men er ikke begrænset til, proteinbaserede platforme (viruslignende partikler), DNA-vaccineplatforme, mRNA-baserede platforme, replikoner (selv-replikerende RNA) og virus- og bakterievektorvacciner.
- V.4.1.2. Ansøgninger om markedsføringstilladelse for immunologiske veterinærlægemidler, der er fremstillet på grundlag af vaccineplatformsteknologier, anses for at være berettigede til begrænsede datakrav. Der kræves et fuldstændigt dossier for det første lægemiddel fra en producent baseret på en bestemt platformsteknologi for en bestemt målart. På tidspunktet for indsendelsen af det første (fuldstændige) dossier baseret på platformsteknologien kan ansøgeren sideløbende indsende en »platformsteknologi-masterfil«, der omfatter alle de data vedrørende platformen, for hvilke der er rimelig videnskabelig sikkerhed, som forbliver uændret, uanset hvilke(t) antigen(er)/gen(er) der føjes til platformen. Arten af de data, der skal indgå i platformsteknologi-masterfilen, afhænger af platformstypen.
- V.4.1.3. Når en platformsteknologi-masterfil er certificeret, kan certifikatet anvendes til at opfylde de relevante datakrav i efterfølgende ansøgninger om markedsføringstilladelser, der er baseret på samme platform og er beregnet til samme målart.

▼ **M1**

- V.4.2. Evaluering og certificering
- V.4.2.1. Indsendelsen af platformsteknologi-masterfiler skal være i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af en platformsteknologi-masterfil. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at platformsteknologi-masterfilen er i overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Unionen.
- V.4.2.2. Ændringer af indholdet af en platformsteknologi-masterfil for en vaccine, der er godkendt i Unionen, skal underkastes en videnskabelig og teknisk evaluering foretaget af agenturet.
- V.4.2.3. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at platformsteknologi-masterfilen er i overensstemmelse med EU-lovgivningen.

V.5. **Godkendte homøopatiske veterinærlægemidler**V.5.1. **Kvalitet (del 2)**

Bestemmelserne i afsnit II.2. Del 2 finder anvendelse på de dokumenter med henblik på godkendelse af homøopatiske veterinærlægemidler, der er omhandlet i artikel 85, stk. 2, med følgende ændringer.

V.5.2. **Terminologi**

Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i dossieret i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med den latinske betegnelse i Den Europæiske Farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé. I givet fald angives det traditionelle navn/de traditionelle navne, som benyttes i hver medlemsstat.

V.5.3. **Kontrol med udgangsmaterialer**

Oplysninger og dokumentation vedrørende udgangsmaterialer — dvs. alle de anvendte materialer, herunder råvarer og mellemprodukter indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige godkendte homøopatiske veterinærlægemiddel — som vedlægges ansøgningen, skal suppleres med yderligere data om den homøopatiske stamme.

De generelle kvalitetskrav gælder for alle udgangsmaterialer og råvarer samt for de mellemliggende trin i fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige homøopatiske lægemiddel. Såfremt der findes en toksisk bestanddel, skal den kontrolleres, om muligt i den endelige fortynding. Hvis dette ikke er muligt pga. en høj fortynding, kontrolleres den toksiske bestanddel normalt på et tidligere trin. Alle trin i fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialer til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel, skal beskrives fuldt ud.

Sker der fortynding, bør de enkelte fortyndingstrin foretages efter den homøopatiske fremstillingsmetode som beskrevet i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé, eller, såfremt en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé.

▼ M1**V.5.4. Kontrol af det færdige lægemiddel**

De generelle kvalitetskrav gælder for det homøopatiske færdige veterinærlægemiddel. Eventuelle fravigelser skal begrundes behørigt af ansøgeren.

Der skal foretages identifikation og kvantitativ bestemmelse af alle toksikologisk relevante indholdsstoffer. Hvis det er begrundet, at alle toksikologisk relevante indholdsstoffer ikke kan identificeres, og/eller der ikke kan foretages kvantitativ bestemmelse af disse, f.eks. på grund af fortynding i det færdige lægemiddel, skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

V.5.5. Stabilitetstest

Det færdige lægemiddels stabilitet skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/potenseringsmetoder, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en kvantitativ bestemmelse heraf, kan der anføres stabilitetsdata for dispenseringsformen.

V.5.6. Sikkerhedsdokumentation (del 3)

Del 3 finder anvendelse på homøopatiske veterinærlægemidler som omhandlet i artikel 4, stk. 10, i nærværende forordning med følgende specifikation, uden at det berører Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 ⁽⁷⁾ om farmakologisk virksomme stoffer og disses klassifikation med hensyn til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer i animalske fødevarer.

Udeladelse af oplysninger skal begrundes. F.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv hvor nogle undersøgelser mangler.

⁽⁷⁾ Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 af 22. december 2009 om farmakologisk virksomme stoffer og disses klassifikation med hensyn til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer i animalske fødevarer (EUT L 15 af 20.1.2010, s. 1).

*BILAG III***LISTE OVER FORPLIGTELSER OMHANDLET I ARTIKEL 136, STK. 1**

- 1) Forpligtelsen påhvilende ansøgeren til at fremlægge nøjagtige oplysninger og dokumentation som omhandlet i artikel 6, stk. 4
- 2) Forpligtelsen til i en ansøgning indsendt i henhold til artikel 62 at fremlægge de data, der er omhandlet i nævnte artikels stk. 2, litra b)
- 3) Forpligtelsen til at overholde de i artikel 23 og 25 opstillede betingelser
- 4) Forpligtelsen til at overholde de betingelser, der indgår i markedsførings-tilladelsen for veterinærlægemidlet som omhandlet i artikel 36, stk. 1
- 5) Forpligtelsen til at foretage eventuelle nødvendige variationer af betingelserne i markedsføringstilladelsen for at tage hensyn til tekniske og videnskabelige fremskridt og muliggørefremstilling og kontrol af veterinærlægemidler ved hjælp af almindeligt accepterede videnskabelige metoder som omhandlet i artikel 58, stk. 3
- 6) Forpligtelsen til løbende at ajourføre produktresuméet, indlægsseddel og mærkning med foreliggende videnskabelig information som fastsat i artikel 58, stk. 4
- 7) Forpligtelsen til i produkt databasen at indføre datoerne for, hvornår dennes godkendte veterinærlægemidler er markedsført, og oplysninger om rådigheden af hvert veterinærlægemiddel i hver relevant medlemsstat og, hvis det er relevant, datoerne for en eventuel suspension eller tilbagekaldelse af de på gældende markedsføringstilladelser såvel som data vedrørende salgsmængden for lægemidlet som fastsat i henholdsvis artikel 58, stk. 6 og 11.
- 8) Forpligtelsen til inden for de fastsatte tidsfrister på den kompetente myndigheds eller agenturets anmodning at afgive alle oplysninger, som godtgør, at forholdet mellem fordele og risici fortsat er positivt, jf. artikel 58, stk. 9
- 9) Forpligtelsen til at indsende nye oplysninger, som kan indebære en variation i betingelserne for markedsføringstilladelsen, at underrette om forbud eller begrænsninger pålagt af de kompetente myndigheder i ethvert af de lande, hvor lægemidlet markedsføres, eller at fremlægge alle oplysninger, som kan påvirke bedømmelsen af risici og fordele ved lægemidlet, jf. artikel 58, stk. 10
- 10) Forpligtelsen til at markedsføre veterinærlægemidlet i overensstemmelse med indholdet af produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen som anført i markedsføringstilladelsen
- 11) Forpligtelsen til at registrere og indberette alle formodede utilsigtede hændelser ved deres veterinærlægemidler i overensstemmelse med artikel 76, stk. 2
- 12) Forpligtelsen til at indsamle specifikke lægemiddelovervågningsdata foruden de data, der er anført i artikel 73, stk. 2, og til at foretage overvågningsundersøgelser efter markedsføringen i overensstemmelse med artikel 76, stk. 3.
- 13) Forpligtelsen til at sikre, at bekendtgørelser af oplysninger om forhold vedrørende lægemiddelovervågning fremlægges på objektiv vis og ikke er vildledende og at meddele dem til agenturet som fastsat i artikel 77, stk. 11
- 14) Forpligtelsen til at anvende et omfattende lægemiddelovervågningssystem med henblik på udførelsen af lægemiddelovervågningsrelaterede opgaver, herunder opretholdelse af en masterfil for lægemiddelovervågningssystemet i overensstemmelse med artikel 77

▼B

- 15) Forpligtelsen til efter anmodning fra agenturet at forelægge en kopi af masterfilen for lægemiddelovervågningssystemet, jf. artikel 79, stk. 6
- 16) Forpligtelsen til at gennemføre signalforvaltningsprocessen og registrere resultater og udfald af processen i overensstemmelse med artikel 81, stk. 1 og 2
- 17) Forpligtelsen til at forelægge agenturet alle til rådighed stående oplysninger om indbringelse af sager i Unionens interesse som omhandlet i artikel 82, stk. 3.



BILAG IV

SAMMENLIGNINGSTABEL

Direktiv 2001/82/EF	Nærværende forordning
Artikel 1	Artikel 4
Artikel 2, stk. 1	Artikel 2, stk. 1
Artikel 2, stk. 2	Artikel 3
Artikel 2, stk. 3	Artikel 2, stk. 2, 3 og 4
Artikel 3	Artikel 2, stk. 4
Artikel 4, stk. 2	Artikel 5, stk. 6
Artikel 5	Artikel 5
Artikel 5, stk. 1, andet punktum	Artikel 38, stk. 3
Artikel 5, stk. 2	Artikel 58, stk. 1
Artikel 6, stk. 1 og 2	Artikel 8, stk. 3
Artikel 6, stk. 3	Artikel 8, stk. 4
Artikel 7	Artikel 116
Artikel 8	Artikel 116
Artikel 8, tredje punktum	
Artikel 9	Artikel 9
Artikel 10	Artikel 112
Artikel 11	Artikel 113, 114 og 115
Artikel 12	Artikel 8
Artikel 13, stk. 1	Artikel 18
Artikel 13, stk. 2	Artikel 4, stk. 8 og 9
Artikel 13, stk. 3 og 4	Artikel 19
Artikel 13, stk. 5	Artikel 38, 39 og 40
Artikel 13, stk. 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, stk. 1	Artikel 47
Artikel 21, stk. 2	Artikel 46
Artikel 22	Artikel 48

▼B

Direktiv 2001/82/EF	Nærværende forordning
Artikel 23	Artikel 28 og 29
Artikel 24	Artikel 30
Artikel 25	Artikel 33
Artikel 26, stk. 3	Artikel 25 og 26
Artikel 27	Artikel 58
Artikel 27a	Artikel 58, stk. 6
Artikel 27b	Artikel 60
Artikel 28	Artikel 5, stk. 2
Artikel 30	Artikel 37
Artikel 31	Artikel 142 og 143
Artikel 32	Artikel 49 og 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	Artikel 93 og 96
Artikel 50a	Artikel 95
Artikel 51	Artikel 89
Artikel 52	Artikel 97
Artikel 53	Artikel 97
Artikel 55	Artikel 97
Artikel 56	Artikel 97
Artikel 58	Artikel 10 og 11
Artikel 59	Artikel 12
Artikel 60	Artikel 11, stk. 4
Artikel 61	Artikel 14
Artikel 64	Artikel 16
Artikel 65	Artikel 99 og 100
Artikel 66	Artikel 103

▼B

Direktiv 2001/82/EF	Nærværende forordning
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	Artikel 73 og 74
Artikel 74	Artikel 78
Artikel 75	Artikel 77
Artikel 76	Artikel 79
Artikel 78, stk. 2	Artikel 130
Artikel 80	Artikel 123
Artikel 81	Artikel 127
Artikel 82	Artikel 128
Artikel 83	Artikel 129 og 130
Artikel 84	Artikel 134
Artikel 85, stk. 1 og 2	Artikel 133
Artikel 85, stk. 3	Artikel 119 og 120
Artikel 87	Artikel 79, stk. 2
Artikel 88	Artikel 146
Artikel 89	Artikel 145
Artikel 90	Artikel 137
Artikel 93	Artikel 98
Artikel 95	Artikel 9, stk. 2
Artikel 95a	Artikel 117