

EUROPAPARLAMENTS- OG RÅDS DIREKTIV 2001/82/EF

2003/EØS/23/62

av 6. november 2001

om innføring av et fellesskapsregelverk for veterinærpreparater(*)

EUROPAPARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPEISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap, særlig artikkel 95,

under henvisning til forslag fra Kommissjonen,

under henvisning til uttalelse fra Den økonomiske og sosiale komité⁽¹⁾,

etter framgangsmåten fastsatt i traktatens artikkel 251⁽²⁾ og

ut fra følgende betraktninger:

1) Rådsdirektiv 81/851/EØF av 28. september 1981 om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om veterinærpreparater⁽³⁾, rådsdirektiv 81/852/EØF av 28. september 1981 om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om standarder og protokoller ved analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøkelser av veterinærpreparater⁽⁴⁾, rådsdirektiv 90/677/EØF av 13. desember 1990 om utvidelse av virkeområdet for direktiv 81/851/EØF om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om veterinærpreparater og om fastsettelse av tilleggsbestemmelser for immunologiske veterinærpreparater⁽⁵⁾ og rådsdirektiv 92/74/EØF av 22. september 1992 om utvidelse av virkeområdet for direktiv 81/851/EØF om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om veterinærpreparater og om fastsettelse av tilleggsbestemmelser om homøopatiske veterinærpreparater⁽⁶⁾ er blitt betydelig endret flere ganger. Av klarhetshensyn og av praktiske grunner bør derfor nevnte direktiver konsolideres ved at de samles i én tekst.

2) Alle regler angående produksjon og distribusjon av veterinærpreparater bør ha vern om folkehelsen som sitt viktigste formål.

3) Dette målet må likevel nås med midler som ikke er til hinder for utviklingen av industrien og handelen med legemidler i Fellesskapet.

4) I den grad det allerede finnes visse lover og forskrifter om veterinærpreparater i medlemsstatene, avviker disse fra hverandre med hensyn til grunnleggende prinsipper. Dette er til hinder for handelen med legemidler i Fellesskapet, og har direkte innvirkning på det indre markedes virkemåte.

5) Slike hindringer må derfor fjernes. For å nå dette målet er det nødvendig med en tilnærming av de aktuelle bestemmelsene.

6) Av hensyn til folkehelsen og den frie omsetningen av veterinærpreparater må vedkommende myndigheter ha alle nødvendige opplysninger om godkjente veterinærpreparater i form av godkjente oversikter over preparatets egenskaper.

7) Med unntak for legemidler som omfattes av den sentraliserte fellesskapsframgangsmåten for godkjenning fastsatt ved rådsforordning (EØF) nr. 2309/93 av 22. juli 1993 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og dyr og om opprettelse av et europeisk kontor for legemiddelvurdering⁽⁷⁾, bør en markedsføringstillatelse utstedt av vedkommende myndighet i én medlemsstat anerkjennes av vedkommende myndigheter i de andre medlemsstatene, med mindre det er tungtveiende grunner til å anta at godkjenning av det aktuelle veterinærpreparatet kan utgjøre en fare for menneskers eller dyrs helse eller for miljøet. Dersom det oppstår uenighet mellom medlemsstatene om et veterinærpreparats kvalitet, sikkerhet og virkning, bør det foretas en vitenskapelig vurdering av saken på fellesskapsplan med sikte på å komme fram til et felles

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EFT L 311 av 28.11.2001, s. 1, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 82/2002 av 25. juni 2002 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til De Europeiske Fellesskaps Tidende nr. 49 av 3.10.2002, s. 22.

⁽¹⁾ EFT C 75 av 15.3.2000, s. 11.

⁽¹⁾ EFT C 75 av 15.3.2000, s. 11.

⁽²⁾ Europaparlamentsuttalelse av 3. juli 2001 (ennå ikke offentliggjort i EFT) og rådsbeslutning av 27. september 2001.

⁽³⁾ EFT L 317 av 6.11.1981, s. 1. Direktivet sist endret ved kommisjonsdirektiv 2000/37/EF (EFT L 139 av 10.6.2000, s. 25).

⁽⁴⁾ EFT L 317 av 6.11.1981, s. 16. Direktivet sist endret ved kommisjonsdirektiv 1999/104/EF (EFT L 3 av 6.1.2000, s. 18).

⁽⁵⁾ EFT L 373 av 31.12.1990, s. 26.

⁽⁶⁾ EFT L 297 av 13.10.1992, s. 12.

- vedtak om de omtvistede punktene som er bindende for de berørte medlemsstatene. Dette vedtaket bør gjøres etter en rask framgangsmåte med nært samarbeid mellom Kommissjonen og medlemsstatene.
- 8) For dette formål bør det nedsettes en komité for veterinærpreparater som skal være underlagt Det europeiske kontor for legemiddelvurdering opprettet ved forordning (EØF) nr. 2309/93.
 - 9) Dette direktiv utgjør en viktig etappe i gjennomføringen av målsettingen om fri omsetning av veterinærpreparater. Det kan imidlertid vise seg nødvendig – i lys av de erfaringer som gjøres, særlig i Komiteen for veterinærpreparater – å treffe ytterligere tiltak med sikte på å fjerne de gjenværende hindringer for fritt varebytte.
 - 10) Medisinfor kommer ikke inn under dette direktivs virkeområde, men både av hensyn til folkehelsen og av økonomiske grunner er det nødvendig å forby bruk av ikke-godkjente preparater til framstilling av medisinfor.
 - 11) Begrepe skadelighet og terapeutisk virkning kan bare vurderes i forhold til hverandre og har bare en relativ betydning, avhengig av hvor langt den vitenskapelige utvikling er kommet og av preparatets bruksformål. Det må framgå av dokumentene og opplysningene som skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse at fordelene med preparatets virkning er større enn den mulige risikoen. I motsatt fall må søknaden avslås.
 - 12) Markedsføringstillatelse må nektes dersom preparatet ikke har noen terapeutisk virkning eller slik virkning ikke er tilstrekkelig dokumentert. Begrepet terapeutisk virkning må forstås som den virkning produsenten har lovet.
 - 13) Markedsføringstillatelse må også nektes dersom den angitte tilbakeholdningstiden ikke er tilstrekkelig til å hindre helsefare på grunn av av restmengder.
 - 14) Før det kan utstedes en markedsføringstillatelse for et immunologisk veterinærpreparat, må produsenten godtgjøre at han er i stand til å sikre ensartethet mellom produksjonspartiene.
 - 15) Vedkommende myndigheter må også kunne forby bruk av et immunologisk veterinærpreparat dersom immunsvarene hos de behandlede dyrene kan gripe forstyrrende inn i et nasjonalt program eller et fellesskapsprogram for diagnostisering, utryddelse eller kontroll av dyresykdommer.
 - 16) Det bør i første omgang overfor brukere av homøopatiske preparater gis en tydelig angivelse av preparatens homøopatiske karakter og tilstrekkelige garantier for deres kvalitet og sikkerhet.
 - 17) Bestemmelsene om framstilling, kontroll og inspeksjon av homøopatiske veterinærpreparater må harmoniseres for å gjøre det mulig å omsette sikre preparater av god kvalitet i hele Fellesskapet.
 - 18) I betraktning av de særlige kjennetegnene ved homøopatiske legemidler, som den svært lave konsentrasjonen av virksomme stoffer og vanskeligheten med å anvende tradisjonelle statistiske metoder for kliniske forsøk på dem, bør det fastsettes en særlig, forenklet framgangsmåte for registrering av tradisjonelle homøopatiske legemidler som markedsføres uten terapeutiske indikasjoner og i en legemiddelform og en dosering som ikke utgjør noen risiko for dyret.
 - 19) De vanlige reglene for å gi markedsføringstillatelse for veterinærpreparater må anvendes på homøopatiske veterinærpreparater som markedsføres med terapeutiske indikasjoner eller i en form som kan innebære risikoer som må veies mot den ønskede terapeutiske virkning. Medlemsstatene må likevel kunne anvende særlige regler for vurdering av resultatene av undersøkelser med sikte på å fastslå sikkerheten ved og virkningen av slike preparater beregnet på kjæledyr og eksotiske dyrearter, forutsatt at de underretter Kommissjonen om disse reglene.
 - 20) For å kunne verne menneskers og dyrs helse bedre og unngå unødig dobbeltarbeid i forbindelse med behandlingen av søknader om markedsføringstillatelse for veterinærpreparater, bør medlemsstatene systematisk utarbeide vurderingsrapporter for hvert veterinærpreparat de har gitt tillatelse for og utveksle disse på anmodning. En medlemsstat bør dessuten kunne utsette behandlingen av en søknad om markedsføringstillatelse for et veterinærpreparat som allerede er under behandling av en annen medlemsstat med henblikk på å anerkjenne den andre medlemsstats vedtak.
 - 21) For å lette omsetningen av veterinærpreparater og unngå at kontroller som er foretatt i én medlemsstat, gjentas i en annen medlemsstat, bør det anvendes minstekrav

- for framstilling og import av veterinærpreparater fra tredjestater samt utstedelse av de tilhørende tillatelser.
- 22) Kvaliteten på veterinærpreparater framstilt i Fellesskapet må garanteres ved krav om at de oppfyller prinsippene for god framstillingspraksis for veterinærpreparater, uten hensyn til preparatens endelige bestemmelsessted.
- 23) Det bør også treffes tiltak slik at distributører av veterinærpreparater godkjennes av medlemsstatene og fører egnede fortegnelser.
- 24) Standarder og protokoller for gjennomføring av prøvinger av og forsøk med veterinærpreparater er et effektivt middel til kontroll av disse preparatene og dermed også til vern av folkehelsen, og kan lette omsetningen av veterinærpreparater ved at de fastsetter felles regler for gjennomføringen av undersøkelser og utarbeiding av dokumentasjon. De gjør det mulig for vedkommende myndigheter å gjøre sine vedtak på grunnlag av ensartede undersøkelser og ut fra felles kriterier, og bidrar dermed til å unngå forskjeller når det gjelder vurderinger.
- 25) Det er tilrådelig å presisere nøyere i hvilke tilfeller det ikke er nødvendig å framlegge resultater av farmakologiske eller toksikologiske prøvinger eller kliniske forsøk for å få markedsføringstillatelse for et veterinærpreparat som i all vesentlighet svarer til et nyskapende preparat uten at dette får en ugunstig virkning for nyskapende foretak. Det er imidlertid i offentlighetens interesse at dyreforsøk ikke gjentas uten at det er absolutt nødvendig.
- 26) Etter opprettelsen av det indre marked kan unntak fra den særskilte kvalitetskontrollen av veterinærpreparater importert fra tredjestater gis bare dersom Fellesskapet har fått i stand egnede ordninger som sikrer at de nødvendige kontroller utføres i eksportstaten.
- 27) For å garantere at veterinærpreparater som er i bruk, til enhver tid er sikre, er det nødvendig å påse at systemene for legemiddelovervåking i Fellesskapet løpende tilpasses den vitenskapelige og tekniske utvikling.
- 28) For å verne folkehelsen bør relevante opplysninger om bivirkninger hos mennesker ved bruk av veterinærpreparater samles inn og vurderes.
- 29) Systemet for legemiddelovervåking bør ta hensyn til tilgjengelige opplysninger om manglende virkning av preparater.
- 30) I tillegg kan innsamling av opplysninger om bivirkninger ved ikke-anbefalt bruk, om undersøkelser for å bestemme gyldigheten av tilbakeholdningstiden og om eventuelle miljøproblemer være et middel til å forbedre den regelmessige kontrollen med at veterinærpreparater brukes på en forsvarlig måte.
- 31) Det må tas hensyn til endringer som følge av internasjonal harmonisering av definisjoner, terminologi og teknologisk utvikling på området legemiddelovervåking.
- 32) Den økende bruken av elektroniske kommunikasjonsmidler til å oversende opplysninger om bivirkninger av veterinærpreparater som markedsføres i Fellesskapet, har som mål å opprette ett enkelt sted for melding av bivirkninger, som samtidig sikrer at vedkommende myndigheter i alle medlemsstatene får del i opplysningene.
- 33) Det er i Fellesskapets interesse å sikre at det er samsvar mellom overvåkingssystemene for veterinærpreparater som godkjennes ved en sentralisert framgangsmåte og overvåkingssystemene for preparater som godkjennes ved andre framgangsmåter.
- 34) Innehavere av markedsføringstillatelser bør utøve et aktivt ansvar for den løpende overvåkingen av de veterinærpreparatene de markedsfører.
- 35) De tiltak som er nødvendige for å gjennomføre dette direktiv, skal vedtas i samsvar med rådsbeslutning 1999/468/EF av 28. juni 1999 om fastsettelse av nærmere regler for utøvelse av den gjennomføringsmyndighet som er tillagt Kommissjonen⁽¹⁾.
- 36) For å bedre vernet av folkehelsen er det nødvendig å spesifisere at næringsmidler beregnet på konsum ikke kan stamme fra dyr som er brukt i kliniske forsøk med veterinærpreparater, med mindre det er fastsatt en grenseverdi for restmengder av det aktuelle veterinærpreparatet i samsvar med bestemmelsene i rådsforordning (EØF) nr. 2377/90 av 26. juni 1990 om en framgangsmåte i Fellesskapet for fastsettelse av maksimumsgrenser for restmengder av veterinærpreparater i næringsmidler av animalsk opprinnelse⁽²⁾.
- 37) Kommissjonen bør få fullmakt til å vedta de nødvendige endringer for å tilpasse vedlegg I til den vitenskapelige og tekniske utvikling.

(¹) EFTL 214 av 24.8.1993, s. 1. Forordningen endret ved kommisjonsforordning (EF) nr. 649/98 (EFT L 88 av 24.3.1998, s. 7).

(¹) EFT L 184 av 17.7.1999, s. 23.

(²) EFT L 224 av 18.8.1990, s. 1. Forordningen sist endret ved

38) Dette direktiv berører ikke medlemsstatenes forpliktelser med hensyn til fristene for innarbeiding av direktivene nevnt i vedlegg II del B —

VEDTATT DETTE DIREKTIV:

AVDELING I

DEFINISJONER

Artikkel 1

I dette direktiv menes med

1. *Farmasøytisk spesialpreparat:*

ethvert ferdig framstilt legemiddel som markedsføres under et eget navn og i egen pakning.

2. *Veterinærpreparat:*

ethvert stoff eller enhver sammensetning av stoffer som presenteres som et middel til å helbrede eller forebygge sykdom hos dyr.

Ethvert stoff eller enhver sammensetning av stoffer som kan tilføres dyr med sikte på å stille en medisinsk diagnose eller å gjenopprette, korrigere eller endre fysiologiske funksjoner hos dyr, anses også som et veterinærpreparat.

3. *Bruksferdig veterinærpreparat:*

ethvert veterinærpreparat tilberedt på forhånd som ikke samsvarer med definisjonen av farmasøytiske spesialpreparater, og som markedsføres i en legemiddelform som kan brukes uten videre bearbeiding.

4. *Stoff:*

ethvert materiale, uansett opprinnelse, som kan være:

– av human opprinnelse, f.eks.:

blod fra mennesker og produkter av blod fra mennesker,

– av animalsk opprinnelse, f.eks.:

mikroorganismer, hele dyr, deler av organer, sekreter fra dyr, toksiner, stoffer utvunnet ved ekstraksjon, blodprodukter,

– av vegetabilsk opprinnelse, f.eks.:

mikroorganismer, planter, plantedeler, sekreter fra planter, stoffer utvunnet ved ekstraksjon,

– av kjemisk opprinnelse, f.eks.:

grunnstoffer, naturlige kjemiske stoffer og kjemikalier framkommet ved omdanning eller syntese.

5. *Premiks til medisinför:*

ethvert veterinærpreparat tilberedt på forhånd med sikte på senere framstilling av medisinför.

6. *Medisinför:*

enhver blanding av ett eller flere veterinærpreparater og ett eller flere för, som er ferdig tilberedt før markedsføring og som på grunn av sine helbredende eller forebyggende egenskaper eller andre egenskaper som veterinærpreparat i henhold til nr. 2 er beregnet på å tilføres dyr uten videre bearbeiding.

7. *Immunologisk veterinærpreparat:*

et veterinærpreparat som tilføres dyr for å framkalle aktiv eller passiv immunitet eller for å bestemme immunstatus.

8. *Homøopatisk veterinærpreparat:*

ethvert veterinærpreparat som er framstilt av produkter, stoffer eller sammensetninger kalt «homøopatiske stamprodukter» etter en homøopatisk framstillingsprosess beskrevet i Den europeiske farmakopé eller, om den ikke finnes der, i de farmakopeer som for øyeblikket har offisiell status i medlemsstatene.

Et homøopatisk veterinærpreparat kan også inneholde flere virksomme stoffer.

9. *Tilbakeholdingstid:*

det tidsrom som er nødvendig fra veterinærpreparatet sist ble tilført dyret under normale bruksvilkår og til dyret kan brukes til produksjon av næringsmidler, for å sikre at næringsmidlene ikke inneholder restmengder som overskrider grenseverdiene fastsatt i henhold til forordning (EØF) nr. 2377/90.

10. *Bivirkning:*

en skadelig og utilsiktet virkning som oppstår ved doser som normalt brukes til dyr i forbindelse med profylakse, diagnose eller behandling av sykdom, eller med sikte på endring av en fysiologisk funksjon.

11. *Bivirkning hos mennesker:*

en skadelig og utilsiktet virkning som oppstår hos mennesker som følge av eksponering for veterinærpreparater,

12. *Alvorlig bivirkning:*

en bivirkning som er dødelig eller livstruende, som fører til alvorlig funksjonshemming eller uførhet, som opptrer i form av en medfødt anomali eller misdannelse, eller som fører til kroniske eller langvarige symptomer hos behandlede dyr.

13. *Uventet bivirkning:*

en bivirkning som er av en art eller alvorlighetsgrad eller har et resultat som ikke er i samsvar med oversikten over preparatets egenskaper.

14. *Periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter:*

de periodiske rapportene som inneholder opplysningene nedtegnet i samsvar med artikkel 75.

15. *Overvåkingsundersøkelser etter markedsføring:*

en farmako-epidemiologisk undersøkelse eller et klinisk forsøk utført i samsvar med vilkårene i markedsføringstillatelsen med sikte på å identifisere eller undersøke en sikkerhetsrisiko i forbindelse med et veterinærpreparat det er gitt tillatelse for.

16. *Ikke-anbefalt bruk:*

bruk av et veterinærpreparat som ikke er i samsvar med oversikten over preparatets egenskaper, herunder feilbruk og alvorlig misbruk av preparatet.

17. *Engrosdistribusjon av veterinærpreparater:*

all virksomhet som omfatter kjøp, salg, import og eksport av veterinærpreparater eller enhver annen kommersiell transaksjon med veterinærpreparater, med sikte på økonomisk vinning eller ikke, unntatt

- en produsents utlevering av veterinærpreparater som han selv har framstilt,
- detaljsalg av veterinærpreparater foretatt av personer som har tillatelse til slik virksomhet i samsvar med artikkel 66.

18. *Kontoret:*

Det europeiske kontor for legemiddelvurdering, opprettet ved forordning (EØF) nr. 2309/93.

19. *Fare for menneskers eller dyrs helse eller for miljøet:*

enhver fare forbundet med veterinærpreparatets kvalitet, sikkerhet eller virkning.

AVDELING II

VIRKEOMRÅDE

Artikkel 2

Bestemmelsene i dette direktiv får anvendelse på veterinærpreparater som skal markedsføres, enten de presenteres som legemidler, bruksferdige veterinærpreparater eller premikser til medisinfor.

Artikkel 3

Dette direktiv får ikke anvendelse på

1. medisinfor som definert i rådsdirektiv 90/167/EØF av 26. mars 1990 om fastsettelse av vilkårene for tilberedning, omsetning og bruk av medisinfor innenfor Fellesskapet⁽¹⁾,

Medisinfor kan likevel tilberedes bare av premikser til medisinfor som det er gitt tillatelse for i samsvar med dette direktiv,

2. inaktiverte immunologiske veterinærpreparater som er framstilt av sykdomsframkallende organismer og antigener fra ett enkelt dyr eller fra flere dyr fra samme besetning og brukes til behandling av dette dyret eller dyrene i denne besetningen på samme sted,
3. preparater som tilberedes på apotek etter resept til et bestemt dyr (vanligvis kalt «magistrelt forskrevne legemidler»),
4. preparater som framstilles på apotek i samsvar med forskriftene i en farmakopé, og som skal utleveres direkte til sluttbrukeren (vanligvis kalt «offisinselle legemidler»),
5. veterinærpreparater framstilt på basis av radioaktive isotoper,
6. tilsetningsstoffer som nevnt i rådsdirektiv 70/524/EØF av 23. november 1970 om tilsetningsstoffer i fôrvarer⁽²⁾, som er tilsatt i fôrvarer og tilskuddsfor i samsvar med vilkårene fastsatt i nevnte direktiv.

Medlemsstatene kan imidlertid ved anvendelsen av artikkel 10 nr. 1 bokstav c) og nr. 2 ta i betraktning preparatene nevnt i første ledd nr. 3 og 4.

Artikkel 4

1. Medlemsstatene kan fastsette at dette direktiv ikke får anvendelse på ikke-inaktiverte immunologiske veterinærpreparater som er framstilt av sykdomsframkallende stoffer eller antigener fra ett enkelt dyr eller fra flere dyr fra samme besetning og brukes til behandling av dette dyret eller dyrene i denne besetningen på samme sted.

kommisjonsforordning (EF) nr. 1274/2001 (EFT L 175 av 28.6.2001, s. 14).

(¹) EFT L 92 av 7.4.1990, s. 42.

2. Medlemsstatene kan på sitt territorium gjøre unntak fra artikkel 5, 7 og 8 for veterinærpreparater som er beregnet til å brukes bare på akvariefisk, burfugler, brevduer, terrariedyr og smågnagere, forutsatt at preparatene ikke inneholder stoffer hvis bruk krever veterinærkontroll, og at de nødvendige tiltak er truffet for å unngå ikke-godkjent bruk av veterinærpreparatene på andre dyr.

AVDELING III

MARKEDSFØRING

KAPITTEL 1

Markedsføringstillatelse

Artikkel 5

Et veterinærpreparat kan ikke markedsføres i en medlemsstat uten at vedkommende myndighet i medlemsstaten har utstedt markedsføringstillatelse i samsvar med dette direktiv etter det er utstedt markedsføringstillatelse i samsvar med forordning (EØF) nr. 2309/93.

Artikkel 6

For å kunne få markedsføringstillatelse for et veterinærpreparat beregnet på å tilføres dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal de virksomme stoffene i veterinærpreparatet være oppført i vedlegg I, II eller III til forordning (EØF) nr. 2377/90.

Artikkel 7

Når helsesituasjonen krever det, kan en medlemsstat tillate at veterinærpreparater som er godkjent av en annen medlemsstat i samsvar med dette direktiv, markedsføres eller tilføres dyr.

Artikkel 8

Ved alvorlige epidemiske sykdommer kan medlemsstatene gi midlertidig tillatelse til bruk av immunologiske veterinærpreparater uten markedsføringstillatelse dersom det ikke finnes egnede preparater og etter å ha underrettet Kommisjonen om de nærmere bruksvilkårene.

Artikkel 9

Et veterinærpreparat kan ikke tilføres dyr dersom det ikke er utstedt markedsføringstillatelse, unntatt ved prøvinger av veterinærpreparater i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav j) som er godtatt av vedkommende nasjonale myndigheter etter melding eller godkjenning i samsvar med gjeldende nasjonal lovgivning.

Artikkel 10

1. Når det ikke finnes godkjente preparater mot en sykkelig tilstand, kan medlemsstatene, særlig for å unngå uakseptabel lidelse hos vedkommende dyr, likevel unntaksvis tillate at et enkelt dyr eller et mindre antall dyr på en bestemt driftsenhet behandles av en veterinær, eller på veterinærens personlige ansvar,

- a) med et veterinærpreparat som i den berørte medlemsstat er godkjent i henhold til dette direktiv eller forordning (EØF) nr. 2309/93 til bruk for en annen dyreart eller for samme dyreart, men ved en annen sykkelig tilstand, eller,
- b) dersom det ikke finnes et preparat som nevnt under bokstav a), med et legemiddel som i den berørte medlemsstat er godkjent til bruk for mennesker i samsvar med europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker⁽¹⁾ eller i henhold til forordning (EØF) nr. 2309/93, eller
- c) dersom det ikke finnes et legemiddel som nevnt under bokstav b) og med den begrensning som følger av lovgivningen i den berørte medlemsstat, med et veterinærpreparat som framstilles ex tempore etter resept fra veterinær, av en person som er autorisert i henhold til nasjonal lovgivning.

I forbindelse med dette nummer omfatter uttrykket «ett enkelt dyr eller et mindre antall dyr på en bestemt driftsenhet» også kjæledyr, og skal tolkes mindre strengt for små eller eksotiske dyrearter som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon.

2. Bestemmelsene i nr. 1 skal gjelde på betingelse av at preparatet, dersom det tilføres dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, inneholder bare stoffer som inngår i et veterinærpreparat som er godkjent for slike dyr i den berørte medlemsstat, og at den ansvarlige veterinær fastsetter en passende tilbakeholdningstid for dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon.

Dersom det for det anvendte preparatet ikke er angitt noen tilbakeholdningstid for de berørte dyrearter, skal den tilbakeholdningstiden som fastsettes, ikke være kortere enn

7 dager	for egg,
7 dager	for melk,
28 dager	for kjøtt av fjærkre og pattedyr, herunder fett og slakteavfall,
500 døgngrader	for fiskekjøtt.

(¹) EFT L 270 av 14.12.1970, s. 1. Direktivet sist endret ved

For homøopatiske veterinærpreparater med et innhold av virksomme stoffer som er likt eller lavere enn én del per million, settes tilbakeholdningstiden nevnt i annet ledd til null.

Artikkel 11

Når en veterinær anvender bestemmelsene i artikkel 10, skal vedkommende føre fortegnelser over alle relevante opplysninger, dvs. datoen for undersøkelsen av dyrene, opplysninger om eieren, antall behandlede dyr, diagnose, forskrevne preparater, tilførte doser, behandlingens varighet og anbefalte tilbakeholdningstider, og denne dokumentasjonen skal være tilgjengelig for vedkommende myndigheter med henblikk på inspeksjon i minst tre år. Medlemsstatene kan utvide dette kravet til også å omfatte dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon.

Artikkel 12

1. For å få markedsføringstillatelse for et veterinærpreparat når slik tillatelse ikke omfattes av framgangsmåten fastsatt i forordning (EØF) nr. 2309/93, skal det inngis søknad til vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat.

2. Markedsføringstillatelse kan utstedes bare til en søker som er etablert i Fellesskapet.

3. Følgende opplysninger og dokumenter skal vedlegges søknaden i samsvar med vedlegg I:

- a) navn eller firma og adresse eller forretningskontor for søkeren og, dersom det er en annen person, for den eller de berørte produsenter og for produksjonsstedet eller -stedene,
- b) veterinærpreparatets navn (fantasinavn, fellesnavn med eller uten varemerke eller produsentens navn, eller vitenskapelig navn eller formel med eller uten varemerke eller produsentens navn),
- c) kvalitativ og kvantitativ sammensetning av alle veterinærpreparatets bestanddeler, beskrevet med alminnelig benyttede betegnelser uten bruk av kjemiske bruttoformler og med angivelse av det internasjonale fellesnavn som Verdens helseorganisasjon har anbefalt, dersom et slikt navn foreligger,
- d) beskrivelse av framstillingsmåten,
- e) terapeutiske indikasjoner, kontraindikasjoner og bivirkninger,
- f) dosering for de forskjellige dyrearter som preparatet er beregnet på, legemiddelform, tilførselsmåte og tilførselsvei, samt holdbarhetstid,
- g) opplysninger om eventuelle foreslåtte forholdsregler og sikkerhetstiltak ved oppbevaring av preparatet, ved tilførsel

til dyr og ved disponering av avfall, samt angivelse av den risiko preparatet kan utgjøre for miljøet og for menneskers, dyrs og planters helse,

- h) angivelse av tilbakeholdningstiden. Om nødvendig skal søkeren gi et begrunnet forslag til toleransegrense for restmengder som kan aksepteres i næringsmidler uten at de medfører risiko for forbrukeren, samt angi metoder for rutinemessige analyser som vedkommende myndigheter kan benytte til påvisning av restmengder,
 - i) en beskrivelse av de kontrollmetodene som brukes av produsenten (kvalitativ og kvantitativ analyse av bestanddelene og av det ferdige preparatet, spesialprøvinger som f.eks. prøvinger for sterilitet og pyrogenfrihet og for innhold av tungmetaller, holdbarhetsprøvinger, biologiske prøvinger og giftighetsprøvinger samt kontroller av mellomproduktene under produksjonen),
 - j) resultater av
 - fysikalsk-kjemiske, biologiske eller mikrobiologiske prøvinger,
 - toksikologiske og farmakologiske prøvinger,
 - kliniske forsøk.
 - k) en oversikt over preparatets egenskaper i samsvar med bestemmelsene i artikkel 14, en eller flere prøver eller modeller av veterinærpreparatets salgsforpakning og pakningsvedlegget,
 - l) et dokument som viser at produsenten har tillatelse i sin hjemstat til å framstille veterinærpreparater,
 - m) kopi av eventuelle markedsføringstillatelser for det aktuelle veterinærpreparatet utstedt i en annen medlemsstat eller i en tredjestat, samt en liste over de medlemsstater der en søknad om tillatelse inngitt i samsvar med dette direktiv er under behandling. Kopi av oversikten over preparatets egenskaper foreslått av søkeren i samsvar med artikkel 14 eller godkjent av vedkommende myndighet i medlemsstaten i samsvar med artikkel 25 og kopi av det foreslåtte pakningsvedlegget, nærmere opplysninger om eventuelle vedtak om å nekte tillatelse, enten i Fellesskapet eller i en tredjestat, med begrunnelse.
- Disse opplysningene skal ajourføres regelmessig.
- n) for preparater som inneholder nye virksomme stoffer som ikke er nevnt i vedlegg I, II eller III til forordning (EØF) nr. 2377/90, en kopi av dokumentene som er framlagt for Kommisjonen i samsvar med vedlegg V til nevnte forordning.

Artikkel 13

1. Som unntak fra artikkel 12 nr. 3 bokstav j), og uten at lovgivningen om vern av industriell og kommersiell eiendomsrett berøres, skal følgende gjelde:

a) søkeren har ikke plikt til å framlegge resultater av toksikologiske og farmakologiske prøvinger og kliniske forsøk dersom han kan godtgjøre

i) enten at veterinærpreparatet i alt vesentlig ligner et preparat som er godkjent i den medlemsstat søknaden gjelder, og at innehaveren av markedsføringsstillatelsen for det opprinnelige veterinærpreparatet har gitt sitt samtykke til at den toksikologiske, farmakologiske og/eller kliniske dokumentasjonen som foreligger i saksdokumentene for det opprinnelige veterinærpreparat, benyttes ved behandlingen av den aktuelle søknaden,

ii) eller at den eller de bestanddeler som inngår i veterinærpreparatet, har alminnelig anvendelse på det medisinske området, har kjent virkning og er tilstrekkelig sikre, med detaljert henvisninger til en utførlig vitenskapelig bibliografi,

iii) eller at veterinærpreparatet i alt vesentlig ligner et preparat som har vært tillatt i Fellesskapet i henhold til gjeldende fellesskapsbestemmelser i minst seks år og markedsføres i den medlemsstat søknaden gjelder. Dette tidsrommet skal forlenges til ti år når det dreier seg om et høyteknologisk preparat som det er gitt tillatelse for etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 2 nr. 5 i rådsdirektiv 87/22/EØF⁽¹⁾. En medlemsstat kan dessuten også forlenge dette tidsrommet til ti år ved et enkeltvedtak som omfatter samtlige preparater som markedsføres på dens territorium dersom den anser dette for å være nødvendig av hensyn til folkehelsen. Medlemsstatene kan unnlate å gjøre tidsrommet på seks år gjeldende når et patent på det opprinnelige preparatet er utløpt,

b) for nye veterinærpreparater med kjente bestanddeler som hittil ikke har vært kombinert for terapeutiske formål, må det framlegges resultater av toksikologiske og farmakologiske prøvinger av og kliniske forsøk med vedkommende kombinasjon, men det vil ikke være nødvendig å framlegge dokumentasjon om hver enkelt bestanddel.

2. Vedlegg I gjelder tilsvarende ved framlegging av en utførlig vitenskapelig bibliografi i henhold til nr. 1 bokstav a) ii).

Artikkel 14

Oversikten over preparatets egenskaper skal inneholde følgende opplysninger:

1. veterinærpreparatets navn,

2. den kvalitative og kvantitative sammensetningen med hensyn til de virksomme stoffene og bestanddelene i hjelpestoffet som det er nødvendig å kjenne for å kunne tilføre preparatet på riktig måte. De internasjonale fellesnavnene som Verdens helseorganisasjon har anbefalt, skal brukes når slike navn foreligger, og vanlige fellesnavn eller kjemiske betegnelser når slike navn ikke foreligger,

3. legemiddelform,

4. farmakologiske egenskaper, samt farmakokinetiske opplysninger, i den grad de er av betydning for den terapeutiske bruken,

5. kliniske opplysninger:

5.1 hvilke arter preparatet er beregnet på,

5.2 bruksangivelse, med spesifisering av de arter preparatet er beregnet på,

5.3 kontraindikasjoner,

5.4 bivirkninger (hyppighet og alvorlighetsgrad),

5.5 særlige forsiktighetsregler ved bruk,

5.6 bruk ved drektighet og i laktasjonsperioden,

5.7 interaksjoner med andre legemidler og andre interaksjoner,

5.8 dosering og tilførselsmåte,

5.9 overdosering (symptomer, tiltak i nødssituasjoner, motgift) (om nødvendig),

5.10 særskilte advarsler for hver enkelt art preparatet er beregnet på,

5.11 tilbakeholdningstider,

5.12 særlige forsiktighetsregler som skal følges av personen som tilfører preparatet til dyret,

6. farmasøytiske opplysninger:

6.1 vesentlige uforlikeligheter,

6.2 holdbarhetstid, om nødvendig etter rekonstituering av preparatet eller når beholderen er åpnet for første gang,

6.3 særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring,

6.4 beholderens art og innhold,

6.5 eventuelle særlige forsiktighetsregler som skal følges ved disponering av ubrukte preparater eller av avfall,

7. navn eller firma og adresse eller forretningskontor for innehaveren av markedsføringsstillatelsen.

kommissjonsforordning (EF) nr. 45/1999 (EFT L 6 av 12.1.1999, s. 3).

(¹) EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67.

Artikkel 15

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at dokumentene og opplysningene nevnt i artikkel 12 nr. 3 bokstav h), i) og j) og artikkel 13 nr. 1 utarbeides av sakkyndige med de nødvendige tekniske eller faglige kvalifikasjoner før de framlegges for vedkommende myndigheter.

Dokumentene og opplysningene skal undertegnes av disse sakkyndige.

2. De sakkyndige har, alt etter sine kvalifikasjoner, til oppgave

- a) å utføre arbeid som hører inn under deres fagområde (analyse, farmakologi og liknende eksperimentelle vitenskaper, kliniske forsøk), og å gi en objektiv kvantitativ og kvalitativ beskrivelse av de oppnådde resultater,
- b) å beskrive sine funn i samsvar med vedlegg I, og særlig

i) skal analytikeren opplyse om preparatet er i samsvar med den angitte sammensetningen og begrunne de kontrollmetodene produsenten skal anvende,

ii) skal farmakologen og den kvalifiserte sakkyndige opplyse om:

- preparatets giftighet og påviste farmakologiske egenskaper,
- hvorvidt det, etter at veterinærpreparatet er tilført i samsvar med de normale bruksvilkårene og den angitte tilbakeholdningstiden er overholdt, fortsatt finnes restmengder som kan være helsefarlige for forbrukerne i næringsmidler fra de behandlede dyrene,

iii) skal klinikerne opplyse om de hos dyr som har vært behandlet med preparatet, har kunnet påvise virkninger som svarer til de opplysninger produsenten har gitt i henhold til artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1, hvorvidt preparatet tåles godt, om hvilken dosering han/hun tilrå samt om eventuelle kontraindikasjoner og bivirkninger,

c) å begrunne eventuell bruk av bibliografisk dokumentasjon som nevnt i artikkel 13 nr. 1 bokstav a) ii).

3. Utførlige rapporter fra de sakkyndige skal utgjøre en del av den dokumentasjonen søkeren skal framlegge for vedkommende myndigheter. I tillegg skal et kort curriculum vitae for den sakkyndige vedlegges hver rapport.

*KAPITTEL 2***Særlige bestemmelser for homøopatiske veterinærpreparater***Artikkel 16*

1. Medlemsstatene skal påse at homøopatiske veterinærpreparater som framstilles og markedsføres i Fellesskapet, registreres eller tillates i samsvar med artikkel 17 nr. 1 og 2 og artikkel 18 og 19. Hver medlemsstat skal ta behørig hensyn til registreringer eller tillatelser som tidligere er gitt av en annen medlemsstat.

2. En medlemsstat kan unnlate å innføre en særlig, forenklet framgangsmåte for registrering av de homøopatiske veterinærpreparatene som er omhandlet i artikkel 17 nr. 1 og 2. Medlemsstaten skal underrette Kommisjonen om dette. Vedkommende medlemsstat skal da tillate at preparater registrert av andre medlemsstater i samsvar med artikkel 17 nr. 1 og 2 og artikkel 18 brukes på deres territorium.

Artikkel 17

1. Det kan ikke benyttes en særlig, forenklet framgangsmåte for registrering av homøopatiske veterinærpreparater som ikke oppfyller samtlige av følgende vilkår:

- de er beregnet på å tilføres kjæledyr eller eksotiske dyrearter som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon,
- de tilføres ved en tilførselsvei som er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller, dersom den ikke finnes der, i de farmakopeer som på det aktuelle tidspunkt er i offisiell bruk i medlemsstatene,
- det er ikke angitt noen særlige terapeutiske indikasjoner på veterinærpreparatets etikett eller i informasjonene om veterinærpreparatet,
- fortynningsgraden er tilstrekkelig til å garantere at veterinærpreparatet er sikkert; det må verken inneholde mer enn én del per 10 000 av mortinkturen eller mer enn 1/100 av den minste dose som eventuelt brukes i allopati med hensyn til virksomme stoffer hvis tilstedeværelse i et allopatisk veterinærpreparat medfører reseptplikt.

Ved registreringen skal medlemsstatene fastsette veterinærpreparatets utleveringsklassifikasjon.

2. Kriteriene og saksbehandlingsreglene omhandlet i kapittel 3, unntatt artikkel 25, får tilsvarende anvendelse på den særskilte, forenklete framgangsmåten for registrering av homøopatiske veterinærpreparater omhandlet i nr. 1, med unntak for beviset for terapeutisk virkning.

3. Bevis for terapeutisk virkning skal ikke kreves for homøopatiske veterinærpreparater som er registrert i samsvar med nr. 1 i denne artikkel, eller som eventuelt tillates i samsvar med bestemmelsene i artikkel 16 nr. 2.

Artikkel 18

En søknad om særlig, forenklet registrering kan omfatte en rekke preparater framstilt av samme homøopatiske stamprodukt eller -produkter. Følgende skal vedlegges søknaden som dokumentasjon framfor alt av preparatens farmasøytiske kvalitet og av ensartethet mellom produksjonspartiene:

- det eller de homøopatiske stamproduktets eller -produktens vitenskapelige navn eller et annet navn brukt i en farmakopé, med opplysning om de ulike tilførselsveiene, legemiddelformene og den fortynningsgraden som skal registreres,
- dokumentasjon med en beskrivelse av framstillingen og kontrollen av stamproduktet eller -produktene og bevis for deres homøopatiske karakter på grunnlag av en fyllestgjørende bibliografi; med hensyn til homøopatiske veterinærpreparater som inneholder biologiske stoffer, en beskrivelse av de tiltak som er truffet for å sikre at de ikke inneholder sykdomsframkallende stoffer,
- dokumentasjon om framstilling og kontroll for hver legemiddelform og en beskrivelse av fortynnings- og potenseringsmetoden,
- framstillingstillatelsen for de aktuelle preparatene,
- kopier av eventuelle registreringer eller tillatelser for de samme preparater gitt i andre medlemsstater,
- en eller flere prøver eller modeller av den ytre og den indre emballasjen for de preparatene som skal registreres,
- opplysninger om preparatets holdbarhet.

Artikkel 19

1. Andre homøopatiske veterinærpreparater enn dem som er omhandlet i artikkel 17 nr. 1, skal være godkjent i samsvar med artikkel 12-15 og kapittel 3.

2. En medlemsstat kan innføre eller opprettholde særlige regler på sitt territorium for farmakologiske og toksikologiske prøvinger av og kliniske forsøk med andre homøopatiske veterinærpreparater beregnet på kjæledyr og eksotiske dyrearter som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon enn dem som er nevnt i artikkel 17 nr. 1, i samsvar med de prinsipper og særlige forhold som gjelder for homøopatisk praksis i vedkommende medlemsstat.

Medlemsstaten skal i så fall underrette Kommisjonen om de særlige regler som gjelder.

Artikkel 20

Dette kapittel får ikke anvendelse på immunologiske homøopatiske veterinærpreparater.

Bestemmelsene i avdeling VI og VII får anvendelse på homøopatiske veterinærpreparater.

KAPITTEL 3

Framgangsmåte for utstedelse av markedsføringstillatelse

Artikkel 21

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at saksbehandlingen i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse for et veterinærpreparat avsluttes i løpet av 210 dager regnet fra den dag en gyldig søknad ble inngitt.

2. Dersom en medlemsstat konstaterer at en søknad om tillatelse for et veterinærpreparat allerede er under behandling i en annen medlemsstat, kan den vedta å utsette den nærmere behandling av søknaden i påvente av vurderingsrapporten som utarbeides i den andre medlemsstaten i samsvar med artikkel 25 nr. 4.

Den berørte medlemsstat skal underrette den andre medlemsstaten og søkeren om vedtaket om å utsette den nærmere behandling av den aktuelle søknaden. Når den andre medlemsstaten har avsluttet behandlingen av søknaden og gjort et vedtak, skal den sende kopi av sin vurderingsrapport til den berørte medlemsstat.

Artikkel 22

Dersom en medlemsstat i samsvar med artikkel 12 nr. 3 bokstav m) underrettes om at en annen medlemsstat har tillatt et veterinærpreparat som er gjenstand for en søknad om tillatelse i den berørte medlemsstat, skal den berørte medlemsstat umiddelbart anmode myndigheten i medlemsstaten som har utstedt tillatelsen, om å oversende vurderingsrapporten nevnt i artikkel 25 nr. 4.

Innen 90 dager etter at den har mottatt vurderingsrapporten, skal den berørte medlemsstat enten anerkjenne den andre medlemsstatens vedtak og oversikten over preparatets egenskaper som er godkjent av denne medlemsstaten, eller, dersom den finner grunn til å anta at tillatelsen for det aktuelle veterinærpreparatet kan utgjøre en fare for menneskers eller dyrs helse eller for miljøet, anvende framgangsmåtene fastsatt i artikkel 33-38.

Artikkel 23

Ved behandling av en søknad inngitt i samsvar med artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1 skal vedkommende myndigheter i medlemsstatene

1. kontrollere at de fremlagte saksdokumenter er i samsvar med artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1 og, på grunnlag av rapporter utarbeidet av de sakkyndige i samsvar med artikkel 15 nr. 2 og 3, undersøke om vilkårene for å utstede markedsføringstillatelse er oppfylt,
2. kunne la veterinærpreparatet, dets utgangsmaterialer og om nødvendig dets mellomprodukter eller andre bestanddeler kontrolleres av et statlig laboratorium eller av et laboratorium utpekt til dette formål, for å forsikre seg om at de kontrollmetoder som produsenten har benyttet og som er beskrevet i søknadsdokumentene i samsvar med artikkel 12 nr. 3 bokstav i), er tilfredsstillende,
3. kunne kreve at søkeren om nødvendig supplerer materialet med ytterligere opplysninger om punktene nevnt i artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1. Når vedkommende myndigheter gjør bruk av denne muligheten, skal fristene i artikkel 21 midlertidig oppheves til de nødvendige tilleggsopplysningene er gitt. Fristene oppheves også midlertidig for det tidsrom søkeren eventuelt har til å gi muntlig eller skriftlig forklaring,
4. kunne kreve at søkeren framlegger stoffer i mengder som er tilstrekkelige til å kontrollere den analytiske påvisningsmetoden søkeren har foreslått i samsvar med artikkel 12 nr. 3 bokstav h), og til å benytte denne metoden som ledd i rutinekontroller for påvisning av restmengder i de aktuelle veterinærpreparatene.

Artikkel 24

Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at

- a) vedkommende myndigheter kontrollerer at produsentene og de som importerer veterinærpreparater fra tredjestater, er i stand til å foreta framstillingen i samsvar med opplysningene fremlagt i samsvar med artikkel 12 nr. 3 bokstav d), og/eller til å foreta kontroll ved hjelp av metoder som er beskrevet i saksdokumentene i samsvar med artikkel 12 nr. 3 bokstav i),
- b) vedkommende myndigheter, når det er grunn til det, kan gi produsentene og de som importerer veterinærpreparater fra tredjestater, tillatelse til å la tredjemann utføre visse stadier av framstillingen og/eller enkelte av kontrollene nevnt i bokstav a); i slike tilfeller skal vedkommende myndigheter foreta kontroller også i disse virksomhetene.

Artikkel 25

1. Ved utstedelse av en markedsføringstillatelse skal vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat underrette innehaveren om den oversikten over preparatets egenskaper som den har godkjent.

2. Vedkommende myndighet skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at opplysningene i oversikten over preparatets egenskaper samsvarer med dem som ble godtatt da markedsføringstillatelsen ble gitt eller senere.

3. Vedkommende myndigheter skal oversende Kontoret en kopi av tillatelsen sammen med oversikten over preparatets egenskaper.

4. Vedkommende myndigheter skal utarbeide en vurderingsrapport og kommentarer til søknadsmaterialet med hensyn til resultatene av de analytiske toksikologisk-farmakologiske prøvingene av og de kliniske forsøkene med det aktuelle veterinærpreparatet. Vurderingsrapporten skal ajourføres når det foreligger nye opplysninger av betydning for vurderingen av det aktuelle veterinærpreparatets kvalitet, sikkerhet eller virkning.

Artikkel 26

1. Markedsføringstillatelsen kan gjøres betinget av at innehaveren, på beholderen og/eller den ytre emballasje og i pakningsvedlegget dersom dette kreves, gir andre opplysninger som er av vesentlig betydning for sikkerheten eller for helsevernet, herunder særlige forsiktighetsregler ved bruk og andre advarsler på bakgrunn av de kliniske og farmakologiske undersøkelser nevnt i artikkel 12 nr. 3 bokstav j) og artikkel 13 nr. 1, eller på bakgrunn av de erfaringer som er gjort under bruken av veterinærpreparatet etter markedsføringen.

2. Tillatelsen kan også gjøres betinget av at veterinærpreparatet tilsettes et markeringsstoff.

3. Under særlige omstendigheter og etter samråd med søkeren kan utstedelsen av tillatelsen være underlagt visse særlige krav samt en årlig gjennomgåelse, herunder krav om

- at det gjennomføres undersøkelser etter utstedelsen av tillatelsen,
- at det gis melding om bivirkninger av veterinærpreparatet.

Slike særlige vedtak kan gjøres bare på et objektivt og kontrollerbart grunnlag.

Artikkel 27

1. Etter at markedsføringstillatelsen er utstedt, skal innehaveren, når det gjelder framstillingsmåtene og kontrollmetodene nevnt i artikkel 12 nr. 3 bokstav d) og i), ta hensyn til den tekniske og vitenskapelige utvikling og foreta de endringer som er nødvendige for at veterinærpreparatet skal kunne framstilles og kontrolleres ved hjelp av alminnelig anerkjente vitenskapelige metoder.

Slike endringer skal godkjennes av vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat.

2. På anmodning fra vedkommende myndigheter skal innehaveren av markedsføringstillatelsen også undersøke de analytiske påvisningsmetodene som er nevnt i artikkel 12 nr. 3 bokstav h) og foreslå de endringer som måtte være nødvendige for å ta hensyn til den tekniske og vitenskapelige utvikling.

3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal umiddelbart oversende vedkommende myndigheter alle nye opplysninger som kan medføre endring i de opplysninger og dokumenter som er nevnt i artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1 eller i den godkjente oversikten over preparatets egenskaper. Særlig skal han umiddelbart underrette vedkommende myndigheter om alle forbud som nedlegges eller restriksjoner som pålegges av vedkommende myndigheter i enhver stat der veterinærpreparatet markedsføres, samt om enhver alvorlig og uventet bivirkning hos de aktuelle dyrene eller hos mennesker.

4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal ha plikt til å føre fortegnelser over alle observerte bivirkninger hos dyr eller mennesker. Fortegnelsene som opprettes, skal oppbevares i minst fem år og skal på anmodning stilles til rådighet for vedkommende myndigheter.

5. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal umiddelbart underrette vedkommende myndigheter om enhver planlagt endring i opplysningene og dokumentene nevnt i artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1.

Artikkel 28

Tillatelsen skal gjelde for fem år og kunne fornyes for fem år om gangen etter søknad fra innehaveren minst tre måneder før utløpsdatoen, og etter gjennomgåelse av dokumentasjon som ajourfører tidligere innsendte opplysninger.

Artikkel 29

Tillatelsen skal ikke berøre det ansvar som etter alminnelige rettsregler påhviler produsenten og eventuelt innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Artikkel 30

Markedsføringstillatelse skal ikke gis når det ved behandlingene av dokumentene og opplysningene nevnt i artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1, viser seg

- at veterinærpreparatet er skadelig under de bruksvilkår som ble angitt da det ble søkt om tillatelse, eller
- at veterinærpreparatet ikke har noen terapeutisk virkning, eller at slik virkning ikke er tilstrekkelig godtgjort av søkeren når det gjelder den dyreart som skal behandles, eller
- at veterinærpreparatet ikke har den angitte kvalitative og kvantitative sammensetning, eller

- at den tilbakeholdningstid søkeren har angitt, ikke er lang nok til å sikre at næringsmidler fra behandlede dyr ikke inneholder restmengder som kan være helsefarlige for forbrukerne, eller ikke er tilstrekkelig underbygget, eller
- at veterinærpreparatet frambyes for salg for en bruk som er forbudt etter andre fellesskapsbestemmelser.

I påvente av fellesskapsregler kan vedkommende myndigheter nekte å gi tillatelse for et veterinærpreparat dersom det er nødvendig for å sikre vern av folkehelsen, av forbrukernes helse eller av dyrehelsen.

Tillatelse skal heller ikke gis dersom søknadsdokumentene som er framlagt for vedkommende myndigheter, ikke er i samsvar med bestemmelsene i artikkel 12, artikkel 13 nr. 1 og artikkel 15.

KAPITTEL 4

Gjensidig godkjenning av tillatelser

Artikkel 31

1. For på å gjøre det lettere for medlemsstatene å innta en felles holdning til tillatelser for veterinærpreparater på grunnlag av de vitenskapelige kriteriene for kvalitet, sikkerhet og virkning og dermed oppnå fri omsetning av veterinærpreparater i Fellesskapet, nedsettes det en komité for veterinærpreparater (heretter kalt «komiteen»). Komiteen skal være knyttet til Kontoret.

2. Komiteen skal i tillegg til de andre oppgavene den er tillagt etter fellesskapsretten, behandle alle spørsmål vedrørende utstedelse, endring, midlertidig oppheving eller tilbakekalling av en markedsføringstillatelse som den blir forelagt i henhold til bestemmelsene i dette direktiv. Komiteen kan dessuten behandle alle spørsmål med hensyn til undersøkelser av veterinærpreparater.

3. Komiteen fastsetter sin forretningsorden.

Artikkel 32

1. Før det inngis søknad om gjensidig godkjenning av en markedsføringstillatelse, skal innehaveren underrette medlemsstaten som har utstedt tillatelsen som søknaden er basert på (heretter kalt «rapporterende medlemsstat»), om at det vil bli inngitt en søknad i samsvar med dette direktiv, og gi den melding om eventuelle tilføyelser til de opprinnelige saksdokumenter; nevnte medlemsstat kan kreve at søkeren framlegger alle dokumenter og opplysninger som er nødvendige for at medlemsstaten skal kunne kontrollere at de framlagte saksdokumentene er identiske.

Innehaveren av tillatelsen skal dessuten anmode den rapporterende medlemsstat om å utarbeide en vurderingsrapport

om det aktuelle veterinærpreparatet eller om nødvendig å ajourføre en eventuell eksisterende vurderingsrapport. Nevnte medlemsstat skal utarbeide vurderingsrapporten eller ajourføre den innen 90 dager regnet fra den dag anmodningen ble mottatt.

Samtidig som søknaden inngis i samsvar med nr. 2, skal den rapporterende medlemsstat oversende vurderingsrapporten til den eller de medlemsstater som berøres av søknaden.

2. For å oppnå godkjenning etter framgangsmåtene fastsatt i dette kapittel i én eller flere medlemsstater av en markedsføringstillatelse utstedt av en medlemsstat, skal innehaveren av tillatelsen inngi en søknad til vedkommende myndighet i den eller de berørte medlemsstater, sammen med opplysningene og dokumentene nevnt i artikkel 12, artikkel 13 nr. 1 og artikkel 14 og 25. Innehaveren skal attestere at disse saksdokumentene er identiske med dem som er godtatt av den rapporterende medlemsstat, eller angi hvilke tilføyelser eller endringer de inneholder. I sistnevnte tilfelle skal innehaveren attestere at den oversikten over preparatets egenskaper som han har foreslått i samsvar med artikkel 14, er identisk med den som er godkjent av den rapporterende medlemsstat i samsvar med artikkel 25. Videre skal innehaveren bekrefte at alle saksdokumenter framlagt som ledd i denne framgangsmåten, er identiske.

3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal underrette Kontoret om denne søknaden, opplyse det om hvilke medlemsstater som berøres, og om datoene for innvielse av søknadene og sende det en kopi av tillatelsen utstedt av den rapporterende medlemsstat. Innehaveren skal også sende Kontoret kopier av alle markedsføringstillatelser som er utstedt av de andre medlemsstatene for det aktuelle veterinærpreparatet, og opplyse om en søknad om tillatelse allerede er til behandling i en medlemsstat.

4. Bortsett fra i det særlige tilfellet nevnt i artikkel 33 nr.1 skal hver medlemsstat godkjenne markedsføringstillatelsen utstedt av den rapporterende medlemsstat innen 90 dager etter at søknaden og vurderingsrapporten er mottatt. Den skal underrette den rapporterende medlemsstat, de andre medlemsstatene som berøres av søknaden, Kontoret og innehaveren av markedsføringstillatelsen om dette.

Artikkel 33

1. Dersom en medlemsstat finner grunn til å anta at markedsføringstillatelsen for det aktuelle veterinærpreparatet kan utgjøre en fare for menneskers eller dyrs helse eller for miljøet, skal den umiddelbart underrette søkeren, den rapporterende medlemsstat, de andre medlemsstatene som berøres av søknaden, og Kontoret. Medlemsstaten skal gi en utførlig begrunnelse for sitt standpunkt og angi hvilke tiltak som kan være nødvendige for å rette opp eventuelle mangler ved søknaden.

2. Alle berørte medlemsstater skal gjøre sitt ytterste for å komme til enighet om hvilke tiltak som skal treffes med hensyn

til søknaden. De skal gi søkeren mulighet til å framsette sine synspunkter muntlig eller skriftlig. Dersom medlemsstatene imidlertid ikke er kommet til enighet innen fristen nevnt i artikkel 32 nr. 4, skal de omgående underrette Kontoret om dette for å få forelagt saken for komiteen med henblikk på anvendelse av framgangsmåten fastsatt i artikkel 36.

3. Innen fristen nevnt i artikkel 32 nr. 4 skal de berørte medlemsstater framlegge for komiteen en utførlig beskrivelse av de saker det ikke er oppnådd enighet om, og grunnene til uenigheten. Søkeren skal få en kopi av dette dokumentet.

4. Så snart søkeren er underrettet om at saken er forelagt komiteen, skal han sende den en kopi av opplysningene og dokumentene nevnt i artikkel 32 nr. 2.

Artikkel 34

Dersom samme veterinærpreparat er gjenstand for flere søknader om markedsføringstillatelse framlagt i samsvar med artikkel 12, artikkel 13 nr. 1 og artikkel 14, og medlemsstatene har gjort ulike vedtak med hensyn til utstedelse, midlertidig oppheving eller tilbakekalling av markedsføringstillatelse, kan en medlemsstat, Kommisjonen eller innehaveren av markedsføringstillatelsen forelegge saken for komiteen med henblikk på anvendelse av framgangsmåten fastsatt i artikkel 36.

Den berørte medlemsstat, innehaveren av markedsføringstillatelsen eller Kommisjonen skal klart angi hvilken sak som er forelagt komiteen til uttalelse, og skal eventuelt underrette innehaveren.

Medlemsstatene og innehaveren av markedsføringstillatelsen skal oversende komiteen alle tilgjengelige opplysninger om den aktuelle saken.

Artikkel 35

Medlemsstatene, Kommisjonen, søkeren eller innehaveren av markedsføringstillatelsen kan i særlige tilfeller der Fellesskapets interesser berøres, forelegge en sak for komiteen med henblikk på anvendelse av framgangsmåten fastsatt i artikkel 36, før det gjøres vedtak vedrørende en søknad, en midlertidig oppheving eller en tilbakekalling av en markedsføringstillatelse eller angående enhver annen endring av vilkårene for markedsføringstillatelsen som synes nødvendig, særlig for å ta hensyn til opplysningene innhentet i henhold til avdeling VII.

Den berørte medlemsstat eller Kommisjonen skal klart angi hvilken sak som er forelagt komiteen til uttalelse, og skal underrette innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Medlemsstatene og innehaveren av tillatelsen skal oversende komiteen alle tilgjengelige opplysninger om den aktuelle saken.

Artikkel 36

1. Når det vises til framgangsmåten beskrevet i denne artikkel, skal komiteen behandle saken og gi en begrunnet uttalelse innen 90 dager etter at den har fått saken forelagt seg.

I saker som forelegges for komiteen i samsvar med artikkel 34 og 35, kan imidlertid fristen forlenges med 90 dager.

I hastesaker kan komiteen fastsette en kortere frist etter forslag fra lederen.

2. I forbindelse med saksbehandlingen kan komiteen utpeke et av sine medlemmer til rapportør. Den kan også utpeke uavhengige sakkyndige som skal gi den råd i bestemte spørsmål. Når komiteen utpeker sakkyndige, skal den definere deres oppgaver og angi en frist for når de skal være utført.

3. I tilfellene nevnt i artikkel 33 og 34 skal komiteen før den avgir sin uttalelse, gi innehaveren av markedsføringstillatelsen mulighet til å framlegge skriftlige eller muntlige forklaringer.

I tilfellet nevnt i artikkel 35 kan innehaveren av markedsføringstillatelsen anmodes om å forklare seg skriftlig eller muntlig.

Dersom komiteen finner det hensiktsmessig, kan den anmode en hvilken som helst annen person om å framlegge opplysninger om den saken den har til behandling.

Komiteen kan utsette fristen nevnt i nr. 1 for å gi innehaveren av markedsføringstillatelsen mulighet til å forberede sine forklaringer.

4. Kontoret skal omgående underrette innehaveren av markedsføringstillatelsen dersom det i komiteens uttalelse gis uttrykk for at

- søknaden ikke oppfyller kriteriene for å gi tillatelse, eller
- oversikten over preparatets egenskaper foreslått av søkeren i samsvar med artikkel 14 bør endres, eller
- tillatelsen bør gjøres betinget av visse vilkår knyttet til forhold som anses som vesentlige for en sikker og effektiv bruk av veterinærpreparatet, herunder legemiddelovervåking, eller
- en markedsføringstillatelse bør oppheves midlertidig, endres eller tilbakekalles.

Innen 15 dager etter å ha mottatt uttalelsen kan innehaveren skriftlig meddele Kontoret at han har til hensikt å klage på vedtaket. I slike tilfeller skal innehaveren oversende Kontoret en utførlig begrunnelse for klagen innen 60 dager etter at uttalelsen er mottatt. Innen 60 dager etter å ha mottatt

begrunnelsen for klagen skal Komiteen vurdere om uttalelsen skal revideres, og konklusjonene den kommer til med hensyn til klagen, skal vedlegges vurderingsrapporten nevnt i nr. 5.

5. Innen 30 dager etter at komiteen har vedtatt sin endelige uttalelse, skal Kontoret oversende den til medlemsstatene, Kommisjonen og innehaveren av markedsføringstillatelsen for veterinærpreparatet, sammen med en rapport der den redegjør for vurderingen av veterinærpreparatet og for begrunnelsen for dens konklusjoner.

Dersom det avgis en positiv uttalelse om utstedelse eller opprettholdelse av en markedsføringstillatelse for det aktuelle veterinærpreparatet, skal følgende dokumenter vedlegges uttalelsen:

- a) et utkast til oversikt over preparatets egenskaper som omhandlet i artikkel 14; dette vil om nødvendig avspeile forskjeller i de veterinære forhold i medlemsstatene,
- b) eventuelle vilkår for utstedelse av tillatelsen i henhold til nr. 4.

Artikkel 37

Innen 30 dager etter å ha mottatt uttalelsen skal Kommisjonen utarbeide et utkast til det vedtak som skal gjøres i forbindelse med søknaden, idet det tas hensyn til fellesskapsretten.

Dersom det i henhold til utkastet til vedtak skal utstedes markedsføringstillatelse, skal dokumentene nevnt i artikkel 36 nr. 5 annet ledd bokstav a) og b) vedlegges.

Dersom utkastet til vedtak unntaksvis ikke er i samsvar med Kontorets uttalelse, skal Kommisjonen også vedlegge en utførlig redegjørelse for grunnene til forskjellene.

Utkastet til vedtak skal oversendes medlemsstatene og søkeren.

Artikkel 38

1. Endelig vedtak om søknaden skal gjøres etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 89 nr. 2.

2. Forretningsordenen for Den faste komité nedsatt ved artikkel 89 nr. 1 skal tilpasses for å ta hensyn til de oppgaver den er pålagt i henhold til dette kapittel.

Disse tilpasningene skal innebære

- at Den faste komité, bortsett fra i tilfellene nevnt i artikkel 37 tredje ledd, skal avgi skriftlig uttalelse,

- at hver enkelt medlemsstat har minst 28 dager på seg til å meddele Kommisjonen sine skriftlige merknader til utkastet til vedtak,
- at hver enkelt medlemsstat har anledning til skriftlig å anmode om at utkastet til vedtak behandles av Den faste komité, med en utførlig begrunnelse for anmodningen.

Når Kommisjonen anser at de skriftlige merknadene fra en medlemsstat reiser viktige nye spørsmål av vitenskapelig eller teknisk art som ikke er omhandlet i Kontorets uttalelse, skal lederen innstille behandlingen og sende søknaden tilbake til Kontoret for ytterligere behandling.

Kommisjonen skal vedta de bestemmelser som er nødvendige for gjennomføringen av dette nummer, etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 89 nr. 2.

3. Vedtaket omhandlet i nr. 1 skal rettes til de medlemsstater som berøres av saken, og skal meddeles innehaveren av markedsføringstillatelsen. Medlemsstatene skal innen 30 dager etter at melding er gitt, enten utstede eller tilbakekalle markedsføringstillatelsen eller foreta de endringer i vilkårene for tillatelsen som er nødvendige for å etterkomme vedtaket. De skal underrette Kommisjonen og Kontoret om dette.

Artikkel 39

1. Enhver søknad fra innehaveren av en markedsføringstillatelse om å endre en markedsføringstillatelse som er utstedt i samsvar med bestemmelsene i dette kapittel, skal framlegges for alle medlemsstater som allerede har godkjent det aktuelle veterinærpreparatet.

Kommisjonen skal etter samråd med Kontoret fastsette egnede tiltak for undersøkelse av endringer i vilkårene for en markedsføringstillatelse.

Disse tiltakene skal omfatte et meldingssystem eller administrative framgangsmåter med hensyn til mindre endringer, samt en nøyaktig definisjon av begrepet «mindre endring».

Kommisjonen skal vedta tiltakene i form av en gjennomføringsforordning etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 89 nr. 2.

2. Dersom saken framlegges for Kommisjonen for avgjørelse ved voldgift, får framgangsmåten fastsatt i artikkel 36, 37 og 38 tilsvarende anvendelse på endringer i markedsføringstillatelser.

Artikkel 40

1. Dersom en medlemsstat anser at det for å verne menneskers eller dyrs helse eller miljøet er nødvendig å endre vilkårene for en markedsføringstillatelse utstedt i samsvar med

bestemmelsene i dette kapittel, eller å midlertidig oppheve eller tilbakekalle den, skal medlemsstaten umiddelbart forelegge saken for Kontoret med henblikk på anvendelse av framgangsmåtene fastsatt i artikkel 36, 37 og 38.

2. Med forbehold for bestemmelsene i artikkel 35 kan en medlemsstat i særlige tilfeller, når det er påkrevd å handle raskt for å verne menneskers eller dyrs helse eller miljøet, og inntil et endelig vedtak er gjort, midlertidig stanse markedsføringen og bruken av veterinærpreparatet på sitt territorium. Den skal senest den påfølgende virkedag underrette Kommisjonen og de øvrige medlemsstatene om grunnene for tiltaket.

Artikkel 41

Artikkel 39 og 40 får tilsvarende anvendelse på veterinærpreparater som medlemsstatene har godkjent etter uttalelse avgitt av komiteen i samsvar med artikkel 4 i direktiv 87/22/EØF før 1. januar 1995.

Artikkel 42

1. Kontoret skal offentliggjøre en årsrapport om anvendelsen av framgangsmåtene fastsatt i dette kapittel og oversende den til Europaparlamentet og Rådet til orientering.

2. Innen 1. januar 2001 skal Kommisjonen offentliggjøre en utførlig rapport om anvendelsen av framgangsmåtene fastsatt i dette kapittel og foreslå eventuelle endringer som er nødvendige for å forbedre disse framgangsmåtene.

Rådet skal på de vilkår som er fastsatt i traktaten, treffe en beslutning om Kommisjonens forslag innen ett år etter at det er framlagt.

Artikkel 43

Bestemmelsene i artikkel 31-38 får ikke anvendelse på homøopatiske veterinærpreparater som omhandlet i artikkel 19 nr. 2.

AVDELING IV

FRAMSTILLING OG IMPORT

Artikkel 44

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at framstilling av veterinærpreparater på deres territorium finner sted bare dersom det foreligger tillatelse. Slik tillatelse til å framstille veterinærpreparater skal også kreves selv om de framstilte veterinærpreparatene er beregnet på eksport.

2. Tillatelsen nevnt i nr. 1 skal kreves både for hel og delvis framstilling samt for oppdeling, pakking og presentasjon.

Slik tillatelse kreves imidlertid ikke for tilberedning, oppdeling, endring av pakking eller presentasjon, i den utstrekning disse arbeidsoppgavene utføres utelukkende med sikte på detaljtlevering foretatt av farmasøyt på et apotek, eller av andre personer som i henhold til medlemsstatenes lovgivning har tillatelse til å utføre nevnte oppgaver.

3. Tillatelsen nevnt i nr. 1 skal også kreves ved import fra tredjestater til en medlemsstat; denne avdeling og artikkel 83 får derfor anvendelse på slik import på samme måte som på framstillingen.

Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at veterinærpreparater som innføres til deres territorium fra tredjestater og er beregnet på en annen medlemsstat, vedlegges en kopi av tillatelsen nevnt i nr. 1.

Artikkel 45

For å få framstillingstillatelse skal søkeren oppfylle minst følgende krav:

- a) angi hvilke veterinærpreparater og legemiddelformer som skal framstilles eller importeres, samt sted for framstilling og/eller kontroll,
- b) ha til rådighet, med henblikk på framstilling eller import, egnede og tilstrekkelige lokaler, teknisk utstyr og kontrollmuligheter som oppfyller de lovfestede krav i den berørte medlemsstat både med hensyn til framstilling og kontroll samt oppbevaring av preparatene, i samsvar med bestemmelsene i artikkel 24,
- c) vedkommende skal ha til rådighet minst én kvalifisert person som definert i artikkel 52.

Søkeren skal i sin søknad gi opplysninger som viser at han oppfyller ovennevnte krav.

Artikkel 46

1. Vedkommende myndighet i medlemsstaten skal ikke utstede framstillingstillatelsen før den ved undersøkelse foretatt av egne representanter har forsikret seg om at de opplysningene som er gitt i samsvar med artikkel 45, er korrekte.

2. For å sikre at kravene i artikkel 45 oppfylles, kan det til tillatelsen knyttes visse plikter som enten pålegges i forbindelse med utstedelsen av tillatelsen eller senere.

3. Tillatelsen skal gjelde bare for de lokalene som er angitt i søknaden og for de veterinærpreparatene og legemiddelformene som er angitt i nevnte søknad.

Artikkel 47

Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at saksbehandlingstiden i forbindelse med utstedelse av

framstillingstillatelse ikke overstiger 90 dager regnet fra den dag vedkommende myndighet mottok søknaden.

Artikkel 48

Dersom innehaveren av framstillingstillatelsen anmoder om at en av opplysningene nevnt i artikkel 45 første ledd bokstav a) og b) endres, skal saksbehandlingstiden i forbindelse med denne anmodningen ikke overstige 30 dager. Fristen kan i særlige tilfeller forlenges til 90 dager.

Artikkel 49

Vedkommende myndighet i medlemsstaten kan kreve at søkeren gir ytterligere informasjon, både i forbindelse med opplysningene gitt i samsvar med artikkel 45, og om den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 52; når vedkommende myndighet gjør bruk av denne muligheten, skal fristene fastsatt i artikkel 47 og 48 midlertidig oppheves inntil tilleggsopplysningene som det anmodes om, er gitt.

Artikkel 50

Innehaveren av framstillingstillatelsen skal minst ha plikt til

- a) å ha til rådighet et personale som oppfyller de lovfestede kravene i den berørte medlemsstat, både med hensyn til framstilling og kontroll,
- b) å utlevere de tillatte veterinærpreparater bare i samsvar med lovgivningen i de berørte medlemsstater,
- c) å varsle vedkommende myndighet på forhånd om enhver endring han/hun måtte ønske å foreta i en opplysning gitt i henhold til artikkel 45; vedkommende myndighet skal under alle omstendigheter underrettes omgående dersom den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 52 uventet skiftes ut,
- d) å gi representanter for vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat adgang til sine lokaler til enhver tid,
- e) å sette den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 52 i stand til å utføre sine oppgaver, særlig ved å stille alle nødvendige hjelpemidler til rådighet for vedkommende,
- f) å overholde prinsippene og retningslinjene for god framstillingspraksis for veterinærpreparater som fastsatt i fellesskapsretten,
- g) å føre detaljerte fortegnelser over alle veterinærpreparater han/hun har utlevert, herunder prøver, i samsvar med lovgivningen i mottakerstatene for preparatene. Følgende opplysninger skal minst nedtegnes ved hver transaksjon, enten den skjer mot betaling eller ikke:

- dato,
- veterinærpreparatets navn,

- utlevert mengde,
- mottakerens navn og adresse,
- partinummer.

Fortegnelse skal være tilgjengelige for vedkommende myndigheter med henblikk på inspeksjon i et tidsrom på minst tre år.

Artikkel 51

Prinsippene og retningslinjene for god framstillingspraksis for veterinærpreparater nevnt i artikkel 50 bokstav f) skal vedtas i form av et direktiv etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 89 nr. 2.

Utførlige retningslinjer i samsvar med nevnte prinsipper skal offentliggjøres av Kommisjonen og revideres ved behov for å ta hensyn til den vitenskapelige og tekniske utvikling.

Artikkel 52

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at innehaveren av framstillingstillatelsen til enhver tid har til rådighet minst én kvalifisert person som oppfyller vilkårene i artikkel 53, og som har særlig ansvar for å utføre oppgavene angitt i artikkel 55.

2. Dersom innehaveren personlig oppfyller vilkårene i artikkel 53, kan han selv påta seg det ansvaret som er nevnt i nr. 1.

Artikkel 53

1. Medlemsstatene skal påse at den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 52 oppfyller minstekravene til kvalifikasjoner fastsatt i nr. 2 og 3.

2. Den kvalifiserte personen skal ha diplom, eksamensbevis eller et annet kvalifikasjonsbevis for et fullført universitetsstudium, eller et annet studium som den berørte medlemsstat godkjenner som likeverdig, og som omfatter minst fire års teoretisk og praktisk undervisning innenfor ett av følgende vitenskapelige fagområder: farmasi, medisin, veterinærmedisin, kjemi, farmasøytisk kjemi og teknologi samt biologi.

Universitetsstudiets minste varighet kan likevel være tre og et halvt år når det etterfølges av en teoretisk og praktisk utdanning av minst ett års varighet, som omfatter minst seks måneders arbeid i et apotek åpent for publikum, og som avsluttes med eksamen på universitetsnivå.

Når det i en medlemsstat finnes to universitetsutdanninger, eller to utdanninger som vedkommende stat godkjenner som likeverdige, og den ene utdanningen er fireårig og den andre treårig, skal diplom, eksamensbevis, eller et annet kvalifikasjonsbevis for den treårige universitetsutdanningen

– eller for utdanningen som godkjennes som likeverdig – anses å oppfylle kravet til varighet nevnt i første ledd, forutsatt at diplomer, eksamensbevis eller andre kvalifikasjonsbevis for de to utdanningene godkjennes som likeverdige av vedkommende stat.

Utdanningen skal omfatte teoretisk og praktisk undervisning i minst følgende grunnleggende fag:

- anvendt fysikk,
- generell og uorganisk kjemi,
- organisk kjemi,
- analytisk kjemi,
- farmasøytisk kjemi, herunder legemiddelanalyse,
- generell og anvendt biokjemi (medisinsk),
- fysiologi,
- mikrobiologi,
- farmakologi,
- farmasøytisk teknologi,
- toksikologi,
- farmakognosi (studiet av sammensetningen og virkningene av naturlige virksomme stoffer av vegetabilisk eller animalsk opprinnelse).

Undervisningen i disse fagene bør være slik sammensatt at vedkommende person blir i stand til å påta seg pliktene angitt i artikkel 55.

Dersom visse diplomer, eksamensbevis eller andre kvalifikasjonsbevis nevnt i første ledd ikke oppfyller kriteriene nevnt i dette nummer, skal vedkommende myndighet i medlemsstaten forsikre seg om at vedkommende person godtgjør at han på de områder det gjelder, har de nødvendige kunnskaper om framstilling og kontroll av veterinærpreparater.

3. Den kvalifiserte personen skal ha minst to års praksis fra ett eller flere foretak med tillatelse til framstilling av veterinærpreparater, innenfor områdene kvalitativ analyse av legemidler, kvantitativ analyse av virksomme stoffer samt de prøvinger og kontroller som er nødvendige for å sikre veterinærpreparatenes kvalitet.

Praksistiden kan reduseres med ett år når universitetsutdanningen er av minst fem års varighet, og med ett og et halvt år når utdanningen er av minst seks års varighet.

Artikkel 54

1. Den som i en medlemsstat utøvde den virksomhet som utøves av personen nevnt i artikkel 52 på tidspunktet for

gjennomføringen av direktiv 81/851/EØF i nevnte stat, men uten å oppfylle bestemmelsene i artikkel 53, er kvalifisert til fortsatt å utøve slik virksomhet i vedkommende stat.

2. Den som har et diplom, eksamensbevis eller annet kvalifikasjonsbevis for fullført universitetsutdanning, eller for en annen utdanning som den berørte medlemsstat godkjenner som likeverdig, innenfor et vitenskapelig fagområde som kvalifiserer vedkommende til å utøve den virksomhet som skal utøves av personen nevnt i artikkel 52 i samsvar med lovgivningen i vedkommende stat kan, dersom han/hun begynte på utdanningen før 9. oktober 1981, betraktes som kvalifisert til å påta seg de oppgavene som skal utføres av personen nevnt i artikkel 52 i nevnte medlemsstat, forutsatt at han/hun tidligere, før 9. oktober 1981, i ett eller flere foretak med framstillingstillatelse, i minst to år har ført tilsyn med framstillingen og/eller foretatt kvalitativ og kvantitativ analyse av de virksomme stoffene samt de prøvinger og kontroller som er nødvendige for å sikre veterinærpreparatenes kvalitet, under direkte ledelse av en person som nevnt i artikkel 52.

Når vedkommende person har praksis som nevnt i første ledd fra før 9. oktober 1971, kreves det ytterligere ett års praksis som oppfyller vilkårene i første ledd, og denne skal være gjennomført umiddelbart før han/hun utøver nevnte virksomhet.

Artikkel 55

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 52, uansett dennes forhold til innehaveren av framstillingstillatelsen, innenfor rammen av de framgangsmåter som er nevnt i artikkel 56, har ansvar for å påse

- a) at hvert parti med veterinærpreparater som er produsert i den berørte medlemsstat, er framstilt og kontrollert i samsvar med gjeldende lovgivning i nevnte medlemsstat og med de krav som ble stilt i forbindelse med markedsføringstillatelsen,
- b) at hvert produksjonsparti med veterinærpreparater som er importert fra en tredjestat, i importstaten har vært underkastet en fullstendig kvalitativ analyse og en kvantitativ analyse av minst alle virksomme stoffer, samt alle andre prøvinger eller kontroller som er nødvendige for å sikre veterinærpreparatenes kvalitet i henhold til de krav som ble stilt i forbindelse med markedsføringstillatelsen.

Partier av veterinærpreparater som har vært underkastet slike kontroller i en medlemsstat, skal unntas fra slike kontroller når de markedsføres i annen medlemsstat og det følger med kontrollrapporter undertegnet av den kvalifiserte personen.

2. I de tilfeller der veterinærpreparater importeres fra en tredjestat og Fellesskapet har avtalt egnede ordninger med

eksportstaten for å sikre at produsenten av veterinærpreparatet anvender regler for god framstillingspraksis som minst tilsvarende dem som er fastsatt av Fellesskapet, og for å sikre at kontrollene nevnt i nr. 1 første ledd bokstav b) er foretatt i eksportstaten, kan den kvalifiserte personen fritas for ansvaret for å gjennomføre disse kontrollene.

3. I alle tilfeller, og særlig når veterinærpreparatene frigis for salg, skal den kvalifiserte personen i et dertil bestemt register eller tilsvarende dokument attestere at hvert produksjonsparti oppfyller bestemmelsene i denne artikkel; registeret eller dokumentet skal ajourføres etter hvert som arbeidsoppgavene avsluttes, og skal stå til rådighet for vedkommende myndighetsrepresentanter i det tidsrom som er angitt i bestemmelsene i den berørte medlemsstat, og under alle omstendigheter i minst i fem år.

Artikkel 56

Medlemsstatene skal ved egnede forvaltningstiltak eller ved regler for faglig atferd påse at pliktene til den kvalifiserte personen nevnt i artikkel 52 oppfylles.

Medlemsstatene kan midlertidig suspendere denne person dersom det innledes forvaltningssak eller disiplinærsak mot vedkommende for pliktforsømmelse.

Artikkel 57

Bestemmelsene i denne avdeling får anvendelse på homøopatiske veterinærpreparater.

AVDELING V

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Artikkel 58

1. Veterinærpreparaters beholdere og ytre emballasje skal være forsynt med følgende lett leselige opplysninger, som skal være i samsvar med opplysninger og dokumenter framlagt i samsvar med til artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1 og godkjent av vedkommende myndigheter:

- a) veterinærpreparatets navn, som kan være et fantasinavn eller fellesnavn med eller uten varemerke eller produsentens navn, eller et vitenskapelig navn eller formel, med eller uten varemerke eller produsentens navn.

Når det særskilte navnet på et veterinærpreparat som inneholder bare ett virksomt stoff er et fantasinavn, skal dette følges av det internasjonale fellesnavn som Verdens helseorganisasjon har anbefalt, i lett leselige bokstaver, dersom et slikt navn foreligger, eller dersom et slikt navn ikke foreligger, det vanlige fellesnavnet,

- b) den kvalitative og kvantitative sammensetningen med hensyn til de virksomme stoffene, per doseringsenhet eller etter tilførselsform for et bestemt volum eller en bestemt masse og med de internasjonale fellesnavn som Verdens helseorganisasjon har anbefalt, når slike navn foreligger, eller dersom et slikt navn ikke foreligger, det vanlige fellesnavnet,
- c) produksjonspartiets nummer,
- d) markedsføringstillatelsens nummer,
- e) navn eller firma og adresse eller forretningskontor til innehaveren av markedsføringstillatelsen, og til produsenten dersom denne ikke er den samme,
- f) hvilke dyrearter veterinærpreparatet er beregnet på, tilførselsmåte og tilførselsvei,
- g) tilbakeholdningstiden, også når den er lik null, for veterinærpreparater som skal tilføres dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon,
- h) holdbarhetsdatoen i klartekst,
- i) eventuelle særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring,
- j) eventuelle særlige forsiktighetsregler ved disponering av ubrukte preparater eller av avfall,
- k) eventuelle opplysninger som skal gis i henhold til artikkel 26 nr. 1,
- l) angivelsen «til veterinær bruk».

2. Legemiddelform og innhold etter vekt, volum eller antall doseringsenheter behøver angis bare på den ytre emballasjen.

3. I den utstrekning de dreier seg om den kvalitative og kvantitative sammensetning av veterinærpreparatene med hensyn til virksomme stoffer, får bestemmelsene i vedlegg I første del avsnitt A anvendelse på opplysningene nevnt i nr. 1 bokstav b).

4. Opplysningene nevnt i nr. 1 bokstav f)-l) skal gis på preparatens ytre emballasje og på deres beholdere på det eller de språk som brukes i staten der de markedsføres.

Artikkel 59

1. Når det dreier seg om ampuller, skal opplysningene nevnt i artikkel 58 nr. 1 angis på den ytre emballasjen. På beholderen er derimot bare følgende opplysninger nødvendige:

- veterinærpreparatets navn,
- mengden av virksomme stoffer,
- tilførselsvei,

- produksjonspartiets nummer,
- holdbarhetsdato,
- angivelsen «til veterinær bruk».

2. Med hensyn til andre små beholdere enn ampuller, der innholdet er bare en enkeltdose og det ikke lar seg gjøre å gi opplysningene nevnt i nr. 1, får kravene i artikkel 58 nr. 1, 2 og 3 anvendelse bare på den ytre emballasjen.

3. Opplysningene nevnt i nr. 1 tredje og sjette strekpunkt skal gis på preparatens ytre emballasje og på deres beholder, på det eller de språk som brukes i staten der de markedsføres.

Artikkel 60

Dersom det ikke er noen ytre emballasje, skal beholderen påføres alle opplysninger som i henhold til artikkel 58 og 59 skal være påført nevnte emballasje.

Artikkel 61

1. Emballasjen til et veterinærpreparat skal inneholde et pakningsvedlegg, med mindre alle opplysninger som kreves etter denne artikkel, finnes på beholderen og den ytre emballasjen. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at pakningsvedlegget omhandler bare det veterinærpreparat det er vedlagt. Pakningsvedlegget skal være på det eller de offisielle språkene i medlemsstaten der preparatet markedsføres.

2. Pakningsvedlegget skal inneholde minst følgende opplysninger, som skal være i samsvar med opplysninger og dokumenter framlagt i samsvar med artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1 og godkjent av vedkommende myndigheter:

- a) navn eller firma og adresse eller forretningskontor for innehaveren av markedsføringstillatelsen, og for produsenten dersom denne ikke er den samme,
- b) veterinærpreparatets navn og kvalitative og kvantitative sammensetning med hensyn til virksomme stoffer.

De internasjonale fellesnavn som Verdens helseorganisasjon har anbefalt, skal benyttes dersom slike foreligger,

- c) terapeutiske indikasjoner,
- d) kontraindikasjoner og bivirkninger, i den grad disse opplysningene er nødvendige for bruken av veterinærpreparatet,

- e) de dyrearter veterinærpreparatet er beregnet på, dosering for hver enkelt art, tilførselsmåte og tilførselsvei, eventuelt angivelse av riktig tilførsel,
- f) tilbakeholdningstiden, også når den er lik null, for veterinærpreparater som skal tilføres dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon,
- g) eventuelle særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring,
- h) eventuelle opplysninger som skal gis i henhold til artikkel 26 nr. 1,
- i) eventuelle særlige forsiktighetsregler ved disponering av ubrukte preparater eller avfall.
3. Opplysningene nevnt i nr. 2 skal gis på det eller de språk som brukes i staten der preparatet markedsføres. Andre opplysninger skal holdes klart atskilt fra nevnte opplysninger.

Artikkel 62

Dersom bestemmelsene i dette kapittel ikke overholdes og et pålegg til rette vedkommende ikke har gitt resultat, kan vedkommende myndigheter i medlemsstatene midlertidig oppheve eller tilbakekalle markedsføringstillatelsen.

Artikkel 63

Medlemsstatenes krav vedrørende vilkårene for utlevering til offentligheten, om prismerking av veterinærpreparater og om industriell eiendomsrett berøres ikke av bestemmelsene i denne avdeling.

Artikkel 64

- Med forbehold for nr. 2 skal homøopatiske veterinærpreparater merkes i samsvar med bestemmelsene i denne avdeling og identifiseres ved at ordene «homøopatisk legemiddel til veterinær bruk» påføres etiketten i klar og leselig form.
- Merkingen og eventuelt pakningsvedlegget til preparatene nevnt i artikkel 17 nr. 1 skal foruten den helt klare angivelsen «homøopatisk veterinærpreparat uten godkjente terapeutiske indikasjoner», være påført bare følgende opplysninger:
 - stamproduktets eller stamproduktenes vitenskapelige navn etterfulgt av fortynningsgraden, ved bruk av symbolene i den farmakopé som brukes i samsvar med artikkel 1 nr. 8,
 - navn og adresse til innehaveren av markedsføringstillatelsen og eventuelt til produsenten,
 - tilførselsmåte og om nødvendig tilførselsvei,

- holdbarhetsdato i klartekst (måned, år),
- legemiddelform,
- innhold i salgsforpakningen,
- eventuelle særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring,
- hvilke arter preparatet er beregnet på,
- en særlig advarsel dersom dette er nødvendig for preparatet,
- produksjonspartiets nummer,
- registreringsnummer.

AVDELING VI

BESITTELSE, ENGROSDISTRIBUSJON OG UTLEVERING AV VETERINÆRPREPARATER

Artikkel 65

- Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at engrosdistribusjon av veterinærpreparater finner sted bare når det foreligger tillatelse, og at saksbehandlingen i forbindelse med utstedelse av slik tillatelse ikke overstiger 90 dager regnet fra den dag vedkommende myndighet mottok søknaden.

Medlemsstatene kan unnta utlevering av små mengder veterinærpreparater fra én detaljist til en annen fra definisjonen av engrosdistribusjon.

- For å få distribusjonstillatelse skal søkeren ha til rådighet personale med teknisk kompetanse samt egnede og tilstrekkelige lokaler og egnet og tilstrekkelig utstyr i samsvar med de fastsatte kravene om oppbevaring og håndtering av veterinærpreparater i den berørte medlemsstat.
- Innehaveren av distribusjonstillatelsen skal oppbevare detaljert dokumentasjon, som for alle inn- eller utgående transaksjoner skal omfatte minst følgende opplysninger:
 - dato,
 - nøyaktig identifikasjon av veterinærpreparatet,
 - produksjonspartiets nummer, holdbarhetsdato,
 - mottatt eller utlevert mengde,
 - leverandørens eller mottakerens navn og adresse.

Minst én gang i året skal det foretas en nøyaktig kontroll der listen over inn- og utgående preparater sammenholdes med lagerbeholdningen, og alle avvik skal nedtegnes.

Disse fortegnelsene skal være tilgjengelige for vedkommende myndigheter med henblikk på inspeksjon i minst tre år.

4. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at grossister utleverer veterinærpreparater bare til personer med tillatelse til å drive detalj salg i henhold til artikkel 66, eller til andre personer med rettmessig tillatelse til å motta veterinærpreparater fra grossister.

Artikkel 66

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at detalj salg av veterinærpreparater foretas bare av personer som har rett til det i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat.

2. Enhver person som i henhold til nr. 1 har rett til å selge veterinærpreparater, skal ha plikt til å føre nøyaktige fortegnelser, som for alle inn- eller utgående transaksjoner skal omfatte følgende opplysninger:

- a) dato,
- b) nøyaktig identifikasjon av veterinærpreparatet,
- c) produksjonspartiets nummer,
- d) mottatt eller utlevert mengde,
- e) leverandørens eller mottakerens navn og adresse,
- f) eventuelt navn og adresse til veterinæren som har forskrevet preparatet, og en kopi av resepten.

Minst én gang i året skal det foretas en nøyaktig kontroll der listen over inn- og utgående preparater sammenholdes med lagerbeholdningen, og alle avvik skal nedtegnes.

Disse fortegnelsene skal være tilgjengelige for vedkommende myndigheter med henblikk på inspeksjon i minst tre år.

3. Medlemsstatene kan begrense antall krav om detaljerte fortegnelser som nevnt i nr. 2. Kravene skal likevel alltid anvendes på veterinærpreparater som er beregnet på å tilføres dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, og som kan utleveres bare mot resept fra veterinær, eller der en tilbakeholdningstid skal overholdes.

4. Senest 1. januar 1992 skal medlemsstatene oversende Kommisjonen en liste over veterinærpreparater som er tilgjengelige uten resept.

Etter å ha gjort seg kjent med meddelelsen fra medlemsstatene, skal Kommisjonen undersøke om det bør foreslås egnede tiltak med sikte på å opprette en fellesskapsliste over slike preparater.

Artikkel 67

Med forbehold for strengere fellesskapsbestemmelser eller nasjonale regler om utlevering av veterinærpreparater og for å verne menneskers og dyrs helse, skal det kreves resept for utlevering av følgende veterinærpreparater til allmennheten:

- a) preparater der utlevering eller bruk er underlagt offisielle restriksjoner, f.eks.:
 - restriksjoner som følge av gjennomføringen av De forente nasjoners konvensjoner vedrørende ulovlig handel med narkotika og psykotrope stoffer,
 - restriksjoner som følge av Fellesskapets regelverk,
- b) preparater som krever at veterinæren følger særlige forsiktighetsregler for å unngå enhver unødige risiko for:
 - dyreartene preparatet er beregnet på,
 - personen som tilfører dyret preparatet,
 - personer som inntar næringsmidler framstilt av det behandlede dyret,
 - miljøet,
- c) preparater beregnet på en behandling eller et sykdomsforløp som krever at det på forhånd stilles en nøyaktig diagnose, eller der bruk av preparatet kan framkalle virkninger som kan vanskeliggjøre eller forstyrre for senere diagnose eller behandling,
- d) magistrelt forskrevne preparater til dyr.

Dessuten skal det kreves resept for nye veterinærpreparater som inneholder et virksomt stoff som har vært godkjent til bruk i veterinærpreparater i mindre enn fem år, med mindre vedkommende myndigheter på bakgrunn av opplysninger framlagt av søkeren, eller i lys av de erfaringer som er gjort ved praktisk bruk av veterinærpreparatet, har kunnet forvisse seg om at ingen av kriteriene nevnt i første ledd foreligger.

Artikkel 68

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at bare personer som har rett til det etter gjeldende nasjonale lovgivning, besitter eller har kontroll over et veterinærpreparat eller et stoff som kan benyttes som veterinærpreparat, med anabolske, antiinfeksiøse, antiparasittiske, antiinflammatoriske, hormonelle eller psykotrope egenskaper.

2. Medlemsstatene skal opprette en liste over produsenter og distributører med tillatelse til å besitte virksomme stoffer som kan brukes til framstilling av veterinærpreparater med de egenskapene som er nevnt i nr. 1. Slike personer skal føre

nøyaktige fortegnelser over alle transaksjoner med stoffer som kan brukes til å framstille veterinærpreparater, og stille fortegnelsene til rådighet for vedkommende myndigheter med henblikk på inspeksjon i minst tre år.

3. Nødvendige endringer i listen over stoffer i nr. 1 skal vedtas i samsvar med framgangsmåten fastsatt i artikkel 89 nr. 2.

Artikkel 69

Medlemsstatene skal påse at den som eier eller har ansvar for dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, kan bevise anskaffelse, besittelse og tilførsel av veterinærpreparater som inneholder stoffene oppført i artikkel 68; medlemsstatene kan utvide denne forpliktelsen til å gjelde andre veterinærpreparater.

Medlemsstatene kan særlig kreve at det føres en fortegnelse som skal inneholde minst følgende opplysninger:

- a) dato,
- b) veterinærpreparatets navn,
- c) mengde,
- d) navn og adresse til leverandøren av veterinærpreparatet,
- e) identifikasjon av behandlede dyr.

Artikkel 70

Som unntak fra artikkel 9 og 67 skal medlemsstatene sørge for at veterinærer som yter tjenester i en annen medlemsstat, kan ta med seg og tilføre dyr små mengder som ikke overstiger dagsbehovet av bruksferdige veterinærpreparater, med unntak av immunologiske veterinærpreparater, som ikke er tillatt i medlemsstaten der tjenesteytelsen finner sted (heretter kalt «vertsstaten»), forutsatt at følgene krav er oppfylt:

- a) vedkommende myndigheter i den medlemsstat der veterinæren er etablert, skal ha utstedt markedsføringstillatelse som fastsatt i artikkel 5, 7 og 8;
- b) veterinæren skal ha med veterinærpreparatene i produsentens originalemballasje;
- c) veterinærpreparater som er beregnet på å tilføres dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal ha samme kvalitative og kvantitative sammensetning med hensyn til virksomme stoffer som preparater som er tillatt i henhold til artikkel 5, 7 og 8 i vertsstaten,
- d) en veterinær som yter tjenester i en vertsstat, skal gjøre seg kjent med god veterinærpraksis i vedkommende medlemsstat og påse at tilbakeholdingstiden angitt på veterinærpreparatets etikett overholdes, med mindre han med rimelighet kan forventes å vite at det i henhold til

nevnte gode veterinærpraksis bør fastsettes en lengre tilbakeholdingstid.

- e) veterinæren skal ikke utlevere noe veterinærpreparat til den som eier eller har ansvar for de behandlede dyrene i vertsstaten, med mindre reglene i vertsstaten tillater dette; i så fall kan veterinæren utlevere veterinærpreparatet bare til bruk for dyr han har til behandling, og bare i de minste mengder av veterinærpreparatet som er nødvendige for å avslutte behandlingen av de dyrene det gjelder;
- f) veterinæren skal føre detaljerte fortegnelser over behandlede dyr, diagnose, tilførte veterinærpreparater, tilførte doser, behandlingens varighet og anvendt tilbakeholdingstid. Fortegnelsene skal være tilgjengelige for vedkommende myndigheter med henblikk på inspeksjon i et tidsrom på minst tre år;
- g) utvalget og mengden av veterinærpreparater som veterinæren bringer med seg, skal ikke overstige det som ifølge god veterinærpraksis i alminnelighet kreves for å dekke dagsbehovet.

Artikkel 71

1. I mangel av særlige fellesskapsbestemmelser om bruk av immunologiske veterinærpreparater for å kontrollere eller utrydde sykdommer hos dyr, kan en medlemsstat i samsvar med sin nasjonale lovgivning forby framstilling, import, besittelse, salg, utlevering og/eller bruk av immunologiske veterinærpreparater på hele eller deler av sitt territorium dersom det godtgjøres

- a) at tilførsel av preparatet til dyr vil gripe forstyrrende inn i gjennomføringen av et nasjonalt program for diagnostisering, kontroll eller utryddelse av sykdommer hos dyr, eller vil gjøre det vanskelig å bekrefte at det ikke forekommer smitte hos levende dyr eller kontaminering av næringsmidler eller andre produkter framstilt av behandlede dyr;
 - b) at sykdommen preparatet skal framkalle immunitet mot, stort sett ikke forekommer på det aktuelle territorium.
2. Vedkommende myndigheter i medlemsstatene skal underrette Kommisjonen hver gang bestemmelsene i nr. 1 kommer til anvendelse.

AVDELING VII

LEGEMIDDELOVERVÅKING

Artikkel 72

1. Medlemsstatene skal treffe alle egnede tiltak for å oppmuntre til at antatte bivirkninger av veterinærpreparater rapporteres til vedkommende myndighet.

2. Medlemsstatene kan fastsette særlige krav til veterinærer og annet helsepersonell om rapportering av antatte alvorlige eller uventede bivirkninger og av bivirkninger hos mennesker, særlig når slik rapportering er et vilkår for markedsføringstillatelsen.

Artikkel 73

For å sikre at det gjøres hensiktsmessige forvaltningsmessige vedtak om veterinærpreparater som er tillatt i Fellesskapet, samtidig som det tas hensyn til innhentede opplysninger om antatte bivirkninger av veterinærpreparater under normale bruksvilkår, skal medlemsstatene opprette et overvåkingssystem for veterinærpreparater. Dette systemet skal brukes til å innhente opplysninger som er nyttige i forbindelse med overvåkingen av veterinærpreparater, særlig med hensyn til bivirkninger hos dyr og mennesker ved bruk av veterinærpreparater, og til å vurdere disse opplysningene vitenskapelig.

Slike opplysninger skal sammenholdes med tilgjengelige data om salg og forskriving av veterinærpreparater.

I dette systemet tas det også hensyn til tilgjengelige opplysninger om manglende forventet virkning, ikke-anbefalt bruk, vurderinger av tilbakeholdningstiden og mulige miljøproblemer i forbindelse med bruk av preparater, fortolket i samsvar med Kommisjonens retningslinjer nevnt i artikkel 77 nr. 1, som kan ha betydning for vurderingen av nytten og risikoen forbundet med dem.

Artikkel 74

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal kontinuerlig og på fast grunnlag ha til rådighet en person med egnede kvalifikasjoner som skal ha ansvar for legemiddelovervåkingen.

Den kvalifiserte personen skal ha ansvaret for

- a) å opprette og forvalte et system som sikrer at opplysninger om alle antatte bivirkninger som rapporteres til foretakets ansatte, herunder dets representanter, samles og behandles slik at de er tilgjengelige på minst ett sted i Fellesskapet,
- b) å utarbeide rapportene nevnt i artikkel 75 til vedkommende myndigheter, i den form disse myndigheter fastsetter, i samsvar med retningslinjene nevnt i artikkel 77 nr. 1,
- c) å sikre at enhver anmodning fra vedkommende myndigheter om ytterligere opplysninger som er nødvendige for nytte- og risikovurderingen av et veterinærpreparat, herunder

opplysninger om omfanget av salg eller forskriving av det aktuelle legemiddelet, besvares fullstendig og raskt,

- d) å framlegge for vedkommende myndigheter alle andre opplysninger av betydning for nytte- og risikovurderingen av et veterinærpreparat, herunder relevante opplysninger om overvåkingundersøkelser foretatt etter markedsføring.

Artikkel 75

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal føre detaljerte fortegnelser over alle antatte bivirkninger som oppstår i Fellesskapet eller i en tredjestat.

2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal nedtegne og omgående rapportere alle antatte alvorlige bivirkninger og bivirkninger hos mennesker i forbindelse med bruk av veterinærpreparater som det med rimelighet kan antas at vedkommende kjenner til eller som meddeles vedkommende, til vedkommende myndighet i medlemsstaten der hendelsen oppstod, og senest 15 kalenderdager etter at opplysningene er mottatt.

3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal påse at alle antatte alvorlige og uventede bivirkninger og bivirkninger hos mennesker som oppstår på en tredjestats territorium, omgående rapporteres i samsvar med retningslinjene nevnt i artikkel 77 nr. 1 slik at de er tilgjengelige for Kontoret og for vedkommende myndigheter i den medlemsstaten eller de medlemsstatene der veterinærpreparatet er tillatt, og senest 15 kalenderdager etter at opplysningene er mottatt.

4. I forbindelse med veterinærpreparater som hører inn under virkeområdet til direktiv 87/22/EØF eller har vært omfattet av framgangsmåtene for gjensidig godkjenning i henhold til artikkel 21, 22 og 32 nr. 4 i dette direktiv, eller som har vært behandlet etter framgangsmåtene fastsatt i artikkel 36, 37 og 38 i dette direktiv, skal innehaveren av markedsføringsstillatelsen dessuten sikre at alle antatte alvorlige bivirkninger og bivirkninger hos mennesker som oppstår i Fellesskapet, rapporteres i et format og etter en tidsplan som avtales med den rapporterende medlemsstat eller med en vedkommende myndighet som er utpekt som rapporterende medlemsstat, slik at opplysningene blir gjort tilgjengelige for den rapporterende medlemsstaten.

5. Med mindre andre krav er blitt fastsatt som vilkår for utstedelse av markedsføringstillatelse, skal fortegnelser over alle bivirkninger framlegges for vedkommende myndigheter i form av en periodisk, oppdatert sikkerhetsrapport, enten umiddelbart på anmodning eller med jevne mellomrom etter følgende tidsplan: hver sjettede måned de to første årene etter

at tillatelse er gitt, årlig de to påfølgende årene, og deretter ved første fornyelse. Deretter skal de periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapportene framlegges hvert femte år, samtidig med søknaden om fornyelse av tillatelsen. De periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapportene skal omfatte en vitenskapelig nytte-risikovurdering av veterinærpreparatet.

6. Når en markedsføringstillatelse er gitt, kan innehaveren av markedsføringstillatelsen søke om endring av tidsplanen nevnt i denne artikkel i samsvar med framgangsmåten fastsatt ved kommisjonsforordning (EF) nr. 541/95⁽¹⁾ dersom denne får anvendelse.

Artikkel 76

1. Kontoret skal, i samarbeid med medlemsstatene og Kommisjonen, opprette et datanettverk for å lette utvekslingen av opplysninger om legemiddelovervåking som angår legemidler som markedsføres i Fellesskapet.

2. Ved hjelp av nettverket nevnt i nr. 1 skal medlemsstatene sørge for at rapporter om antatte alvorlige bivirkninger og bivirkninger hos mennesker på deres territorium, i samsvar med retningslinjene fastsatt i artikkel 77 nr. 1 gjøres tilgjengelige for Kontoret og de øvrige medlemsstatene omgående, og senest 15 kalenderdager etter at underretning er gitt.

3. Medlemsstatene skal sikre at rapporter om antatte alvorlige bivirkninger og bivirkninger hos mennesker som oppstår på deres territorium, gjøres tilgjengelige for innehaveren av markedsføringstillatelsen omgående, og senest 15 kalenderdager etter at underretning er gitt.

Artikkel 77

1. For å lette utvekslingen av opplysninger om legemiddelovervåking i Fellesskapet skal Kommisjonen i samråd med Kontoret, medlemsstatene og de berørte parter utarbeide veiledning for innhenting, kontroll og utforming av bivirkningsrapporter, herunder for de tekniske kravene når det gjelder den elektronisk utvekslingen av opplysninger om legemiddelovervåking av veterinærpreparater, i samsvar med internasjonalt anerkjent terminologi.

Denne veiledningen skal offentliggjøres i bind 9 av *Regler for legemidler i De europeiske fellesskap*, og ta hensyn til internasjonalt harmoniseringsarbeid på området legemiddelovervåking.

2. Ved tolkningen av definisjonene i artikkel 1 nr. 10-16 og prinsippene omhandlet i denne avdeling skal innehaveren av markedsføringstillatelsen og vedkommende myndigheter forholde seg til veildningen nevnt i nr. 1.

Artikkel 78

1. Dersom en medlemsstat på grunnlag av en vurdering av opplysninger framkommet ved overvåking av veterinærpreparater anser at en markedsføringstillatelse bør oppheves midlertidig, tilbakekalles eller endres for å begrense indikasjonene eller tilgjengeligheten, endre posologien, tilføye en kontraindikasjon eller en ny forsiktighetsregel, skal den underrette Kontoret, de øvrige medlemsstatene og innehaveren av markedsføringstillatelsen om dette omgående.

2. I hastesaker kan den berørte medlemsstat midlertidig oppheve markedsføringstillatelsen for et veterinærpreparat, forutsatt at Kontoret, Kommisjonen og de øvrige medlemsstatene underrettes om dette senest den påfølgende virkedag.

Artikkel 79

Alle endringer som måtte være nødvendige for å ajourføre bestemmelsene i artikkel 72-78 for å ta hensyn til den vitenskapelige og tekniske utvikling, skal vedtas i samsvar med framgangsmåten fastsatt i artikkel 89 nr. 2.

AVDELING VIII

TILSYN OG SANKSJONER

Artikkel 80

1. Vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat skal ved gjentatte inspeksjoner forsikre seg om at de lovfestede krav til veterinærpreparater oppfylles.

Slike inspeksjoner skal utføres av representanter for vedkommende myndigheter, som skal ha fullmakt til

- å inspisere produksjons- og handelsvirksomheter samt de laboratorier som innehaveren av tillatelsen har gitt i oppgave å utføre kontroller i henhold til artikkel 24,
- å ta prøver,
- å gjøre seg kjent med samtlige dokumenter som gjelder inspeksjonens gjenstand, med forbehold for bestemmelser som var i kraft i medlemsstatene 9. oktober 1981, og som begrenser denne fullmakten med hensyn til beskrivelsen av framstillingsmåten.

2. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er egnet til å sikre at de produksjonsprosessene som benyttes ved framstillingen av immunologiske veterinærpreparater, blir fullstendig validert og gir ensartethet mellom produksjonspartiene.

3. Representantene for vedkommende myndighet skal etter hver inspeksjon omhandlet i nr. 1 avgi rapport om hvorvidt produsenten overholder prinsippene og retningslinjene for god framstillingspraksis nevnt i artikkel 51. Produsenten som har vært gjenstand for inspeksjon, skal underrettes om innholdet i slike rapporter.

⁽¹⁾ EFT L 15 av 17.1.1987, s. 38. Direktivet opphevet ved direktiv 93/41/EØF (EFT nr. L 214 av 24.8.1993, s. 40).

Artikkel 81

1. Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som er egnet til å sikre at innehaveren av markedsføringstillatelsen, og eventuelt innehaveren av framstillingstillatelsen, godtgjør at det er foretatt kontroll av veterinærpreparatet og/eller bestanddelene samt av mellomproduktene under framstillingen i samsvar med de metoder som legges til grunn for markedsføringstillatelsen.

2. Ved gjennomføring av nr. 1 kan medlemsstatene kreve at innehavere av markedsføringstillatelse for immunologiske veterinærpreparater framlegger for vedkommende myndigheter kopier av alle kontrollrapporter som er undertegnet av den kvalifiserte personen i samsvar med artikkel 55.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen for immunologiske veterinærpreparater skal forsikre seg om at et tilstrekkelig antall representative prøver av hvert parti veterinærpreparater oppbevares minst fram til holdbarhetsdatoen, og skal på anmodning raskt framlegge dem for vedkommende myndigheter.

Artikkel 82

1. Når en medlemsstat mener at det er nødvendig, kan den kreve at innehaveren av markedsføringstillatelsen for immunologiske veterinærpreparater skal la et statlig eller et godkjent laboratorium kontrollere prøver fra hvert parti av bulkproduktet og/eller av det ferdige produktet før det bringes i omsetning.

Når det dreier seg om et parti som er framstilt i en annen medlemsstat, kontrollert av vedkommende myndighet i en annen medlemsstat og erklært å være i samsvar med nasjonale spesifikasjoner, kan slik kontroll finne sted først etter at kontrollrapportene for det aktuelle partiet er gjennomgått og Kommisjonen underrettet, og bare i den utstrekning forskjellen mellom de veterinære forhold i de to berørte medlemsstater gjør det berettiget.

2. Med unntak for tilfeller da Kommisjonen blir underrettet om at en lengre frist er nødvendig for å gjennomføre analysene, skal medlemsstatene påse at denne kontrollen avsluttes innen 60 dager etter at prøvene er mottatt. Kontrollresultatene skal meddeles innehaveren av markedsføringstillatelsen innen samme frist.

3. Innen 1. januar 1992 skal medlemsstatene underrette Kommisjonen om hvilke immunologiske veterinærpreparater som skal være underlagt obligatorisk offentlig kontroll før markedsføring.

Artikkel 83

1. Vedkommende myndigheter i medlemsstatene skal midlertidig oppheve eller tilbakekalle en markedsføringstillatelse når det viser seg at

- a) veterinærpreparatet er skadelig under de bruksvilkår som ble angitt da det ble søkt om tillatelse eller senere,
- b) veterinærpreparatet ikke har noen terapeutisk virkning på den dyreart det er beregnet på,
- c) veterinærpreparatet ikke har den angitte kvalitative eller kvantitative sammensetning,
- d) den angitte tilbakeholdningstid ikke er lang nok til å sikre at næringsmidler fra behandlede dyr ikke inneholder restmengder som kan være helsefarlige for forbrukerne,
- e) veterinærpreparatet frambyr for salg med sikte på bruk som er forbudt i henhold til andre fellesskapsbestemmelser.

I påvente av fellesskapsregler kan vedkommende myndigheter nekte å gi markedsføringstillatelse for et veterinærpreparat dersom det er nødvendig for å sikre vernet av folkehelsen, forbrukernes helse eller dyrs helse,

- f) opplysningene gitt i søknadsdokumentene i henhold til bestemmelsene i artikkel 12, artikkel 13 nr. 1 og artikkel 27 er uriktige,
- g) kontrollene nevnt i artikkel 81 nr. 1 ikke er foretatt,
- h) forpliktelsen nevnt i artikkel 26 nr. 2 ikke er overholdt.

2. Tillatelsen kan også oppheves midlertidig eller tilbakekalles når det konstateres at

- a) opplysningene oppført i søknadsdokumentene i henhold til bestemmelsene i artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1 ikke er endret i samsvar med artikkel 27 nr. 1 og 5,
- b) ny informasjon som nevnt i artikkel 27 nr. 3 ikke er oversendt vedkommende myndigheter.

Artikkel 84

1. Med forbehold for bestemmelsene i artikkel 83 skal medlemsstatene treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at utlevering av et veterinærpreparat forbyr og at preparatet trekkes tilbake fra markedet når

- a) det viser seg at veterinærpreparatet er skadelig under de bruksvilkår som ble angitt da det ble søkt om tillatelse eller senere, i henhold til artikkel 27 nr. 5,
- b) veterinærpreparatet ikke har noen terapeutisk virkning på den dyreart det er beregnet på,
- c) veterinærpreparatet ikke har den angitte kvalitative og kvantitative sammensetning,

d) den angitte tilbakeholdningstid ikke er lang nok til å sikre at næringsmidler fra behandlede dyr ikke inneholder restmengder som kan være helsefarlige for forbrukerne;

e) kontrollene nevnt i artikkel 81 nr. 1 ikke er foretatt, eller et annet krav eller annen forpliktelse i forbindelse med utstedelsen av framstillingstillatelsen som nevnt i artikkel 44 nr. 1 ikke er overholdt.

2. Vedkommende myndighet kan begrense et forbud mot utlevering og en tilbaketrekking fra markedet til å gjelde bare de produksjonspartier det er reist innsigelse mot.

Artikkel 85

1. Vedkommende myndighet i en medlemsstat skal oppheve midlertidig eller tilbakekalle framstillingstillatelsen for en kategori preparater eller for samtlige preparater når et av kravene i artikkel 45 ikke lenger overholdes.

2. I tillegg til tiltakene nevnt i artikkel 84 kan vedkommende myndighet i en medlemsstat midlertidig stanse framstillingen av et veterinærpreparat eller import av preparatet fra tredjestater, eller midlertidig oppheve eller tilbakekalle framstillingstillatelsen for en kategori preparater eller for samtlige preparater dersom bestemmelsene om framstilling eller om import fra tredjestater ikke overholdes.

Artikkel 86

Bestemmelsene i denne avdeling får anvendelse på homøopatiske veterinærpreparater.

Artikkel 87

Medlemsstatene skal treffe egnede tiltak for å oppfordre veterinærer og andre berørte fagpersoner til å rapportere alle bivirkninger av veterinærpreparater til vedkommende myndigheter.

AVDELING IX

DEN FASTE KOMITÉ

Artikkel 88

Alle endringer som er nødvendige for å tilpasse vedlegg I til den tekniske utvikling, skal vedtas i samsvar med framgangsmåten fastsatt i artikkel 89 nr. 2.

Artikkel 89

1. Kommisjonen skal bistås av en fast komité for veterinærpreparater for tilpasning til den tekniske utvikling av direktivene om fjerning av tekniske handelshindringer på området veterinærpreparater (heretter kalt «Den faste komité»).

2. Når det vises til dette nummer, får artikkel 5 og 7 i beslutning 1999/468/EF anvendelse, samtidig som det tas hensyn til bestemmelsene i beslutningens artikkel 8.

Tidsrommet fastsatt i artikkel 5 nr. 6 i beslutning 1999/468/EF settes til tre måneder.

3. Den faste komité fastsetter sin forretningsorden.

AVDELING X

ALMINNELIGE BESTEMMELSER

Artikkel 90

Medlemsstatene skal treffe alle tiltak som nødvendige for å sikre at berørte vedkommende myndigheter utveksler alle relevante opplysninger, særlig for å sikre at vilkårene for framstillings- eller markedsføringstillatelsen overholdes.

På begrunnet anmodning skal medlemsstatene umiddelbart oversende rapportene nevnt i artikkel 80 nr. 3 til vedkommende myndigheter i en annen medlemsstat. Dersom medlemsstaten som mottar rapportene, etter å ha vurdert disse finner at den ikke kan godta de konklusjoner som er trukket av vedkommende myndigheter i medlemsstaten der rapporten ble utarbeidet, skal den underrette de berørte vedkommende myndigheter om grunnen til dette, og kan anmode om ytterligere opplysninger. De berørte medlemsstater skal bestrebe seg på å komme fram til enighet. Ved alvorlig meningsforskjell skal Kommisjonen om nødvendig underrettes av en av de berørte medlemsstater.

Artikkel 91

1. Hver medlemsstat skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at Kontoret umiddelbart blir underrettet om vedtak om å gi, nekte eller tilbakekalle markedsføringstillatelse, og om alle vedtak om å oppheve vedtak om å nekte eller tilbakekalle markedsføringstillatelse, om å forby utlevering av eller om tilbaketrekking av et preparat fra markedet, samt begrunnelsen for slike vedtak.

2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal være forpliktet til å underrette de berørte medlemsstater omgående om ethvert tiltak han/hun har truffet for å innstille markedsføringen av veterinærpreparater eller trekke tilbake et veterinærpreparat fra markedet og om begrunnelsen for å gjøre dette dersom tiltaket berører preparatets virkning eller vernet av folkehelsen. Medlemsstatene skal sørge for at Kontoret blir gjort kjent med disse opplysningene.

3. Medlemsstatene skal forsikre seg om at relevante opplysninger om tiltak som er truffet i samsvar med nr. 1 og 2 og som kan berøre helsevernet i tredjestater, umiddelbart

meddeles de relevante internasjonale organisasjoner, med kopi til Kontoret.

Artikkel 92

Medlemsstatene skal utveksle alle opplysninger som er nødvendige for å sikre kvaliteten på og sikkerheten ved homøopatiske veterinærpreparater som framstilles og markedsføres i Fellesskapet, særlig opplysningene nevnt i artikkel 90 og 91.

Artikkel 93

1. På anmodning fra en produsent eller en eksportør av veterinærpreparater eller fra myndighetene i en importerende tredjestat, skal medlemsstatene attestere at vedkommende produsent har framstillingstillatelse. Ved utstedelse av slik attest skal medlemsstatene oppfylle følgende vilkår:

- a) de skal ta hensyn til gjeldende administrative bestemmelser fra Verdens helseorganisasjon,
- b) for veterinærpreparater beregnet på eksport som allerede er tillatt på deres territorium, skal de framlegge en oversikt over preparatets egenskaper for preparater som er godkjent i samsvar med artikkel 25, eller dersom dette ikke finnes, et tilsvarende dokument.

2. Dersom produsenten ikke har markedsføringstillatelse, skal han framlegge for vedkommende myndigheter som skal utstede attesten nevnt i nr. 1, en erklæring om grunnene til at slik tillatelse ikke foreligger.

Artikkel 94

Ethvert vedtak omhandlet i dette direktiv som gjøres av vedkommende myndigheter i medlemsstatene, kan gjøres bare av de grunner som er nevnt i dette direktiv, og skal begrunnes utførlig.

Den berørte part skal underrettes om slike vedtak, samt om den klageadgang som foreligger etter gjeldende lovgivning og fristene som gjelder for slik klage.

Hver medlemsstat skal offentliggjøre markedsføringstillatelser og vedtak om tilbakekalling av markedsføringstillatelser i sitt offisielle lysingsblad.

Artikkel 95

Medlemsstatene skal ikke tillate at næringsmidler beregnet på konsum kan stamme fra forsøksdyr, med mindre Fellesskapet har fastsatt en grenseverdi for restmengder i samsvar med bestemmelsene i forordning (EØF) nr. 2377/90 og det er fastsatt en passende tilbakeholdningstid for å sikre at denne grenseverdien ikke overskrides i næringsmidlene.

AVDELING XI

SLUTTBESTEMMELSER

Artikkel 96

Direktiv 81/851/EØF, 81/852/EØF, 90/677/EØF og 92/74/EØF som endret ved direktivene oppført i vedlegg II del A oppheves, uten at det berører medlemsstatenes forpliktelser med hensyn til innarbeidingsfristene oppført i vedlegg II del B.

Henvvisninger til de opphevede direktiver skal gjelde som henvvisninger til dette direktiv og skal leses i henhold til sammenligningstabellen i vedlegg III.

Artikkel 97

Dette direktiv trer i kraft den 20. dag etter at det er kunngjort i *De Europæiske Fellesskaps Tidende*.

Artikkel 98

Dette direktiv er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 6. november 2001.

For Europaparlamentet

N. FONTAINE

President

For Rådet

D. REYNDERS

Formann

VEDLEGG I

STANDARDER OG PROTOKOLLER FOR ANALYTISKE, SIKKERHETSMESSIGE, PREKLINISKE OG KLINISKE PRØVINGER AV VETERINÆRPREPARATER

INNLEDNING

De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 og artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal gis i samsvar med bestemmelsene fastsatt i dette vedlegg, samtidig som det tas hensyn til retningslinjene i «Melding til søkere om markedsføringstillatelse for veterinærpreparater i medlemsstatene i Det europeiske fellesskap», offentliggjort av Kommissjonen i Regler for legemidler i Den europeiske union, bind V: Veterinærpreparater.

Ved innsamling av dokumentasjon til søknaden om markedsføringstillatelse skal søkerne ta hensyn til Fellesskapets retningslinjer for veterinærpreparaters kvalitet, sikkerhet og virkning, offentliggjort av Kommissjonen i Regler for legemidler i Den europeiske union.

Alle opplysninger av betydning for vurderingen av det aktuelle preparatet skal gis i søknaden, enten de er gunstige eller ugunstige for preparatet. Særlig viktig er det at alle relevante detaljer om ufullstendige eller avbrutte prøvinger eller forsøk som gjelder veterinærpreparatet, legges fram. Etter at markedsføringstillatelse er gitt, skal videre alle opplysninger som ikke er med i den opprinnelige søknaden, og som er viktige for nytte-risikovurderingen, umiddelbart oversendes vedkommende myndigheter.

Medlemsstatene skal sørge for at alle dyreforsøk utføres i samsvar med rådsdirektiv 86/609/EØF av 24. november 1986 om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om vern av forsøksdyr og dyr til andre vitenskapelige formål⁽¹⁾.

Bestemmelsene i avdeling I i dette vedlegg skal gjelde for veterinærpreparater med unntak av immunologiske veterinærpreparater.

Bestemmelsene i avdeling II i dette vedlegg skal gjelde for immunologiske veterinærpreparater.

AVDELING I

Krav til veterinærpreparater med unntak av immunologiske veterinærpreparater

DEL 1

Sammendrag av dokumentasjonen

A. ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER

Veterinærpreparatet som søknaden gjelder, skal identifiseres med sitt navn og med navnet på det eller de virksomme stoffet/stoffene, samt styrke og legemiddelform, tilførselsmåte og -vei og en beskrivelse av preparatets endelige salgsforpakning.

Søkerens navn og adresse skal oppgis, samt produsentens eller produsentenes navn og adresse og de steder som har medvirket på de ulike stadier av framstillingen (herunder produsenten av det ferdige preparatet og produsenten eller produsentene av det eller de virksomme stoffet/stoffene), samt navn og adresse på eventuell importør.

Søkeren skal oppgi hvor mange bind med dokumentasjon som framlegges til støtte for søknaden og titlene på disse, samt hvilke prøver som eventuelt vedlegges.

Til de administrative opplysningene skal det vedlegges et dokument som viser at produsenten har tillatelse til å framstille vedkommende veterinærpreparater som fastsatt i artikkel 44, sammen med en liste over stater der tillatelse er gitt, en kopi av alle oversikter over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 44 slik de er godkjent av medlemsstatene, samt en liste over de stater der søknad er inngitt.

B. OVERSIKT OVER PREPARATETS EGENSKAPER

Søkeren skal framlegge et forslag til oversikt over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 14.

⁽¹⁾ EFT L 55 av 11.3.1995, s. 7. Forordningen endret ved forordning (EF)

I tillegg skal søkeren vedlegge én eller flere prøver eller modeller av veterinærpreparatets salgsforpakning, samt et pakningsvedlegg dersom dette kreves.

C. EKSPERTRAPPORTER

I samsvar med artikkel 15 nr. 2 og 3 skal det framlegges rapporter fra sakkyndige om den analytiske dokumentasjonen, den toksikologisk-farmakologiske dokumentasjonen, dokumentasjonen om restmengder og den kliniske dokumentasjonen.

Hver ekspertrapport skal bestå av en kritisk vurdering av de ulike prøvinger og/eller forsøk som er utført i samsvar med dette direktiv, og inneholde alle opplysninger av betydning for vurderingen. Den sakkyndige skal uttale seg om hvorvidt det foreligger tilstrekkelige garantier med hensyn til det aktuelle preparatets kvalitet, sikkerhet og virkning. Et sammendrag av fakta er ikke tilstrekkelig.

Alle viktige opplysninger skal sammenfattes i et vedlegg til ekspertrapporten, om mulig i tabellform eller i form av grafiske framstillinger. Ekspertrapporten og sammenfatningen skal inneholde nøyaktige krysshenvisninger til opplysningene i hoveddokumentasjonen.

Hver ekspertrapport skal utarbeides av en person med egnede kvalifikasjoner og erfaring. Den skal signeres og dateres av den sakkyndige, og vedlegges en kort beskrivelse av den sakkyndiges kvalifikasjoner, utdanning og yrkeserfaring. Den sakkyndiges yrkesmessige forhold til søkeren skal oppgis.

DEL 2

Analytiske (fysikalsk-kjemiske, biologiske eller mikrobiologiske) prøvinger av veterinærpreparater med unntak av immunologiske veterinærpreparater

Alle prøvingsmetoder skal svare til det vitenskapelige utviklingstrinn på det aktuelle tidspunkt, og skal være validerte metoder. Resultatene av valideringsundersøkelsene skal framlegges.

Prøvingsmetoden eller -metodene skal beskrives så utførlig at de kan gjentas ved kontrollprøvinger som utføres på anmodning fra vedkommende myndighet; spesialapparater og -utstyr som måtte bli benyttet, skal beskrives i tilstrekkelig detalj, og beskrivelsen eventuelt være ledsaget av et diagram. Formlene for laboratoriereagensene skal om nødvendig suppleres med framstillingsmåten. For prøvingsmetoder som er oppført i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelsen erstattes med en detaljert henvisning til vedkommende farmakopé.

A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING AV BESTANDDELENE

De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav c) skal være vedlagt en søknad om marked sføringstillatelse, skal gis i samsvar med nedenstående bestemmelser.

1. Kvalitativ sammensetning

Med «kvalitativ sammensetning» av alle preparatets bestanddeler menes betegnelsen på eller beskrivelsen av

- det eller de virksomme stoffet/stoffene,
- hjelpestoffenes bestanddel/bestanddeler, uansett art eller anvendt mengde, herunder fargestoffer, konserveringsmidler, tilsetningsstoffer, stabilisatorer, fortykningsmidler, emulgatorer, smakskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.,
- de bestanddeler som inngår i preparatets overtrekk, og som skal tilføres dyrene oralt eller på annen måte, som kapsler, gelatinkapsler, osv.

Disse opplysningene skal suppleres med alle relevante opplysninger om beholderen og eventuelt om dens lukkemekanisme, samt opplysninger om innretninger som preparatet skal brukes eller tilføres med, og som leveres sammen med preparatet.

2. Med «alminnelig anvendt betegnelse» i beskrivelsen av preparatets bestanddeler menes, med forbehold for anvendelsen av de øvrige bestemmelsene i artikkel 12 nr. 3 bokstav c):

- for stoffer som er oppført i Den europeiske farmakopé eller, om de ikke finnes der, i en medlemsstats nasjonale farmakopé, hovedbetegnelsen som er brukt i overskriften i den aktuelle monografien, med henvisning til vedkommende farmakopé,

- for øvrige stoffer, det internasjonale fellesnavnet som anbefales av Verdens helseorganisasjon, samt eventuelt et annet fellesnavn eller, i mangel av dette, den nøyaktige vitenskapelige betegnelse; stoffer som ikke har et internasjonalt fellesnavn eller en nøyaktig vitenskapelig betegnelse, skal betegnes ved opplysning om opprinnelse og framstillingsmåte, eventuelt supplert med andre relevante opplysninger,
- for fargestoffer, opplysning om E-nummeret de er tildelt i rådsdirektiv 78/25/EØF av 12. desember 1977 om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om fargestoffer som kan tilsettes legemidler⁽¹⁾.

3. Kvantitativ sammensetning

- 3.1 For den kvantitative sammensetningen av alle virksomme stoffer i preparatet er det nødvendig, avhengig av legemiddelformen, for hvert virksomt stoff å angi masse eller antall enheter for biologisk aktivitet, enten per doseringsenhet eller per måleenhet for masse eller volum.

Enheter for biologisk aktivitet skal brukes for stoffer som ikke kan defineres kjemisk. Dersom Verdens helseorganisasjon har definert en internasjonal enhet for biologisk aktivitet, skal denne brukes. Dersom det ikke er fastsatt noen internasjonal enhet, skal enhetene for biologisk aktivitet uttrykkes på en slik måte at de gir entydig informasjon om stoffenes aktivitet.

Når det er mulig, skal biologisk aktivitet per masse- eller volumenhet angis.

Disse opplysningene skal suppleres med:

- for injeksjonspreparater, opplysninger om masse eller antall enheter for biologisk aktivitet av hvert virksomt stoff per enhetsbeholder, idet det tas hensyn til nyttbar mengde, eventuelt etter rekonstituering,
 - for preparater som skal tilføres dråpevis, opplysninger om masse eller antall enheter for biologisk aktivitet av hvert virksomt stoff i det antall dråper som svarer til 1 ml eller 1 g av preparatet,
 - for siruper, emulsjoner, granulater og andre legemiddelformer som skal tilføres i tilmålt mengde, opplysninger om masse eller antall enheter for biologisk aktivitet av hvert virksomt stoff per tilmålt mengde.
- 3.2 Virksomme stoffer i form av forbindelser eller derivater skal angis kvantitativt ved sin samlede masse og, når det er nødvendig eller har betydning, ved massen av den aktive delen eller de aktive delene av molekylet.
- 3.3 For preparater som inneholder et virksomt stoff som for første gang søkes markedsført i en av medlemsstatene, skal den kvantitative sammensetningen av et virksomt stoff som er et salt eller hydrat, systematisk uttrykkes ved massen av den aktive delen eller de aktive delene av molekylet. For alle preparater som senere godkjennes i medlemsstatene, skal den kvantitative sammensetning uttrykkes på samme måte for det samme virksomme stoffet.

4. Farmasøytisk utviklingsarbeid

Valget av sammensetning, bestanddeler og beholder, samt hjelpestoffenes tiltenkte funksjon i det ferdige preparatet skal forklares. Forklaringen skal dokumenteres med vitenskapelige data fra det farmasøytiske utviklingsarbeidet. Overdosering i forbindelse med framstillingen skal angis og begrunnes.

B. BESKRIVELSE AV FRAMSTILLINGSMÅTEN

Beskrivelsen av framstillingsmåten som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav d) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal være avfattet slik at den gir en tilfredsstillende oversikt over hva slags prosesser som er anvendt.

Den skal derfor minst omfatte:

- en omtale av de forskjellige produksjonsleddene, slik at det er mulig å vurdere om de prosesser som er anvendt til framstilling av legemiddelformen, kan ha ført til uønskede endringer i bestanddelene,
- ved kontinuerlig framstilling, fullstendige opplysninger om de forholdsreglene som er truffet for å sikre et ensartet ferdig preparat,
- den faktiske framstillingsformelen med kvantitativ sammensetning av alle stoffene som er brukt, men i den utstrekning legemiddelformen gjør det nødvendig, kan mengdene av hjelpestoffer angis tilnærmedesvis; stoffer som kan forsvinne under framstillingsprosessen, skal også oppgis; eventuell overdosering skal angis og begrunnes,

nr. 1146/98 (EFT L 159 av 3.6.1998, s. 31).

⁽¹⁾ EFT L 358 av 18.12.1986, s. 1.

- en angivelse av de produksjonsleddene hvor det tas prøver med henblikk på kontrollprøving under produksjonen når slike prøvinger som følge av andre opplysninger i søknadsdokumentasjonen synes påkrevd for kvalitetskontroll av det ferdige preparatet,
- opplysning om de undersøkelser som ligger til grunn for valideringen av framstillingsprosessen når det dreier seg om en lite brukt framstillingsmetode eller når den er av avgjørende betydning for preparatet,
- for sterile preparater, opplysninger om de steriliseringsprosesser og/eller aseptiske framgangsmåter som er benyttet.

C. KONTROLL AV UTGANGSMATERIALENE

1. I dette avsnitt menes med «utgangsmaterialer» samtlige bestanddeler i preparatet og om nødvendig i preparatets beholder, som angitt i avsnitt A nr. 1 ovenfor.

Dersom det dreier seg om:

- et virksomt stoff som ikke er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, eller
- et virksomt stoff som er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, og som er framstilt etter en metode som kan etterlate urenheter som ikke er nevnt i monografien i vedkommende farmakopé, og der monografien er uegnet for en tilstrekkelig kvalitetskontroll,

og stoffet er framstilt av en annen person enn søkeren, kan søkeren treffe de nødvendige tiltak for at produsenten av det virksomme stoffet sender en utførlig beskrivelse av framstillingsmåten, kvalitetskontrollen under framstillingen og valideringen av prosessen direkte til vedkommende myndigheter. I så fall skal imidlertid produsenten gi søkeren alle opplysninger som er nødvendige for at sistnevnte kan ta ansvar for preparatet. Produsenten skal forplikte seg skriftlig overfor søkeren til å garantere ensartethet mellom produksjonspartiene og ikke endre framstillingsprosessen eller spesifikasjonene uten å underrette søkeren. Dokumenter og opplysninger til støtte for søknad om en slik endring skal sendes vedkommende myndigheter.

De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav i) og j) og artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal omfatte resultatene av prøvinger, herunder partianalyser, særlig av virksomme stoffer, i forbindelse med kvalitetskontroll av samtlige anvendte bestanddeler. Opplysningene og dokumentene skal framlegges i samsvar med nedenstående bestemmelser.

1.1. *Utgangsmaterialer som er oppført i farmakopeer*

Monografiene i Den europeiske farmakopé får anvendelse på alle stoffer som er oppført der.

For øvrige stoffers vedkommende kan den enkelte medlemsstat kreve at dens nasjonale farmakopé skal legges til grunn for preparater som framstilles på dens territorium.

For anvendelse av artikkel 12 nr. 3 bokstav i) er det tilstrekkelig at bestanddelene samsvarer med bestemmelsene i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I så fall kan beskrivelsen av analysemetodene erstattes med en utførlig henvisning til den aktuelle farmakopeen.

Når et utgangsmateriale oppført i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé er framstilt ved en metode som kan antas å etterlate urenheter som ikke kontrolleres i monografien i vedkommende farmakopé, skal det gjøres oppmerksom på slike urenheter, med opplysning om toleransegrenser og beskrivelse av en egnet analysemetode.

Fargestoffer skal under alle omstendigheter oppfylle kravene i rådsdirektiv 78/25/EØF.

De rutinemessige prøvingene som foretas av hvert parti med utgangsmaterialer skal være som oppgitt i søknaden om markedsføringstillatelse. Dersom det benyttes andre prøvinger enn dem som er nevnt i farmakopeen, skal det godtgjøres at utgangsmaterialene oppfyller kvalitetskravene i farmakopeen.

Dersom en spesifikasjon i en monografi i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats nasjonale farmakopé ikke er tilstrekkelig til å garantere stoffets kvalitet, kan vedkommende myndigheter kreve at innehaveren av markedsføringstillatelsen gir mer formålstjenlige spesifikasjoner.

Vedkommende myndigheter skal underrette de myndigheter som er ansvarlige for den aktuelle farmakopeen. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gi myndighetene som er ansvarlige for vedkommende farmakopé, opplysninger om den angivelige mangelen og om tilleggsspesifikasjonene som er anvendt.

Dersom et utgangsmateriale er beskrevet verken i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan samsvar med monografien i en tredjestats farmakopé godtas; i slike tilfeller skal søkeren framlegge en kopi av monografien, om nødvendig sammen med en validering av analysemetodene oppført i monografien, og eventuelt en oversettelse av denne.

1.2. *Utgangsmaterialer som ikke er oppført i noen farmakopé*

Bestanddelene som ikke er oppført i noen farmakopé, skal beskrives i en monografi med følgende avsnitt:

- a) stoffnavn i henhold til kravene under avsnitt A nr. 2 skal suppleres med synonyme handelsnavn eller vitenskapelige betegnelser,
- b) definisjonen av stoffet, i en utforming tilsvarende den som benyttes i Den europeiske farmakopé, skal følges av eventuell nødvendig dokumentasjon, særlig om molekylstrukturen dersom det er aktuelt; en egnet beskrivelse av syntesemetoden skal følge med. For stoffer som kan defineres bare ved sin framstillingsmåte, må beskrivelsen være tilstrekkelig utførlig til å karakterisere et stoff med konstant sammensetning og virkning,
- c) identifikasjonsmetoder kan beskrives i form av fullstendige teknikker som brukes ved framstillingen av stoffet og de prøvinger som skal foretas rutinemessig,
- d) renhetsprøvinger skal beskrives i forhold til samtlige urenheter som kan forventes, og særlig i forhold til urenheter som kan ha en skadelig virkning og om nødvendig til urenheter som, dersom det tas hensyn til stoffkombinasjonen søknaden gjelder, kan ha en uønsket innvirkning på preparatets holdbarhet, eller som kan fordreie analyseresultatene,
- e) for sammensatte stoffer av vegetabilisk eller animalsk opprinnelse må det skilles mellom tilfeller der flere farmakologiske virkninger nødvendiggjør en kjemisk, fysisk eller biologisk kontroll med de viktigste bestanddelene, og tilfeller der preparatene inneholder en eller flere grupper av virksomme stoffer som virker på omtrent samme måte og en allmenn metode for kvantitativ bestemmelse kan tillates,
- f) når det brukes materialer av animalsk opprinnelse, skal det beskrives tiltak som sikrer fravær av potensielt sykdomsframkallende stoffer,
- g) eventuelle særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring av utgangsmaterialene, og om nødvendig lengste holdbarhetstid før ny prøving, skal angis.

1.3. *Fysisk-kjemiske egenskaper som kan endre biotilgjengeligheten*

Følgende opplysninger om de virksomme stoffene skal, enten de er oppført i farmakopeene eller ikke, inngå i den generelle beskrivelsen av de virksomme stoffene dersom preparatets biotilgjengelighet avhenger av dem:

- krystallinsk form og løselighet,
- partikkelstørrelse, eventuelt etter pulverisering,
- hydreringsgrad,
- fordelingsforholdet mellom olje og vann⁽¹⁾.

De tre første strekpunktene gjelder ikke for stoffer som bare anvendes i løsning.

2. Når kildematerialer som mikroorganismer, vev av vegetabilisk eller animalsk opprinnelse, celler eller væsker (herunder blod) fra mennesker eller dyr eller bioteknologiske cellekonstruksjoner benyttes ved framstillingen av veterinærpreparater, skal utgangsmaterialenes opprinnelse og bakgrunn beskrives og dokumenteres.

Beskrivelsen av utgangsmaterialet skal omfatte framstillingsstrategien, metodene for rensing/inaktivering med validering, og alle framgangsmåter for kontroll under framstillingen med sikte på å sikre kvalitet, sikkerhet og ensartethet mellom produksjonspartiene for det ferdige preparatet.

- 2.1. Når det brukes cellebanker, skal det dokumenteres at celleegenskapene forble uendret ved det passasjenivå som ble brukt under produksjonen og senere.

⁽¹⁾ EFT L 11 av 14.1.1978, s. 18. Direktivet sist endret ved tiltredsakten av 1985.

- 2.2. Stammateriale, cellebanker, serumblandinger og andre biologiske materialer og, så langt det er mulig, kildematerialene de stammer fra, skal undersøkes for fremmedstoffer.

Dersom potensielt sykdomsframkallende stoffer ikke kan unngås, skal materialet brukes bare dersom videre bearbeiding fører til at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

D. SÆRLIGE TILTAK FOR Å HINDRE OVERFØRING AV SPONGIFORM ENCEFALOPATI HOS DYR

Søkeren må godtgjøre at veterinærpreparatet er framstilt i samsvar med rettledningen for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom veterinærpreparater av agenser for spongiform encefalopati hos dyr, med ajourføringer, offentliggjort av Europakommisjonen i bind 7 av publikasjonen «Regler for legemidler i Det europeiske Fellesskap».

E. KONTROLLER AV MELLOMPRODUKTENE UNDER FRAMSTILLINGEN

Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav i) og j) samt artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal særlig omfatte opplysninger om de kontrollprøvinger som kan foretas av mellomproduktene under framstillingen for å sikre konstante tekniske egenskaper og en ensartet produksjonsprosess.

Disse prøvingene er absolutt nødvendige for å kunne kontrollere om preparatet samsvarer med formelen når søkeren unntaksvis foreslår en analysemetode for prøving av det ferdige preparatet som ikke omfatter kvantitativ bestemmelse av samtlige virksomme stoffer (eller av de bestanddelene i hjelpestoffet som er underlagt de samme krav som de virksomme stoffene).

Det samme gjelder når kvalitetskontrollen av det ferdige preparatet avhenger av de kontrollprøvinger som foretas under framstillingen, særlig når preparatet i det vesentlige defineres ved sin framstillingsmåte.

F. KONTROLL AV DET FERDIGE PREPARATET

1. I forbindelse med kontrollen av det ferdige preparatet omfatter et preparatparti samtlige enheter av en legemiddelform som er fra samme opprinnelige mengde av utgangsstoffer, og som har gjennomgått de samme framstillings- og/eller steriliseringsprosesser eller, dersom det dreier seg om en kontinuerlig produksjonsprosess, samtlige enheter som er framstilt i løpet av et bestemt tidsrom.

Søknaden om markedsføringstillatelse skal inneholde en fortegnelse over de prøvinger som gjennomføres rutinemessig på hvert parti av det ferdige preparatet. Hyppigheten av de prøvinger som ikke gjennomføres rutinemessig, skal angis. Frigivingsgrensene skal angis.

Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav i) og j) og artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal omfatte opplysninger om de kontrollprøvinger som foretas på det ferdige preparatet når det frigis. Opplysningene og dokumentene skal framlegges i samsvar med nedenstående bestemmelser.

Bestemmelsene i de generelle monografiene i Den europeiske farmakopé, eller om de ikke finnes der, i en medlemsstats farmakopé, får anvendelse på alle preparater som er definert der.

Dersom det benyttes andre prøvingsmetoder og grenseverdier enn dem som er nevnt i de generelle monografiene i Den europeiske farmakopé eller, om de ikke finnes der, i en medlemsstats nasjonale farmakopé, må det godtgjøres at det ferdige preparatet, dersom det ble prøvd i samsvar med disse monografiene, ville oppfylle kvalitetskravene i den aktuelle farmakopé for den aktuelle legemiddelformen.

1.1. *Generelle egenskaper ved det ferdige preparatet*

Visse kontroller av de generelle egenskapene av et preparat skal alltid inngå i prøvingene av det ferdige preparatet. Slike kontroller skal om nødvendig omfatte bestemmelse av gjennomsnittsmasse og største tillatte avvik, mekaniske, fysiske eller mikrobiologiske prøvinger, organoleptiske egenskaper og fysiske egenskaper som densitet, pH, brytningsindeks osv. For hver av disse egenskapene skal søkeren i hvert enkelt tilfelle angi standarder og toleransegrenser.

Prøvingsvilkårene, eventuelt anvendt utstyr og apparater samt standardene skal beskrives utførlig dersom de ikke er oppført i Den europeiske farmakopé eller i medlemsstatenes nasjonale farmakopeer; det samme skal gjelde i de tilfeller der metodene fastsatt i disse farmakopeene, ikke kan anvendes.

Dessuten skal det for faste legemiddelformer som tilføres oralt, foretas undersøkelser in vitro av frigjørings- og løsningshastigheten for det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene; slike undersøkelser skal også foretas ved tilførsel på annen måte dersom vedkommende myndigheter i den berørte medlemsstat finner det nødvendig.

1.2. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene

Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene skal utføres enten på en representativ prøve av produksjonspartiet eller fra et antall doseringsenheter som analyseres hver for seg.

Med mindre det foreligger en behørig begrunnelse, kan største tillatte avvik for innholdet av virksomme stoffer i det ferdige preparatet ikke være mer enn $\pm 5\%$ på framstillingstidspunktet.

På grunnlag av holdbarhetsprøvinger skal produsenten utarbeide begrunnede forslag til største tillatte avvik for innholdet av virksomme stoffer i det ferdige preparatet for hele den foreslåtte holdbarhetstiden.

I visse unntakstilfeller med særlig komplekse blandinger, der kvantitativ bestemmelse av virksomme stoffer i stort antall eller i svært små mengder ville kreve møysommelige undersøkelser som vanskelig kan gjennomføres for hvert produksjonsparti, godtas det at ett eller flere virksomme stoffer i det ferdige preparatet ikke bestemmes kvantitativt, under den uttrykkelige forutsetning at det foretas kvantitativ bestemmelse av mellomproduktene under framstillingen. Dette unntaket kan ikke utvides til også å omfatte karakterisering av de aktuelle stoffene. Denne forenklete framgangsmåten skal suppleres med en metode for kvantitativ vurdering som gjør det mulig for vedkommende myndigheter å få kontrollert at det markedsførte preparatet er i samsvar med spesifikasjonen.

En biologisk bestemmelse in vivo eller in vitro skal være obligatorisk dersom fysikalsk-kjemiske metoder ikke er i stand til å gi opplysning om produktets kvalitet. Såfremt det er mulig, skal en slik bestemmelse omfatte referansematerialer og en statistisk analyse som gjør det mulig å beregne sannsynlighetsgrenser. Når disse prøvingene ikke kan utføres på det ferdige preparat, kan de utføres på et mellomledd så sent som mulig i framstillingsprosessen.

Når opplysningene i avsnitt B viser en betydelig overdosering av et virksomt stoff i forbindelse med framstillingen av et preparat, skal beskrivelsen av metodene for kontroll av det ferdige preparatet eventuelt omfatte en kjemisk og om nødvendig toksikologisk-farmakologisk undersøkelse av endringene som er skjedd i stoffet, eventuelt med karakterisering og/eller kvantitativ bestemmelse av nedbrytingsproduktene.

1.3. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av bestanddeler i hjelpestoffet/hjelpestoffene

I den grad det er nødvendig, skal det minst foretas identifikasjonsprøvinger av hjelpestoffet/hjelpestoffene.

Den foreslåtte metoden for identifikasjon av fargestoffer må gjøre det mulig å kontrollere at de er oppført i den listen som følger som vedlegg til direktiv 78/25/EØF.

En øvre- og nedre-grense-prøving skal være obligatorisk for konserveringsmidler og en øvre-grense-prøving skal være obligatorisk for alle andre bestanddeler i hjelpestoffet som kan antas å ha en ugunstig innvirkning på fysiologiske funksjoner; en øvre- og nedre-grense-prøving skal være obligatorisk for hjelpestoffet dersom det kan antas å ha innvirkning på et virksomt stoffs biotilgjengelighet, med mindre biotilgjengeligheten kan garanteres ved andre egnede prøvinger.

1.4. Sikkerhetsprøvinger

Foruten de toksikologisk-farmakologiske prøvingene som framlegges sammen med søknaden om markedsføringsstillatelse, skal den analytiske dokumentasjonen inneholde opplysninger om prøving av sikkerheten, f.eks. med hensyn til sterilitet, bakterielt endotoksin, pyrogen virkning og lokal toleranse hos dyr, når slike undersøkelser skal foretas rutinemessig for å kontrollere preparatets kvalitet.

G. HOLDBARHETSPRØVING

Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav f) og i) skal være vedlagt søknaden om markedsføringsstillatelse, skal framlegges i samsvar med nedenstående bestemmelser.

Det skal gis en beskrivelse av de undersøkelser som ligger til grunn for den holdbarhetstiden, de anbefalte lagringsvilkårene og de spesifikasjonene ved utløpt holdbarhetstid som søkeren har foreslått.

For premikser til medisinfor skal det om nødvendig også gis opplysning om holdbarhetstiden for medisinfor som er framstilt av slike premikser i samsvar med den anbefalte bruksanvisningen.

Dersom det ferdige preparatet krever rekonstituering før tilførsel, skal opplysning om foreslått holdbarhetstid for preparatet etter rekonstituering foreligge, underbygd av relevante holdbarhetsdata.

For flerdosebeholdere skal beholderens holdbarhetstid etter første uttak være underbygd av holdbarhetsdata.

Dersom det er mulighet for at det ferdige preparat kan danne nedbrytingsprodukter, skal søkeren opplyse om dette og angi karakteriserings- og prøvingsmetoder.

Konklusjonene skal inneholde analyseresultatene som ligger til grunn for den foreslåtte holdbarhetstid under de anbefalte lagringsvilkår, og det ferdige preparatets spesifikasjoner ved utløpt holdbarhetstid under de samme lagringsvilkår.

Det høyeste tillatte nivå av nedbrytingsprodukter ved utløpt holdbarhetstid skal angis.

En undersøkelse av interaksjoner mellom preparatet og beholderen skal framlegges i alle tilfeller der risikoen for slike interaksjoner anses som mulig, særlig når det dreier seg om injeksjonspreparater eller aerosoler til innvortes bruk.

DEL 3

Prøving av sikkerhet og undersøkelse for restmengder

Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav j) og artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal framlegges i samsvar med nedenstående krav.

Medlemsstatene skal sørge for at prøvingene gjennomføres i samsvar med bestemmelsene om god laboratoriepraksis fastsatt i rådsdirektiv 87/18/EØF av 18. desember 1986 om tilnærming av lover og forskrifter om bruk av prinsippene for god laboratoriepraksis og kontroll av deres bruk ved prøving av kjemiske stoffer⁽¹⁾ og rådsdirektiv 88/320/EØF av 9. juni 1988 om tilsyn og kontroll med god laboratoriepraksis (GLP)⁽²⁾.

A. PRØVING AV SIKKERHET

Kapittel I

Gjennomføring av prøvingene

1. Innledning

Sikkerhetsdokumentasjonen skal vise:

1. preparatets potensielle giftighet og farlige eller uønskede virkninger som kan opptre ved de anbefalte bruksvilkår for dyr; slike virkninger skal vurderes i forhold til den aktuelle patologiske status,
2. eventuelle skadelige virkninger hos mennesker på grunn av restmengder av veterinærpreparatet eller av et stoff i næringsmidler fra behandlede dyr, og de problemer slike restmengder kan medføre ved industriell bearbeiding av næringsmidler;
3. mulige farer for mennesker ved eksponering for preparatet, f.eks. når det tilføres dyret,
4. mulige miljørisikoer ved bruk av preparatet.

Alle resultater skal være pålitelige og allmenngyldige. Når det er berettiget, skal det anvendes matematiske og statistiske framgangsmåter ved utarbeidingen av forsøksmetodene og vurderingen av resultatene. Dessuten må klinikere få opplysninger om preparatets terapeutiske anvendelsesmuligheter og om hvilke farer som er forbundet med bruken av det.

I enkelte tilfeller kan det være nødvendig å undersøke stoffskifteprodukter av den opprinnelige forbindelsen dersom det er disse som gir de betenkelige restmengdene.

Når et hjelpestoff brukes på det farmasøytiske område for første gang, skal det anses som et virksomt stoff.

⁽¹⁾ Vedkommende myndigheter kan også be om pK- og pH-verdiene dersom de mener at disse opplysningene er helt nødvendige.

⁽²⁾ EFT L 15 av 17.1.1987, s. 29. Direktivet endret ved kommisjonsdirektiv 1999/11/EF (EFT L 77 av 23.3.1999, s. 8).

2. Farmakologi

Farmakologiske undersøkelser er av grunnleggende betydning fordi de gjør det mulig å klargjøre hvilke virkemåter som ligger til grunn for preparatets terapeutiske virkning, og undersøkelser utført på forsøksdyr og på dyreartene preparatet er beregnet på, skal derfor tas med i del 4.

Farmakologiske undersøkelser kan imidlertid også bidra til å belyse toksikologiske fenomener. Når et preparat gir farmakologiske virkninger uten toksisk reaksjon, eller ved lavere doser enn det som kreves for å framkalle giftighet, skal disse farmakologiske virkningene tas i betraktning ved vurderingen av om preparatet er sikkert.

Derfor skal det før sikkerhetsdokumentasjonen alltid først gis en detaljert beskrivelse av farmakologiske undersøkelser som er utført på forsøksdyr og alle relevante opplysninger som er framkommet under kliniske undersøkelser av dyr preparatet er beregnet på.

3. Toksikologi

3.1 Giftighet ved enkelttilførsel

Undersøkelsene av giftighet ved enkelttilførsel kan brukes for å forutsi:

- mulige virkninger ved akutt overdosering hos dyreartene preparatet er beregnet på,
- mulige virkninger ved utilsiktet tilførsel til mennesker,
- hvilke doser som kan være egnet i undersøkelser for giftighet ved gjentatt tilførsel.

Undersøkelsene av giftighet ved enkelttilførsel skal gi opplysninger om stoffets akutte giftvirkninger og tidsforløpet i forbindelse med at virkningene inntreffer og avtar.

Undersøkelsene skal vanligvis foretas på minst to pattedyrarter. Én av artene kan eventuelt erstattes av en dyreart som preparatet er beregnet på. Normalt skal minst to ulike tilførselsveier undersøkes, hvorav den ene skal være den samme eller ligne den som anbefales for dyr preparatet er beregnet på. Dersom det regnes med at brukeren av preparatet i betydelig grad utsettes for eksponering, f.eks. ved innånding eller hudkontakt, skal disse tilførselsveiene undersøkes.

For å redusere antall anvendte dyr og de lidelser de utsettes for, utarbeides det hele tiden nye protokoller for prøving for giftighet ved enkelttilførsel. Undersøkelser foretatt i samsvar med disse nye framgangsmåtene vil bli godtatt dersom de er behørig validert, noe som også gjelder for undersøkelser utført i samsvar med etablerte og internasjonalt anerkjente retningslinjer.

3.2 Giftighet ved gjentatt tilførsel

Prøving for giftighet ved gjentatt tilførsel har til formål å avdekke fysiologiske og/eller patologiske endringer som følge av gjentatt tilførsel av det virksomme stoffet eller kombinasjonen av virksomme stoffer som undersøkes, og bestemme hvilken sammenheng det er mellom endringene og doseringen.

For stoffer eller preparater som er beregnet utelukkende på dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon, vil vanligvis en undersøkelse for giftighet ved gjentatt tilførsel hos én forsøksdyreart være tilstrekkelig. Denne undersøkelsen kan erstattes av en undersøkelse av den dyreart preparatet er beregnet på. Hyppighet og tilførselsvei samt undersøkelsens varighet skal velges under hensyn til de foreslåtte vilkår for klinisk anvendelse. Den prøvingsansvarlige skal begrunne forsøkenes omfang og varighet og de doseringer som er valgt.

For stoffer eller preparater beregnet på dyr som er bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal undersøkelsen foretas på minst to arter, hvorav den ene ikke skal være en gnager. Den prøvingsansvarlige skal begrunne sitt valg av arter under hensyn til tilgjengelig kunnskap om preparatets stoffskifte hos dyr og mennesker. Prøvestoffet skal tilføres oralt. Undersøkelsens varighet skal være minst 90 dager. Den prøvingsansvarlige skal gi en klar begrunnelse for valg av tilførselsmåte og -hyppighet samt for undersøkelsens varighet.

Den høyeste dosen bør normalt velges slik at den framkaller skadelige virkninger. De laveste dosene bør ikke framkalle tegn på giftighet.

Vurderingen av giftvirkningene skal foretas på grunnlag av observasjon av atferd, vekst, blodbilde og fysiologiske prøvinger, særlig i tilknytning til ekskresjonsorganene, og på grunnlag av obduksjonsrapporter og tilhørende histologiske data. Valg av type og omfanget av hver prøvingsgruppe avhenger av hvilken dyreart som brukes og det vitenskapelige utviklingstrinn på det aktuelle tidspunkt.

For nye kombinasjoner av kjente stoffer som er undersøkt i samsvar med bestemmelsene i dette direktiv, kan undersøkelsene ved gjentatt tilførsel etter dokumentasjon fra den prøvingsansvarlige forenkles på egnet måte, unntatt når giftighetsprøvingene har påvist potenserende virkninger eller nye giftvirkninger.

3.3 *Toleranse hos de arter preparatet er beregnet på*

Det skal gis en utførlig beskrivelse av alle tegn på intoleranse som er observert under undersøkelser foretatt på de arter preparatet er beregnet på, i samsvar med bestemmelsene i del 4 kapittel 1 avsnitt B. De aktuelle undersøkelsene, doseringene som framkalte intoleransen samt de aktuelle arter og raser skal identifiseres. I tillegg skal enhver uforutsett fysiologisk endring beskrives utførlig.

3.4 *Reproduksjonstoksisitet, herunder teratogenitet*

3.4.1 *Undersøkelse av virkninger på forplantningsevnen*

Formålet med denne undersøkelsen er å identifisere mulige svekkelser av hannens eller hunnens forplantningsevne eller skadelige virkninger på avkommet som følge av tilførsel av preparatene eller stoffet som undersøkes.

For stoffer eller preparater beregnet på dyr som er bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal undersøkelsen av virkningen på forplantningsevnen utføres på minst én dyreart, vanligvis en gnager, og omfatte to generasjoner. Stoffet eller preparatet som undersøkes, skal tilføres hanndyr og hunndyr på et passende tidspunkt for paring. Tilførselen skal fortsettes til dyrene i F2-generasjonen er avvent. Det skal brukes minst tre ulike doser. Den høyeste dosen skal velges slik at den framkaller skadelige virkninger. Den laveste dosen skal ikke framkalle tegn på giftighet.

Vurderingen av virkningen på forplantningsevnen skal foretas på grunnlag av en undersøkelse av fruktbarhet, drektighet og morens atferd; diegivning, vekst og utvikling skal observeres hos F1-generasjonen fra befruktning til kjønnsmodenhet; hos dyr fra F2-generasjonen skal utviklingen studeres fram til avvenning.

3.4.2 *Undersøkelse av toksisk virkning på embryoet/fosteret, herunder teratogenitet*

For stoffer eller preparater beregnet på dyr som er bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal det utføres undersøkelser av toksisk virkning på embryoet/fosteret, herunder teratogenitet, på minst to pattedyrarter, vanligvis en gnager og en kanin. De nærmere enkeltheter ved prøvingen (antall dyr, doser, tilførselstidspunkt, kriterier for vurdering av resultater) avhenger av teknikkens utviklingstrinn på det tidspunkt søknaden inngis og av det statistiske signifikansnivå resultatene skal ha. Undersøkelsen av gnageren kan kombineres med undersøkelsen av virkningen på forplantningsevnen.

For stoffer eller preparater som ikke er beregnet på dyr som er bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal undersøkelsen av toksisk virkning på embryoet/fosteret, herunder teratogenitet, utføres på minst én art, som kan være den arten preparatet er beregnet på, dersom produktet er beregnet på dyr som eventuelt skal brukes til oppdrett.

3.5 *Mutagenitet*

Formålet med mutagenforsøk er å vurdere om stoffer kan forårsake overførbare endringer i cellers genetiske materiale.

Alle nye stoffer som er beregnet på bruk i veterinærpreparater, skal vurderes med henblikk på eventuelle mutagene egenskaper.

Antall og type forsøk samt kriteriene for vurdering av resultatene skal fastlegges ut fra det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunkt da søknaden inngis.

3.6 *Kreftframkallende egenskaper*

Langtidsundersøkelser for å avdekke kreftframkallende virkning hos dyr kreves vanligvis for stoffer som mennesker kan bli utsatt for, dersom

- stoffene viser nær kjemisk analogi med stoffer som er kjent for å være kreftframkallende,
- mutagenforsøk har avdekket mulige kreftframkallende virkninger,
- stoffene ved giftighetsprøving har framkalt mistenkelige symptomer.

Ved utformingen av undersøkelsene for å avdekke kreftframkallende virkning og vurderingen av resultatene skal det tas hensyn til det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunktet da søknaden inngis.

3.7 *Unntak*

Dersom et preparat er beregnet på lokal bruk, skal den systemiske absorpsjonen undersøkes hos artene preparatet er beregnet på. Dersom det påvises at den systemiske absorpsjonen er ubetydelig, kan undersøkelser av giftighet ved gjentatt tilførsel, for reproduksjonstoksisitet og for kreftframkallende virkning utelates, med mindre

- det må forventes at dyret i henhold til de fastsatte bruksvilkår tilføres preparatet oralt, eller
- preparatet kan gå over i et næringsmiddel som stammer fra de behandlede dyrene (preparater til innføring i juret).

4. **Andre krav**

4.1 *Toksisk virkning på immunsystemet*

Dersom virkningene som er observert hos dyr ved undersøkelser for giftighet ved gjentatt tilførsel omfatter spesifikke endringer i lymfeorganenes vekt og/eller histologiske egenskaper og celleforandringer i lymfevev, beinmarg eller perifere leukocytter, skal den prøvingsansvarlige vurdere om det er behov for ytterligere undersøkelser av preparatets virkninger på immunsystemet.

Ved utformingen av denne type undersøkelser og vurderingen av resultatene skal det tas hensyn til det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunktet da søknaden inngis.

4.2 *Restmengders mikrobiologiske egenskaper*

4.2.1 Mulige virkninger på menneskets tarmflora

Den mikrobiologiske risiko som restmengder av antimikrobielle forbindelser representerer for menneskets tarmflora, skal undersøkes i samsvar med det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunkt da søknaden inngis.

4.2.2 Mulige virkninger på mikroorganismer som brukes til industriell bearbeiding av næringsmidler

I visse tilfeller kan det være nødvendig å utføre forsøk for å avgjøre om restmengder forårsaker teknologiske vanskeligheter ved industriell bearbeiding av næringsmidler.

4.3 *Observasjoner hos mennesker*

Det skal framlegges opplysninger om hvorvidt bestanddelene i veterinærpreparatet brukes som legemidler til mennesker; i så fall skal det rapporteres om alle virkninger (herunder bivirkninger) som er konstatert hos mennesker, samt om deres årsaker, i den grad de kan ha betydning for vurderingen av veterinærpreparatet, eventuelt i lys av forsøksresultater eller bibliografisk dokumentasjon; når bestanddelene i veterinærpreparatet ikke, eller ikke lenger, brukes som legemidler til mennesker, bør grunnene til dette oppgis.

5. **Økotoksisitet**

5.1. Formålet med undersøkelsen av et veterinærpreparats økotoksisitet er å vurdere hvilke skadelige virkninger bruk av preparatet eventuelt kan påføre miljøet, og å bestemme hvilke forsiktighetsregler som kan være nødvendige for å redusere denne risikoen.

5.2. En vurdering av økotoksiciteten skal være obligatorisk for alle søknader om markedsføringstillatelse for veterinærpreparater, med unntak av søknader inngitt i samsvar med bestemmelsene i artikkel 12 nr. 3 bokstav j) og artikkel 13 nr. 1.

5.3. Vurderingen skal vanligvis utføres i to faser.

I første fase skal den prøvingsansvarlige vurdere i hvilken grad preparatet, preparatets virksomme stoffer eller relevante stoffskifteprodukter kan påvirke miljøet, idet det tas hensyn til

- de arter preparatet er beregnet på og det foreslåtte bruksmønsteret (f.eks. kollektiv eller individuell behandling av dyr),
- tilførselsmåte, særlig sannsynligheten for at preparatet går direkte ut i økosystemet,
- mulig utskilling av preparatet, dets virksomme stoffer eller relevante stoffskifteprodukter i miljøet via behandlede dyr; persistens i slike ekskretter,
- disponering av ubrukte preparater eller avfall.

5.4. I annen fase skal den prøvingsansvarlige avgjøre om det er nødvendig å foreta ytterligere spesifikke undersøkelser av preparatets virkning på særskilte økosystemer på bakgrunn av graden og varigheten av miljøets eksponering for preparatet, og tilgjengelige opplysninger om dets fysikalsk-kjemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaper som er framkommet under andre undersøkelser og forsøk som kreves etter dette direktiv.

5.5. Ytterligere undersøkelser kan være nødvendige når det gjelder:

- skjebne og oppførsel i jord,
- skjebne og oppførsel i vann og luft,
- virkninger på vannorganismer,
- virkninger på andre organismer utenfor målgruppen.

Slike ytterligere undersøkelser av veterinærpreparatet og/eller de virksomme stoffene og/eller de utskilte stoffskifteproduktene skal utføres ved hjelp av forsøksprotokollene fastsatt i vedlegg V til rådsdirektiv 67/548/EØF av 27. juni 1967 om tilnærming av lover og forskrifter om klassifisering, emballering og merking av farlige stoffer⁽¹⁾ eller, når et sluttunkt ikke i tilstrekkelig grad omfattes av disse protokollene, i samsvar med andre internasjonalt anerkjente protokoller. Antall prøvinger og hvilke typer prøvinger og kriterier for vurdering av resultatene som skal legges til grunn, avhenger av det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunkt da søknaden inngis.

Kapittel II

Framlegging av opplysninger og dokumenter

Som for ethvert vitenskapelig arbeid skal dokumentasjonen for sikkerhetsprøvingen omfatte:

- a) en innledning som avgrensner emnet, ledsaget av eventuelle hensiktsmessige bibliografiske henvisninger;
- b) en utførlig beskrivelse av stoffet som undersøkes, herunder:
 - internasjonalt fellesnavn,
 - navnet som brukes av Den internasjonale union for ren og anvendt kjemi (IUPAC),
 - CAS-nummer,
 - terapeutisk og farmakologisk klassifikasjon,
 - synonymer og forkortelser,
 - strukturformel,
 - molekylformel,
 - molekylvekt,
 - renhetsgrad,
 - kvalitative og kvantitative opplysninger om urenheter,

⁽²⁾ EFT L 145 av 11.6.1988, s. 35. Direktivet sist endret ved kommisjonsdirektiv 1999/12/EF (EFT L 77 av 23.3.1999, s. 22).

⁽¹⁾ EFT 196 av 16.8.1967, s. 1. Direktivet sist endret ved kommisjonsdirektiv 2000/33/EF (EFT L 136 av 8.6.2000, s. 90).

- beskrivelse av fysiske egenskaper,
 - smeltepunkt,
 - kokepunkt,
 - damptrykk,
 - løselighet i vann og organiske løsemidler, uttrykt i g/l, med opplysning om temperatur,
 - densitet,
 - brytningsindeks, rotasjon osv.,
- c) en detaljert forsøksprotokoll med begrunnelse for eventuell utelatelse av enkelte prøvinger nevnt ovenfor, en beskrivelse av anvendte metoder, apparater og materialer, opplysninger om forsøksdyrenes art, rase eller stamme, opprinnelse og antall, levetid og føring, med opplysning bl.a. om dyrene er frie for spesifikke patogener (SPF),
- d) alle oppnådde resultater, både gunstige og ugunstige. Originaldata skal beskrives så utførlig at det er mulig å vurdere dem kritisk og uavhengig av den fortolkning forfatteren har gitt. Resultatene kan være ledsaget av eksempler,
- e) en statistisk analyse av resultatene dersom forsøksprogrammet eller uoverensstemmelser i dataene gjør dette nødvendig,
- f) en objektiv drøfting av resultatene som er oppnådd, med konklusjoner om preparatets sikkerhet, dets sikkerhetsmarginer hos forsøksdyr og hos dyr preparatet er beregnet på, eventuelle bivirkninger, bruksområder, virksomme doseringer og mulig uforlikelighet,
- g) en detaljert beskrivelse og grundig drøfting av resultatene av undersøkelsen om eventuelle restmengders uskadelige virkning i næringsmidlene og om dens betydning for vurderingen av hvilken fare slike restmengder utgjør for mennesker. Denne drøftingen skal følges av forslag som tar sikte på å sikre at enhver fare for mennesker fjernes ved anvendelse av internasjonalt anerkjente vurderingskriterier som f.eks. hvilken dosering som ikke gir virkning hos dyr, forslag til valg av sikkerhetsfaktor og akseptabelt daglig inntak (ADI),
- h) en grundig drøftelse av hvilken risiko mennesker som tilbereder eller tilfører dyr dette preparatet utsettes for, fulgt av forslag til tiltak som kan iverksettes for å begrense denne risikoen,
- i) en grundig drøfting av hvilken risiko bruk av veterinærpreparatet under de foreslåtte vilkår kan medføre for miljøet, fulgt av forslag til egnede tiltak for å redusere denne risikoen,
- j) alle opplysninger som er nødvendige for å gjøre klinikeren best mulig kjent med det foreslåtte preparatets muligheter. Drøftingen skal suppleres med forslag med hensyn til bivirkninger og om muligheter for behandling ved akutte giftvirkninger hos dyr preparatet er beregnet på,
- k) en avsluttende ekspertrapport som inneholder en utførlig kritisk analyse av ovennevnte opplysninger i lys av det vitenskapelige utviklingsstrinn på det tidspunktet da søknaden inngis, sammen med et detaljert sammendrag av resultatene av de relevante sikkerhetsprøvingene og nøyaktige bibliografiske henvisninger.

B. PRØVING FOR RESTMENGDER

Kapittel I

Gjennomføring av prøvingene

1. Innledning

I dette direktiv menes med «restmengder» samtlige virksomme stoffer eller stoffskifteprodukter av disse som blir igjen i kjøtt eller andre næringsmidler fra dyr som er blitt tilført det aktuelle preparatet.

Formålet med prøving for restmengder er å fastslå eventuell forekomst av restmengder, og i så fall under hvilke forhold og i hvilken utstrekning de blir igjen i næringsmidler fra behandlede dyr, samt å fastsette den tilbakeholdningstid som skal overholdes for å unngå helsefare for mennesker og/eller vanskeligheter for den industrielle bearbeidingen av næringsmidlene.

For å kunne vurdere hvilken fare restmengdene utgjør, må det fastslås hvorvidt restmengder forekommer hos dyr som er behandlet i henhold til de anbefalte bruksvilkår, og gjøres en undersøkelse av virkningene av slike restmengder.

For veterinærpreparater beregnet på dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon skal dokumentasjonen om restmengder vise

1. i hvilken utstrekning og hvor lenge restmengder av veterinærpreparatet blir igjen i vevet hos behandlede dyr eller i næringsmidler fra slike dyr,
2. at det, for å unngå enhver helsefare for forbrukere av næringsmidler fra behandlede dyr eller vanskeligheter for den industrielle bearbeidingen av næringsmidlene, er mulig å fastsette realistiske tilbakeholdningstider som kan overholdes under vanlige oppdrettsvilkår,
3. at det finnes praktiske analysemetoder til rutinemessig bruk for å kontrollere om tilbakeholdningstiden blir overholdt.

2. Stoffskifte og restmengdekinetikk

2.1. Farmakokinetikk (absorpsjon, fordeling, biotransformasjon, utskilling)

Formålet med farmakokinetiske undersøkelser med hensyn til restmengder i veterinærpreparater er å vurdere absorpsjon, fordeling, biotransformasjon og utskilling av preparatet i de dyr preparatet er beregnet på.

Det ferdige preparatet eller et bioekvivalent preparat skal tilføres de arter preparatet er beregnet på i høyeste anbefalte dose.

Veterinærpreparatets absorpsjonsgrad skal beskrives utførlig, idet det tas hensyn til tilførselsmåten. Dersom det påvises at systemisk absorpsjon av preparater til lokal bruk er ubetydelig, kreves det ikke ytterligere undersøkelser av restmengder.

Fordelingen av preparatet i det dyr det er beregnet på, skal beskrives; muligheten for plasmaproteinbinding eller overgang til melk eller egg og opphopning av lipofile forbindelser skal undersøkes.

Preparatets utskillingsveier fra det dyr det er beregnet på, skal beskrives. De viktigste stoffskifteproduktene skal identifiseres og karakteriseres.

2.2. Nedbryting av restmengder

Formålet med disse undersøkelsene, som måler restmengdenes nedbrytingshastighet etter siste tilførsel av preparatet hos de dyr det er beregnet på, er å bestemme tilbakeholdningstiden.

På forskjellige tidspunkter etter at forsøksdyret siste gang ble tilført preparatet, skal restmengdene bestemmes ved egnede fysiske, kjemiske eller biologiske metoder; det skal redegjøres nærmere for tekniske framgangsmåter og for de anvendte metodenes pålitelighet og følsomhet.

3. Rutinemessige analysemetoder for påvisning av restmengder

Det skal foreslås analysemetoder som kan gjennomføres som ledd i en rutineundersøkelse, og som er så følsomme at det er mulig å påvise med sikkerhet alle overskridelser av de lovbestemte grenseverdiene for restmengder.

Den foreslåtte analysemetode skal beskrives utførlig. Den skal valideres og være så enkel at den kan anvendes under de vanlige vilkår for rutinekontroll for restmengder.

Følgende egenskaper ved metoden skal beskrives:

- spesifisitet,
- nøyaktighet, herunder følsomhet,
- presisjon,
- påvisningsgrense,
- kvantifiseringsgrense,
- praktisk gjennomførbarhet og anvendelighet under normale laboratorievilkår,
- mottakelighet for interferens.

Den foreslåtte analysemetodes egnethet skal vurderes ut fra det vitenskapelig utviklingstrinn på det tidspunkt da søknaden inngis.

Kapittel II

Framlegging av opplysninger og dokumenter

Som for ethvert vitenskapelig arbeid skal dokumentasjonen for prøvingene for restmengder omfatte:

- a) en innledning som avgrenser emnet, med eventuelle hensiktsmessige bibliografiske henvisninger,
- b) en detaljert beskrivelse av preparatet, herunder:
 - sammensetning,
 - renhetsgrad,
 - identifikasjon av partiet,
 - forholdet til det ferdige preparatet,
 - spesifikk aktivitet og de merkede stoffers isotopiske renhet,
 - merkede atomers posisjon i molekylet,
- c) en detaljert forsøksprotokoll med begrunnelse for eventuell utelatelse av enkelte prøvinger nevnt ovenfor, en beskrivelse av anvendte metoder, apparater og materialer, av forsøksdyrenes art, rase eller stamme, opprinnelse, antall, levetid og fôring,
- d) alle resultater som er oppnådd, både gunstige og ugunstige. Originaldata skal beskrives så utførlig at det er mulig å vurdere dem kritisk og uavhengig av den fortolkning forfatteren har gitt. Resultatene kan være ledsaget av illustrasjoner,
- e) en statistisk analyse av resultatene når forsøksprogrammet eller uoverensstemmelser i dataene gjør dette nødvendig,
- f) en objektiv drøfting av resultatene som er oppnådd, fulgt av forslag til grenseverdier for restmengder av de virksomme stoffer preparatet inneholder, med angivelse av restmarkør og målvev, samt forslag som gjelder den tilbakeholdningstid som er nødvendig for å sikre at næringsmidler fra behandlede dyr ikke inneholder restmengder som kan utgjøre en fare for forbrukerne,
- g) en avsluttende ekspertrapport som inneholder en utførlig kritisk analyse av ovennevnte opplysninger i lys av det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunkt da søknaden inngis, sammen med et detaljert sammendrag av resultatene fra analysene av restmengder og nøyaktige bibliografiske henvisninger.

DEL 4

Prekliniske og kliniske undersøkelser

Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav j) og artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal framlegges i samsvar med bestemmelsene i denne del.

Kapittel I

Prekliniske krav

Prekliniske undersøkelser er nødvendige for å fastslå preparatets farmakologiske aktivitet og toleranse.

A. FARMAKOLOGI

A.1. *Farmakodynamikk*

Undersøkelsen av farmakodynamikk skal utføres etter to forskjellige prinsipper.

For det første skal undersøkelsen gi en fyllestgjørende beskrivelse av virkemåten og de farmakologiske virkninger som ligger til grunn for den anbefalte praktiske anvendelse. Resultatene skal uttrykkes i kvantitativ form (kurver for dosering/virkning, tid/virkning eller annet) og om mulig sammenlignet med et stoff med kjent virkning. Dersom et virksomt stoff hevdes å ha en sterkere virkning, skal forskjellen påvises og være statistisk signifikant.

For det andre skal den prøvingsansvarlige gi en generell farmakologisk vurdering av det virksomme stoffet, med særlig henblikk på mulige bivirkninger. Generelt skal de viktigste funksjoner undersøkes.

Den prøvingsansvarlige skal studere hvordan tilførselsvei, formulering, osv., virker inn på det virksomme stoffets farmakologiske aktivitet.

Etter hvert som den anbefalte dose nærmer seg den dose som kan framkalle bivirkninger, skal undersøkelsene være desto grundigere.

Forsøkteknikker som ikke er standard prosedyre, skal beskrives så detaljert at de kan gjentas, og den prøvingsansvarlige skal påvise at de gir gyldige resultater. Det skal redegjøres utførlig for forsøksresultatene, og for visse typer forsøk skal den statistiske signifikans angis.

En eventuell kvantitativ endring i reaksjonene som følge av gjentatt tilførsel skal også undersøkes, med mindre det gis vektige grunner for at slik undersøkelse er utelatt.

Kombinasjoner av preparater kan være motivert enten av farmakologiske forhold eller av kliniske indikasjoner. I det første tilfellet skal de farmakodynamiske og/eller farmakokinetiske undersøkelsene påvise de interaksjoner som gjør selve kombinasjonen verdifull ved klinisk bruk. I det andre tilfellet, der den vitenskapelige begrunnelse for kombinasjonen søkes gjennom kliniske forsøk, skal det være undersøkt om kombinasjonens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og som et minimum skal betydningen av eventuelle bivirkninger kontrolleres. Dersom en kombinasjon inneholder et nytt virksomt stoff, skal det først ha vært foretatt en grundig undersøkelse av stoffet.

A.2. Farmakokinetikk

I alminnelighet er det i klinisk sammenheng nyttig med grunnleggende farmakokinetiske opplysninger om nye virksomme stoffer.

Farmakokinetiske målsettinger kan deles inn i to hovedområder:

- i) deskriptiv farmakokinetikk, som gjør det mulig å vurdere grunnleggende parametere som f.eks. utskilling av et legemiddel fra organismen, fordelingsvolum, gjennomsnittlig oppholdstid i organismen osv.,
- ii) bruk av disse parametrene til å undersøke forholdet mellom tilførselsplan, konsentrasjon i plasma og vev og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger.

Det er som regel nødvendig med farmakokinetiske undersøkelser på de arter preparatet er beregnet på, for å sikre at preparatene anvendes med størst mulig virkning og sikkerhet. Slike undersøkelser er særlig nyttige for å bistå klinikeren med å fastsette tilførselsplaner (tilførselsvei og -sted, dosering, tilførselshyppighet og -antall osv.) og for å tilpasse tilførselsplanene til visse populasjonsvariabler (f.eks. alder, sykdom). Slike undersøkelser kan være mer effektive hos visse dyrearter og gir vanligvis flere opplysninger enn tradisjonelle titeringsanalyser.

For nye kombinasjoner av allerede kjente stoffer som er undersøkt i samsvar med bestemmelsene i dette direktiv, kreves ikke farmakokinetiske undersøkelser av den faste kombinasjonen dersom det kan dokumenteres at tilførsel av de virksomme stoffene i kombinasjonspreparater ikke endrer deres farmakokinetiske egenskaper.

A.2.1. Biotilgjengelighet/bioekvivalens

Det er nødvendig å vurdere biotilgjengeligheten for å avgjøre bioekvivalens

- ved sammenligning av et preparat med ny formel og et eksisterende preparat,
- ved sammenligning av en ny tilførselsmetode eller -vei og en allerede etablert metode eller -vei,
- i alle tilfellene omhandlet i artikkel 13 nr. 1.

B. TOLERANSE HOS DE ARTER PREPARATET ER BEREGNET PÅ

Formålet med denne undersøkelsen, som skal utføres på alle arter preparatet er beregnet på, er å foreta prøvinger av lokal og generell toleranse for preparatet hos alle arter preparatet er beregnet på, med sikte på å fastsette en toleransedose som er stor nok til å gi en tilstrekkelig sikkerhetsmargin, samt å beskrive de kliniske symptomene på intoleranse ved anbefalt tilførselsvei eller -veier i den utstrekning dette lar seg gjøre ved å øke den terapeutiske dose og/eller behandlingens varighet. Forsøksrapporten skal gi flest mulig opplysninger om de forventede farmakologiske virkninger og om bivirkninger; bivirkningene skal vurderes ut fra det faktum at forsøksdyrene kan representere en meget stor verdi.

Preparatet skal minst tilføres ved anbefalt tilførselsvei.

C. RESISTENS

Det skal gis opplysning om framvekst av resistente organismer i forbindelse med preparater som benyttes til å forebygge eller behandle infeksjonssykdommer eller parasittangrep hos dyr.

Kapittel II

Kliniske krav

1. Alminnelige prinsipper

Formålet med kliniske forsøk er å påvise eller dokumentere preparatets virkning etter tilførsel av anbefalt dose, å spesifisere dets indikasjoner og kontraindikasjoner etter art, alder, rase og kjønn, og å kunne gi mer presise opplysninger om dets bruksmåte og eventuelle bivirkninger og om sikkerhet og toleranse under normale bruksvilkår.

Med mindre det foreligger en grunn, skal de kliniske forsøkene utføres ved hjelp av kontrolldyr (kontrollerte kliniske forsøk); oppnådd terapeutisk virkning skal sammenlignes med virkningen av et placebo-preparat, med ingen behandling og/eller med behandling med et preparat som allerede er i bruk og hvis terapeutiske virkning er kjent. Alle resultater, både positive og negative, skal oppgis.

Det skal opplyses hvilke metoder som er anvendt for å stille diagnosen. Resultatene skal angis ved hjelp av kvantitative eller tradisjonelle kliniske kriterier. Det skal anvendes hensiktsmessige statistiske metoder, og valget av metode skal begrunnes.

For et veterinærpreparat som hovedsakelig er beregnet på å øke dyrets ytelse, skal følgende vies særlig oppmerksomhet:

- avkastningen på dyrets ytelse,
- kvaliteten på dyrets ytelse (organoleptiske, ernæringsmessige, hygieniske og teknologiske egenskaper),
- dyrets næringsverdi og vekst,
- dyrets allmenne helsetilstand.

Forsøksresultatene skal bekreftes av resultater oppnådd i praktisk bruk.

Dersom søkeren med hensyn til visse terapeutiske indikasjoner kan vise at han ikke er i stand til å framskaffe fullstendige opplysninger om den terapeutiske virkning fordi:

- a) de indikasjoner som er angitt for det aktuelle preparat, forekommer så sjelden at søkeren ikke med rimelighet kan forventes å framskaffe fullstendige opplysninger,
- b) det vitenskapelige utviklingstrinn på det aktuelle tidspunkt ikke gjør det mulig å framskaffe fullstendige opplysninger,

kan markedsføringstillatelse gis bare med følgende forbehold:

- a) det aktuelle preparatet tillates utlevert bare mot resept fra veterinær, og kan i visse tilfeller tilføres bare under streng veterinærfaglig kontroll,
- b) pakningsvedlegget og all annen medisinsk informasjon må gjøre veterinæren oppmerksom på at det i visse uttrykkelige nevnte henseender ennå ikke finnes tilstrekkelig informasjon om det aktuelle preparatet.

2. Gjennomføring av forsøkene

Alle veterinærkliniske forsøk skal utføres i samsvar med en grundig overveid og detaljert forsøksprotokoll. Protokollen skal foreligge skriftlig før forsøkets start. Det skal føres veterinærfaglig tilsyn med forsøksdyrenes trivsel, og den skal tas hensyn til ved utarbeidingen av alle forsøksprotokoller og under hele forsøket.

Det skal foreligge på forhånd fastsatte systematiske skriftlige framgangsmåter for organisering, gjennomføring, datainnsamling, dokumentasjon og kontroll i forbindelse med kliniske forsøk.

Før et forsøk igangsettes, skal det innhentes skriftlig og informert samtykke fra eieren av dyrene som skal brukes i forsøket, og dette skal dokumenteres. Dyrenes eier skal særlig opplyses skriftlig om de konsekvenser deltaking i forsøk kan medføre, særlig med hensyn til senere fjerning av behandlede dyr eller om bruk av næringsmidler fra behandlede dyr. En kopi av denne meldingen, kontrassegnert og datert av dyrenes eier, skal være vedlagt forsøksdokumentasjonen.

Med mindre forsøket utføres som blindforsøk, får bestemmelsene i artikkel 58, 59 og 60 om merking av veterinærpreparater tilsvarende anvendelse på merking av preparater beregnet på veterinærkliniske forsøk. I alle tilfeller skal påskriften «bare til veterinærkliniske forsøk» vises tydelig på etiketten med en skrift som ikke kan fjernes.

Kapittel III

Opplysninger og dokumenter

Som for ethvert vitenskapelig arbeid skal dokumentasjonen om virkning omfatte en innledning som avgrenser emnet, ledsaget av eventuelle hensiktsmessige bibliografiske opplysninger.

All preklinisk og klinisk dokumentasjon skal beskrives så utførlig at det kan foretas en objektiv bedømmelse. Alle undersøkelser og forsøk skal rapporteres, enten de er gunstige eller ugunstige for søkeren.

1. Prekliniske journaler

Såfremt det er mulig, skal det gis opplysninger om resultatene av

- a) forsøk som viser farmakologiske virkninger,
- b) forsøk som viser de farmakologiske virkemåter som ligger til grunn for den terapeutiske virkningen,
- c) forsøk som viser de viktigste farmakokinetiske prosessene.

Dersom uventede resultater skulle forekomme i løpet av forsøket, skal disse beskrives utførlig.

I tillegg skal alle prekliniske undersøkelser omfatte følgende opplysninger:

- a) et sammendrag,
- b) en detaljert forsøksprotokoll som beskriver anvendte metoder, apparater og materialer og inneholder opplysninger om forsøksdyrenes art, alder, vekt, kjønn, antall, rase eller stamme, dyrenes identifikasjon, dose, tilførselsvei og tilførselsplan,
- c) eventuelt en statistisk analyse av resultatene,
- d) en objektiv drøfting av resultatene som er oppnådd, med konklusjoner om preparatets sikkerhet og virkning.

Dersom en eller flere av disse opplysninger er utelatt, skal dette begrunnes.

2.1. Kliniske journaler

Alle opplysninger skal gis av den enkelte forsker ved hjelp av individuelle kliniske journaler ved individuell behandling, og kollektive journaler ved kollektiv behandling.

Opplysningene skal framlegges i samsvar med følgende inndeling:

- a) den hovedprøvningsansvarliges navn, adresse, stilling og kvalifikasjoner,
- b) sted og dato for behandlingen, samt navnet og adressen til dyrenes eier,

- c) detaljerte opplysninger om forsøksprotokollen, med beskrivelse av anvendte metoder, herunder forsøk med tilfeldig fordeling og blindforsøk, samt opplysninger om bl.a. tilførselsvei, tilførselsplan, dosering, identifikasjon av forsøksdyr, art, rase eller stamme, alder, vekt, kjønn og fysiologisk status,
- d) oppdretts- og føring metode, med opplysning om førets sammensetning, og om art og mengde av eventuelle tilsetningsstoffer i føret,
- e) en så detaljert sykehistorie som mulig, eventuelle sykdommer som har brutt ut i forsøksperioden og deres forløp,
- f) diagnose og midler som er anvendt for å stille diagnosen,
- g) sykdommens symptomer og alvorlighetsgrad, om mulig angitt ved tradisjonelle kriterier (avkryssing osv.),
- h) nøyaktig identifikasjon av forsøkspreparatet som er anvendt i den kliniske undersøkelsen,
- i) doseringen av preparatet, tilførselsmåte og tilførselsvei, hvor ofte tilførsel har funnet sted, og eventuelle forsiktighetsregler ved tilførsel (injeksjoners varighet osv.),
- j) varigheten av behandlingen og av den etterfølgende observasjonsperioden,
- k) alle opplysninger om preparater (utenom det som prøves) som er blitt tilført i undersøkelsesperioden, enten før eller samtidig med forsøkspreparatet; i sistnevnte tilfelle opplysninger om observerte interaksjoner,
- l) alle resultater av kliniske forsøk (også ugunstige eller negative resultater) med fullstendig angivelse av kliniske observasjoner og resultatene av de objektive aktivitetsprøvingene (laboratorieanalyser, fysiologiske prøvinger osv.) som er nødvendige for å vurdere søknaden; det skal angis hvilke metoder som er anvendt, og betydningen av eventuelle variasjoner i resultatene forklares, (f.eks. forskjeller med hensyn til valg av metode, mellom individer eller når det gjelder virkning), påvisning av farmakodynamisk virkning hos dyret er ikke i seg selv tilstrekkelig til at det kan trekkes konklusjoner om mulig terapeutisk virkning,
- m) alle opplysninger om utilsiktede virkninger, enten de er skadelige eller ikke, og om tiltak som er truffet i den anledning; forholdet mellom årsak og virkning skal om mulig undersøkes,
- n) innvirkning på dyrenes ytelser (f.eks. egglegging, melkeproduksjon og forplantning),
- o) virkninger for kvaliteten på næringsmidler fra behandlede dyr, særlig for preparater som er beregnet på å øke ytelsen,
- p) konklusjoner for hvert enkelt tilfelle eller, ved kollektiv behandling, for hvert kollektive tilfelle.

Dersom en eller flere av opplysningene under bokstav a)-p) er utelatt, skal dette begrunnes.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen for et veterinærpreparat skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at originaldokumentene som har tjent som grunnlag for de opplysninger som er gitt, oppbevares i minst fem år etter tillatelsens utløp.

2.2. *Sammendrag og konklusjoner angående de kliniske observasjoner*

De kliniske observasjoner skal sammenfattes i en oversikt over forsøkene og deres resultater, med særlig angivelse av:

- a) antall kontrolldyr, antall dyr som er behandlet individuelt eller kollektivt, fordelt etter art, rase eller stamme, alder og kjønn,
- b) antall dyr som er blitt tatt ut av forsøkene før tiden og årsakene til dette,
- c) om kontrolldyrene:
 - ikke har fått behandling,
 - har fått et placebopreparat,
 - har fått et annet tillatt preparat med kjent virkning,
 - har fått det virksomme stoffet som undersøkes, i en annen form eller ved en annen tilførselsvei,

- d) hvor ofte det er konstatert bivirkninger,
- e) observert innvirkning på ytelsen (f.eks. egglegging, melkeproduksjon, forplantning og kvalitet på næringsmidler),
- f) opplysning om forsøksdyr som kan være særlig mottakelige på grunn av alder, oppdrettsmetode, føring eller tiltenkt bruk, eller som krever at det tas særlig hensyn til deres fysiologiske eller patologiske status,
- g) en statistisk vurdering av resultatene når forsøksprogrammet gjør dette nødvendig.

Til slutt skal den prøvingsansvarlige trekke generelle konklusjoner på grunnlag av forsøksmaterialet, og uttale seg om hvorvidt preparatet er uskadelig under de foreslåtte bruksvilkår, om preparatets terapeutiske virkning med alle nødvendige opplysninger om indikasjoner og kontraindikasjoner, om dosering og behandlingens gjennomsnittlige varighet, samt eventuelt om påviste interaksjoner med andre preparater eller med tilsetningsstoffer i fôrvarer, særlige forsiktighetsregler ved bruk og kliniske symptomer på overdosering.

For kombinasjonspreparater skal den prøvingsansvarlige også trekke konklusjoner med hensyn til preparatets sikkerhet og virkning når det sammenlignes med tilførsel av de aktuelle virksomme stoffene hver for seg.

3. Sluttrapport fra de sakkyndige

Sluttrapporten fra de sakkyndige skal inneholde en utførlig kritisk analyse av all preklinisk og klinisk dokumentasjon i lys av det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunkt da søknaden inngis, sammen med et detaljert sammendrag av resultatene fra de framlagte prøvinger og forsøk og nøyaktige bibliografiske henvisninger.

AVDELING II

Krav til immunologiske veterinærpreparater

Med forbehold for de særlige bestemmelsene fastsatt i Fellesskapets regelverk for kontroll og utryddelse av dyresykdommer skal nedenstående bestemmelser gjelde for immunologiske veterinærpreparater.

DEL 5

Sammendrag av dokumentasjonen

A. ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER

Det immunologiske veterinærpreparatet som søknaden gjelder, skal identifiseres med sitt navn og med navnet på det eller de virksomme stoffet/stoffene, samt styrkegrad og legemiddelform, tilførselsmåte og -vei og en beskrivelse av preparatets endelige salgsforpakning.

Søkerens navn og adresse skal oppgis, samt produsentenes navn og adresse og de steder som har medvirket på de ulike stadier av framstillingen (herunder produsenten av det ferdige preparatet og produsenten eller produsentene av det eller de virksomme stoffet/stoffene), samt navn og adresse på eventuell importør.

Søkeren skal oppgi hvor mange bind med dokumentasjon som framlegges til støtte for søknaden og titlene på disse, samt hvilke prøver som eventuelt vedlegges.

Til de administrative opplysningene skal det vedlegges et dokument som viser at produsenten har tillatelse til å produsere immunologiske veterinærpreparater som definert i artikkel 44 (vedlagt en kort beskrivelse av produksjonsstedet). Videre skal det framlegges en liste over organismer som håndteres på produksjonsstedet.

Søkeren skal sende inn en liste over de stater der tillatelse er gitt, en kopi av alle oversikter over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 14 slik de er godkjent av medlemsstatene, samt en liste over de stater der søknad er inngitt.

B. OVERSIKT OVER PREPARATETS EGENSKAPER

Søkeren skal framlegge et forslag til oversikt over preparatets egenskaper i samsvar med artikkel 14.

I tillegg skal søkeren vedlegge en eller flere prøver eller modeller av veterinærpreparatets salgsforpakning, samt et pakningsvedlegg dersom dette kreves.

C. EKSPERTRAPPORTER

I samsvar med artikkel 15 nr. 2 og 3 skal det framlegges rapporter fra sakkyndige om alle sider ved dokumentasjonen.

Hver ekspertrapport skal bestå av en kritisk vurdering av de ulike prøvinger og/eller forsøk som er utført i samsvar med dette direktiv, og inneholde alle opplysninger av betydning for vurderingen. Den sakkyndige skal uttale seg om hvorvidt det foreligger tilstrekkelige garantier med hensyn til det aktuelle preparatets kvalitet, sikkerhet og virkning. Et sammendrag av fakta er ikke tilstrekkelig.

Alle viktige opplysninger skal sammenfattes i et vedlegg til ekspertrapporten, om mulig i tabellform eller i form av grafiske framstillinger. Ekspertrapporten og sammenfatningen skal inneholde nøyaktige krysshenvisninger til opplysningene i hoveddokumentasjonen.

Hver ekspertrapport skal utarbeides av en person med egnede kvalifikasjoner og erfaring. Den skal signeres og dateres av den sakkyndige, og vedlegges en kortfattet beskrivelse av den sakkyndiges kvalifikasjoner, utdanning og yrkeserfaring. Den sakkyndiges yrkesmessige forhold til søkeren skal oppgis.

DEL 6

Analytiske (fysikalsk-kjemiske, biologiske eller mikrobiologiske) prøvinger av immunologiske veterinærpreparater

Alle prøvingsmetoder skal svare til den vitenskapelige kunnskap på det aktuelle tidspunkt, og metodene skal være validert; resultatene av valideringsundersøkelsene skal framlegges.

Prøvingsmetoden eller -metodene skal beskrives så utførlig at de kan gjentas i kontrollprøvinger som utføres på anmodning fra vedkommende myndighet; spesialapparater og -utstyr som er benyttet, skal beskrives i tilstrekkelig detalj, og eventuelt være ledsaget av et diagram. Formlene for laboratoriereagensene skal om nødvendig suppleres med framstillingsmåten. For prøvingsmetoder som er oppført i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelsen erstattes av en nøyaktig henvisning til vedkommende farmakopé.

A. KVALITATIVE OG KVANTITATIVE OPPLYSNINGER OM BESTANDELENE

De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav c) skal være vedlagt en søknad om marked sføringstillatelse, skal gis i samsvar med nedenstående krav.

1. **Kvalitativ sammensetning**

Med «kvalitativ sammensetning» av alle bestanddelene i det immunologiske veterinærpreparatet menes betegnelsen på eller beskrivelsen av

- det eller de virksomme stoffet/stoffene,
- tilsetningsstoffenes bestanddeler,
- hjelpestoffenes bestanddeler, uansett art eller anvendt mengde, herunder konserveringsmidler, stabilisatorer, emulgatorer, fargestoffer, smakskorrigerende stoffer, aromastoffer, markører osv.,
- de av legemiddelformens bestanddeler som skal tilføres dyr.

Disse opplysningene skal suppleres med alle relevante opplysninger om beholderen og eventuelt om dens lukkemekanisme, samt opplysninger om innretninger som det immunologiske veterinærpreparatet skal brukes eller tilføres med, og som leveres sammen med preparatet.

2. Med «alminnelig anvendt betegnelse» i beskrivelsen av immunologiske veterinærpreparaters bestanddeler menes, med forbehold for anvendelsen av de øvrige bestemmelser i artikkel 12 nr. 3 bokstav c):

- for stoffer som er oppført i Den europeiske farmakopé eller, om de ikke finnes der, i en medlemsstats nasjonale farmakopé, hovedbetegnelse som er brukt i overskriften i den aktuelle monografien, noe som er obligatorisk for alle slike stoffer, med henvisning til vedkommende farmakopé,

- for øvrige stoffer, det internasjonale fellesnavn som anbefales av Verdens helseorganisasjon, samt eventuelt et annet fellesnavn eller, i mangel av dette, den nøyaktige vitenskapelige betegnelse; stoffer som ikke har et internasjonalt fellesnavn eller en nøyaktig vitenskapelig betegnelse, skal betegnes ved opplysning om opprinnelse og framstillingsmåte, eventuelt supplert med andre relevante opplysninger,
- for fargestoffer, opplysning om det E-nummeret de er tildelt i direktiv 78/25/EØF.

3. **Kvantitativ sammensetning**

For å angi den «kvantitative sammensetning» av et immunologisk veterinærpreparats virksomme stoffer er det nødvendig, dersom det er mulig, for hvert virksomt stoff å angi antall organismer, spesifikt proteininnhold, masse, antall internasjonale enheter (IE) eller enheter for biologisk aktivitet, enten per doseringsenhet eller per volumenhet, og for tilsetningsstoffet og hjelpestoffene å angi masse eller volum for hvert av dem, idet det tas hensyn til anvisningene under avsnitt B.

Når en internasjonal enhet for biologisk aktivitet er definert, skal denne brukes.

Enheter for biologisk aktivitet der det ikke foreligger offentliggjorte data, skal uttrykkes på en slik måte at de gir entydig informasjon om stoffenes aktivitet, f.eks. ved å angi den immunologiske virkning som metoden til å bestemme doseringen bygger på.

4. **Farmasøytisk utviklingsarbeid**

Valget av sammensetning, bestanddeler og beholder skal forklares. Forklaringen skal underbygges med vitenskapelige data fra det farmasøytiske utviklingsarbeidet. Overdosering i forbindelse med framstillingen skal angis og begrunnes. Virkningen av eventuelle konserveringssystemer skal påvises.

B. **BESKRIVELSE AV FRAMSTILLINGSMÅTEN FOR DET FERDIGE PREPARATET**

Beskrivelsen av framstillingsmåten som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav d) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal være avfattet slik at den gir en tilfredsstillende oversikt over hva slags prosesser som er anvendt.

Den skal derfor som minst omfatte:

- en omtale av de forskjellige faser i framstillingen (herunder rensemetodene), slik at det er mulig å vurdere om den metoden som er anvendt i framstillingen kan gjentas, samt vurdere risiko for skadevirkninger på det ferdige preparatet, f.eks. mikrobiologisk kontaminering,
- ved kontinuerlig framstilling, fullstendige opplysninger om de forsiktighetsregler som er fulgt for å sikre at alle partier av det ferdige produkt er ensartede og homogene,
- en angivelse av stoffer som ikke kan gjenvinnes under framstillingen,
- en utførlig beskrivelse av hvordan blandingen foretas, med kvantitative opplysninger om alle anvendte stoffer,
- en angivelse av de stadier i framstillingen hvor det tas prøver med henblikk på kontrollprøving under framstillingsprosessen.

C. **PRODUKSJON OG KONTROLL AV UTGANGSMATERIALENE**

I dette avsnitt menes med «utgangsmaterialer» samtlige bestanddeler som brukes i produksjonen av det immunologiske veterinærpreparatet. Dyrkingsmedier som anvendes i produksjonen av det virksomme stoffet, betraktes som ett enkelt utgangsmateriale.

Dersom det dreier seg om:

- et virksomt stoff som ikke er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé,
eller
- et virksomt stoff som er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, som er framstilt etter en metode som kan etterlate urenheter som ikke er nevnt i monografien i vedkommende farmakopé og der monografien er uegnet for en tilstrekkelig kvalitetskontroll,

og stoffet er framstilt av en annen person enn søkeren, kan sistnevnte treffe de nødvendige tiltak for at produsenten av det virksomme stoffet overleverer en utførlig beskrivelse av framstillingsmetoden, kvalitetskontrollen under framstillingen og valideringen av prosessen, direkte til vedkommende myndigheter. I så fall skal imidlertid produsenten gi søkeren alle opplysninger som er nødvendige for at sistnevnte kan ta ansvar for preparatet. Produsenten skal forplikte seg skriftlig overfor søkeren til å garantere ensartethet mellom produksjonspartiene og ikke endre framstillingsprosessen eller spesifikasjonene uten å underrette søkeren. Opplysninger og dokumenter til støtte for søknad om en slik endring skal framlegges for vedkommende myndigheter.

De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav i) og j) og artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal omfatte resultatene av prøvinger i forbindelse med kvalitetskontroll av samtlige anvendte bestanddeler. Opplysningene og dokumentene skal framlegges i samsvar med nedenstående bestemmelser.

1. **Utgangsmaterialer som er oppført i farmakopeer**

Monografiene i Den europeiske farmakopé får anvendelse på alle stoffer som er oppført der.

For øvrige stoffers vedkommende kan den enkelte medlemsstat kreve at dens nasjonale farmakopé skal legges til grunn for preparater som framstilles på dens territorium.

For anvendelse av bestemmelsene i artikkel 12 nr. 3 bokstav i) er det tilstrekkelig at bestanddelene samsvarer med bestemmelsene i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I så fall kan beskrivelsen av analysemetodene erstattes med en utførlig henvisning til den aktuelle farmakopeen.

Henvisning til farmakopeer i tredjestater kan tillates dersom preparatet verken er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i vedkommende nasjonale farmakopé; i så fall skal den anvendte monografi framlegges, eventuelt sammen med en oversettelse foretatt på søkerens ansvar.

Fargestoffer skal under alle omstendigheter oppfylle kravene i direktiv 78/25/EØF.

De rutinemessige prøvingene som foretas av hvert parti med utgangsmaterialer, skal være som angitt i søknaden om markedsføringstillatelse. Dersom det benyttes andre prøvinger enn dem som er nevnt i farmakopeen, skal det godtgjøres at utgangsmaterialene oppfyller kvalitetskravene i farmakopeen.

Dersom en spesifisering eller andre bestemmelser i en monografi i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats nasjonale farmakopé ikke er tilstrekkelig til å garantere stoffets kvalitet, kan vedkommende myndigheter kreve at den som søker om markedsføringstillatelse, gir mer formålstjenlige opplysninger.

Vedkommende myndigheter skal underrette de myndigheter som er ansvarlige for den aktuelle farmakopeen. Den som søker om markedsføringstillatelse for preparatet, skal gi myndighetene som er ansvarlige for vedkommende farmakopé, opplysninger om den angivelige mangelen i monografien og om tilleggsspesifikasjonene som er anvendt.

Dersom et utgangsmateriale er beskrevet verken i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan samsvar med monografien i en tredjestats farmakopé godtas; i så fall skal søkeren framlegge en kopi av monografien, om nødvendig sammen med en validering av analysemetodene oppført i monografien, og eventuelt en oversettelse av denne. For virksomme stoffer skal det påvises at monografien er egnet til kontroll av stoffenes kvalitet på en tilfredsstillende måte.

2. **Utgangsmaterialer som ikke er oppført i noen farmakopé**

2.1. *Utgangsmaterialer av biologisk opprinnelse*

Beskrivelsen skal gis i form av en monografi.

Når det er mulig, skal produksjon av vaksiner baseres på et stampartisystem og etablerte cellebanker. Ved produksjon av immunologiske veterinærpreparater som består av sera, skal produksjonsdyrenes opprinnelse, allmenne helsetilstand og immunologiske status angis; definerte blandinger av utgangsmaterialer skal anvendes.

Utgangsmaterialenes opprinnelse og bakgrunn skal angis og dokumenteres. For utgangsmaterialer framstilt ved genteknikk skal disse opplysningene være tilstrekkelig utførlige, særlig med hensyn til beskrivelsen av utgangsceller eller -stammer, konstruksjon av ekspresjonsvektor (navn, opprinnelse, replikonfunksjon, promotor og forsterker og andre regulerende elementer), kontroll av faktisk innført DNA- eller RNA-sekvens, av oligonukleotide sekvenser av plasmidvektor i celler, av plasmid brukt til kotransfeksjon, av gener som er tilføyd eller fjernet, av sluttkonstruksjonens biologiske egenskaper og uttrykte gener, kopiantall og genetisk stabilitet.

Stammateriale, herunder cellebanker og råserum til produksjon av antiserum, skal identifiseres og undersøkes for fremmedstoffer.

Det skal framlegges opplysninger om alle stoffer av biologisk opprinnelse som er anvendt på hvert stadium i framstillingsprosessen. Opplysningene skal omfatte

- en utførlig beskrivelse av utgangsmaterialenes opprinnelse,
- en utførlig beskrivelse av enhver form for behandling, rensing og inaktivering, som er benyttet, med opplysninger om validering av anvendte metoder og kontroll under framstillingen,
- en utførlig beskrivelse av alle prøvinger som er foretatt for å avdekke kontaminering, utført på hvert produksjonsparti.

Dersom forekomst av fremmedstoffer påvises eller mistenkes, skal det aktuelle materialet fjernes, eller helt unntaksvis brukes bare når videre bearbeiding av produktet fører til at slike fremmedstoffer elimineres og/eller inaktiveres; eliminering og/eller inaktivering av slike fremmedstoffer skal dokumenteres.

Når det brukes cellebanker, skal det påvises at celleegenskapene forblir uendret opp til det høyeste passasjenivå som ble anvendt under produksjonen.

For svekkede levende vaksiner skal det dokumenteres at stammaterialets svekkelseegenskaper er stabile.

Prøver av de biologiske utgangsmaterialene eller reagensene som er brukt i prøvingene, skal eventuelt framlegges for vedkommende myndigheter med henblikk på kontrollprøving.

2.2. *Utgangsmaterialer av ikke-biologisk opprinnelse*

Beskrivelsen skal gis i form av en monografi som skal omhandle følgende avsnitt:

- utgangsmaterialets navn, svarende til kravene under avsnitt A nr. 2, skal suppleres med handelsnavn eller vitenskapelig betegnelse,
- beskrivelse av utgangsmaterialet, utformet i samsvar med den form som benyttes for beskrivende avsnitt i Den europeiske farmakopé,
- utgangsmaterialets funksjon,
- identifiseringsmetoder,
- renheten skal beskrives i forhold til samtlige urenheter som kan forventes og særlig i forhold til urenheter som kan ha en skadelig virkning og, om nødvendig, til urenheter som, dersom det tas hensyn til den stoffkombinasjonen søknaden gjelder, kan ha negativ innvirkning på preparatets holdbarhet, eller som kan fordreie analyseresultatene. Det skal gis en kort beskrivelse av de prøvinger som gjennomføres for å fastslå renheten i hvert parti av utgangsmaterialer,
- eventuelle særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring av utgangsmaterialene, samt om nødvendig deres holdbarhetstid, skal angis.

D. SÆRLIGE TILTAK FOR Å HINDRE OVERFØRING AV SPONGIFORM ENCEFALOPATI HOS DYR

Søkeren må godtgjøre at veterinærpreparatet er framstilt i samsvar med rettleidingen for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom veterinærpreparater av agenser for spongiform encefalopati hos dyr, med ajourføringer, offentliggjort av Europakommisjonen i bind 7 av publikasjonen «Regler for legemidler i Det europeiske Fellesskap».

E. KONTROLLPRØVING UNDER PRODUKSJONEN

1. De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav i) og j) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal særlig omfatte opplysninger om de kontrollprøvinger som kan foretas av mellomproduktene med sikte på å sikre en ensartet produksjonsprosess og et ensartet sluttprodukt.

2. For inaktiverte eller detoksisiferte vaksiner skal inaktiveringen eller detoksisiferingen kontrolleres under hver produksjonsperiode, umiddelbart etter at inaktiverings- eller detoksisifiseringsprosessen har funnet sted.

F. KONTROLLPRØVING AV DET FERDIGE PREPARATET

De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav i) og j) og artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal særlig omfatte opplysninger om kontrollprøvingene av det ferdige preparatet. Når det foreligger formålstjenlige monografier, dersom det benyttes andre prøvingsmetoder og grenseverdier enn dem som er nevnt i de generelle monografiene i Den europeiske farmakopé eller, om de ikke finnes der, i en medlemsstats nasjonale farmakopé, skal det dokumenteres at det ferdige preparatet ville, dersom prøvingene ble utført i samsvar med disse monografier, tilfredsstillende kvalitetskravene i nevnte farmakopé for vedkommende legemiddelform. Søknaden om markedsføringstillatelse skal inneholde en oversikt over hvilke undersøkelser som er utført på representative prøver av hvert parti av det ferdige preparatet. Hyppigheten av de undersøkelser som ikke gjennomføres på hvert parti, skal angis. Frigivingsgrensene skal angis.

1. Generelle egenskaper ved det ferdige preparatet

Visse prøvinger av de generelle egenskapene skal alltid inngå i prøvingene av det ferdige preparatet, selv om de ble utført under framstillingsprosessen.

Disse prøvingene skal når det er relevant omfatte kontroll av gjennomsnittsvekt og høyeste tillatte avvik, mekaniske, fysiske, kjemiske eller mikrobiologiske prøvinger og prøvinger av fysiske egenskaper som densitet, pH-verdi, brytningindeks osv. For hver av disse egenskapene skal søkeren i hvert enkelt tilfelle nøyaktig angi spesifikasjoner med passende konfidensintervaller.

2. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene

For alle prøvinger skal analysemetodene for det ferdige preparatet beskrives med tilstrekkelig nøyaktighet til at de uten vanskelighet kan gjentas.

Kvantitativ bestemmelse av biologisk aktivitet i det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene skal utføres enten med en representativ prøve av produksjonspartiet eller med et antall doseringsenheter som analyseres hver for seg.

Når det er nødvendig, skal det også utføres en identifikasjonsprøving.

I visse unntakstilfeller der kvantitativ bestemmelse av virksomme stoffer i stort antall eller i svært små mengder ville kreve møysommelige undersøkelser som vanskelig kan gjennomføres for hvert produksjonsparti, godtas det at ett eller flere virksomme stoffer i det ferdige preparatet ikke bestemmes kvantitativt, under den uttrykkelige forutsetning at det foretas kvantitativ bestemmelse på mellomproduktene så sent som mulig i framstillingsprosessen. Dette unntak kan ikke utvides til også å omfatte karakterisering av vedkommende stoffer. Denne forenklete framgangsmåten skal suppleres med en metode for kvantitativ vurdering som gjør det mulig for vedkommende myndigheter å kontrollere at et immunologisk veterinærpreparat som markedsføres, samsvarer med formelen.

3. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av tilsetningsstoffer

I den utstrekning analysemetoder er tilgjengelige, skal tilsetningsstoffets mengde, art og bestanddeler kontrolleres på det ferdige preparatet.

4. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av bestanddeler i hjelpestoffer

I den utstrekning det er nødvendig, skal det minst foretas identifikasjonsprøving av hjelpestoffet eller -stoffene.

Den foreslåtte metode for identifikasjon av fargestoffer må gjøre det mulig å kontrollere at de er oppført i fortegnelsen i vedlegget til direktiv 78/25/EØF.

En øvre-og-nedre-grense-prøving skal være obligatorisk for konserveringsmidler og en øvre-grense-prøving skal være obligatorisk for alle andre bestanddeler i hjelpestoffet som kan antas å gi en bivirkning.

5. Prøving av sikkerhet

I tillegg til forsøksresultater framlagt i samsvar med del 7 i dette vedlegg, skal dokumentasjonen inneholde opplysninger om prøving av sikkerheten. Disse opplysningene skal fortrinnsvis komme fra overdoseringsundersøkelser utført på minst én av de mest sensitive arter preparatet er beregnet på, og minst ved den anbefalte tilførselsvei som medfører høyest risiko.

6. Sterilitets- og renhetsprøvinger

Forsøk som kan påvise fravær av kontaminering fra fremmedstoffer eller andre stoffer, skal utføres i samsvar med det immunologiske veterinærpreparatets art, framstillingsmetoden og framstillingsvilkårene.

7. Inaktivering

Når det er relevant, skal inaktivering kontrolleres på preparatet i endelig beholder.

8. Restfuktighet

Hvert parti av et frysetørket preparat skal kontrolleres for restfuktighet.

9. Ensartethet mellom produksjonspartiene

For å sikre at preparatets virkning er den samme fra ett produksjonsparti til det neste, og for å påvise samsvar med spesifikasjonene, skal det foretas styrkebestemmelser basert på metoder *in vitro* eller *in vivo*, herunder egnede referansematerialer når det er mulig, på hver bulkvare eller på hvert produksjonsparti med ferdige preparater med egnede konfidensintervaller; i særlige tilfeller kan styrkebestemmelsen utføres på et mellomstadium, så sent som mulig i framstillingsprosessen.

G. HOLDBARHETSPRØVING

De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav f) og i) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal framlegges i samsvar med nedenstående bestemmelser.

Søkeren skal beskrive de prøvinger som er gjort for underbygge den foreslåtte holdbarhetstiden. Undersøkelsene skal alltid være sanntidsundersøkelser; de skal utføres på et tilstrekkelig antall partier produsert i samsvar med den beskrevne produksjonsprosessen og på preparater i endelig beholder; prøvingene omfatter biologiske og fysikalsk-kjemiske holdbarhetsprøvinger.

Konklusjonene skal inneholde de analyseresultater som ligger til grunn for den foreslåtte holdbarhetstiden under samtlige foreslåtte lagringsvilkår.

For preparater som tilføres i fôret, må det også om nødvendig gis opplysning om preparatets holdbarhetstid på de forskjellige blandingsstadier, når blandingen er i samsvar med den anbefalte bruksanvisningen.

Dersom et ferdig preparat må rekonstitueres før tilførsel, skal det gis opplysning om anbefalt holdbarhetstid for preparatet rekonstituert i samsvar med anbefalingen. Det skal framlegges opplysninger som underbygger den foreslåtte holdbarhetstiden for det rekonstituerte preparatet.

DEL 7**Prøving av sikkerhet****A. INNLEDNING**

1. Prøvinger av sikkerhet skal vise den potensielle risiko som kan forekomme ved bruk av det immunologiske veterinærpreparatet på dyr under de foreslåtte bruksvilkår; denne risikoen skal vurderes i forhold til preparatets potensielle nytte.

For immunologiske veterinærpreparater som består av levende organismer, særlig organismer som kan overføres av vaksinerte dyr, er det nødvendig å vurdere den potensielle risikoen for uvaksinerte dyr som tilhører samme rase eller enhver annen rase som kan bli eksponert.

2. De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav j) og artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal framlegges i samsvar med bestemmelsene i avsnitt B.
3. Medlemsstatene skal sørge for at laboratorieforsøkene gjennomføres i samsvar med prinsippene for god laboratoriepraksis fastsatt i rådsdirektiv 87/18/EØF og 88/320/EØF.

B. GENERELLE KRAV

1. Prøvinger av sikkerhet skal utføres på den dyreart preparatet er beregnet på.
2. Anvendt dose skal tilsvare den preparatmengde som er anbefalt i bruksanvisningen og inneholde den høyeste titer eller styrke som det søkes for.
3. Prøven som skal benyttes i prøvingen av sikkerhet, skal tas fra ett eller flere partier som er produsert i samsvar med framstillingsprosessen beskrevet i søknaden om markedsføringstillatelse.

C. LABORATORIEUNDERSØKELSER**1. Sikkerhet ved tilførsel av enkeltdose**

Det immunologiske veterinærpreparatet skal tilføres alle dyrearter og -kategorier det er beregnet på, herunder dyr av laveste anbefalte alder, i anbefalt dose og ved alle anbefalte tilførselsveier. Dyrene skal holdes under observasjon og undersøkes for tegn på lokale eller systemiske reaksjoner. Disse undersøkelser skal eventuelt omfatte utførlige makroskopiske eller mikroskopiske undersøkelser post mortem av injeksjonsstedet. Andre objektive kriterier skal registreres, som f.eks. rektal temperatur og måling av ytelser.

Dyrene skal observeres og undersøkes til det ikke kan ventes flere reaksjoner, men i alle tilfeller skal observasjons- og undersøkelsesperioden være i minst 14 dager etter tilførsel.

2. Sikkerhet ved tilførsel av en overdose

En overdose av det immunologiske veterinærpreparat skal tilføres den mest sensitive kategori av de dyr preparatet er beregnet på, ved alle anbefalte tilførselsveier. Dyrene skal holdes under observasjon og undersøkes for tegn på lokale eller systemiske reaksjoner. Andre objektive kriterier skal registreres, som f.eks. rektal temperatur og måling av ytelser.

Dyrene skal observeres og undersøkes i minst 14 dager etter tilførsel.

3. Sikkerhet ved gjentatt tilførsel av enkeltdose

Gjentatt tilførsel av enkeltdose kan kreves for å avdekke enhver bivirkning som kan forårsakes av slik tilførsel. Disse undersøkelsene skal utføres på den mest sensitive kategori av de dyr preparatet er beregnet på, ved anbefalt tilførselsvei.

Dyrene skal observeres og undersøkes i minst 14 dager etter siste tilførsel for tegn på lokale eller systemiske reaksjoner. Andre objektive kriterier skal registreres, som f.eks. rektal temperatur og måling av ytelser.

4. Undersøkelse av forplantningsevnen

Undersøkelse av forplantningsevnen skal overveies når visse opplysninger tyder på at utgangsmaterialet for preparatet kan være en mulig risikofaktor. Forplantningsfunksjonen skal undersøkes hos hanner og ikke-drektige og drektige hunner, som skal undersøkes ved bruk av anbefalt dose og anbefalte tilførselsveier. Det er i tillegg nødvendig å undersøke skadelige virkninger på avkommet, samt teratogene og abortframkallende virkninger.

Disse undersøkelser kan utgjøre en del av prøvingene av sikkerhet som beskrevet i nr. 1.

5. Undersøkelse av immunologiske funksjoner

Dersom det aktuelle immunologiske veterinærpreparatet kan ha skadelig innvirkning på det vaksinerte dyrs eller dets avkoms immunsvær, skal det foretas egnede undersøkelser av de immunologiske funksjoner.

6. Særlige krav for levende vaksiner**6.1. Spredning av vaksinstammen**

Spredning av vaksinstammen fra vaksinerte til uvaksinerte dyr av den art preparatet er beregnet på, skal undersøkes ved å bruke den anbefalte tilførselsvei som gir størst risiko for spredning. Det kan videre være nødvendig å undersøke spredning av vaksinstammen til dyr som preparatet ikke er beregnet på, men som kan være sensitive for en levende vaksine.

6.2. *Spredning i vaksinerte dyr*

Avføring, urin, melk og egg samt orale, nasale og andre sekreter skal undersøkes for forekomst av organismen som brukes som vaksine. Videre kan det kreves at det undersøkes om vaksinstammen spres i kroppen, med særlig vekt på de steder der vedkommende organisme formeres lettest. Disse undersøkelser må foretas når det dreier seg om levende vaksiner mot velkjente zoonotiske sykdommer hos dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon.

6.3. *Svekkede vaksiners reversjon til virulens*

Reversjon til virulens skal undersøkes med materiale fra det passasjenivå mellom stammaterialet og sluttproduktet som er minst svekket. Den første vaksinerings utføres ved den anbefalte tilførselsvei som mest sannsynlig vil føre til reversjon til virulens. Det må foretas en serie på minst fem passasjer på dyr preparatet er beregnet på. Når dette ikke er teknisk mulig på grunn av utilstrekkelig evne hos organismen til å reproducere, skal det foretas så mange passasjer som mulig. Om nødvendig kan formering in vitro av organismen utføres mellom to passasjer in vivo. Passasjene foretas ved den tilførselsvei som mest sannsynlig vil medføre reversjon til virulens.

6.4. *Vaksinstammens biologiske egenskaper*

Andre undersøkelser kan være nødvendige for å kunne bestemme vaksinstammens biologiske egenskaper (f.eks. nevrotropisme) med størst mulig nøyaktighet.

6.5. *Rekombinasjon eller genomisk omgruppering av stammer*

Sannsynligheten for rekombinasjon eller genomisk omgruppering med feltstammer eller med andre stammer skal undersøkes.

7. **Undersøkelse av restmengder**

Det er vanligvis ikke nødvendig med undersøkelser av restmengder i immunologiske veterinærpreparater. Når tilsetningsstoffer og/eller konserveringsmidler brukes i framstillingen av immunologiske veterinærpreparater, skal imidlertid muligheten for at restmengder blir igjen i næringsmidlene tas i betraktning. Virkningen av slike restmengder skal eventuelt undersøkes. For levende vaksiner mot zoonotiske sykdommer er det i tillegg til undersøkelsene beskrevet i nr. 6.2. ovenfor nødvendig å bestemme restmengdene på injeksjonsstedet.

Det skal foreslås en tilbakeholdingstid, som skal vurderes i forhold til alle restmengdeundersøkelser som er foretatt.

8. **Interaksjoner**

Alle kjente interaksjoner med andre preparater skal angis.

D. FELTUNDERSØKELSER

Med mindre begrunnelse foreligger, skal opplysninger fra feltundersøkelser framlegges til støtte for laboratorieforskene.

E. ØKOTOKSISITET

Formålet med undersøkelse av et immunologisk veterinærpreparats økotoxikisitet er å vurdere hvilke skadevirkninger som bruk av preparatet eventuelt kan påføre miljøet, og å bestemme hvilke forsiktighetsregler som kan være nødvendige for å redusere denne risiko.

En vurdering av økotoxikisitet skal være obligatorisk for alle søknader om markedsføringstillatelse for immunologiske veterinærpreparater, med unntak av søknader som er sendt inn i samsvar med artikkel 12 nr. 3 bokstav j) og artikkel 13 nr. 1.

Vurderingen skal vanligvis utføres i to faser.

Første fase av vurderingen skal alltid utføres. Den prøvingsansvarlige skal vurdere i hvilken grad preparatet, preparatets virksomme stoffer eller relevante stoffskifteprodukter kan påvirke miljøet, idet det tas hensyn til

- de arter preparatet er beregnet på og det foreslåtte bruksmønster (f.eks. kollektiv eller individuell behandling av dyr),

- tilførselsmåte, særlig sannsynligheten for at preparatet går direkte ut i økosystemet,
- mulig utskilling av preparatet, dets virksomme stoffer eller relevante stoffskifteprodukter i miljøet via behandlede dyr, persistens i slike eksk्रेter,
- disponering av ubrukte preparater eller avfall.

Dersom konklusjonene fra første fase tyder på at miljøet kan bli eksponert for preparatet, skal søkeren gå videre til annen fase og vurdere preparatets mulige økotoksitet. For dette formål skal han ta i betraktning i hvor stor grad og hvor lenge miljøet blir eksponert for preparatet samt de opplysningene om dets fysikalsk-kjemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaper som er framkommet under andre undersøkelser og forsøk som kreves etter dette direktiv. Når det er nødvendig, skal det utføres ytterligere undersøkelser av preparatets innvirkning (på jord, vann, luft, systemer i vann, organismer utenfor målgruppen).

Slike ytterligere undersøkelser av det immunologiske veterinærpreparatet og/eller de virksomme stoffer og/eller de utskilte stoffskifteproduktene skal utføres i samsvar med forsøksprotokollene fastsatt i vedlegg V til rådsdirektiv 67/548/EØF, eller når et slutt punkt ikke i tilstrekkelig grad omfattes av disse protokollene, i samsvar med andre internasjonalt anerkjente protokoller. Antall prøvinger og hvilke typer prøvinger og kriterier for vurdering av resultatene som skal legges til grunn, avhenger av det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunkt da søknaden inngis.

DEL 8

Undersøkelser av virkning

A. INNLEDNING

1. Formålet med de undersøkelser som er beskrevet i denne del, er å påvise eller bekrefte virkningen av det immunologiske veterinærpreparatet. Alle påstander fra søkeren med hensyn til preparatets egenskaper, virkning og bruk skal bekreftes av resultatene av spesifikke undersøkelser nevnt i søknaden om markedsføringstillatelse.
2. De opplysninger og dokumenter som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav i) og j) og artikkel 13 nr. 1 skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal framlegges i samsvar med nedenstående bestemmelser.
3. Alle veterinærkliniske forsøk skal utføres i samsvar med en grundig overveid og detaljert forsøksprotokoll. Protokollen skal foreligge skriftlig før forsøkets start. Det skal føres veterinærfaglig tilsyn med forsøksdyrenes trivsel, og den skal tas hensyn til ved utarbeidningen av alle forsøksprotokoller og under hele forsøket.

Det skal foreligge på forhånd fastsatte systematiske skriftlige framgangsmåter for organisering, gjennomføring, datainnsamling, dokumentasjon og kontroll i forbindelse med kliniske forsøk.

4. Før forsøkets start skal det innhentes skriftlig og informert samtykke fra eieren av de dyrene som skal brukes i forsøket, og dette skal dokumenteres. Dyrenes eier skal særlig opplyses skriftlig om de konsekvenser deltaking i forsøk kan medføre, særlig med hensyn til senere fjerning av behandlede dyr eller bruk av næringsmidler fra behandlede dyr. En kopi av meldingen, kontrastert og datert av dyrets eier, skal være vedlagt forsøksdokumentasjonen.
5. Med mindre forsøket utføres som blindforsøk, får bestemmelsene i artikkel 58, 59 og 60 tilsvarende anvendelse for merking av preparater beregnet på veterinærkliniske forsøk. I alle tilfeller skal påskriften «bare til veterinærkliniske forsøk» vises tydelig på etiketten med en skrift som ikke kan fjernes.

B. GENERELLE KRAV

1. Valg av vaksinstammer skal begrunnes ut fra epizootologiske opplysninger.
2. Laboratorieforsøk for å kartlegge virkninger skal være kontrollerte forsøk, med kontrolldyr som ikke er behandlet.

Vanligvis skal laboratorieundersøkelser støttes av feltundersøkelser, med kontrolldyr som ikke er behandlet.

Alle forsøk skal beskrives så utførlig at de kan gjentas i kontrollforsøk som foretas på anmodning fra vedkommende myndigheter. Den prøvingsansvarlige skal godtgjøre at alle de anvendte teknikkene er validert. Alle resultater skal framlegges så nøyaktig som mulig.

Alle oppnådde resultater skal rapporteres, enten de er gunstige eller ugunstige for søkeren.

3. Virkningen av et immunologisk veterinærpreparat skal påvises for hver kategori av hver dyreart preparatet er beregnet på og for hver tilførselsvei ved bruk av anbefalt tilførselsmåte. Den betydning antistoffer ervervet passivt eller overført fra moren har for en vaksines virkning, skal være tilfredsstillende vurdert. Enhver påstand om når beskyttelse inntreer og hvor lenge den varer, skal underbygges med forsøksdata.
4. For multivalente og kombinerte immunologiske veterinærpreparater skal virkningen av hver bestanddel påvises. Dersom preparatet anbefales tilført sammen med eller samtidig med et annet veterinærpreparat, skal det bevises at de er forlidelige.
5. Når et preparat inngår i en vaksinasjonsplan anbefalt av søkeren, skal preparatets aktiviserende eller forsterkende virkning eller dets bidrag til virkningen av planen som helhet påvises.
6. Anvendt dose skal tilsvare mengden som er anbefalt i bruksanvisningen og inneholde minste titer og styrke som det søkes for.
7. Prøvene som benyttes i undersøkelsene av virkning, skal tas fra ett eller flere partier som er produsert i samsvar med framstillingsprosessen beskrevet i søknaden om markedsføringstillatelse.
8. For diagnostiske immunologiske veterinærpreparater som tilføres dyr, skal søkeren angi hvordan reaksjoner på preparatet skal tolkes.

C. LABORATORIEFORSØK

1. Virkningen av preparatet skal i prinsippet påvises under godt kontrollerte laboratorieforhold og framprovoseres etter at det immunologiske veterinærpreparatet er tilført det dyr preparatet er beregnet på i samsvar med de anbefalte bruksvilkår. Ved provokasjonen skal så langt mulig de naturlige infeksjonsforhold etterlignes, f.eks. med hensyn til mengde av organismer og tilførselsvei som benyttes ved provokasjonen.
2. Om mulig skal den immunologiske reaksjonen (cellemedierte/humorale, lokale/generelle typer av immunglobulin) som settes i gang etter at det immunologiske veterinærpreparat er tilført det dyr preparatet er beregnet på ved anbefalt tilførselsvei, angis og dokumenteres.

D. FELTUNDERSØKELSER

1. Med mindre begrunnelse foreligger, skal opplysninger fra feltundersøkelser framlegges til støtte for laboratorieforsøkene.
2. Når preparatets virkning ikke kan påvises ved laboratorieforsøk, kan det godtas at det bare foretas feltundersøkelser.

DEL 9

Opplysninger og dokumenter om prøving av sikkerheten og virkning av et immunologisk veterinærpreparat

A. INNLEDNING

Som for ethvert vitenskapelig arbeid skal materialet om undersøkelser av sikkerhet og virkning omfatte en innledning som avgrenser emnet og angir hvilke kontroller som er foretatt i samsvar med del 7 og 8, samt en oversikt ledsaget av bibliografiske henvisninger. Dersom noen av de prøvingene eller forsøkene som er nevnt i del 7 og 8 er utelatt, skal det framlegges en begrunnelse.

B. LABORATORIEUNDERSØKELSER

For alle undersøkelser skal det gis følgende opplysninger:

1. et sammendrag,
2. navn på det organ som har utført undersøkelsen,

3. en detaljert forsøksprotokoll med beskrivelse av brukte metoder, apparater og materialer og opplysninger om forsøksdyrenes art, rase eller stamme, kategori, deres opprinnelse, identifikasjon og antall, leveforhold og føring, med opplysning bl.a. om dyrene er frie for spesifikke patogener og/eller spesifikke antistoffer, art og mengde tilsetningsstoffer i føret, dose, tilførselsvei og tilførselsplan, samt en beskrivelse av brukte statistiske metoder,
4. for kontrolldyr skal det angis om de har fått et placebopreparat eller ingen behandling,
5. alle generelle eller individuelle observasjoner og alle resultater som er oppnådd (med gjennomsnitt og standardavvik), både gunstige og ugunstige. Opplysningene bør være beskrevet så utførlig at det er mulig å vurdere dem kritisk og uavhengig av den fortolkning forfatteren har gitt. Rådataene skal presenteres i tabellform. Til forklaring og illustrasjon kan resultatene vedlegges gjengivelser av fortegninger, mikrofotografier osv.,
6. hvor ofte det er konstatert bivirkninger, samt deres art og varighet,
7. antall dyr som er blitt tatt ut av forsøkene før tiden og årsakene til dette,
8. en statistisk analyse av resultatene når forsøksprogrammet eller uoverensstemmelser i dataene gjør dette nødvendig,
9. forekomst og forløp av eventuelle sykdommer som har brutt ut i forsøksperioden,
10. alle opplysninger om preparater (utover det utprøvde) som er tilført i undersøkelsesperioden,
11. en objektiv drøfting av resultatene som er oppnådd, med konklusjoner om preparatets sikkerhet og virkning.

C. FELTUNDERSØKELSER

Opplysninger om feltundersøkelser skal være så detaljerte at det kan foretas en objektiv bedømmelse. De skal omfatte:

1. et sammendrag,
2. den prøvingsansvarliges navn, adresse, stilling og kvalifikasjoner,
3. behandlingens sted og dato, samt navn og adresse for dyrets eller dyrenes eier,
4. en detaljert forsøksprotokoll med beskrivelse av brukte metoder, apparater og materialer, tilførselsvei, tilførselsplan, dose, kategorier av dyr, observasjonens varighet, serologisk respons og andre undersøkelser som er utført på dyrene etter tilførsel,
5. for kontrolldyr skal det angis om de har fått et placebopreparat eller ingen behandling,
6. identifikasjon av de behandlede dyr og av kontrolldyrene (kollektivt eller individuelt), med hensyn til art, rase eller stamme, alder, vekt, kjønn, fysiologisk status,
7. en kort beskrivelse av oppdrett og føring, med angivelse av art og mengde av tilsetningsstoffer i føret,
8. alle opplysninger om observasjoner, ytelser eller resultater (med gjennomsnitt og standardavvik); individuelle data skal angis når prøvinger og målinger er foretatt på individuelle dyr,
9. alle observasjoner og undersøkelsesresultater, både gunstige eller ugunstige, med fullstendig angivelse av de observasjoner og resultater av de objektive aktivitetsprøvingene som er nødvendige for å vurdere preparatet; det skal opplyses om brukte metoder samt om betydningen av eventuelle observerte avvik,
10. innvirkning på dyrenes ytelser (f.eks. egglegging, melkeproduksjon og forplantning),
11. antall dyr som er blitt tatt ut av forsøkene før tiden og årsakene til dette,
12. hvor ofte det er konstatert bivirkninger, samt deres art og varighet,
13. forekomst og forløp av eventuelle sykdommer som har brutt ut i forsøksperioden,

14. alle opplysninger om preparater (utover det utprøvde) som er tilført enten før eller samtidig med forsøkspreparatet eller i undersøkelsesperioden; utførlige opplysninger om observerte interaksjoner,
15. en objektiv drøfting av resultatene som er oppnådd, med konklusjoner om preparatets sikkerhet og virkning.

D. GENERELLE KONKLUSJONER

Det skal gis generelle konklusjoner om alle prøvinger og forsøk som er utført i samsvar med del 7 og 8. De skal inneholde en objektiv drøfting av alle oppnådde resultater og på grunnlag av denne skal det trekkes en konklusjon om det immunologiske veterinærpreparatets sikkerhet og virkning.

E. BIBLIOGRAFISKE HENVISNINGER

De bibliografiske henvisninger oppført i oversikten nevnt under A skal angis utførlig.

VEDLEGG II

DEL A

**Opphevede direktiver med påfølgende endringer
(jf. artikkel 96)**

Rådsdirektiv 81/851/EØF (EFT L 317 av 6.11.1981, s. 1)
 Rådsdirektiv 90/676/EØF (EFT L 373 av 31.12.1990, s. 15)
 Rådsdirektiv 90/677/EØF (EFT L 373 av 31.12.1990, s. 26)
 Rådsdirektiv 92/74/EØF (EFT L 297 av 13.10.1992, s. 12)
 Rådsdirektiv 93/40/EØF (EFT L 214 av 24.8.1993, s. 31)
 Kommissjonsdirektiv 2000/37/EF (EFT L 139 av 10.6.2000, s. 25)

Rådsdirektiv 81/852/EØF (EFT L 317 av 6.11.1981, s. 16)
 Rådsdirektiv 87/20/EØF (EFT L 15 av 17.1.1987, s. 34)
 Rådsdirektiv 92/18/EØF (EFT L 97 av 10.4.1992, s. 1)
 Rådsdirektiv 93/40/EØF
 Kommissjonsdirektiv 1999/104/EF (EFT L 3 av 6.1.2000, s. 18)

DEL B

**Liste over frister for innarbeiding i nasjonal lovgivning
(jf. artikkel 96)**

Direktiv	Frist for innarbeiding
Direktiv 81/851/EØF	9. oktober 1983
Direktiv 81/852/EØF	9. oktober 1983
Direktiv 87/20/EØF	1. juli 1987
Direktiv 90/676/EØF	1. januar 1992
Direktiv 90/677/EØF	20. mars 1993
Direktiv 92/18/EØF	1. april 1993
Direktiv 92/74/EØF	31. desember 1993
Direktiv 93/40/EØF	1. januar 1995
	1. januar 1998 (artikkel 1 nr. 7)
Direktiv 1999/104/EF	1. januar 2000
Direktiv 2000/37/EF	5. desember 2001

VEDELEGG III

SAMMENLIGNINGSTABELL

Dette direktiv	Direktiv 65/65/EØF	Direktiv 81/851/EØF	Direktiv 81/852/EØF	Direktiv 90/677/EØF	Direktiv 92/74/EØF
Artikel 1 nr. 1 og 2	Artikel 1 nr. 1 og 2	Artikel 1 nr. 1			
Artikel 1 nr. 3		Artikel 1 nr. 2 andet strekpunkt			
Artikel 1 nr. 4	Artikel 1 nr. 3	Artikel 1 nr. 1			
Artikel 1 nr. 5 og 6		Artikel 1 nr. 2 tredje og fjerde strekpunkt			
Artikel 1 nr. 7				Artikel 1 nr. 2	
Artikel 1 nr. 8					Artikel 1
Artikel 1 nr. 9		Artikel 5 tredje ledd nr. 8			
Artikel 1 nr. 10-16		Artikel 42b første ledd			
Artikel 1 nr. 17		Artikel 50a nr. 1 andet ledd			
Artikel 1 nr. 18		Artikel 16 nr. 1			
Artikel 1 nr. 19		Artikel 18 nr. 1 fotote			
Artikel 2		Artikel 2 nr. 1			
Artikel 3 nr. 1 første ledd		Artikel 2 nr. 2 første strekpunkt			
Artikel 3 nr. 1 andet ledd		Artikel 2 nr. 3			
Artikel 3 nr. 2				Artikel 1 nr. 3	
Artikel 3 nr. 3 og 4	Artikel 1 nr. 4 og 5 og Artikel 2 nr. 3	Artikel 1 nr. 1			
Artikel 3 nr. 5		Artikel 2 nr. 2 tredje strekpunkt			
Artikel 3 nr. 6		Artikel 1 nr. 4			
Artikel 4 nr. 1				Artikel 1 nr. 4	
Artikel 4 nr. 2		Artikel 3			
Artikel 5		Artikel 4 nr. 1 første ledd			

Dette direktiv	Direktiv 65/65/EØF	Direktiv 81/851/EØF	Direktiv 81/852/EØF	Direktiv 90/677/EØF	Direktiv 92/74/EØF
Artikkel 6		Artikkel 4 nr. 2 første ledd			
Artikkel 7		Artikkel 4 nr. 1 annet ledd			
Artikkel 8		Artikkel 4 nr. 1 tredje ledd			
Artikkel 9		Artikkel 4 nr. 3 første ledd			
Artikkel 10 nr. 1 og 2 første og annet ledd		Artikkel 4 nr. 4 første og annet ledd			Artikkel 2 nr. 1 første ledd
Artikkel 10 nr. 2 tredje ledd					
Artikkel 11		Artikkel 4 nr. 4 tredje ledd			
Artikkel 12 nr. 1		Artikkel 5 første ledd			
Artikkel 12 nr. 2		Artikkel 5 annet ledd			
Artikkel 12 nr. 3 bokstav a)-i)		Artikkel 5 tredje ledd nr. 1-9	Artikkel 1 første ledd		
Artikkel 12 nr. 3 bokstav j)		Artikkel 5 tredje ledd nr. 10 første ledd			
Artikkel 12 nr. 3 bokstav k)-n)		Artikkel 5 tredje ledd nr. 11-14			
Artikkel 13 nr. 1		Artikkel 5 tredje ledd nr. 10 annet ledd			
Artikkel 13 nr. 2			Artikkel 1 annet ledd		
Artikkel 14		Artikkel 5a			
Artikkel 15 nr. 1		Artikkel 6			
Artikkel 15 nr. 2 og 3		Artikkel 7			
Artikkel 16				Artikkel 6	
Artikkel 17 nr. 1				Artikkel 7 nr. 1	
Artikkel 17 nr. 2				Artikkel 7 nr. 3	
Artikkel 17 nr. 3				Artikkel 4 annet ledd	
Artikkel 18				Artikkel 8	
Artikkel 19				Artikkel 9	
Artikkel 20 første ledd				Artikkel 2 nr. 3	

Artikel 20 annet ledd					Artikel 9
Artikel 21		Artikel 8			
Artikel 22		Artikel 8a			
Artikel 23		Artikel 9			
Artikel 24		Artikel 10			
Artikel 25		Artikel 5b			
Artikel 26 nr. 1 og 2		Artikel 12			
Artikel 26 nr. 3		Artikel 15 nr. 2			
Artikel 27 nr. 1		Artikel 14 nr. 1 første ledd			
Artikel 27 nr. 2		Artikel 14 nr. 1 annet ledd			
Artikel 27 nr. 3		Artikel 14 nr. 2			
Artikel 27 nr. 4 og 5		Artikel 14 nr. 3 og 4			
Artikel 28		Artikel 15 nr. 1			
Artikel 29		Artikel 13			
Artikel 30		Artikel 11			
Artikel 31 nr. 1		Artikel 16 nr. 1			
Artikel 31 nr. 2		Artikel 16 nr. 2		Artikel 2	
Artikel 31 nr. 3		Artikel 16 nr. 3			
Artikel 32 nr. 1		Artikel 17 nr. 3			
Artikel 32 nr. 2		Artikel 17 nr. 1			
Artikel 32 nr. 3		Artikel 17 nr. 2			
Artikel 32 nr. 4		Artikel 17 nr. 4			
Artikel 33		Artikel 18			
Artikel 34		Artikel 19			
Artikel 35		Artikel 20			
Artikel 36		Artikel 21			
Artikel 37		Artikel 22 nr. 1			

Dette direktiv	Direktiv 65/65/EØF	Direktiv 81/851/EØF	Direktiv 81/852/EØF	Direktiv 90/677/EØF	Direktiv 92/74/EØF
Artikel 38		Artikel 22 nr. 2, 3 og 4			
Artikel 39		Artikel 23			
Artikel 40		Artikel 23a			
Artikel 41		Artikel 23b			
Artikel 42		Artikel 23c			
Artikel 43		Artikel 22 nr. 5			
Artikel 44		Artikel 24			
Artikel 45		Artikel 25			
Artikel 46		Artikel 26			
Artikel 47		Artikel 28 nr. 1			
Artikel 48		Artikel 28 nr. 2			
Artikel 49		Artikel 28 nr. 3			
Artikel 50		Artikel 27			
Artikel 51		Artikel 27a			
Artikel 52		Artikel 29			
Artikel 53		Artikel 31			
Artikel 54		Artikel 32			
Artikel 55 nr. 1		Artikel 30 nr. 1 første og andet ledd			
Artikel 55 nr. 2		Artikel 30 nr. 1 tredje ledd			
Artikel 55 nr. 3		Artikel 30 nr. 2			
Artikel 56		Artikel 33			Artikel 3
Artikel 57					
Artikel 58 nr. 1 til 3		Artikel 43			
Artikel 58 nr. 4		Artikel 47			
Artikel 59 nr. 1		Artikel 44			
Artikel 59 nr. 2		Artikel 45			

Artikkel 59 nr. 3		Artikkel 47			
Artikkel 60		Artikkel 46			
Artikkel 61 nr. 1		Artikkel 48 første ledd			
Artikkel 61 nr. 2		Artikkel 48 annet ledd			
Artikkel 61 nr. 3		Artikkel 48 tredje ledd			
Artikkel 62		Artikkel 49 første ledd			
Artikkel 63		Artikkel 50			
Artikkel 64 nr. 1					Artikkel 2 nr. 2
Artikkel 64 nr. 2					Artikkel 7 nr. 2
Artikkel 65 nr. 1		Artikkel 50a nr. 1 første og tredje ledd			
Artikkel 65 nr. 2, 3 og 4		Artikkel 50a nr. 2, 3 og 4			
Artikkel 66		Artikkel 50b			
Artikkel 67		Artikkel 4 nr. 3 tredje ledd			
Artikkel 68		Artikkel 1 nr. 5			
Artikkel 69		Artikkel 50c			
Artikkel 70		Artikkel 4 nr. 5			
Artikkel 71				Artikkel 4	
Artikkel 72		Artikkel 42e			
Artikkel 73		Artikkel 42a			
Artikkel 74		Artikkel 42c			
Artikkel 75		Artikkel 42d			
Artikkel 76		Artikkel 42f			
Artikkel 77 nr. 1		Artikkel 42g			
Artikkel 77 nr. 2		Artikkel 42b annet ledd			
Artikkel 78		Artikkel 42h			
Artikkel 79		Artikkel 42i			
Artikkel 80 nr. 1		Artikkel 34 første og annet ledd			

Dette direktiv	Direktiv 65/65/EØF	Direktiv 81/851/EØF	Direktiv 81/852/EØF	Direktiv 90/677/EØF	Direktiv 92/74/EØF
Artikkel 80 nr. 2				Artikkel 3 nr. 1	
Artikkel 80 nr. 3		Artikkel 34 tredje ledd			
Artikkel 81 nr. 1		Artikkel 35			
Artikkel 81 nr. 2				Artikkel 3 nr. 2	
Artikkel 82				Artikkel 3 nr. 3	
Artikkel 83		Artikkel 36			
Artikkel 84		Artikkel 37			
Artikkel 85		Artikkel 38			
Artikkel 86					Artikkel 4 første ledd
Artikkel 87		Artikkel 38a			
Artikkel 88			Artikkel 2a		
Artikkel 89		Artikkel 42j	Artikkel 2b		
Artikkel 90		Artikkel 39			
Artikkel 91		Artikkel 42			
Artikkel 92					Artikkel 5
Artikkel 93		Artikkel 24a			
Artikkel 94		Artikkel 40, 41 og 49 annet ledd			
Artikkel 95		Artikkel 4 nr. 2 annet ledd			
Artikkel 96	-	-	-	-	-
Artikkel 97	-	-	-	-	-
Artikkel 98	-	-	-	-	-
Vedlegg I			Vedlegget		
Vedlegg II	-	-	-	-	-
Vedlegg III	-	-	-	-	-