

TILSKIPUN EVRÓPUÞINGSINS OG RÁÐSINS 2001/82/EB

2003/EES/23/41

frá 6. nóvember 2001

um bandalagsreglur um dýralyf(*)

EVROÞUÞINGIÐ OG RÁÐ EVRÓPUSAMBANDSINS HAFA,

- 2) Reglur um framleiðslu og dreifingu dýralyfa verða fyrst og fremst að miða að því að tryggja almannaheilbrigði.

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins, einkum 95. gr.,

- 3) Markmiði þessu verður að ná eftir leiðum sem hindra hvorki þróun lyfjaiðnaðarins né viðskipti með lyf innan bandalagsins.

með hliðsjón af tillögu framkvæmdastjórnarinnar,

með hliðsjón af álitum efnahags- og félagsmálanefndarinnar ⁽¹⁾,

- 4) Þótt aðildarríkin hafi þegar sett tiltekin ákvæði um dýralyf með lögum og stjórnsýslufyrirmælum er grundvallarmunur á ákvæðunum. Þetta hindrar viðskipti með lyf innan bandalagsins og hefur því bein áhrif á starfsemi innri markaðarins.

í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 251. gr. sáttmálans ⁽²⁾,

- 5) Hindrunum þessum verður því að ryðja úr vegi. Það krefst samræmingar á viðkomandi ákvæðum.

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Tilskipun ráðsins 81/851/EBE frá 28. september 1981 um samræmingu laga aðildarríkjanna um dýralyf ⁽³⁾, tilskipun ráðsins 81/852/EBE frá 28. september 1981 um samræmingu laga aðildarríkjanna um staðla og aðferðarlýsingar fyrir efnagreiningar, lyfja- og eiturefnafræðileg próf og klínískar prófanir á dýralyfjum ⁽⁴⁾, tilskipun ráðsins 90/677/EBE frá 13. desember 1990 þar sem gildissvið tilskipunar 81/851/EBE um samræmingu laga aðildarríkjanna um dýralyf er fært út og bætt við ákvæðum um ónæmislyf fyrir dýr ⁽⁵⁾, og tilskipun ráðsins 92/74/EBE frá 22. september 1992 um að færa út gildissvið tilskipunar 81/851/EBE um samræmingu laga aðildarríkjanna um dýralyf og bæta við ákvæðum um smáskammtadýralyf ⁽⁶⁾ hefur oft verið breytt og að verulegu marki. Til glöggvunar og hagræðingar ber því að kerfisbinda téðar tilskipanir og sameina þær í einn texta.

- 6) Lögbærum yfirvöldum er nauðsynlegt, með tilliti til almannaheilbrigðis og frjálsra flutninga á dýralyfjum, að hafa aðgang að öllum viðeigandi upplýsingum um dýralyf með markaðsleyfi í formi samþykkrta samantekta á eiginleikum lyfjanna.

- 7) Að undanskildum þeim lyfjum sem heyra undir miðstýrða málsmeðferð bandalagsins við veitingu leyfa, sem ákveðin var með reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2309/93 frá 22. júlí 1993 um málsmeðferð bandalagsins við veitingu leyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrum og eftirlit með þeim og um stofnun Lyfjamálastofnunar Evrópu ⁽⁷⁾, ætti meginreglan að vera sú að markaðsleyfi, sem lögbær yfirvöld í einu aðildarríki veita, sé viðurkennt af þar til bærum yfirvöldum hinna aðildarríkjanna nema gild ástæða sé til að ætla að leyfi fyrir viðkomandi dýralyfi geti stofnað heilbrigði manna og dýra eða umhverfinu í hættu. Nú rís ágreiningur milli aðildarríkjanna um gæði, öryggi eða verkun lyfs og skal þá meta málið á vísindalegum grundvelli á vettvangi bandalagsins og taka í framhaldi af því sameiginlega ákvörðun um ágreiningsefnið sem skal vera bindandi fyrir hlutaðeigandi aðildarríki. Þessi ákvörðun skal tekin með flýtimeðferð þar sem tryggt er nán samvinna milli framkvæmdastjórnarinnar og aðildarríkjanna.

(*) Þessi EB-gerð, sem birtist í Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 1, var nefnd í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 82/2002 frá 25. júní 2002 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn. Sjá EES-viðbætur við Stjórnartíðindi Evrópu-bandalaganna nr. 49, 3.10.2002, bls. 22.

⁽¹⁾ Stjtið. EB C 75, 15.3.2000, bls. 11.

⁽²⁾ Álit Evrópuþingsins frá 3. júlí 2001 (hefur enn ekki verið birt í Stjórnartíðindum EB) og ákvörðun ráðsins frá 27. september 2001.

⁽³⁾ Stjtið. EB L 317, 6.11.1981, bls. 1. Tilskipuninni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2000/37/EB (Stjtið. EB L 139, 10.6.2000, bls. 25).

⁽⁴⁾ Stjtið. EB L 317, 6.11.1981, bls. 16. Tilskipuninni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 1999/104/EB (Stjtið. EB L 3, 6.1.2000, bls. 18).

⁽⁵⁾ Stjtið. EB L 373, 31.12.1990, bls. 26.

⁽⁶⁾ Stjtið. EB L 297, 13.10.1992, bls. 12.

⁽⁷⁾ Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 1. Reglugerðinni var breytt með reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 649/98 (Stjtið. EB L 88, 24.3.1998, bls. 7).

- 8) Í þessu skyni er rétt að skipa dýrallyfjanefnd sem heyrir undir Lyfjamálastofnun Evrópu sem mælt var fyrir um í framangreindri reglugerð (EBE) nr. 2309/93.
- 9) Með þessari tilskipun er stigið mikilvægt skref í átt að frjálsum flutningum dýrallyfja. Því er nauðsynlegt að gera frekari ráðstafanir, að fenginni reynslu, einkum af starfi dýrallyfjanefndar, í þeim tilgangi að ryðja úr vegi þeim hindrunum fyrir frjálsum flutningum sem eftir standa.
- 10) Lyfjablandað föður fellur ekki undir gildissvið þessarar tilskipunar. Þó er nauðsynlegt, bæði vegna almannaheilbrigðis og af efnahagslegum ástæðum, að banna að lyf, sem ekki er með markaðsleyfi, verði sett í lyfjablandað föður.
- 11) Hugtökin „skaðsemi“ og „lækningaverkun“ er aðeins hægt að skoða í innbyrðis samhengi og þau hafa einungis afstæða merkingu sem er háð framförum í vísindum og fyrirhugaðri notkun dýrallyfsins. Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi, skulu sýna að verkun lyfsins vegur meira en hugsanleg áhætta. Sé það ekki gert skal umsókninni hafnað.
- 12) Synja skal um markaðsleyfi þegar lyf hefur ekki lækningaverkun eða ekki hafa verið færðar öyggjandi sönnur á lækningaverkun. Hugtakið lækningaverkun merkir þá verkun sem framleiðendurnir hafa gefið fyrirheit um.
- 13) Einnig skal synja um markaðsleyfi þegar útskilnaðartíminn, sem gefinn er upp, er ekki nógu langur til að útiloka að lyfjaleifar geti haft heilsuspillandi áhrif.
- 14) Ekki er hægt að veita leyfi til að markaðssetja ónæmislyf fyrir dýr nema framleiðandi sýni fram á að hann geti tryggt samkvæmni milli framleiðslulotna.
- 15) Einnig ber að veita lögbærum yfirvöldum umboð til að banna notkun á ónæmislyfi fyrir dýr ef ónæmisviðbrögð dýra, sem fengið hafa lyfið, trufla framkvæmd áætlunar sem aðildarríki eða bandalagið hefur gert og varðar greiningu, útrymingu eða baráttu gegn sjúkdómum í dýrum.
- 16) Notendur smáskammtalyfja verða fyrst og fremst að fá ótvíræðar upplýsingar um að hér sé um smáskammtalyf að ræða og einnig verða þeir að fá fullnægjandi tryggingu fyrir gæðum og öryggi lyfjanna.
- 17) Samhæfa verður reglur um framleiðslu, eftirlit og skoðun smáskammtadýrallyfja til að hægt verði að dreifa lyfjum, sem standast kröfur um öryggi og gæði, í öllu bandalaginu.
- 18) Með hliðsjón af séreinkennum þessara smáskammtadýrallyfja, svo sem mjög litlum styrk virkra innihaldsefna og því hversu erfitt er að beita á þau hefðbundnum, tölfræðilegum aðferðum í tengslum við klínískar prófanir, er æskilegt að kveða á um sérstaka, einfaldaða skráningarmeðferð fyrir hefðbundin smáskammtadýrallyf sem eru sett á markað án sérstakra ábendinga og í lyfjaformi og skammtastærðum sem eru ekki hættulegar dýrinu.
- 19) Beita skal venjulegum reglum um leyfi til að markaðssetja dýrallyf ef um er að ræða smáskammtadýrallyf sem eru markaðssett með upplýsingum um ábendingar eða í formi sem getur haft í för með sér hættu er ber að vega og meta með hliðsjón af væntanlegri lækningaverkun. Aðildarríkin ættu að geta beitt sérstökum reglum um mat á niðurstöðum úr prófunum og tilraunum sem ætlað er að staðfesta öryggi og verkun þessara lyfja fyrir gæludýr og framandi dýrategundir, að því tilskildu að þau tilkynni framkvæmdastjórninni um reglurnar.
- 20) Til að vernda heilbrigði manna og dýra betur og komast hjá óþarfa tvíverknaði við umfjöllun umsókna um markaðsleyfi skulu aðildarríkin kerfisbundið semja matsskýrslur um hvert dýrallyf sem þau hafa veitt markaðsleyfi fyrir og skiptast á þessum skýrslum að fenginni beiðni þar að lútandi. Aðildarríki er enn fremur heimilt að fresta umfjöllun um umsókn um leyfi til að setja dýrallyf á markað, ef umsóknin er til umfjöllunar í öðru aðildarríki, með það í huga að viðurkenna þá ákvörðun sem síðarnefnda aðildarríkið tekur.
- 21) Til að auðvelda frjálsa flutninga dýrallyfja og til að koma í veg fyrir að eftirlit, sem fram fer í einu aðildarríki, verði endurtekið í öðru aðildarríki skulu

- lágmarksskilyrði fyrir framleiðslu og innflutningi frá þriðju löndum og veitingu tilheyrandi leyfa taka til dýrallyfja.
- 22) Tryggja ber gæði dýrallyfja, sem framleidd eru innan bandalagsins, með því að krefjast þess að farið sé eftir grundvallarreglum um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð án tillits til áfangastaðar lyfjanna.
- 23) Rétt er að gera ráðstafanir til að tryggja að þeir sem dreifa dýrallyfjum hafi leyfi til þess frá aðildarríkjunum og haldi fullnægjandi skrár.
- 24) Notkun staðla og aðferðarlýsinga fyrir prófanir á dýrallyfjum og tilraunir með þau er árangursrík aðferð til að hafa eftirlit með lyfjunum og verndar þannig almannaheilbrigði og getur auk þess greitt fyrir frjálsum flutningum lyfja með samræmdum reglum um prófanir, tilraunir og tilskilin skjöl með umsóknum, gert lögbærum yfirvöldum fært að taka ákvarðanir á grundvelli samræmdra prófana og viðmiðana og stuðlar þannig að því að koma í veg fyrir misræmi í mati.
- 25) Reynslan hefur sýnt að ráðlegt er að tilgreina nákvæmar þau tilvik þar sem ekki þarf að leggja fram niðurstöður úr líflyfja- og eiturefnafræðilegum prófunum eða klínískum prófunum til þess að fá leyfi fyrir dýrallyfi sem líkast í meginatriðum nýju lyfi en tryggja um leið að fyrirtæki, sem brydda upp á nýjungum, verði ekki látin gjalda þess. Í þágu allsherjarreglu skal þó koma í veg fyrir að tilraunir á dýrum séu endurteknar nema brýna nauðsyn beri til.
- 26) Þegar innri markaðnum hefur verið komið á er aðeins hægt að fella niður sérstakt eftirlit með gæðum dýrallyfja sem flutt eru inn frá þriðju löndum ef bandalagið hefur gert viðeigandi ráðstafanir til að tryggja nauðsynlegt eftirlit í útflutningslandinu.
- 27) Nauðsynlegt er að tryggja að lyfjagátarkerfi í bandalaginu séu aðlöguð að staðaldri með hliðsjón af framförum á sviði tækni og vísinda til að tryggja öryggi dýrallyfja eftir markaðssetningu þeirra.
- 28) Til að vernda almannaheilbrigði ber að safna gögnum um aukaverkanir í mönnum, vegna notkunar dýrallyfja, og meta þau.
- 29) Í lyfjagátarkerfunum ber að taka tillit til fyrirliggjandi gagna um ófullnægjandi verkun.
- 30) Söfnun upplýsinga um aukaverkanir vegna notkunar sem er ekki samkvæmt fyrirmælum, um rannsóknir á réttmæti útskilnaðartíma og um hugsanlegar hættur fyrir umhverfið getur auk þess stuðlað að því að bæta reglubundna vöktun á réttri notkun dýrallyfja.
- 31) Nauðsynlegt er að taka tillit til breytinga sem eru afleiðing af alþjóðlegri samhæfingu á skilgreiningum, hefðbundnum hugtökum og tækniþróun á sviði lyfjagátar.
- 32) Markmiðið með aukinni notkun rafrænna aðferða til að miðla upplýsingum um aukaverkanir dýrallyfja, sem eru markaðssett í bandalaginu, er að safna öllum upplýsingum um aukaverkanir saman á einn stað og tryggja um leið að lögbær yfirvöld í öllum aðildarríkjunum fái þessar upplýsingar.
- 33) Það er í þágu bandalagsins að tryggja samræmi á milli lyfjagátarkerfa fyrir dýrallyf, sem falla undir miðstýrða málsmeðferð við veitingu leyfa, og lyf sem eru leyfð samkvæmt annarri málsmeðferð.
- 34) Markaðsleyfishafar skulu bera virka ábyrgð á áframhaldandi lyfjagát á dýrallyfjunum sem þeir setja á markað.
- 35) Samþykkja skal nauðsynlegar ráðstafanir til að hrinda þessari tilskipun í framkvæmd í samræmi við ákvörðun ráðsins 1999/468/EB frá 28. júní 1999 um reglur um meðferð framkvæmdavalds sem framkvæmdastjórninni er falið ⁽¹⁾.
- 36) Til að vernda almannaheilbrigði betur verður að mæla fyrir um að ekki megi nota matvæli til manneldis úr dýrum sem hafa verið notuð við klínískar prófanir á dýrallyfjum nema mælt hafi verið fyrir um leyfilegt hámarksmagn leifa fyrir viðkomandi dýrallyfjaleifar í samræmi við ákvæði reglugerðar ráðsins (EBE) nr. 2377/90 frá 26. júní 1990 þar sem mælt er fyrir um sameiginlega aðferð til að ákvarða hámarksmagn leifa dýrallyfja í matvælum úr dýrarákinu ⁽²⁾.
- 37) Veita ber framkvæmdastjórninni umboð til að samþykkja nauðsynlegar breytingar í þeim tilgangi að laga I. viðauka að framförum á sviði tækni og vísinda.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 184, 17.7.1999, bls. 23.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 224, 18.8.1990, bls. 1. Reglugerðinni var síðast breytt með reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1274/2001 (Stjtið. EB L 175, 28.6.2001, bls. 14).

38) Þessi tilskipun skal ekki hafa áhrif á skyldur aðildarríkjanna varðandi fresti til að lögleiða tilskipanirnar sem eru tilgreindar í B-hluta II. viðauka.

— íðefnum, t.d. frumefni, náttúruleg efni og íðefni sem fást með efnabreytingum eða efnasmíði.

SAMBYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

I. BÁLKUR

SKILGREININGAR

1. gr.

Í þessari tilskipun er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

1. Sérlyf:

Öll fullunnin lyf sem eru markaðssett undir sérstöku heiti og í sérstökum umbúðum.

2. Dýralyf:

Hvers konar efni eða efnasamsetningar sem ætlaðar eru til lækninga, fróunar eða varnar gegn sjúkdómum í dýrum.

Enn fremur teljast hvers konar efni eða efnasamsetningar lyf ef þau mega koma í eða á líkama dýra og eru notuð til að greina sjúkdóma, laga eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi dýra eða færa hana í rétt horf.

3. Fullunnin dýralyf:

Öll dýralyf sem eru búin til fyrir fram og samræmast ekki skilgreiningu á sérlyfjum og eru sett á markað í lyfjaformi sem nota má án frekari vinnslu.

4. Efni:

Hvers konar efni, óháð uppruna, úr:

— mönnum, t.d. mannsblóði og efni unnin úr mannsblóði,

— dýrum, t.d. örverur, dýr, líffærahlutur, dýraseyti, eiturefni, seyði og efni, unnin úr blóði,

— plöntum, t.d. örverur, plöntur, plöntuhlutur, plöntuseyti og seyði,

5. Forblanda fyrir lyfjablandað fóður:

Öll dýralyf sem eru búin til fyrir fram í því skyni að framleiða síðan lyfjablandað fóður.

6. Lyfjablandað fóður:

Allar blöndur dýralyfs eða -lyfja og einnar eða fleiri tegunda fóðurs sem eru tilbúnar til markaðssetningar og ætlaðar dýrum, án frekari vinnslu, sakir lækninga- eða fyrirbyggjandi eiginleika eða annarra lyfjæiginleika sem um getur í 2. lið.

7. Ónæmislyf fyrir dýr:

Dýralyf sem gefið er dýrum í því skyni að framkalla virkt eða aðfengið ónæmi eða greina ónæmi.

8. Smáskammtadýralyf:

Öll dýralyf, sem unnin eru úr efnaafurðum, efnum eða blöndum, sem kölluð eru smáskammtastofnar, í samræmi við framleiðsluáðferð smáskammtalækninga sem lýst er í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, í gildandi lyfjaskrárm í aðildarríkjunum.

Í smáskammtadýralyfjum geta einnig verið mörg efni.

9. Útskilnaðartími:

Tíminn sem líða þarf frá því að dýralyfið var síðast gefið dýrum samkvæmt venjulegum notkunarskilyrðum þar til hægt er að framleiða matvæli úr þessum dýrum til að tryggja að matvælin innihaldi ekki lyfjaleifar umfram tilskilið hámark samkvæmt reglugerð (EBE) nr. 2377/90.

10. Aukaverkun:

Verkun sem er skaðleg og ekki fyrirhuguð og kemur fram við inntöku skammta sem eru venjulega gefnir dýrum til að fyrirbyggja, greina eða meðhöndla sjúkdóma eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi.

11. Aukaverkun í mönnum:

Verkun sem er skaðleg og ekki fyrirhuguð og sem kemur fram hjá mönnum eftir að þeir hafa orðið fyrir váhrifum frá dýralyfi.

12. *Alvarleg aukaverkun:*

II. BÁLKUR

Aukaverkun sem leiðir til dauða, er lífshættuleg, leiðir til alvarlegrar fötlunar eða vanhæfni eða er meðfætt frávik/fæðingargalli eða veldur varanlegum eða langvinnum einkennum hjá dýrunum sem fengu lyfið.

GILDISSVIÐ

2. gr.

13. *Óvænt aukaverkun:*

Aukaverkun sem, í eðli sínu, alvarleika eða afleiðingum, samræmist ekki því sem segir í samantekt á eiginleikum lyfsins.

Ákvæði þessarar tilskipunar gilda um dýralyf sem ætlunin er að markaðssetja, m.a. sem lyf, fullunnin dýralyf eða forblöndur fyrir lyfjablandað föður.

3. gr.

14. *Öryggisskýrsla sem er uppfærð reglulega:*

Skýrslur sem eru gerðar reglulega og innihalda skrárnar sem um getur í 75. gr.

Tilskipunin gildir ekki um:

1. Lyfjablandað föður samkvæmt skilgreiningu í tilskipun 90/167/EBE frá 26. mars 1990 um skilyrði sem hafa áhrif á blöndun, markaðssetningu og notkun lyfjablandaðs föðurs í bandalaginu ⁽¹⁾.

15. *Eftirlitsrannsókn eftir markaðssetningu:*

Lyfjafaraldursfræðileg rannsókn eða klínísk prófun sem er framkvæmd í samræmi við skilmála markaðsleyfisins og í því skyni að greina og rannsaka hættuna sem tengist dýralyfi með markaðsleyfi.

Þó má aðeins búa til lyfjablandað föður úr forblöndum sem hafa verið leyfðar samkvæmt þessari tilskipun.

2. Óvirk ónæmislyf fyrir dýr sem eru framleidd úr smitefnum og ónæmisefnum sem fengin eru úr dýri eða dýrum frá sömu bújörð og gefin dýrinu eða dýrunum frá þeirri bújörð á sama stað.

16. *Notkun sem er ekki samkvæmt fyrirmælum:*

Notkun dýralyfs sem er ekki í samræmi við samantekt á eiginleikum lyfsins, þ.m.t. röng notkun og alvarleg misnotkun lyfsins.

3. Lyf sem framleidd eru í lyfjabúð handa tilteknu dýri samkvæmt fyrirmælum á lyfseðli (jafnan nefnd forskriftarlyf lækna).

17. *Heildsala á dýralyfjum:*

Öll starfsemi er varðar kaup, sölu, innflutning, útflutning og öll önnur viðskipti með dýralyf, hvort heldur er í ágóðaskyni eður ei, nema:

— þegar framleiðandi afhendir dýralyf sem hann hefur sjálfur framleitt,

— þegar aðilar, sem til þess hafa leyfi skv. 66. gr., selja dýralyf í smásölu.

4. Lyf sem framleidd eru í lyfjabúð samkvæmt forskrift í lyfjaskrá og sem viðkomandi lyfjabúð afhendir viðkomandi notanda milliliðalaust (jafnan nefnd stöðluð forskriftarlyf).

5. Dýralyf úr geislavirkum samsætum.

6. Aukefni sem falla undir tilskipun ráðsins 70/524/EBE frá 23. nóvember 1970 um aukefni í föðri⁽²⁾, sem er bætt við dýraföður og viðbótarföður, í samræmi við þau skilyrði sem mælt er fyrir um í þeirri tilskipun.

Aðildarríkjunum er þó heimilt, þegar þau beita ákvæðum c-liðar 1. mgr. 10. gr. og 2. mgr. 10. gr., að taka tillit til lyfjanna sem um getur í 3. og 4. lið fyrstu málsgreinar.

4. gr.

18. *Lyfjamálastofnunin:*

Lyfjamálastofnun Evrópu sem stofnuð var með reglugerð (EBE) nr. 2309/93.

1. Aðildarríkin geta kveðið á um að þessi tilskipun gildi ekki um ónæmislyf fyrir dýr sem hafa ekki verið gerð óvirk og eru framleidd úr smitefnum og ónæmisefnum sem fengin eru úr dýri eða dýrum frá sömu bújörð og gefin dýrinu eða dýrunum frá þeirri bújörð á sama stað.

19. *Áhætta fyrir heilbrigði manna og dýra eða umhverfið:*

Öll áhætta sem tengist gæðum, öryggi og verkun dýralyfsins.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 92, 7.4.1990, bls. 42.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 270, 14.12.1970, bls. 1. Tilskipuninni var síðast breytt með reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 45/1999 (Stjtið. EB L 6, 12.1.1999, bls. 3).

2. Aðildarríkjunum er heimilt að veita undanþágu frá ákvæðum 5., 7. og 8. gr. þegar um er að ræða dýralyf sem eru eingöngu ætluð fiskum, fuglum og landdýrum í búrum, bréfdúfum og litlum nagdýrum, að því tilskildu að lyf þessi innihaldi ekki efni sem útheimta að dýralæknir hafi eftirlit með notkun þeirra og að allar tiltækar ráðstafanir hafi verið gerðar til að koma í veg fyrir að þau verði gefin öðrum dýrum í leyfisleysi.

III. BÁLKUR

MARKAÐSSETNING

I. KAFLI

Markaðsleyfi

5. gr.

Óheimilt er að setja dýralyf á markað í aðildarríki fyrir en lögbær yfirvöld í aðildarríkinu hafa gefið út markaðsleyfi í samræmi við þessa tilskipun eða markaðsleyfi hefur verið veitt í samræmi við reglugerð (EBE) nr. 2309/93.

6. gr.

Til að unnt sé að fá markaðsleyfi fyrir dýralyfi í þeim tilgangi að gefa það dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis skulu virku efnin í lyfinu vera á skrá á I., II. eða III. viðauka við reglugerð (EBE) nr. 2377/90.

7. gr.

Sé þörf á því, vegna þess ástands sem ríkir í heilbrigðismálum, er aðildarríki heimilt að leyfa að dýralyf, sem leyfð hafa verið í öðru aðildarríki í samræmi við tilskipun þessa, séu markaðssett eða gefin dýrum.

8. gr.

Komi upp alvarlegur sjúkdómsfaraldur er aðildarríkjunum heimilt að leyfa um stundarsakir ónæmislyf fyrir dýr, sem ekki hefur verið veitt markaðsleyfi fyrir, ef skortur er á hentugu lyfi og eftir að þau hafa veitt framkvæmdastjórninni ítarlegar upplýsingar um notkunarskilyrði.

9. gr.

Óheimilt er að gefa dýrum dýralyf sem markaðsleyfi hefur ekki verið veitt fyrir nema um sé að ræða prófanir á dýralyfjum, eins um getur í j-lið 3. mgr. 12. gr., sem lögbær innlend yfirvöld hafa samþykkt eftir að þær hafa verið tilkynntar eða leyfðar í samræmi við gildandi innlenda löggjöf.

10. gr.

1. Þegar ekki eru til lyf með markaðsleyfi gegn ákveðnum sjúkdómi er aðildarríkjunum heimilt í undantekningar-tilvikum, m.a. til að forðast óbærilegar þjáningar dýrs, að leyfa að dýralæknir gefi eða hafi sjálfur umsjón með því að eitt dýr eða fáein dýr á tiltekinni bújörð fái:

- dýralyf með markaðsleyfi í viðkomandi aðildarríki samkvæmt þessari tilskipun eða samkvæmt reglugerð (EBE) nr. 2309/93 vegna annarrar dýrategundar eða annars sjúkdóms í sömu tegund; eða
- ef ekki er til lyf, eins og um getur í a-lið, með markaðsleyfi í hlutaðeigandi aðildarríki og ætlað mönnum í samræmi við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum ⁽¹⁾ eða samkvæmt reglugerð (EBE) nr. 2309/93; eða
- ef ekki er til lyf eins og um getur í b-lið og með þeim takmörkunum sem löggjöf hlutaðeigandi aðildarríkis setur, dýralyf sem aðili, sem hefur leyfi til þess samkvæmt innlendra löggjöf, býr til í hverju tilviki um sig í samræmi við forskrift dýralæknis.

Að því er þessa málsgrein varðar tekur málsliðurinn „eitt dýr eða fáein dýr á tiltekinni bújörð“ einnig til gældýra og skal túlkaður með meiri sveigjanleika þegar um er að ræða minni eða framandi dýrategundir sem gefa ekki af sér afurðir til matar.

2. Ákvæði 1. mgr. gilda, að því tilskildu að lyfið, þegar það er gefið dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis, innihaldi aðeins efni sem eru notuð í dýralyf sem veitt hefur verið leyfi til að gefa þessum dýrum í hlutaðeigandi aðildarríki og dýralæknirinn tilgreini viðeigandi útskilnaðartíma.

Ef ekki er gefinn upp neinn útskilnaðartími fyrir viðkomandi dýrategund á lyfinu sem notað er skal tilgreindur útskilnaðartími ekki vera skemmri en:

7 dagar	egg,
7 dagar	mjólk,
28 dagar	kjöt af alifugli og spendýrum, þ.m.t. fíta og innmatur,
500 gráudagar	fyrir fisk.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.

Þegar um er að ræða smáskammtadýralyf, þar sem styrkur virkra efna er í mesta lagi einn hluti af milljón, er útskilnaðartíminn, sem um getur í 2. mgr., enginn.

11. gr.

Þegar dýralæknir beitir ákvæðum 10. gr. skal hann halda fullnægjandi skrár yfir það hvenær dýrin eru skoðuð, upplýsingar um eiganda, fjölda dýra sem fengu meðferð, sjúkdómsgreiningu, lyf sem ávísað var, skammta sem gefnir voru, meðferðartíma og ráðlagðan útskilnaðartíma og sjá til þess að skrárnar séu til reiðu fyrir lögbær yfirvöld í þrjú ár hið minnsta. Aðildarríkin geta aukið umfang þessarar kvaðar svo að hún taki líka til dýra sem gefa ekki af sér afurðir til manneðlis.

12. gr.

1. Til að fá markaðsleyfi fyrir dýralyfi með annarri málsmeðferð en samkvæmt reglugerð (EBE) nr. 2309/93 skal leggja inn umsókn hjá lögbæra yfirvaldinu í viðkomandi aðildarríki.

2. Markaðsleyfi er einungis hægt að veita umsækjendum sem hafa staðfestu í bandalaginu.

3. Umsókninni skulu fylgja eftirtaldar upplýsingar og skjöl í samræmi við I. viðauka:

- a) nafn eða firmaheiti og fast aðsetur eða skráð starfsstöð þess sem ber ábyrgð á að setja lyfið á markað og, ef við á, framleiðandans eða framleiðendanna og framleiðslustaðir;
- b) heiti dýralyfsins (sérheiti, samheiti með eða án vörumerkis eða nafns framleiðanda; vísindaheiti eða forskrift, með eða án vörumerkis eða nafns framleiðanda);
- c) þátt- og magnbundnar upplýsingar um öll innihaldsefni í dýralyfinu með því að nota hefðbundin hugtök, að undanskildum efnaformúlum, ásamt alþjóðlegu samheiti sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin hefur samþykkt, sé það til;
- d) lýsing á framleiðsluaðferð;
- e) ábendingar, frábendingar og aukaverkanir;
- f) stærð skammta fyrir hinar ýmsu dýrategundir sem dýralyfið er ætlað, lyfjaform, aðferð við gjöf og íkomuleið og áætlað geymsluþol;
- g) ef við á, ástæður fyrir varúðar- og öryggisráðstöfunum sem gera þarf þegar lyfið er geymt, gefið dýrum og lyfjaúrgangi er fargað, ásamt vísibendingum um

hugsanlega hættu sem umhverfi og heilbrigði manna, dýra eða gróðurs gæti stafað af lyfinu;

- h) upplýsingar um útskilnaðartíma. Ef nauðsyn krefur skal umsækjandi leggja til og rökstyðja þölmörk fyrir það magn lyfjaleifa í matvælum sem ekki stofnar neytendum í hættu ásamt aðferðum við reglubundnar efnagreiningar sem lögbær yfirvöld geta notað til að leita að lyfjaleifum;
 - i) lýsing á aðferðum sem framleiðandi notar við eftirlit (þátt- og magnbundin greining á innihaldsefnum og fullunnu lyfi, sérstakar prófanir, svo sem sæfingarprófanir, prófanir til að finna efni sem valda sótthita, prófanir til að finna þunga málma, stöðugleikaprófanir, líffræði- og eiturvirkniprófanir, eftirlit með lyfjum á millistigi í framleiðsluferlinu);
 - j) niðurstöður úr:
 - eðlisefnafræðilegum, líffræðilegum eða örverufræðilegum prófum,
 - eiturefnafræðilegum og lyfjafræðilegum prófum,
 - klínískum prófunum;
 - k) samantekt á eiginleikum lyfsins í samræmi við 14. gr., eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlíkingar af söluumbúðum dýralyfsins ásamt fylgiseðli í umbúðunum;
 - l) skjal sem sýnir að framleiðandi hafi leyfi í heimalandi sínu til að framleiða dýralyf;
 - m) afrit af hvers konar markaðsleyfi, sem fengist hefur í öðru aðildarríki eða í þriðja landi, fyrir viðkomandi dýralyfi, ásamt skrá yfir aðildarríki þar sem verið er að fjalla um leyfisumsókn sem lögð er fram í samræmi við þessa tilskipun. Afrit af samantekt á eiginleikum dýralyfsins, sem umsækjandi leggur til í samræmi við 14. gr., eða lögbær yfirvöld aðildarríkisins samþykkja í samræmi við 25. gr. og afrit af fylgiseðli sem gerð er tillaga að, nánari upplýsingar um ákvarðanir um leyfissynjun, hvort sem það er í bandalaginu eða þriðja landi, og ástæðurnar fyrir slíkri ákvörðun.
- Þessar upplýsingar skulu uppfærðar reglulega;
- n) sé um að ræða lyf sem inniheldur ný virk efni sem eru ekki nefnd í I., II. eða III. viðauka við reglugerð (EBE) nr. 2377/90, afrit af skjölunum sem lögð voru fyrir framkvæmdastjórnina í samræmi við V. viðauka við reglugerðina.

13. gr.

1. Þrátt fyrir ákvæði j-liðar 3. mgr. 12. gr. og með fyrirvara um lög um verndun einkaréttar á sviði iðnaðar og verslunar:

a) er umsækjanda ekki skylt að leggja fram niðurstöður úr eiturefnafræðilegum og lyfjafræðilegum prófunum og klínískum prófunum ef hann getur sýnt fram á:

i) annaðhvort að dýrallyfið sé í meginatriðum eins og lyf með markaðsleyfi í því aðildarríki sem umsóknin varðar og að handhafi markaðsleyfis upprunalega dýrallyfsins hafi samþykkt að nota megi tilvísanir í eiturefnafræðilegar, lyfjafræðilegar og/eða klínískar prófanir í skjölum um upprunalega dýrallyfið til að meta viðkomandi umsókn;

ii) eða, með ítarlegum tilvísunum í fræðirit, að þegar sé komin hefð á notkun innihaldsefnis eða innihaldsefna dýrallyfsins til lækninga og að verkunin sé þekkt og öryggið viðunandi;

iii) eða að dýrallyfið sé í meginatriðum eins og lyf sem hefur fengið markaðsleyfi innan bandalagsins, í samræmi við gildandi ákvæði bandalagsins, í sex ár hið minnsta og sé á markaði í aðildarríki þar sem sótt er um leyfi; tímabil þetta lengist í tíu ár sé um hátæknilyf að ræða sem leyft hefur verið samkvæmt málsmeðferðinni sem kveðið er á um í 5. mgr. 2. gr. í tilskipun ráðsins 87/22/EBE ⁽¹⁾. Aðildarríki er einnig heimilt að lengja þetta tímabil í tíu ár með einni ákvörðun sem nær til allra lyfja sem eru á markaði á yfirráðasvæði þess telji það þörf á því til að tryggja almannaeilbrigði. Aðildarríkjunum er heimilt að beita ekki ákvæðum um sex ára tímabil eftir að einkaleyfi fyrir upprunalega sérlyfinu rennur út;

b) Sé um nýtt dýrallyf að ræða sem inniheldur þekkt efni sem hafa ekki verið notuð saman til lækninga áður verður að leggja fram niðurstöður úr eiturefnafræðilegum og lyfjafræðilegum prófunum og klínískum prófunum á þessari efnasamsetningu en ekki er nauðsynlegt að leggja fram viðeigandi gögn um hvert innihaldsefni fyrir sig.

2. Ákvæði I. viðauka skulu gilda á samsvarandi hátt ef lagðar eru fram tilvísanir í birt gögn skv. ii-lið a-liðar 1. mgr.

14. gr.

Í samantekt á eiginleikum lyfsins skal eftirfarandi koma fram:

1. Heiti dýrallyfsins.

2. Þátt- og magnbundnar upplýsingar um samsetningu virkra efna og innihaldsefni hjálparefna til að unnt sé að gefa lyfið rétt; nota skal alþjóðleg samheiti samþykkt af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni, sé slík heiti að finna, annars skal nota viðtekin samheiti eða efnafræðilega lýsingu.

3. Lyfjaform.

4. Lyfjafræðilegir eiginleikar og lyfjahvörf, að því marki sem þær upplýsingar koma að gagni við lækningar.

5. Klínískar upplýsingar:

5.1 markdýrategundir,

5.2 ábendingar um notkun og skal tilgreina markdýrategundina,

5.3 frábendingar,

5.4 aukaverkanir (tíðni og umfang),

5.5 sérstakar varúðarráðstafanir við notkun,

5.6 notkun á meðgöngutíma og mjólkurskeiði,

5.7 milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir,

5.8 stærð skammta og aðferð við lyfjagjöf,

5.9 of stórir skammtar (einkenni, neyðarráðstafanir, móteitur) (ef þurfa þykir),

5.10 sérstök viðvörðun fyrir hverja markdýrategund,

5.11 útskilnaðartími,

5.12 sérstakar varúðarráðstafanir sem sá þarf að gera sem gefur dýrunum lyfið.

6. Upplýsingar varðandi lyfjagerð:

6.1 verulegur ósamrýmanleiki við önnur lyf,

6.2 geymsluþol, ef þurfa þykir, eftir að lyfið er uppleyst eða ílátid opnað í fyrsta sinn,

6.3 geymsluákvæði,

6.4 gerð íláts og efni þess,

6.5 sérstakar varúðarráðstafanir við förgun ónotaðra lyfja eða lyfjaúrgangs eftir því sem við á.

7. Nafn eða firmaheiti og heimilisfang eða skráð starfsstöð leyfishafa.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 38. Tilskipunin var felld úr gildi með tilskipun 93/41/EBE (Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 40).

15. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að sérfræðingar, sem ráða yfir nauðsynlegri tækni- eða fagþekkingu, útbúi skjölin og upplýsingarnar sem kveðið er á um í h-, i- og j-liðum 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. áður en þau eru afhent lögbærum yfirvöldum.

Sérfræðingarnir skulu undirrita skjölin og upplýsingarnar.

2. Sérfræðingunum ber skylda til, eftir því hver menntun þeirra og hæfi er:

a) að gera athuganir á sínu sérsviði (þ.e. efnagreiningu, líflyfjafræði og sambærilegum tilraunavísindum og klínískum prófunum) og greina frá niðurstöðum þeirra á hlutlægan hátt, bæði út frá þátt- og magnbundnum forsendum;

b) að greina frá þeim niðurstöðum sem þeir hafa komist að í samræmi við 1. viðauka og tilgreina einkum:

i) sé um sérfræðinga í efnagreiningu að ræða, hvort lyfið samræmist þeirri samsetningu sem gefin er upp og skal rökstyðja þær aðferðir sem framleiðandi á að beita við eftirlit;

ii) sé um líflyfjafræðinga að ræða og sérfræðinga með viðeigandi menntun:

— eiturhrif lyfsins og líflyfjafræðilegu eiginleika þess sem komið hafa í ljós;

— þegar dýrallyfið hefur verið gefið samkvæmt venjulegum notkunarskilyrðum og ráðlagður útskilnaðartími er liðinn, hvort afurðir úr dýri, sem hefur fengið lyfið, innihaldi dýraleifar sem gætu haft skaðleg áhrif á heilsu neytandans;

iii) sé um starfandi lækna að ræða, hvort þeir hafi greint áhrif, sem svara til upplýsinga framleiðanda, skv. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr., hjá dýrum sem fengið hafa lyfið, hvort dýrið þoli lyfið vel, hvaða skammtastærðum þeir mæli með og hverjar frábendingar og aukaverkanir séu;

c) að tilgreina ástæður fyrir notkun tilvísana í birt gögn sem um getur í ii-lið a-liðar í 1. mgr. 13. gr.

3. Nákvæmar skýrslur frá sérfræðingum verða að fylgja skjölum sem umsækjanda ber að afhenda lögbærum yfirvöldum. Hverri skýrslu skal fylgja upplýsingar um nám og störf viðkomandi sérfræðings.

2. KAFLI

Tiltekin ákvæði sem gilda um smáskammtadýrallyf

16. gr.

1. Aðildarríkin skulu tryggja að smáskammtallyf, sem eru framleidd og markaðssett innan bandalagsins, séu skráð eða leyfð í samræmi við ákvæði 1. og 2. mgr. 17. gr. og 18. og 19. gr. Sérhvert aðildarríki skal taka fullt tillit til skráninga og leyfa sem hafa áður verið veitt í öðru aðildarríki.

2. Aðildarríki getur látið vera að kveða á um sérstaka, einfaldaða skráningarmeðferð fyrir smáskammtadýrallyf sem um getur í 1. og 2. mgr. 17. gr. Aðildarríki, sem beitir þessu ákvæði, skal tilkynna það framkvæmdastjórninni. Hlutadeigandi aðildarríki skal, eigi síðar en 31. desember 1995, leyfa notkun smáskammtadýrallyfja á yfirráðasvæði sínu ef önnur aðildarríki hafa skráð þau í samræmi við 1. og 2. mgr. 17. gr. og 18. gr.

17. gr.

1. Aðeins er hægt að veita leyfi fyrir smáskammtadýrallyfjum með sérstakri, einfaldaðri skráningarmeðferð ef þau uppfylla öll eftirtalin skilyrði:

— þau eru ætluð gæludýrum eða framandi dýrategundum sem gefa ekki af sér afurðir til manneldis;

— lyfið er gefið á sama hátt og lýst er í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, gildandi lyfjaskrárni í aðildarríkjunum;

— í merkingu dýrallyfsins eða í upplýsingum um það er engin sérstök ábending;

— lyfið er nægilega þynnt til að tryggja að það sé öruggt; lyfið má hvorki innihalda meira en 1/10 000 af stofntinktúrinni né meira en 1/100 af minnsta skammti sem er notaður í hefðbundnum lækningum, ef um er að ræða virk efni og hefðbundin lyf verða lyfseðilsskyld þegar þau innihalda þessi virku efni.

Við skráningu skulu aðildarríkin ákveða afgreiðsluflokkun lyfsins.

2. Viðmiðanir og starfsreglur, sem kveðið er á um í 3. kafla, að undanskilinni 25. gr., skulu gilda á hliðstæðan hátt og sérstök, einfölduð skráningarmeðferð fyrir smáskammtadýrallyf, sem um getur í 1. gr., nema krafan um sönnun á lækningaverkun.

3. Ekki er gerð krafa um sönnun á lækningaverkun fyrir smáskammtadýralyf sem er skráð í samræmi við 1. mgr. eða, ef við á, leyft í samræmi við 2. mgr. 16. gr.

18. gr.

Umsókn um sérstaka, einfaldaða skráningu getur tekið til margs konar lyfja sem unnin eru úr sama smáskammtastofni eða -stofnum. Eftirfarandi skjöl skulu lögð fram með umsókninni til að sýna einkum lyfjafræðileg gæði viðkomandi lyfja og einsleitni milli framleiðslulotna þeirra:

- vísindaheiti eða annað heiti smáskammtastofnsins eða -stofnanna í lyfjaskrá ásamt upplýsingum um mismunandi íkomuleiðir, lyfjaform og þýnningarstig sem skráð skulu;
- tilskilin skjöl, þar sem lýst er framleiðslu og eftirliti með smáskammtastofninum eða -stofnunum og smáskammtaeðli þeirra rökstutt á grundvelli fullnægjandi ritskrár um smáskammtalækningar; þegar um er að ræða smáskammtadýralyf sem innihalda lífræn efni skal lýsa ráðstöfunum til að fyrirbyggja sjúkdómsvalda;
- framleiðslu- og eftirlitsskrá fyrir hvert lyfjaform og lýsing á aðferð við þýnningu og virknisaukningu,
- framleiðsluleyfi fyrir viðkomandi lyfjum,
- afrit af skráningum eða leyfum fyrir sama lyf í öðrum aðildarríkjum,
- eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlíkingar af ytri og innri umbúðum dýralyfsins sem á að skrá,
- gögn um geymsluþol lyfsins.

19. gr.

1. Önnur smáskammtadýralyf en þau sem um getur í 1. mgr. 17. gr. skulu leyfð í samræmi við ákvæði 12. til 15. gr. og 3. kafla.

2. Aðildarríki getur, í samræmi við þær meginreglur og sérstöku hefðir sem gilda um smáskammtalækningar í aðildarríkinu, sett eða viðhaldið sérreglum á yfirráðasvæði sínu um líflyfja- og eiturefnafræðilegar og klínískar prófanir á smáskammtadýralyfjum sem ætluð eru öðrum gæludýrum og framandi dýrategundum, en þeim sem um getur í 1. mgr. 17. gr., sem gefa ekki af sér afurðir til manneldis.

Í því tilviki skal hlutaðeigandi aðildarríki tilkynna framkvæmdastjórninni um gildandi sérreglur.

20. gr.

Þessi kafli gildir ekki um ónæmissmáskammtalyf fyrir dýr.

Ákvæði VI. og VII. bólsks skulu gilda um smáskammtadýralyf.

3. KAFLI

Málsmeðferð fyrir markaðsleyfi

21. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að málsmeðferð við veitingu leyfis til að setja dýralyf á markað sé lokið innan 210 daga frá því að gild umsókn er lögð fram.

2. Komist aðildarríki að raun um að leyfisumsókn, sem lögð var fram, sé þegar til umfjöllunar fyrir sama dýralyf í öðru aðildarríki getur hlutaðeigandi aðildarríki ákveðið að fresta ítarlegri umfjöllun um umsóknina og beðið matsskýrslunnar sem hitt aðildarríkið semur í samræmi við 4. mgr. 25 gr.

Hlutaðeigandi aðildarríki skal tilkynna hinu aðildarríkinu og umsækjanda um þá ákvörðun sína að fresta ítarlegri umfjöllun um viðkomandi umsókn. Um leið og hitt aðildarríkið hefur fjallað um umsóknina og tekið ákvörðun skal það senda afrit af matsskýrslu sinni til hlutaðeigandi aðildarríkis.

22. gr.

Þegar aðildarríki er tilkynnt, í samræmi við m-lið 3. mgr. 12. gr., að annað aðildarríki hafi leyft dýralyf sem sótt hefur verið um leyfi fyrir í hlutaðeigandi aðildarríki skal það tafarlaust óska eftir því við yfirvöld aðildarríkisins sem veitti leyfið að þau sendi því matsskýrsluna sem um getur í 4. mgr. 25. gr.

Innan 90 daga frá móttöku matsskýrslunnar skal hlutaðeigandi aðildarríki annaðhvort viðurkenna ákvörðun hins aðildarríkisins og þá samantekt á eiginleikum dýralyfsins sem það hefur samþykkt eða, telji það að ástæða sé til að ætla að leyfi fyrir viðkomandi dýralyfi geti stofnað heilbrigði manna eða dýra eða umhverfinu í hættu, beita málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 33. til 38. gr.

23. gr.

Til að fjalla um umsókn sem lögð hefur verið fram skv. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. skulu lögbær yfirvöld aðildarríkanna:

1. Kanna hvort skjölin, sem fylgja umsókninni til stuðnings, uppfylli ákvæði 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. og athuga, á grundvelli skýrslna sem sérfræðingar semja skv. 2. og 3. mgr. 15 gr., hvort skilyrðum fyrir veitingu markaðsleyfis hafi verið fullnægt.
2. Hafa heimild til að senda lyfið, hræfni þess og, ef þörf er á, millilyf þess eða önnur innihaldsefni til rannsóknar hjá opinberri rannsóknarstofu eða rannsóknarstofu sem tilnefnd er til þessa verks til að tryggja að prófunaraðferðirnar sem framleiðandinn notar og lýst er í umsóknarskjölunum, í samræmi við i-lið 3. mgr. 12. gr., séu fullnægjandi.
3. Hafa heimild til að krefja umsækjanda um frekari upplýsingar, eftir því sem við á, um þau atriði sem tilgreind eru í 12 gr. og 1. mgr. 13. gr. Fari lögbær yfirvöld þessa leið lengist fresturinn, sem veittur er skv. 21. gr., sem nemur þeim tíma sem líður þar til umbeðnum viðbótarupplýsingum, sem var krafist, hefur verið skilað. Fresturinn lengist á sama hátt sem nemur þeim tíma sem umsækjandi kann að fá til að skýra mál sitt munnlega eða skriflega.
4. Hafa heimild til að biðja umsækjandann að senda sér efni í nauðsynlegu magni til að sannprófa greiningaraðferðina sem umsækjandinn áætla að nota í samræmi við h-lið 3. mgr. 12. gr. og hrinda þeim í framkvæmd sem hluta af reglubundnu eftirliti til að ganga úr skugga um hvort leifar af umræddu dýralyfi séu til staðar.

24. gr.

Aðildarríkin skulu gera nauðsynlegar ráðstafanir til þess að tryggja að:

- a) lögbær yfirvöld fullvissi sig um að framleiðendur og innflytjendur dýralyfja frá þriðju löndum séu færir um að framleiða þau í samræmi við upplýsingarnar sem gefnar eru skv. d-lið 3. mgr. 12. gr. og/eða gera eftirlitsprófanir í samræmi við þær aðferðir sem lýst er í umsóknarskjölunum skv. i-lið 3. mgr. 12. gr.;
- b) lögbær yfirvöld geti heimilað framleiðendum og innflytjendum dýralyfja frá þriðju löndum að láta ákveðið stig framleiðslunnar og/eða hluta af eftirlitsprófununum, sem um getur í a-lið, í hendur þriðja aðila; í slíkum tilvikum skal eftirlit lögbærna yfirvalda einnig fara fram í viðkomandi starfsstöðvum.

25. gr.

1. Þegar markaðsleyfið hefur verið veitt skulu lögbær yfirvöld í hlutaðeigandi aðildarríki tilkynna handhafa þess um þá samantekt á eiginleikum lyfsins sem þau hafa samþykkt.

2. Lögbær yfirvöld skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að upplýsingarnar, sem fram koma í samantektinni, séu í samræmi við það sem samþykkt var þegar markaðsleyfið var veitt eða eftir það.

3. Lögbær yfirvöld skulu senda Lyfjamálastofnuninni afrit af leyfinu ásamt samantekt á eiginleikum lyfsins.

4. Lögbær yfirvöld skulu semja matsskýrslu og gera athugasemdir við tilskildu skjölin að því er varðar niðurstöður úr efnagreiningum, líflyfja- og eiturefnafræðilegum og klínískum prófunum á viðkomandi dýralyfi. Matsskýrsluna skal ávallt uppfæra um leið og nýjar upplýsingar liggja fyrir sem hafa þýðingu fyrir mat á gæðum, öryggi eða verkun viðkomandi dýralyfs.

26. gr.

1. Í leyfinu kann þess að vera krafist að handhafi þess tilgreini á ílátinu og/eða ytri umbúðum og á fylgiseðlinum, sé hans krafist, aðrar mikilvægar upplýsingar fyrir öryggi eða heilsuvernd, þ.m.t. allar sérstakar varúðarráðstafanir varðandi notkun og öll önnur varnaðarorð á grundvelli klínískra og líflyfjafræðilegra prófana sem er lýst í j-lið 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. eða í ljósi fenginnar reynslu af notkun dýralyfsins eftir að það er komið á markað.

2. Í leyfinu kann þess einnig að vera krafist að sporefni sé bætt í dýralyfið.

3. Í undantekningartilvikum og að höfðu samráði við umsækjanda er heimilt að veita leyfi sem bundið er tilteknum sérkvöðum og árlegri endurskoðun, þ.á.m.:

— frekari rannsóknum eftir að leyfið hefur verið veitt,

— að tilkynnt sé um aukaverkanir dýralyfsins.

Þessar sérstöku ákvarðanir má aðeins taka á hlutlægum og sannanlegum forsendum.

27. gr.

1. Þegar markaðsleyfi hefur verið veitt skal handhafi þess taka mið af framförum á sviði tækni og vísinda, að því er varðar prófunar- og eftirlitsaðferðirnar, sem kveðið er á um í d- og i-liðum 3. mgr. 12. gr., og gera allar þær breytingar sem þörf er á til að hægt sé að framleiða viðkomandi dýralyf og hafa eftirlit með viðurkenndum vísindaaðferðum.

Lögbær yfirvöld í hlutaðeigandi aðildarríki skulu viðurkenna þessar breytingar.

2. Handhafi markaðsleyfisins skal einnig, að ósk lögbærra yfirvalda, taka greiningaraðferðirnar, sem kveðið er á um í h-lið 3. mgr. 12. gr., til endurskoðunar og leggja til allar breytingar sem kann að vera þörf á til að mið sé tekið af framförum á sviði tækni og vísinda.

3. Handhafi markaðsleyfisins skal tilkynna lögbærum yfirvöldum jafnóðum um allar nýjar upplýsingar sem kunna að leiða til breytinga á upplýsingum þeim og skjölum, sem um getur í 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. eða á samþykktu samantektinni á eiginleikum lyfsins. Einkum og sér í lagi skal hann tilkynna lögbærum yfirvöldum jafnóðum um öll bönn eða takmarkanir sem kunna að verða settar af lögbærum yfirvöldum í einhverjum þeim löndum þar sem dýrallyfið er sett á markað og um alvarlegar og óvæntar aukaverkanir lyfsins á dýr eða menn.

4. Handhafi markaðsleyfisins skal halda skrár yfir allar aukaverkanir sem í ljós koma í dýrum eða mönnum. Skyld er að varðveita þessar skrár í a.m.k. fimm ár og láta lögbærum yfirvöldum þær í té að beiðni þeirra.

5. Handhafi markaðsleyfisins skal þegar í stað tilkynna lögbærum yfirvöldum, í því skyni að fá leyfi, um allar breytingamar sem hann hyggst gera á upplýsingunum og skjölunum sem um getur í 12. gr. og 1. mgr. 13. gr.

28. gr.

Leyfið gildir í fimm ár og skal endurnýjað til fimm ára í senn leggi leyfishafi fram umsókn um endurnýjun a.m.k. þremur mánuðum áður en leyfið rennur út og eftir athugun á tilskildum skjölum þar sem fyrri upplýsingar eru uppfærðar.

29. gr.

Veiting leyfisins dregur ekki úr almennri ábyrgð framleiðanda samkvæmt lögum og, eftir því sem við á, ábyrgð handhafa leyfisins.

30. gr.

Synja skal um leyfið ef athugun á skjölum og upplýsingum, sem tilgreind eru í 12. gr. og 1. mgr. 13. gr., sýnir:

- að dýrallyfið sé skaðlegt við þau notkunarskilyrði sem tilgreind eru í umsókn um leyfi; eða
- að dýrallyfið hafi ekki lækningaverkun eða umsækjandinn hafi ekki fært fullnægjandi sönnur á lækningaverkun í dýrategundinni sem á að meðhöndla; eða
- að þátt- og magnbundin samsetning þess sé ekki eins og staðhæft var; eða

d) útskilnaðartíminn, sem umsækjandinn ráðleggur, sé ekki nógu langur til að tryggja að afurðir af dýrum, sem hafa verið meðhöndluð, innihaldi ekki lyfjaleifar, sem geta haft skaðleg áhrif á heilsu neytenda, eða hann sé ekki nægilega rökstuddur; eða

e) dýrallyfið sé til nota sem er bönnuð samkvæmt öðrum bandalagsákvæðum.

Uns bandalagsreglur hafa verið samþykktar er þó heimilt að synja um leyfi fyrir dýrallyfi, ef slík aðgerð er nauðsynleg, til að tryggja almannaheilbrigði eða heilsu neytenda og dýra.

Enn fremur skal synja um leyfi ef umsóknarskjöl, sem afhent eru lögbærum yfirvöldum, uppfylla ekki ákvæði 12. gr., 1. mgr. 13. gr. og 15. gr.

4. KAFLI

Gagnkvæm viðurkenning á leyfum

31. gr.

1. Hér með er stofnuð dýrallyfjanefnd, hér á eftir kölluð „nefndin“, til að auðvelda aðildarríkjunum að taka sameiginlegar ákvarðanir um leyfi fyrir dýrallyfjum, á grundvelli vísindalegra viðmiðana fyrir gæðum, öryggi og verkun, og koma þannig á frjálsum flutningum dýrallyfja innan bandalagsins. Nefndin skal vera hluti af Lyfjamálastofnuninni.

2. Til viðbótar við önnur störf, sem nefndinni ber að gegna samkvæmt lögum bandalagsins, skal hún fjalla um öll mál sem lögð eru fyrir hana í samræmi við þessa tilskipun og varða veitingu, breytingu, tímabundna niðurfellingu eða afturköllun markaðsleyfis fyrir dýrallyfi. Nefndin skal einnig athuga allar spurningar varðandi prófanir á dýrallyfjum.

3. Nefndin setur sér starfsreglur.

32. gr.

1. Áður en handhafi leyfis leggur inn umsókn um gagnkvæma viðurkenningu á markaðsleyfum skal hann tilkynna aðildarríkinu, sem veitti leyfið sem umsóknin byggist á (hér á eftir nefnt „tilvísunaraðildarríki“), að umsókn verði lögð fram í samræmi við þessa tilskipun og geta allra viðbóta við upphaflegu skjölin; sama aðildarríki getur krafist umsækjanda um þær upplýsingar og þau tilskildu skjöl sem gera því kleift að sannreyna að tilskildu skjölin, sem lögð eru fram, séu eins og þau sem lágu til grundvallar leyfisveitingunni.

Að auki skal handhafi leyfisins fara þess á leit við tilvísunaraðildarríkið, sem veitti upphaflega leyfið, að það semji matsskýrslu um viðkomandi dýrallyf eða, ef þurfa

þykir, uppfæri fyrirleggjandi matsskýrslu. Aðildarríkið skal sendja matsskýrsluna innan 90 daga frá móttöku beiðninnar.

Um leið og umsóknin er lögð fram í samræmi við 2. mgr. skal tilvísunaraðildarríkið, sem veitti upphaflega leyfið, senda matsskýrsluna til aðildarríkisins eða aðildarríkjanna sem umsóknin varðar.

2. Til þess að öðlast viðurkenningu, samkvæmt málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í þessum kafla, í einu eða fleiri aðildarríkjum á markaðsleyfi sem aðildarríki gefur út skal handhafi leyfisins leggja fram umsókn fyrir lögbært yfirvald hlutaðeigandi aðildarríkis eða aðildarríkja, ásamt upplýsingum og skjölum sem um getur í 12. gr., 1. mgr. 13. gr., 14. gr. og 25. gr. Hann skal votta að tilskilda skjalið sé eins og skjalið sem tilvísunaraðildarríkið samþykkti eða tilgreina allar viðbætur eða breytingar. Í síðara tilvikinu skal hann votta að samantektin á eiginleikum lyfsins, sem hann leggur til í samræmi við 14. gr., sé eins og sú sem tilvísunaraðildarríkið samþykkti í samræmi við 25. gr. Enn fremur skal hann votta að öll tilskilin skjöl, sem lögð eru fram sem hluti af þessari málsmeðferð, séu alls staðar eins.

3. Handhafi markaðsleyfisins skal senda Lyfjamálastofnuninni umsóknina, tilkynna henni um hlutaðeigandi aðildarríki og þá daga sem leggja skal umsóknina inn og senda henni afrit af leyfinu sem tilvísunaraðildarríkið veitir. Hann skal einnig senda Lyfjamálastofnuninni afrit af öllum slíkum leyfum sem önnur aðildarríki kunna að hafa veitt, að því er varðar hlutaðeigandi dýrallyf, og tilkynna hvort einhverjar leyfisumsóknir séu til umfjöllunar í einhverju aðildarríki.

4. Hvert aðildarríki skal viðurkenna markaðsleyfið, sem tilvísunaraðildarríkið veitti, innan 90 daga frá móttöku umsóknar og matsskýrslu, nema í því undantekningartilvikum sem kveðið er á um í 1. mgr. 33. gr. Þetta skal tilkynna tilvísunaraðildarríkinu, hinum aðildarríkjunum sem umsóknin varðar, Lyfjamálastofnuninni og handhafa markaðsleyfis lyfsins.

33. gr.

1. Telji aðildarríki að ástæða sé til þess að ætla að markaðsleyfi fyrir viðkomandi dýrallyfi geti stofnað heilbrigði manna eða dýra eða umhverfinu í hættu skal það þegar í stað tilkynna það umsækjanda, tilvísunaraðildarríkinu, öðrum aðildarríkjum, sem umsóknin kann að varða, og Lyfjamálastofnuninni. Aðildarríkið skal færa ítarleg rök fyrir þessu og tilgreina hvaða aðgerðir kunni að vera nauðsynlegar til að lagfæra hugsanlega annmarka á umsókninni.

2. Öll aðildarríki, sem hlut eiga að máli, skulu reyna eftir fremsta megni að komast að samkomulagi um aðgerðir vegna umsóknarinnar. Þau skulu gefa umsækjanda færi á að koma sjónarmiðum sínum á framfæri, munnlega eða

skriflega. Hafi aðildarríkin hins vegar ekki komist að samkomulagi innan þeirra tímamarka sem um getur í 4. mgr. 32. gr. skulu þau þegar í stað vísa málinu til Lyfjamálastofnunarinnar til að hún vísi því til nefndarinnar til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferð þeirri sem mælt er fyrir um í 36. gr.

3. Hlutaðeigandi aðildarríki skulu leggja ítarlega greinargerð fyrir nefndina um þau mál, sem ekki hefur náðst samkomulag um, og ástæðurnar fyrir ágreiningnum innan þeirra tímamarka sem um getur í 4. mgr. 32. gr. Umsækjandinn skal fá afrit af þessum upplýsingum.

4. Um leið og umsækjandi fær tilkynningu um að málinu hafi verið vísað til nefndarinnar skal hann senda nefndinni afrit af upplýsingum þeim og gögnum sem um getur í 2. mgr. 32. gr.

34. gr.

Hafi margar umsóknir um markaðsleyfi fyrir tilteknu dýrallyfi verið lagðar fram í samræmi við 12. gr., 1. mgr. 13. gr. og 14. gr. og aðildarríkin tekið ólíkar ákvarðanir um leyfi fyrir dýrallyfinu eða tímabundna niðurfellingu leyfis eða afturköllun leyfis getur aðildarríki eða framkvæmdastjórnin eða handhafi markaðsleyfisins vísað málinu til nefndarinnar til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferð þeirri sem mælt er fyrir um í 36. gr.

Hlutaðeigandi aðildarríki, handhafi markaðsleyfisins eða framkvæmdastjórnin skal tilgreina nákvæmlega hvaða máli er vísað til nefndarinnar til umfjöllunar og, ef við á, tilkynna það framangreindum handhafa.

Aðildarríkin og handhafi markaðsleyfisins skulu senda nefndinni allar tiltækar upplýsingar um viðkomandi mál.

35. gr.

Aðildarríkin eða framkvæmdastjórnin eða umsækjandi eða handhafi markaðsleyfis geta, í sérstökum tilvikum þar sem bandalagið hefur hagsmuna að gæta, vísað málinu til nefndarinnar til umfjöllunar samkvæmt málsmeðferð þeirri sem mælt er fyrir um í 36. gr. áður en tekin er ákvörðun um beiðni um markaðsleyfi, tímabundna niðurfellingu leyfis eða afturköllun leyfis eða aðrar þær breytingar á skilmálum markaðsleyfis sem nauðsynlegar kunna að virðast, einkum til að taka tillit til þeirra upplýsinga sem aflað er í samræmi við VII. bálki.

Hlutaðeigandi aðildarríki eða framkvæmdastjórnin skal tilgreina nákvæmlega hvaða máli er vísað til nefndarinnar til umfjöllunar og tilkynna það handhafa markaðsleyfisins.

Aðildarríkin og handhafi markaðsleyfisins skulu senda nefndinni allar tiltækar upplýsingar um viðkomandi mál.

36. gr.

1. Þegar vísað er til þeirrar málsmeðferðar sem er lýst í þessari grein skal nefndin fjalla um viðkomandi mál og skila rökstuddu álitinu innan 90 daga frá þeim degi er málinu var vísað til hennar.

Séu mál hins vegar lögð fyrir nefndina í samræmi við 34. og 35. gr. er heimilt að lengja frestinn um 90 daga.

Ef málið er brýnt getur nefndin samþykkt styttri frest að tillögu formannsins.

2. Til að fjalla um málið getur nefndin tilnefnt einn nefndarmanna sem skýrslugjafa. Nefndin getur einnig tilnefnt óháða sérfræðinga til ráðgjafar í sérstökum málum. Þegar nefndin tilnefnir sérfræðinga skal hún skilgreina verkefni þeirra og tilgreina þann frest sem þeir hafa til að leysa þessi verkefni.

3. Í þeim tilvikum, sem um getur í 33. og 34. gr., skal nefndin gefa handhafa markaðsleyfisins færi á að koma á framfæri munnlegum eða skriflegum skýringum áður en hún skilar álitinu sínu.

Í því tilviki, sem um getur í 35. gr., er heimilt að krefja handhafa markaðsleyfisins um munnlegar eða skriflegar skýringar.

Nefndin getur, telji hún ástæðu til, boðið hverjum sem er að leggja fram upplýsingar um mál sem hún hefur til umfjöllunar.

Nefndin getur lengt frestinn, sem um getur í 1. mgr., til að gefa handhafa markaðsleyfisins tækifæri til að undirbúa útskýringar sínar.

4. Lyfjamálastofnunin skal þegar í stað tilkynna það handhafa markaðsleyfisins ef það er álit nefndarinnar:

- að umsóknin standist ekki viðmiðanir um veitingu leyfis, eða
- að breyta þurfi samantektinni á eiginleikum dýralyfisins, sem umsækjandinn leggur til, í samræmi við 14. gr., eða
- að leyfið skuli bundið skilyrðum, þ.e.a.s. skilyrðum sem teljast nauðsynleg fyrir örugga og árangursríka notkun dýralyfisins, þ.m.t. lyfjagát, eða
- að fella skuli markaðsleyfið niður um tíma, breyta því eða afturkalla það.

Handhafinn getur tilkynnt Lyfjamálastofnuninni skriflega, innan 15 daga frá móttöku álitsins, að hann ætli að áfrýja. Ef svo er skal hann senda Lyfjamálastofnuninni rökstudda greinargerð um áfrýjun innan 60 daga frá móttöku álitsins. Innan 60 daga frá því að nefndin fær greinargerðina í

hendur skal hún fjalla um það hvort álitid skuli endurskoðað og skulu ályktanir nefndarinnar um áfrýjunina fylgja með matsskýrslunni sem um getur í 5. mgr.

5. Innan 30 daga frá því að nefndin skilar lokaáliti skal Lyfjamálastofnunin senda það til aðildarríkjanna, framkvæmdastjórnarinnar og handhafa markaðsleyfisins ásamt skýrslu með mati nefndarinnar á dýralyfinu og rökum fyrir ályktunum hennar.

Ef í álitinu er mælt með veitingu leyfis eða áframhaldandi leyfi til að setja viðkomandi dýralyf á markað skulu eftirfarandi skjöl fylgja álitinu:

- a) drög að samantekt á eiginleikum dýralyfisins eins og um getur í 14. gr.; ef þörf krefur skal koma hér fram mismunur á aðstæðum í aðildarríkjunum í dýraheilbrigðismálum;
- b) skilyrði fyrir útgáfu leyfisins skv. 4. mgr.

37. gr.

Innan 30 daga frá því að álitid berst framkvæmdastjórninni skal hún semja drög að ákvörðun um umsóknina með hliðsjón af lögum bandalagsins.

Ef fyrirhugað er að veita markaðsleyfi samkvæmt drögum skulu skjölin, sem um getur í a- og b-liðum 2. mgr. 5. mgr. 36. gr., fylgja.

Ef svo ólíklega vill til að drögin séu ekki í samræmi við álit Lyfjamálastofnunarinnar skal framkvæmdastjórnin einnig láta fylgja ítarlega skýringu á ástæðunum fyrir þessum mun.

Drögin skulu send til aðildarríkjanna og umsækjandans.

38. gr.

1. Taka skal lokaákvörðun um umsóknina í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 2. mgr. 89. gr.

2. Breyta skal starfsreglum fastanefndarinnar, sem um getur í 1. mgr. 89. gr., svo að tekið sé tillit til þeirra starfa sem henni ber að gegna í samræmi við þennan kafla.

Breytingarnar fela í sér eftirfarandi:

- fastanefndin skal skila skriflegu álitinu nema í þeim tilvikum sem um getur í þriðju málsgrein 37. gr.,

- hvert aðildarríki fær a.m.k. tuttugu og átta daga til að senda framkvæmdastjórninni skriflegar athugasemdir við drögin að ákvörðuninni,
- hvert aðildarríki getur krafist þess skriflega að fastanefndin fjalli um drögin enda færi það ítarleg rök fyrir kröfu sinni.

Sé það álit framkvæmdastjórnarinnar að skriflegar athugasemdir aðildarríkis veiki veigamiklar, nýjar efasemdir, vísindalegs eða tæknilegs eðlis, sem ekki er gerð grein fyrir í álitu Lyfjamálastofnunarinnar skal formaðurinn gera hlé á málsmeðferðinni og vísa umsókninni aftur til Lyfjamálastofnunarinnar til frekari umfjöllunar.

Framkvæmdastjórnin samþykkir nauðsynleg ákvæði til að koma ákvæðum þessarar málsgreinar í framkvæmd í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 2. mgr. 89. gr.

3. Ákvörðun, sem um getur í 1. mgr., skal beint til hlutaðeigandi aðildarríkja og tilkynnt handhafa markaðsleyfisins. Aðildarríkin skulu annaðhvort veita eða afturkalla markaðsleyfi eða gera þær breytingar á skilmálum markaðsleyfis sem eru nauðsynlegar til að hlíta ákvörðuninni innan 30 daga frá birtingu hennar. Þau skulu tilkynna þetta framkvæmdastjórninni og Lyfjamálastofnuninni.

39. gr.

1. Sérhver umsókn handhafa markaðsleyfis um breytingu á markaðsleyfi, sem hefur verið veitt í samræmi við ákvæði þessa kafla, skal lögð fyrir öll aðildarríki sem hafa þegar leyft viðkomandi dýrallyf.

Framkvæmdastjórnin skal, í samráði við Lyfjamálastofnunina, samþykkja heppilegt fyrirkomulag á umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfis.

Þetta fyrirkomulag skal fela í sér tilkynningarkerfi eða stjórnsýslumeðferð ef um er að ræða minni háttar breytingar enda sé hugtakið „minni háttar breyting“ skilgreint af nákvæmni.

Framkvæmdastjórnin skal samþykkja þetta fyrirkomulag með framkvæmdarreglugerð í samræmi við þá málsmeðferð sem um getur í 2. mgr. 89. gr.

2. Sé gerðardómsmál lagt fyrir framkvæmdastjórnina gildir málsmeðferðin, sem mælt er fyrir um í 36., 37. og 38. gr., á hliðstæðan hátt um breytingar á markaðsleyfum.

40. gr.

1. Telji aðildarríki að nauðsynlegt sé að breyta skilmálum markaðsleyfis, sem veitt hefur verið í samræmi við ákvæði þessa kafla, fella það niður um tíma eða afturkalla það til að vernda heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið skal það þegar í stað vísa málinu til Lyfjamálastofnunarinnar til

meðferðar samkvæmt málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 36., 37. og 38. gr.

2. Með fyrirvara um ákvæði 35. gr. er aðildarríki heimilt, í undantekningartilvikum og ef brýnt er að grípa skjótt til aðgerða til að vernda heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið, að stöðva tímabundið markaðssetningu og notkun dýrallyfs á yfirráðasvæði sínu þar til endanleg ákvörðun er tekin. Það skal tilkynna framkvæmdastjórninni og hinum aðildarríkjunum, eigi síðar en næsta virka dag, um ástæðurnar fyrir aðgerðunum.

41. gr.

Ákvæði 39. og 40. gr. skulu gilda á hliðstæðan hátt um dýrallyf sem aðildarríkin hafa veitt markaðsleyfi fyrir, að fengnu álitu nefndarinnar skv. 4. gr. tilskipunar 87/22/EBE, fyrir 1. janúar 1995.

42. gr.

1. Lyfjamálastofnunin skal birta árlega skýrslu um beitingu þeirrar málsmeðferðar sem mælt er fyrir um í þessum kafla og senda Evrópuþinginu og ráðinu skýrsluna til upplýsingar.

2. Fyrir 1. janúar 2001 skal framkvæmdastjórnin birta ítarlega skýrslu um beitingu málsmeðferðarinnar sem mælt er fyrir um í þessum kafla og leggja til nauðsynlegar breytingar til að bæta hana ef þurfa þykir.

Ráðið skal taka ákvörðun um tillögu framkvæmdastjórnarinnar, samkvæmt þeim skilyrðum sem kveðið er á um í sáttmálanum, innan árs frá því að hún er lögð fram.

43. gr.

Ákvæði 31. til 38. gr. skulu ekki gilda um smáskammta-dýrallyf sem um getur í 2. mgr. 19. gr.

IV. BÁLKUR

FRAMLEIÐSLA OG INNFLUTNINGUR

44. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að framleiðsla dýrallyfja á yfirráðasvæði þeirra sé háð leyfi. Einnig er skylt að hafa þetta framleiðsluleyfi fyrir dýrallyfjum sem eru ætluð til útflutnings.

2. Skylt er að hafa leyfið, sem um getur í 1. mgr., fyrir framleiðslu, í heild eða að hluta, og skömmtun, pökkun eða söluumbúnaði dýrallyfja.

Leyfið skal þó ekki gert að skilyrði fyrir því að útbúa dýralyf, skammta þau, skipta um umbúðir eða annast söluumbúnað þegar þessi vinna fer eingöngu fram á smásölu og er í höndum lyfjafræðinga í lyfjabúðum eða annarra sem aðildarríkin hafa veitt heimild til að vinna slík verk.

3. Skyllt er að hafa leyfið, sem um getur í 1. mgr., fyrir dýralyfi sem flutt eru inn í aðildarríki frá þriðju löndum; ákvæði þessa bálks og ákvæði 83. gr. skulu gilda jafnt um innflutt lyf sem lyfjaframleiðslu.

Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að afrit af leyfinu, sem um getur í 1. mgr., fylgi dýralyfjum sem flutt eru inn á yfirráðasvæði þeirra frá þriðja landi og ætluð öðru aðildarríki.

45. gr.

Til að fá framleiðsluleyfi skal umsækjandinn fullnægja eftirfarandi lágmarksskilyrðum:

- a) að tiltaka nákvæmlega hvaða dýralyf hann hyggst framleiða eða flytja inn og í hvaða formi, svo og framleiðslu- og/eða eftirlitsstað þeirra;
- b) að hafa til umráða nægilegt og hentugt húsnæði fyrir framleiðsluna eða innflutninginn, tæknibúnað og eftirlitsaðstöðu til að fullnægja lagaskilyrðum sem hlutaðeigandi aðildarríki setur um framleiðslu, eftirlit og geymslu dýralyfja í samræmi við 24. gr.;
- c) að hafa í þjónustu sinni minnst einn menntaðan og hæfan einstakling skv. 52. gr.

Umsækjandi skal leggja fram nákvæmar upplýsingar í umsókn sinni til að staðfesta að hann uppfylli framangreind skilyrði.

46. gr.

1. Lögbært yfirvald aðildarríkisins skal ekki veita framleiðsluleyfið fyrr en fulltrúar þess hafa staðfest með rannsókn að allar upplýsingarnar, sem eru veittar skv. 45. gr., séu réttar.

2. Til að tryggja að skilyrðin, sem um getur í 45. gr., séu uppfyllt má binda leyfið við uppfyllingu ákveðinna skilyrða, annaðhvort þegar leyfið er veitt eða innan tiltekins frests.

3. Leyfið gildir einungis fyrir vinnuhúsnæði sem er tiltekið í umsókninni og þau dýralyf og lyfjaform sem tiltekin eru í sömu umsókn.

47. gr.

Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að málsmeðferð við veitingu leyfisins sé lokið innan

90 daga frá þeim degi sem umsóknin berst lögbærum yfirvöldum.

48. gr.

Óski handhafi markaðsleyfisins að breyta einhverjum þeim upplýsingum sem um getur í a- og b-lið fyrstu málsgreinar 45. gr. skal málsmeðferð viðvíkjandi beiðni hans ekki vara lengur en 30 daga. Í undantekningartilvikum má lengja þennan frest í allt að 90 daga.

49. gr.

Lögbært yfirvald aðildarríkisins getur krafist frekari skýringa frá umsækjanda á þeim upplýsingum, sem veittar eru skv. 45. gr., og um menntaða og hæfa einstaklinginn sem um getur í 52. gr. Nýti lögbæra yfirvaldið sér þennan rétt sinn, lengist fresturinn sem um getur í 47. og 48. gr. sem nemur þeim tíma sem þarf til að útvega nauðsynlegar viðbótarupplýsingar.

50. gr.

Handhafi markaðsleyfisins skal fullnægja eftirfarandi lágmarksskilyrðum:

- a) að hafa í þjónustu sinni starfsfólk sem uppfyllir lagaskilyrði í hlutaðeigandi aðildarríki, bæði að því er varðar framleiðslu og eftirlit;
- b) að afhenda dýralyf, sem hann hefur leyfi til að framleiða, eingöngu í samræmi við lög hlutaðeigandi aðildarríkja;
- c) að tilkynna lögbærum yfirvöldum fyrir fram um allar breytingar sem hann hyggst gera á upplýsingum sem veittar eru skv. 45. gr.; lögbærum yfirvöldum skal þegar tilkynnt um það ef nýr aðili tekur óvænt við af menntaða og hæfa einstaklingnum sem um getur í 52. gr.;
- d) að veita fulltrúum lögbærra yfirvalda í hlutaðeigandi aðildarríki aðgang að vinnuhúsnæði sínu hvenær sem er;
- e) að gera menntaða og hæfa einstaklingnum, sem um getur í 52. gr., kleift að inna af hendi skyldur sínar, t.d. með því að útvega honum allan nauðsynlegan búnað til þess;
- f) að fara að grundvallar- og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð eins og kveðið er á um í lögum bandalagsins;
- g) að halda ítarlegar skrár yfir öll dýralyf sem hann afhendir, að sýnishornum meðtöldum, í samræmi við löggjöf viðtökulandanna. Eftirfarandi upplýsingar skulu í það minnsta skráðar um hver viðskipti hvort sem þau eru gegn greiðslu eður ei:

— dagsetning,

— heiti dýralyfisins,

- magn sem afhent er,
- nafn og heimilisfang viðtakanda,
- númer framleiðslulotu.

Þessar skrár skulu vera til reiðu fyrir lögbær yfirvöld í þrjú ár hið minnsta.

51. gr.

Þær grundvallar- og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti í dýralyfjagerð, sem um getur í f-lið 50. gr., skulu settar fram í tilskipun sem beint er til aðildarríkjanna í samræmi við þá málsmeðferð sem um getur í 2. mgr. 89. gr.

Frankvæmdastjórnin skal birta ítarlegar viðmiðunarreglur og endurskoða þær eftir þörfum með hliðsjón af framförum á sviði tækni og vísinda.

52. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að handhafi markaðsleyfisins hafi til frambúðar og stöðugt a.m.k. einn menntaðan og hæfan einstakling í þjónustu sinni sem uppfyllir þau skilyrði sem mælt er fyrir um í 53. gr. og hefur aðallega þeim skyldum að gegna sem lýst er í 55. gr.

2. Uppfylli leyfshafinn sjálfur skilyrðin um menntun og hæfi sem mælt er fyrir um í 53. gr. getur hann tekið á sig þær skyldur sem um getur í 1. mgr.

53. gr.

1. Aðildarríkin skulu tryggja að einstaklingurinn, sem um getur í 52. gr., uppfylli lágmarksskilyrði um menntun og hæfi sem um getur í 2. og 3. mgr.

2. Þessi menntaði og hæfi einstaklingur skal geta framvísað prófskírteini, vottorði eða öðrum vitnisburði um formlega menntun og hæfi sem honum hefur verið veittur að loknu háskólanámi eða öðru námi sem, að mati hlutaðeigandi aðildarríkis, jafngildir því, varir í fjögur ár hið minnsta og felur í sér bæði bóklegt og verklegt nám í einhverri af eftirfarandi raungreinum: lyfjafræði, læknisfræði, dýralæknisfræði, efnafræði, lyfjaefna- og lyfjateknifræði og líffræði.

Þriggja og hálfis árs háskólanám er þó talið nægjanlegt þegar því fylgir bæði verklegt og bóklegt starfsnám sem varir í eitt ár hið minnsta og felur í sér a.m.k. sex mánaða þjálfunartíma í lyfjabúð sem er opin almenningi og náminu lýkur með prófi á háskólastigi.

Þegar fyrir hendi eru í sama aðildarríki tvær námsbrautir í háskóla eða tvær námsbrautir sem yfirvöld viðurkenna sem jafngildar og önnur þeirra felur í sér fjögurra ára nám en hin þriggja ára nám, telst prófskírteini, vottorð eða annar vitnisburður um formlega menntun og hæfi, sem veittur er í lok þriggja ára háskólanáms eða viðurkennds jafngildis þess, fullnægja þeim skilyrðum um lengd námstíma, sem um getur í fyrstu málsgrein, að því leyti sem prófskírteini, vottorð eða annar vitnisburður um formlega menntun og

hæfi, sem veittur er að loknu námi í báðum tilvikum, eru viðurkennd sem jafngild í hlutaðeigandi aðildarríki.

Umrædd námsbraut skal a.m.k. fela í sér bóklegt og verklegt nám í þeim undirstöðunámsgreinum sem hér verða taldar:

- tilraunaæðlisfræði,
- almenn og ólífræn efnafræði,
- lífræn efnafræði,
- efnagreining,
- lyfjaefnafræði, þ.m.t. efnagreining lyfja,
- almenn og hagnýt lífefnafræði (læknisfræðileg),
- lífeðlisfræði,
- örverufræði,
- líflyfjafræði,
- lyftæknifræði,
- eiturefnafræði,
- náttúrefnafræði lyfja (sem fjallar um samsetningu og áhrif virkra efnisþátta í náttúrulegum efnunum úr plöntu- og dýraríkinu).

Námið í þessum greinum skal vera þannig samansett að hlutaðeigandi einstaklingur geti, að námi loknu, gegnt þeim skyldum sem tilgreindar eru í 55. gr.

Samræmist tiltekin prófskírteini, vottorð eða annar vitnisburður um formlega menntun og hæfi, sem um getur í þessari málsgrein, ekki þeim viðmiðunum, sem mælt er fyrir um hér að framan, skulu lögbær yfirvöld í hlutaðeigandi aðildarríki tryggja að hlutaðeigandi einstaklingur geti sýnt fram á nauðsynlega þekkingu í viðkomandi námsgreinum til að framleiða dýralyf og hafa eftirlit með þeim.

3. Menntaði og hæfi einstaklingurinn skal hafa a.m.k. tveggja ára starfsreynslu hjá fyrirtæki eða fyrirtækjum með framleiðsluleyfi og hafa fengist við þáttbundna greiningu lyfja, magnbundna greiningu virkra efna og við annars konar prófanir og eftirlit sem þörf er á til að tryggja gæði dýralyfja.

Heimilt er að stytta starfsreynslutímamann um eitt ár sé um að ræða a.m.k. fimm ára háskólanám og um eitt og hálf ár sé um að ræða a.m.k. sex ára háskólanám.

54. gr.

1. Einstaklingi, sem vinnur þau verk sem ætluð eru þeim einstaklingi, sem um getur í 52. gr., við gildistöku tilskipunar 81/851/EBE í hlutaðeigandi aðildarríki en sem

uppfyllir ekki ákvæði 53. gr., er heimilt að vinna umrædd verk áfram í hlutaðeigandi aðildarríki.

2. Handhafi prófskírteinis, vottorðs eða annars vitnisburðar um formlega menntun og hæfi, sem veittur er að loknu háskólanámi eða öðru námi sem jafngildir því, að mati hlutaðeigandi aðildarríkis, í raungrein sem gerir honum kleift samkvæmt lögum hlutaðeigandi aðildarríkis að vinna verk þess einstaklings, sem um getur í 52. gr., getur talist hæfur, hafi hann byrjað nám sitt fyrir 9. október 1981, til að vinna verk þess einstaklings, sem um getur í 52. gr., í hlutaðeigandi ríki, að því tilskildu að hann hafi þegar unnið undir beinni stjórn einstaklingsins, sem um getur í 52. gr., í a.m.k. tvö ár fyrir 9. október 1991 við eftirtalin störf hjá fyrirtæki eða fyrirtækjum með framleiðsluleyfi: við umsjón með framleiðslu og/eða við þátt- og magnbundna greiningu virkra efna og nauðsynlegar prófanir og eftirlit til að tryggja gæði dýrallyfja.

Hafi hlutaðeigandi einstaklingur aflað sér þeirrar starfsreynslu, sem um getur í fyrstu undirgrein, fyrir 9. október 1971 er honum ekki heimilt að takast á hendur slíka starfsemi fyrr en að loknum eins árs starfsreynslutíma til viðbótar samkvæmt skilyrðum sem sett eru í þeirri undirgrein.

55. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að menntaði og hæfi einstaklingurinn, sem um getur í 52. gr., beri, með fyrirvara um tengsl hans við handhafa framleiðsluleysisins, ábyrgð, að því er varðar málsmeðferðina sem um getur í 56. gr., á því að tryggja að:

- a) þegar um er að ræða dýrallyf, framleidd í hlutaðeigandi aðildarríki, að hver framleiðslulota dýrallyfja hafi verið framleidd og prófuð í samræmi við gildandi lög í þessu aðildarríki og í samræmi við skilyrði fyrir markaðsleyfi;
- b) þegar um er að ræða dýrallyf, flutt inn frá þriðju löndum, að á hverri framleiðslulotu hafi verið gerð full, þáttbundin greining í innflutningslandinu, að a.m.k. öll virk innihaldsefni hafi verið greind á magnbundinn hátt og að annars konar prófanir og eftirlit, sem þörf er á til að tryggja gæði dýrallyfja í samræmi við skilyrði fyrir markaðsleyfinu, hafi líka farið fram.

Hafi framleiðslulotur dýrallyfja staðist slíkt eftirlit í einu aðildarríki skulu þær undanþegnar framangreindu eftirliti ef þær eru markaðssettar í öðru aðildarríki og þeim fylgja eftirlitsskýrslur sem undirritaðar eru af menntuðum og hæfum einstaklingi.

2. Hafi bandalagið, þegar dýrallyf eru flutt inn frá þriðja landi, gert samkomulag við útflutningslandið til að tryggja að framleiðandi dýrallyfsins noti staðla um góða framleiðsluhætti, sem eru a.m.k. sambærilegir þeim sem

mælt er fyrir um í bandalaginu, og til að tryggja að eftirlitinu, sem um getur í b-lið fyrstu undirgreinar 1. mgr., hafi verið sinnt í útflutningslandinu má leysa menntaða og hæfa einstaklinginn undan ábyrgðinni á eftirlitinu.

3. Í öllum tilvikum, og sérstaklega þegar dýrallyf eru sett í sölu, skal menntaði og hæfi einstaklingurinn staðfesta í þar til gerðri skrá eða sambærilegu skjali að hver framleiðslulota uppfylli ákvæði þessarar greinar; sjá verður til þess að umrædd skrá eða sambærilegt skjal sé jafnan uppfært með tilliti til aðgerða og að fulltrúar lögbærra yfirvalda hafi aðgang að skránni eða skjalinu þann tíma sem tiltekinn er í lögum hlutaðeigandi aðildarríkis, þó eigi skemur en fimm ár.

56. gr.

Aðildarríkin skulu tryggja að þeir menntuðu og hæfu einstaklingar sem um getur í 52. gr. inni af hendi skyldur sínar, annaðhvort með viðeigandi ráðstöfunum á sviði stjórnsýslu eða með því að setja þeim ákveðnar siðareglur starfsgreinar.

Aðildarríkjunum er heimilt að víkja slíkum einstaklingi frá um tíma þegar yfir standa stjórnvalds- eða refsiaðgerðir á hendur honum vegna vanefnda á skyldum í starfi.

57. gr.

Ákvæði þessa bálks skulu gilda um smáskammtadýrallyf.

V. BÁLKUR

MERKINGAR OG FYLGISEDLAR LYFJA

58. gr.

1. Eftirfarandi upplýsingar, sem samrýmast skulu upplýsingum og skjölum skv. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. og lögbær yfirvöld samþykkja, skulu birtar með læsilegum stöfum á innri og ytri umbúðum lyfja:

- a) heiti dýrallyfsins, sem kann að vera sérheiti eða samheiti með eða án vörumerkis eða nafns framleiðanda, eða vísindaheiti eða forskrift, með eða án vörumerkis eða nafns framleiðanda;

þegar sérheiti lyfs, sem inniheldur aðeins eitt virkt efni, er vörumerki skal þetta heiti birtast með læsilegum stöfum ásamt alþjóðlegu samheiti sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin mælir með, sé það til, en sé slíkt heiti ekki til, ásamt hinu venjulega samheiti;

b) þátt- og magnbundnar upplýsingar um virku efnin í hverri skammtaeyningu eða miðað við lyfjaform fyrir tiltekið magn eða þyngd dýralyfsins með því að nota alþjóðleg samheiti sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin mælir með, séu slík heiti til, eða séu þau ekki til, hefðbundin samheiti;

c) númer framleiðslulotu;

d) númer markaðsleyfis;

e) nafn eða firmaheiti og fast heimilisfang eða skráð starfsstöð handhafa markaðsleyfisins og, ef við á, framleiðandans;

f) dýrategundir sem dýralyfið er ætlað fyrir; aðferð við gjöf og íkomuleið;

g) útskilnaðartíminn, jafnvel þótt hann sé enginn, þegar um er að ræða dýralyf sem gefin eru dýrum sem gefa af sér afurðir til mannelis;

h) fyrningardagsetning, tilgreind á skýran hátt;

i) sérstök geymsluákvæði, ef einhver eru;

j) sérstakar varúðarráðstafanir við förgun ónotaðra lyfja eða lyfjaúrgangs eftir því sem við á;

k) upplýsingar sem skylt er að tilgreina skv. 1. mgr. 26. gr., ef einhverjar eru;

l) orðin: „Aðeins til dýralækninga“.

2. Lyfjaform og þyngd innihalds, rúmmál eða fjöldi skammtaeyninga þarf aðeins að sýna á ytri umbúðum.

3. Að því er varðar þátt- og magnbundnar upplýsingar um samsetningu virkra efna í dýralyfjum skulu ákvæði A. liðar I. hluta I. viðauka gilda um upplýsingarnar sem kveðið er á um í b-lið 1. mgr.

4. Upplýsingarnar, sem um getur í f- til l-liðum 1. mgr., skulu birtast á ytri umbúðum og á íláti lyfsins á þjóðtungu eða þjóðtungum þess lands þar sem lyfið er sett á markað.

59. gr.

1. Sé um lykjur að ræða skulu upplýsingarnar, sem tilgreindar eru í 1. mgr. 58. gr., skráðar á ytri umbúðir. Á innri umbúðir er aðeins nauðsynlegt að skrá:

— heiti dýralyfsins,

— magn virkra efna,

— íkomuleið,

— númer framleiðslulotu,

— fyrningardagsetningu,

— orðin: „Aðeins til dýralækninga“.

2. Að því er varðar lítil einsskammtalát, aðrar en lykjur og þar sem ekki er hægt að koma fyrir upplýsingunum sem um getur í 1. mgr. skulu ákvæði 1., 2. og 3. mgr. 58. gr. aðeins gilda um ytri umbúðirnar.

3. Upplýsingarnar, sem um getur í þriðja og sjötta undirlið 1. mgr., skulu skráðar á ytri og innri umbúðir lyfja á þjóðtungu eða þjóðtungum þess lands þar sem þau eru sett á markað.

60. gr.

Þegar ytri umbúðir eru ekki fyrir hendi skulu allar upplýsingarnar, sem eiga að koma fram á slíkum umbúðum skv. 58. og 59. gr., skráðar á innri umbúðir.

61. gr.

1. Skylda er að fylgiseðill sé í umbúðum dýralyfja nema hægt sé að koma öllum upplýsingunum, sem krafist er samkvæmt þessari grein, fyrir á innri og ytri umbúðum. Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að fylgiseðillinn fjalli eingöngu um dýralyfið sem hann fylgir. Upplýsingarnar á fylgiseðlinum skulu vera á þjóðtungu eða þjóðtungum þess aðildarríkis þar sem lyfið er sett á markað.

2. Í fylgiseðlinum skulu a.m.k. koma fram eftirfarandi upplýsingar sem skulu samrýmast þeim upplýsingum og skjölum sem kveðið er á um í 12. gr. og 1. mgr. 13. gr.:

a) nafn eða firmaheiti og fast heimilisfang eða skráð starfsstöð handhafa markaðsleyfisins og, ef við á, framleiðandans;

b) heiti dýralyfsins og þátt- og magnbundnar upplýsingar um virku efni þess.

Nota skal alþjóðleg samheiti, sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin mælir með, séu þau til.

c) ábendingar;

d) frábendingar og aukaverkanir, að því leyti sem þessar upplýsingar eru nauðsynlegar fyrir notkun dýralyfsins;

- e) dýrategundir, sem dýrallyfið er ætlað fyrir; skammtastærð fyrir hverja dýrategund, aðferð við gjöf og íkomuleið og ráðleggingar um rétta gjöf, ef þurfa þykir;
- f) útskilnaðartíminn, jafnvel þótt hann sé enginn, þegar um er að ræða dýrallyf sem gefin eru dýrum sem gefa af sér afurðir til mannelis;
- g) sérstök geymsluákvæði, ef einhver eru;
- h) upplýsingar sem skylt er að tilgreina skv. 1. mgr. 26. gr., ef einhverjar eru;
- i) sérstakar varúðarráðstafanir við förgun ónotaðra lyfja eða lyfjaúrgangs eftir því sem við á.

3. Upplýsingarnar, sem um getur í 2. mgr., skulu vera á þjóðtungu eða þjóðtungum þess aðildarríkis þar sem þau eru sett á markað. Aðrar upplýsingar skulu skýrt afmarkaðar frá þeim.

62. gr.

Þegar ákvæðum þessa bálks er ekki hlítt og formleg tilkynning, sem beint er til aðildarríkjanna, ber ekki árangur er lögbærum yfirvöldum aðildarríkjanna heimilt að fella markaðsleyfi niður um tíma eða afturkalla það.

63. gr.

Ákvæði þessa bálks skulu ekki hafa áhrif á kröfur aðildarríkjanna um skilyrði fyrir afhendingu til almennings, verðmerkingar lyfja til dýralækninga og hugverkarétt á sviði iðnaðar.

64. gr.

1. Með fyrirvara um 2. mgr. skulu smáskammtadýrallyf merkt í samræmi við ákvæði þessa bálks og auðkennd með því að skrá á merkimiðana, á læsilegan hátt, orðin: „Smáskammtalyf til dýralækninga“.

2. Í viðbót við orðin „smáskammtadýrallyf án viðurkenndra ábendinga“, sem skulu sýnd á áberandi hátt, skulu í merkingum og, eftir því sem við á, fylgiseðli með smáskammtadýrallyfjum, sem um getur í 1. mgr. 17. gr., eingöngu koma fram eftirfarandi upplýsingar:

- vísindaheiti stofnsins eða stofnanna ásamt þynningarstigi og nota skal táknið í lyfjaskránni, sem eru notuð í samræmi við 8-lið 1. gr.,
- nafn og heimilisfang handhafa markaðsleyfisins og, eftir því sem við á, framleiðanda,
- aðferð við gjöf og, ef þurfa þykir, íkomuleið,

- fyrningardagsetning, nákvæmlega tilgreind (mánuður, ár),
- lyfjaform,
- innihald neytendaumbúða,
- sérstök geymsluákvæði, ef einhver eru,
- markdýrategundir,
- sérstök viðvörðun, ef þörf er á henni fyrir viðkomandi lyf,
- númer framleiðslulotu,
- skráningarnúmer.

VI. BÁLKUR

EIGN, HEILDSÖLUDREIFING OG AFGREIÐSLA DÝRALYFJA

65. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að heildsala á dýrallyfjum sé háð leyfi og að málsmeðferð við veitingu þessa leyfis taki í mesta lagi 90 daga frá þeim degi að lögbært yfirvald fær leyfisumsóknina.

Aðildarríkjunum er heimilt að undanskilja afhendingu dýrallyfja í litlu magni frá einum smásala til annars frá skilgreiningu á heildsölu dreifingu.

2. Til að öðlast leyfi fyrir dreifingu skal umsækjandinn hafa í þjónustu sinni starfsfólk með rétta tæknimenntun og hæfi og ráða yfir nægilegu og hentugu húsnæði sem fullnægir settum skilyrðum í hlutaðeigandi aðildarríki um geymslu og meðhöndlun dýrallyfja.

3. Handhafa dreifingarleyfisins er skylt að halda nákvæmar skrár. Eftirfarandi lágmarksupplýsingar skal skrá um öll kaup og alla sölu:

- a) dagsetningu;
- b) nákvæm deili á dýrallyfi;
- c) númer framleiðslulotu, fyrningardag;
- d) móttakið eða afhent magn;
- e) nafn og heimilisfang birgis eða viðtakanda.

Gera skal nákvæma vörutalningu einu sinni á ári hið minnsta til að bera vörukaup og vörusölu saman við vörubirgðir og skrá allt misræmi.

Þessar skrár skulu vera til reiðu fyrir lögbær yfirvöld í þrjú ár hið minnsta.

4. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að heildsalar afhendi dýralyf einungis þeim aðilum sem hafa leyfi til að stunda smásölu í samræmi við 66. gr. eða öðrum aðilum sem hafa heimild samkvæmt lögum til að taka við dýralyfjum frá heildsölum.

66. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að smásala sé einungis í höndum þeirra aðila sem hafa leyfi til að stunda slíka starfsemi samkvæmt löggjöf hlutaðeigandi aðildarríkis.

2. Hverjum þeim sem hefur leyfi til að selja dýralyf skv. 1. mgr. er skylt að halda nákvæmar skrár. Eftirfarandi upplýsingar skal skrá um öll kaup og alla sölu:

- a) dagsetning;
- b) nákvæm deili á dýralyfi;
- c) númer framleiðslulotu;
- d) mótttekið eða afhent magn;
- e) nafn og heimilisfang birgis eða viðtakanda;
- f) eftir því sem við á, nafn og heimilisfang dýralæknis sem ávísar lyfinu og afrit af lyfseðli.

Gera skal nákvæma vörutalningu einu sinni á ári hið minnsta til að bera vörukaup og vörusölu saman við vörubirgðir og skrá allt misræmi.

Þessar skrár skulu vera til reiðu fyrir lögbær yfirvöld í þrjú ár hið minnsta.

3. Aðildarríkjunum er heimilt að draga úr kröfum um ítarlegt skjalahald skv. 2. mgr. Þó má ekki víkja frá þessum kröfum þegar um er að ræða dýralyf, sem ætluð eru dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis og sem eru aðeins afhent gegn ávísun dýralæknis, eða dýralyf þar sem virða þarf tilskilinn útskilnaðartíma.

4. Eigi síðar en 1. janúar 1992 skulu aðildarríkin senda framkvæmdastjórninni skrá yfir dýralyf sem eru ekki lyfseðilsskyld.

Þegar framkvæmdastjórnin hefur kynnt sér skrárnar skal hún rannsaka hvort grundvöllur sé fyrir sameiginlegri skrá innan bandalagsins yfir þess konar lyf.

67. gr.

Með fyrirvara um strangari reglur innan bandalagsins eða í aðildarríkjunum um afhendingu dýralyfja og til þess að vernda heilbrigði dýra og manna skal krafist lyfseðils fyrir afhendingu til almennings á eftirfarandi dýralyfjum:

a) lyfjum sem falla undir opinberar takmarkanir varðandi birgðir eða notkun, t.d.:

- takmarkanir sem leiða af framkvæmd á samþykktum Sameinuðu þjóðanna um ávana- og fíkniefni,
- takmarkanir á notkun dýralyfja samkvæmt löggjöf bandalagsins;

b) lyfjum sem útheimta að dýralæknirinn geri sérstakar varúðarráðstafanir til að forðast óþarfa hættu fyrir:

- markdýrategundir,
- þann sem gefur dýrinu lyfið,
- neytendur afurða af dýrinu sem fær lyfið,
- umhverfið;

c) lyfjum, sem ætluð eru fyrir meðferð eða sjúkdómsferli, sem útheimta að sjúkdómurinn hafi áður verið greindur nákvæmlega, eða lyfjum sem geta valdið verkunum sem hindra eða trufla síðari sjúkdómsgreiningu eða lækni meðferð;

d) forskriftarlyfjum sem ætluð eru dýrum.

Að auki skal krafist lyfseðils fyrir ný dýralyf sem innihalda virkt efni sem hefur verið leylt að nota í dýralyf í skemur en fimm ár nema lögbær yfirvöld hafi fullvissað sig um, með hliðsjón af upplýsingum og gögnum sem umsækjandi leggur fram eða fenginni reynslu af notkun þessa lyfs, að ekkert af þeim viðmiðunum, sem um getur í a- til d-liðum fyrstu málsgreinar, eigi við.

68. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að einungis þeir sem hafa leyfi til þess, samkvæmt gildandi löggjöf í aðildarríkjunum, eigi eða ráði yfir dýralyfjum eða efni sem nota má sem dýralyf og hafa vefaukandi, sýkingareyðandi, sníklaeyðandi, bólgueyðandi, hormóna- og geðvirka eiginleika.

2. Aðildarríkin skulu halda skrá yfir framleiðendur og dreifingaraðila sem hafa leyfi til að hafa undir höndum virk efni sem nota má til framleiðslu dýralyfja og hafa þá eiginleika sem um getur í 1. mgr.

Þessir aðilar verða að halda nákvæmar skrár yfir öll viðskipti sín með efni sem nota má til framleiðslu dýralyfja og sjá til þess að skrárnar séu til reiðu fyrir lögbær yfirvöld í þrjú ár hið minnsta.

3. Allar breytingar, sem gera þarf á skránni yfir efnin sem um getur í 1. mgr., skulu samþykktar í samræmi við málsmeðferð þá sem um getur í 2. mgr. 89. gr.

69. gr.

Aðildarríkin skulu tryggja að eigendur eða umsjónarmenn dýra, sem gefa af sér afurðir til manneldis, geti sannað að þeir hafi keypt, hafi undir höndum eða hafi gefið dýrum dýralyf sem innihalda efnin sem eru tilgreind í 68. gr.; aðildarríkin geta látið þessa kvöð ná til annarra dýralyfja.

Aðildarríkin geta m.a. krafist þess að haldin sé skrá um eftirfarandi upplýsingar hið minnsta:

- a) dagsetningu;
- b) heiti dýralyfsins;
- c) magn;
- d) nafn og heimilisfang þess sem afhendir dýralyfið;
- e) hvaða dýr njóti meðferðar.

70. gr.

Þrátt fyrir ákvæði 9. og 67. gr. skulu aðildarríkin sjá til þess að dýralæknar, sem veita þjónustu í öðru aðildarríki, geti tekið með sér og gefið dýrum tilbúin dýralyf í litlu magni, sem fer ekki fram úr daglegum þörfum, nema um sé að ræða ónæmislyf fyrir dýr sem óheimilt er að nota í aðildarríkinu þar sem þjónustan er veitt (hér á eftir nefnt gistiríki), að því tilskildu að eftirfarandi skilyrðum sé fullnægt:

- a) lögbær yfirvöld í aðildarríkinu þar sem dýralæknirinn hefur staðfestu hafi veitt markaðslyfið sem kveðið er á um í 5., 7. og 8. gr.;
- b) dýralæknirinn flytji dýralyfin með sér í upprunalegum umbúðum frá framleiðanda;
- c) dýralyfin, sem ætlunin er að gefa dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis, hafi sömu þátt- og magnbundnu samsetninguna, m.t.t. virkra efna, og lyfin sem veitt hefur verið leyfi fyrir í gistiríkinu í samræmi við 5., 7. og 8. gr.
- d) dýralæknir, sem veitir þjónustu í öðru aðildarríki, skal kynna sér góðar starfsvenjur við dýralækningar sem viðgangast í því aðildarríki og sjá til þess að útskilnaðartímanum, sem tilgreindur er í merkingu viðkomandi dýralyfs, sé fylgt nema þess megi vænta með nokkurri sanngirni að hann viti að rétt sé að

tilgreina lengri útskilnaðartíma til að fylgja þessum góðu starfsvenjum við dýralækningar;

- e) dýralæknirinn skal ekki afhenda eiganda eða umsjónarmanni dýranna, sem fá meðferð í gistiríkinu, dýralyf nema það sé leyfilegt samkvæmt reglum í gistiríkinu; í því tilviki skal hann samt aðeins afhenda lyf fyrir þau dýr sem eru í umsjá hans og aðeins lágmarksmagn af þeim dýralyfjum sem þörf er á til að ljúka meðferð viðkomandi dýra í því tilviki;
- f) þess er krafist að dýralæknirinn haldi nákvæmar skrár yfir dýrin, sem fá meðferð, sjúkdómsgreiningu, dýralyf, sem gefin eru, skammta sem gefnir eru, meðferðartíma og útskilnaðartímann sem reiknað er með. Þessar skrár skulu vera til reiðu fyrir lögbær yfirvöld í gistiríkinu í þrjú ár hið minnsta;
- g) úrval og magn dýralyfja, sem dýralæknir hefur í förum sínum, skal ekki vera meira en sem samsvarar almennum og daglegum þörfum hjá góðum dýralækni.

71. gr.

1. Sé ekki til sérstök löggjöf bandalagsins um notkun ónæmislyfa fyrir dýr í því skyni að útrýma eða berjast gegn dýrasjúkdómum getur aðildarríki, í samræmi við löggjöf sína, bannað framleiðslu, innflutning, eign, sölu, afhendingu og/eða notkun ónæmislyfa fyrir dýr á öllu yfirráðasvæði sínu eða hluta þess ef sýnt er að:

- a) sé lyfið gefið dýrum muni það trufla framkvæmd innlendrar áætlunar er varðar greiningu, útrýmingu eða baráttu gegn dýrasjúkdómum eða gera erfitt um vik að staðfesta að smit sé ekki til staðar í lifandi dýrum eða matvælum eða öðrum afurðum úr dýrum sem hafa fengið lyfið;
 - b) sjúkdómurinn, sem lyfið á að gera dýrin ónæm fyrir, sé ekki til staðar á viðkomandi svæði svo nokkru nemi.
2. Lögbær yfirvöld í aðildarríkjunum skulu tilkynna framkvæmdastjórninni um öll tilvik þar sem ákvæðum 1. mgr. er beitt.

VII. BÁLKUR

LYFJAGÁT

72. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að stuðla að skýrslugjöf til lögbærra yfirvalda um meintar aukaverkanir dýralyfs.

2. Aðildarríkin geta sett fram sérstakar kröfur á hendur starfandi dýralæknum og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum viðvíkjandi skýrslugjöf um meintar, alvarlegar eða óvæntar aukaverkanir og aukaverkanir í mönnum, einkum ef slík skýrslugjöf er skilyrði fyrir markaðsleyfi.

73. gr.

Til að tryggja að samþykktar verði viðeigandi ákvarðanir um dýralyf sem leyfð eru í bandalaginu, með hliðsjón af upplýsingum um meintar aukaverkanir dýralyfja við venjuleg notkunarskilyrði, skulu aðildarríkin koma á lyfjagátarkerfi fyrir dýralyf. Nota skal þetta kerfi til að safna upplýsingum sem koma að gagni við eftirlit með dýralyfjum, einkum um aukaverkanir í dýrum og mönnum vegna notkunar dýralyfja, og við vísindalegt mat á þess konar upplýsingum.

Upplýsingarnar skal bera saman við tiltæk gögn um sölu og ávísun dýralyfja.

Í kerfinu er einnig tekið mið af öllum fyrirleggjandi upplýsingum um ófullnægjandi verkun miðað við væntingar, um notkun sem er ekki samkvæmt fyrirmælum, um rannsóknir á réttmæti útskilnaðartíma og um hugsanlegar hættur fyrir umhverfið vegna notkunar lyfsins; þessar upplýsingar eru túlkaðar í samræmi við viðmiðunarreglur framkvæmdastjórnarinnar, sem um getur í 1. mgr. 77. gr., og geta haft áhrif á mat á ávinningi og þeirri áhættu sem fylgir lyfinu.

74. gr.

Handhafi markaðsleyfisins skal ávallt hafa í þjónustu sinni einstakling með viðeigandi menntun og hæfi til að annast lyfjagát.

Þessi menntaði og hæfi einstaklingur skal sjá um:

- a) að koma á fót og viðhalda kerfi sem tryggir að öllum upplýsingum um meintar aukaverkanir, sem starfsmönnum fyrirtækisins og dýralyfjakynnum er skýrt frá, sé safnað saman og þær flokkaðar svo þær séu aðgengilegar á a.m.k. einum stað í bandalaginu;
- b) að semja skýrslurnar, sem um getur í 75. gr., fyrir lögbær yfirvöld, í því formi sem þau kunna að mæla fyrir um, í samræmi við leiðbeiningarnar sem um getur í 1. mgr. 77. gr.;
- c) að svarað sé fljótt og til fulls beiðnum frá lögbærum yfirvöldum um frekari upplýsingar sem þarf til að meta megi kosti og galla dýralyfs, þ.m.t. upplýsingar um

umfang sölu eða fjölda lyfseðla fyrir viðkomandi dýralyf;

- d) að senda lögbærum yfirvöldum allar aðrar upplýsingar sem máli skipta við mat á ávinningi og þeirri áhættu sem fylgir dýralyfi, þ.m.t. viðeigandi upplýsingar um eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu.

75. gr.

1. Handhafi markaðsleyfisins skal halda nákvæmar skrár um allar meintar aukaverkanir lyfs sem koma fram annað hvort í bandalaginu eða í þriðja landi.

2. Handhafi markaðsleyfisins skal sjá til þess að allar meintar, alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir í mönnum vegna notkunar dýralyfja, sem með réttu má gera ráð fyrir að hann hafi vitneskju um eða sem honum er skýrt frá, séu þegar í stað skráðar og tilkynntar lögbærum yfirvöldum í aðildarríkinu þar sem atvikið átti sér stað og eigi síðar en 15 almanaksdögum eftir að þessar upplýsingar berast.

3. Handhafi markaðsleyfisins skal sjá til þess að meintar, alvarlegar og óvæntar aukaverkanir og aukaverkanir í mönnum, sem koma fram á yfirráðasvæði þriðja lands, séu strax tilkynntar í samræmi við leiðbeiningarnar, sem um getur í 1. mgr. 77. gr., svo að Lyfjamálastofnunin og lögbær yfirvöld aðildarríkisins, þar sem dýralyfið er leyft, hafi aðgang að þeim, og eigi síðar en 15 almanaksdögum eftir að þessar upplýsingar berast.

4. Þegar um er að ræða dýralyf, sem teljast falla undir gildissvið tilskipunar 87/22/EBE eða sem falla undir málsmeðferð um gagnkvæma viðurkenningu skv. 21. og 22. gr. og 4. mgr. 32. gr. þessarar tilskipunar og dýralyf, þar sem vísað er til málsmeðferðarinnar í 36., 37. og 38. gr. þessarar tilskipunar, skal handhafi markaðsleyfisins að auki tryggja að allar meintar, alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir í mönnum, sem koma fram í bandalaginu, séu tilkynntar á því eyðublaði og með því millibili sem samið er um við tilvísunarríkið eða lögbært yfirvald sem er tilnefnt sem tilvísunarríki þannig að tilvísunarríkið hafi aðgang að upplýsingunum.

5. Skrár yfir allar aukaverkanir í formi öryggisskýrslu, sem er uppfærð reglulega, skulu afhentar lögbærum yfirvöldum, annaðhvort strax að fenginni beiðni þar að lútandi eða með reglulegu millibili sem hér segir: á sex mánaða fresti fyrstu tvö árin eftir veitingu leyfis, einu sinni á ári næstu tvö árin og þegar endurnýjað er í fyrsta sinn, nema gerðar hafa verið aðrar kröfur sem uppfylla þarf til að fá leyfi. Eftir það skal afhenda uppfærðu öryggisskýrslurnar á fimm ára fresti með

umsókn um endurnýjun leyfisins. Uppfærðu öryggisskýrslunum skal fylgja vísindalegt mat á ávinningi og þeirri áhættu sem lyfið getur haft í för með sér.

6. Þegar markaðsleyfið hefur verið veitt getur handhafi markaðsleyfisins krafist þess að frestunum, sem um getur í þessari grein, verði breytt samkvæmt málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 541/95 ⁽¹⁾, ef við á.

76. gr.

1. Lyfjamálastofnunin skal, í samvinnu við aðildarríkin og framkvæmdastjórnina, setja upp gagnavinnsluferfi til að auðvelda skipti á upplýsingum um lyfjagát varðandi lyf sem eru markaðssett í bandalaginu.

2. Aðildarríkin skulu, með því að nota kerfið sem um getur í fyrstu málsgrein, tryggja að Lyfjamálastofnunin og önnur aðildarríki fái strax skýrslur, í samræmi við leiðbeiningarnar sem um getur í 1. mgr. 77. gr., um meintar, alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir hjá mönnum, sem fylgt hafa á yfirráðasvæði þeirra, í síðasta lagi 15 almanaksdögum eftir að þessar upplýsingar berast.

3. Aðildarríkin skulu tryggja að handhafi markaðsleyfisins fái strax skýrslur um meintar, alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir í mönnum, sem fylgt hafa á yfirráðasvæði þeirra og eigi síðar en 15 almanaksdögum eftir að þessar upplýsingar berast.

77. gr.

1. Í því skyni að auðvelda skipti á upplýsingum um lyfjagát innan bandalagsins skal framkvæmdastjórnin, í samráði við Lyfjamálastofnunina, aðildarríki og hagsmunaaðila, semja leiðbeiningar um söfnun, sannpröfun og framsetningu skýrslna um aukaverkanir, þ.m.t. tæknilegar kröfur um rafræn skipti á upplýsingum um dýrallyfjagát í samræmi við hefðbundin hugtök sem samþykkt hafa verið á alþjóðavettvangi.

Birta skal þessar leiðbeiningar í 9. bindi ritsins „Reglur um lyf í Evrópubandalaginu“ og skulu þær taka mið af alþjóðlegu samhæfingarstarfi á sviði lyfjagátar.

2. Handhafi markaðsleyfisins og lögbær yfirvöld skulu, að því er varðar túlkun á skilgreiningum, sem um getur í 10. til 16. lið 1. gr., og meginreglum í þessum kafla, fylgja viðmiðunarreglunum sem um getur í 1. mgr.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 55, 11.3.1995, bls. 7. Reglugerðinni var breytt með reglugerð (EB) nr. 1146/98 (Stjtið. EB L 159, 3.6.1998, bls. 31).

78. gr.

1. Telji aðildarríki, að loknu mati á gögnum um dýrallyfjagát, að fella skuli niður markaðsleyfi um tíma, afturkalla það eða breyta því til að takmarka ábendingar eða framboð, breyta stærð skammta eða bæta við frábendingu eða nýrri varúðarráðstöfun skal það þegar í stað tilkynna það Lyfjamálastofnuninni, hinum aðildarríkjunum og handhafa markaðsleyfisins.

2. Ef málið er brýnt getur hlutaðeigandi aðildarríki fellt niður markaðsleyfi fyrir dýrallyfi um tíma, að því tilskildu að Lyfjamálastofnuninni, framkvæmdastjórninni og hinum aðildarríkjunum sé tilkynnt það í síðasta lagi næsta virka dag.

79. gr.

Allar breytingar, sem gera þarf til að uppfæra ákvæði 72. til 78. gr., að teknu tilliti til framfara á sviði tækni og vísinda, skulu samþykktar í samræmi við málsmeðferð þá sem um getur í 2. mgr. 89. gr.

VIII. BÁLKUR

EFTIRLIT OG VIÐURLÖG

80. gr.

1. Lögbært yfirvald í hlutaðeigandi aðildarríki skal ítrekað láta fara fram skoðun til að tryggja að lagaskilyrðum varðandi dýrallyf sé fullnægt.

Slík skoðun skal vera í höndum viðurkenndra fulltrúa lögbærs yfirvalds sem skulu hafa umboð til að:

- skoða framleiðslu- og sölustaði svo og rannsóknarstofur sem handhafi markaðsleyfisins hefur fengið til að annast eftirlitsprófanir, skv. 24. gr., fyrir hönd handhafa markaðsleyfisins;
- taka sýni;
- fara yfir öll skjöl sem varða tilefni skoðunarinnar, sbr. þó gildandi ákvæði í aðildarríkjunum 9. október 1981 sem takmarka umboð þeirra þegar um er að ræða lýsingu á framleiðsluáferð.

2. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að framleiðsluferlin, sem eru notuð við framleiðslu ónæmislyfja fyrir dýr, séu fullgild og tryggt sé að samkvæmni sé á milli framleiðslulotna.

3. Fulltrúar lögbærra yfirvalda skulu skila skýrslu, að lokinni hverri skoðun sem um getur í fyrstu málsgrein, um hvort framleiðandi fari að grundvallar- og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti sem mælt er fyrir um í 51. gr. Framleiðanda, sem skoðað er hjá, skal kynnt innihald þeirrar skýrslu.

81. gr.

1. Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að markaðsleyfishafi og, eftir því sem við á, handhafi framleiðsluleyfisins sýni fram á að eftirlitsprófanir á dýralyfi og/eða á innihaldsefnum og lyfi á millistigi í framleiðsluferlinu fari fram í samræmi við aðferðirnar sem mælt er fyrir um í markaðsleyfinu.

2. Að því er varðar framkvæmd 1. mgr. geta aðildarríkin krafist þess að handhafi markaðsleyfis fyrir ónæmislyf fyrir dýr afhendi lögbærum yfirvöldum afrit af öllum eftirlitsskýrslum, undirrituðum af menntuðum og hæfum einstaklingi í samræmi við 55. gr.

Handhafi markaðsleyfis fyrir ónæmislyf fyrir dýr skal tryggja að nægilegur fjöldi dæmigerðra sýna úr hverri framleiðslulotu dýralyfa sé geymdur a.m.k. fram að fyrningardegi og afhenda lögbærum yfirvöldum sýni strax og þau fara þess á leit.

82. gr.

1. Telji aðildarríki það nauðsynlegt getur það krafist þess að handhafi markaðsleyfis fyrir ónæmislyf fyrir dýr afhendi sýni úr framleiðslulotum af lyfinu, ópökkuðu og/eða í neytendaumbúðum, til rannsóknar hjá opinberri rannsóknarstofu eða viðurkenndri rannsóknarstofu áður en lyfið er sett í umferð.

Þegar um er að ræða framleiðslulotu sem er framleidd í öðru aðildarríki og lögbær yfirvöld í því ríki hafa þegar rannsakað viðkomandi framleiðslulotu og lýst yfir að hún sé í samræmi við innlendar tæknilýsingar, er aðeins heimilt að framkvæma þetta eftirlit að lokinni rannsókn á skýrslum um eftirlit með viðkomandi lotu og eftir að framkvæmdastjórninni hefur verið tilkynnt það og þegar munur á skilyrðum til dýralækninga í þessum tveimur aðildarríkjum réttlætir slíkt skref.

2. Aðildarríkin skulu sjá til þess að slíkri rannsókn ljúki innan 60 daga frá því að sýnin berast þeim nema framkvæmdastjórninni hafi verið tilkynnt að þörf sé á lengri tíma til að ljúka efnagreiningum. Handhafa markaðsleyfisins skal tilkynnt um niðurstöður rannsóknarinnar innan sama frests.

3. Fyrir 1. janúar 1992 skulu aðildarríkin tilkynna framkvæmdastjórninni um þau ónæmislyf fyrir dýr sem þurfa að fara í gegnum lögbóðið, opinbert eftirlit áður en þau eru markaðssett.

83. gr.

1. Lögbær yfirvöld í aðildarríkjunum skulu fella markaðsleyfi niður um tíma eða afturkalla það ef sýnt er að:

- a) skaðlegt er að nota dýralyfið á þann hátt sem tilgreindur var þegar sótt var um leyfið eða síðar;
- b) dýralyfið hefur enga lækningaverkun í dýrategundinni sem meðferðin var ætluð;
- c) þátt- og magnbundin samsetning þess er ekki eins og staðhæft var;
- d) útskilnaðartíminn, sem mælt er með, er ekki nógu langur til að tryggja að afurðir af dýrum, sem hafa fengið meðferð, innihaldi ekki lyfjaleifar sem geta haft skaðleg áhrif á heilsu neytenda;
- e) dýralyfið er á boðstólnum til nota sem er bönnuð samkvæmt öðrum bandalagsákvæðum.

Lögbærum yfirvöldum er þó heimilt að synja um leyfi fyrir dýralyfi þar til reglur hafa verið samþykktar innan bandalagsins séu slíkar aðgerðir nauðsynlegar til að vernda almannaheilbrigði eða heilsu neytenda og dýra.

- f) upplýsingar í umsóknarskjölunum skv. 12. gr., 1. mgr. 13. gr. og 27. gr. eru rangar;
- g) eftirlitsprófanir þær, sem um getur í 1. mgr. 81. gr., hafa ekki farið fram;
- h) þeirri kvöð, sem um getur í 2. mgr. 26. gr., hefur ekki verið fullnægt.

2. Fella skal leyfi niður um tíma eða afturkalla það þegar sýnt er að:

- a) upplýsingum til stuðnings umsókninni, eins og kveðið er á um í 12. gr. og 1. mgr. 13. gr., hefur ekki verið breytt í samræmi við 1. og 5. mgr. 27. gr.;
- b) nýjum upplýsingum, eins og um getur í 3. mgr. 27. gr., hefur ekki verið komið til lögbærra yfirvalda.

84. gr.

1. Með fyrirvara um 83. gr. skulu aðildarríkin gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að bannað verði að afhenda dýralyf og að viðkomandi lyf verði tekið af markaði þegar:

- a) sýnt er að skaðlegt er að nota dýralyfið á þann hátt sem tilgreindur var þegar sótt var um leyfið eða síðar, skv. 5. mgr. 27. gr.;
- b) dýralyfið hefur enga lækningaverkun í dýrategundinni sem meðferðin var ætluð;
- c) þátt- og magnbundin samsetning dýralyfisins er ekki eins og staðhæft var;

d) útskilnaðartíminn, sem mælt er með, er ekki nógu langur til að tryggja að afurðir af dýrum, sem fengið hafa meðferð, innihaldi ekki lyfjaleifar sem geta haft skaðleg áhrif á heilsu neytenda;

e) eftirlitsprófanir þær, sem um getur í 1. mgr. 81. gr., hafa ekki farið fram eða öðrum kröfum eða skyldum í sambandi við veitingu leyfisins, sem um getur í 1. mgr. 44. gr., hefur ekki verið fullnægt.

2. Lögbæru yfirvaldi er heimilt að takmarka bann við afhendingu og afturköllun af markaði við þær framleiðslulotur einar sem véfengdar eru.

85. gr.

1. Lögbært yfirvald aðildarríkis skal fella niður um tíma eða afturkalla framleiðsluleyfið fyrir ákveðinn flokk lyfja eða fyrir öll lyf ef ekki er lengur fullnægt einhverju af skilyrðunum sem mælt er fyrir um í 45. gr.

2. Auk þeirra ráðstafana, sem kveðið er á um í 84. gr., er lögbæru yfirvaldi aðildarríkis heimilt að stöðva annað hvort framleiðslu eða innflutning dýralyfja frá þriðju löndum eða fella niður um tíma eða afturkalla framleiðsluleyfið fyrir ákveðinn flokk lyfja eða fyrir öll lyf ef ekki er lengur fullnægt ákvæðum um framleiðslu eða innflutning frá þriðju löndum.

86. gr.

Ákvæði þessa bálks skulu gilda um smáskammtadýralyf.

87. gr.

Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að hvetja dýralækna og aðra hlutaðeigandi sérfræðinga til að tilkynna lögbærum yfirvöldum um allar meintar aukaverkanir af völdum dýralyfja.

IX. BÁLKUR

FASTANEFND

88. gr.

Allar breytingar, sem gera þarf til að uppfæra ákvæði I. viðauka þannig að tekið sé tillit til visinda- og tækniþróunar, skulu samþykktar í samræmi við málsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 89. gr.

89. gr.

1. Framkvæmdastjórnin skal njóta aðstoðar fastanefndar um dýralyf um aðlögun að tækniframförum á tilskipunum um að ryðja úr vegi tæknilegum hindrunum í viðskiptum með dýralyf (hér á eftir kölluð „fastanefndin“).

2. Þegar vísað er til þessarar málsgreinar gilda 5. og 7. gr. ákvörðunar 1999/468/EB með hliðsjón af ákvæðum 8. gr. hennar.

Tímabilið, sem kveðið er á um í 6. mgr. 5. gr. ákvörðunar 1999/468/EB, skal vera þrjú mánuðir.

3. Fastanefndin setur sér starfsreglur.

X. BÁLKUR

ALMENN ÁKVÆÐI

90. gr.

Aðildarríkin skulu gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að hlutaðeigandi lögbær yfirvöld láti hvert öðru í té viðeigandi upplýsingar, einkum um það hvort fullnægt hafi verið skilyrðum fyrir framleiðsluleyfinu eða leyfinu fyrir markaðssetningu lyfjanna.

Aðildarríkin skulu þegar í stað senda lögbærum yfirvöldum í öðru aðildarríki skýrslurnar sem um getur í 3. mgr. 80. gr. berist þeim rökstudd beiðni þess efnis. Telji aðildarríkið sem fær skýrslurnar, eftir að hafa kynnt sér þær, að það geti ekki fallist á niðurstöður lögbærra yfirvalda í aðildarríkinu þar sem skýrslurnar voru gerðar skal það tilkynna hlutaðeigandi lögbærum yfirvöldum um ástæður fyrir því og er heimilt að fara fram á frekari upplýsingar. Hlutaðeigandi aðildarríki skulu reyna að komast að samkomulagi. Sé um alvarlegan ágreining að ræða skal annað aðildarríkið tilkynna það framkvæmdastjórninni ef nauðsyn ber til.

91. gr.

1. Hvert aðildarríki skal gera allar viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að Lyfjamálastofnuninni sé jafnóðum tilkynnt um allar ákvarðanir um að veita markaðsleyfi, synja um slíkt leyfi eða afturkalla það, breyta fyrri ákvörðunum um að synja eða afturkalla markaðsleyfi, banna afhendingu dýralyfs eða taka það af markaði, svo og um forsendur fyrir þessum ákvörðunum.

2. Handhafa markaðsleyfis er skylt að tilkynna hlutaðeigandi aðildarríkjum án tafar um allar aðgerðir sem hann grípur til í því skyni að stöðva markaðssetningu dýralyfs um tíma eða taka það af markaði og um ástæður fyrir slíkum aðgerðum ef þær tengjast árangri af notkun lyfsins eða er ætlað að vernda almannaheilbrigði. Aðildarríkin skulu sjá til þess að þessum upplýsingum sé komið á framfæri við Lyfjamálastofnunina.

3. Aðildarríkin skulu sjá til þess að viðeigandi upplýsingum um aðgerðir, sem gripið er til skv. 1. og 2. mgr. og kunna að hafa áhrif á verndun almannaheilbrigðis í þriðju löndum, sé tafarlaust komið á

framfæri við viðeigandi alþjóðasamtök og afrit sent til Lyfjamálastofnunarinnar.

92. gr.

Aðildarríkin skulu veita hvert öðru allar nauðsynlegar upplýsingar til að tryggja gæði og öryggi smáskammtadýrallyfja sem eru framleidd og markaðssett í bandalaginu, einkum upplýsingarnar sem um getur í 90. og 91. gr.

93. gr.

1. Aðildarríkin skulu votta, að beiðni framleiðanda eða útflytjenda dýrallyfja eða yfirvalda í þriðja landi sem er innflutningsland, að framleiðandinn hafi framleiðsluleyfið. Við útgáfu slíkra vottorða skulu aðildarríkin fullnægja eftirfarandi skilyrðum:

- a) þau skulu hafa hliðsjón af viðteknu stjórnunarfyrirkomulagi Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar;
- b) þegar um er að ræða dýrallyf sem ætluð eru til útflutnings og hafa verið leyfð á yfirráðasvæði þeirra ber aðildarríkjunum að láta í té þá samantekt á eiginleikum lyfjanna, sem gerð er í samræmi við 25. gr., eða sambærilegt skjal sé slík samantekt ekki til.

2. Hafi framleiðandi ekki undir höndum leyfi til að setja lyfið á markað skal hann afhenda yfirvöldum, sem sjá um að gefa út vottorðið sem um getur í fyrstu málsgrein, yfirlýsingu um ástæður fyrir því að þetta leyfi er ekki fyrir hendi.

94. gr.

Allar ákvarðanir, sem lögbær yfirvöld aðildarríkjanna taka samkvæmt þessari tilskipun, má aðeins taka á þeim forsendum sem tilgreindar eru í þessari tilskipun og skal færa ítarleg rök fyrir þeim.

Slík ákvörðun skal tilkynnt hlutaðeigandi aðila og um leið skulu honum kynnt þau lagaúrræði sem hann getur nýtt sér samkvæmt gildandi lögum og sá frestur sem hann hefur til þess.

Hvert aðildarríki skal birta öll markaðsleyfi og afturköllun slíkra leyfa í lögbirtingablaði sínu.

95. gr.

Aðildarríkin skulu ekki leyfa matvæli til manneðis úr tilraunadýrum nema leyfilegt hámarks magn leifa hafi verið ákveðið í bandalaginu í samræmi við ákvæði reglugerðar (EBE) nr. 2377/90 og hæfilegur útskilnaðartími ákveðinn til að tryggja að magn leifa í matvælum fari ekki yfir leyfilegt hámarks magn.

XI. BÁLKUR

LOKAÁKVÆÐI

96. gr.

Tilskipanir 81/851/EBE, 81/852/EBE, 90/677/EBE og 92/74/EBE, sem um getur í A-hluta II. viðauka, falli úr gildi, sbr. þó skyldur aðildarríkjanna varðandi fresti til framkvæmdar sem birtir eru í B-hluta II. viðauka.

Líta ber á tilvísanir í niðurfelldu tilskipunina sem tilvísanir í þessa tilskipun og skulu þær lesnar með hliðsjón af samanburðartöflunni í III. viðauka.

97. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópubandalaganna*.

98. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 6. nóvember 2001.

Fyrir hönd Evrópuþingsins,

N. FONTAINE

forseti.

Fyrir hönd ráðsins,

D. REYNERS

forseti.

I. VIÐAUKI

KRÖFUR OG AÐFERÐARLÝSINGAR FYRIR EFNAGREININGAR, FORKLÍNÍSKAR OG KLÍNÍSKAR PRÓFANIR ÁSAMT ÖRYGGISPRÓFUNUM Á DÝRALYFJUM

INNGANGUR

Upplýsingarnar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr., skal setja fram í samræmi við kröfurnar í þessum viðauka og að teknu tilliti til leiðbeininganna í „Tilkynningu til umsækjenda um markaðsleyfi fyrir dýralyfjum í aðildarríkjum Evrópubandalagsins“ sem framkvæmdastjórnin birti í *Reglum um lyf í Evrópubandalaginu*, V. bindi: *Dýralyf*.

Þegar umsækjendur taka saman tilskilin skjöl með umsókn um markaðsleyfi skulu þeir fylgja viðmiðunarreglum bandalagsins um gæði, öryggi og verkun dýralyfa sem framkvæmdastjórnin birti í *Reglum um lyf, sem ætluð eru mönnum, í Evrópubandalaginu*.

Í umsókninni skulu koma fram allar upplýsingar sem skipta máli við mat á viðkomandi lyfi, hvort sem þær eru hagstæðar eða óhagstæðar að því er varðar lyfið. Einkum skal tilgreina allar viðeigandi upplýsingar um prófanir eða tilraunir á dýralyfi sem er ólokið eða hætt hefur verið við. Eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt skal enn fremur afhenda lögbærum yfirvöldum þegar í stað allar nýjar upplýsingar sem eru ekki í upprunalegu umsókninni og lúta að mati á ávinningi og þeirri áhættu sem fylgir lyfinu. Aðildarríkin skulu tryggja að allar tilraunir á dýrum fari fram í samræmi við tilskipun ráðsins 86/609/EBE frá 24. nóvember 1986 um samræmingu á ákvæðum í lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um verndun dýra sem notuð eru í tilrauna- og vísindaskyni ⁽¹⁾

Ákvæði I. bálks þessa viðauka skulu gilda um öll dýralyf nema ónæmislyf fyrir dýr.

Ákvæði II. bálks þessa viðauka skulu gilda um ónæmislyf fyrir dýr.

I. BÁLKUR

Kröfur er varða öll dýralyf nema ónæmislyf fyrir dýr

I. HLUTI

Samantekt á tilskildum skjölum

A. STJÓRNSÝSLUGÖGN

Tilgreina skal heiti dýralyfsins, sem sótt er um leyfi fyrir, og heiti virks efnis eða efna svo og styrkleika og lyfjaform, aðferð við gjöf og íkomuleið og lýsingu á endanlegum söluumbúnaði lyfsins.

Tilgreina skal nafn og heimilisfang umsækjanda, svo og nafn og heimilisfang framleiðenda og staði þar sem mismunandi stig framleiðslunnar fara fram (þ.m.t. framleiðandi fullunna lyfsins og framleiðandi eða framleiðendur virka efnisins eða efnanna) og, ef við á, nafn og heimilisfang innflytjandans.

Umsækjandi skal tilgreina fjölda og heiti skjalabinda sem eru lögð fram umsókninni til stuðnings og geta þess hvaða sýni fylgja með ef um slíkt er að ræða.

Stjórnsýslugögnum skal fylgja skjal sem sýnir að framleiðandinn hefur leyfi til að framleiða viðkomandi dýralyf, eins og skilgreint er í 44. gr., svo og skrá yfir lönd þar sem leyfið hefur verið veitt, afriti af öllum samantektum á eiginleikum lyfsins, í samræmi við 14. gr., sem aðildarríkin hafa samþykkt og skrá yfir lönd þar sem umsókn hefur verið lögð fram.

B. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Umsækjandinn skal gera tillögu um samantekt á eiginleikum lyfsins í samræmi við 14. gr. þessarar tilskipunar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 358, 18.12.1986, bls. 1.

Til viðbótar skal umsækjandinn láta í té eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlíkingar af söluumbúnaði viðkomandi dýralyfs ásamt fylgiseðli ef hans er krafist.

C. SÉRFRÆÐINGSSKÝRSLUR

Í samræmi við 2. og 3. mgr. 15. gr. skulu lagðar fram sérfræðingsskýrslur um fylgiskjöl er varða efnagreiningu, líflyfja- og eiturefnafræði og lyfjaleifar, og klínísk fylgiskjöl.

Í öllum sérfræðingsskýrslunum skal koma fram gagnrýnið mat á hinum margvíslegu prófunum og/eða tilraunum sem hafa verið gerðar í samræmi við þessa tilskipun og öll gögn sem hafa þýðingu fyrir matið. Sérfræðingurinn skal gefa álit sitt á því hvort nægilegar tryggingar séu fyrir gæðum, öryggi og verkun viðkomandi lyfs. Samantekt á staðreindum einum og sér er ekki fullnægjandi.

Í viðbæti við sérfræðingsskýrsluna skal vera samantekt á öllum helstu gögnum, jafnan í formi taflna og línurita þegar unnt er. Í sérfræðingsskýrslunni og samantektunum skulu vera nákvæmar millivísanir í upplýsingar í aðalskjölunum.

Sá sem skrifar sérfræðingsskýrsluna skal hafa viðeigandi menntun, hæfi og reynslu. Sérfræðingurinn skal undirrita hana og dagsetja og við hana skal hefta stutt yfirlit yfir menntun, þjálfun og starfsreynslu sérfræðingsins. Gera skal grein fyrir faglegum tengslum sérfræðingsins og umsækjandans.

2. HLUTI

Greiningarprófanir (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar eða örverufræðilegar) á öllum dýralyfjum nema ónæmislyfjum fyrir dýr

Allar prófunaraðferðir skulu vera í samræmi við þá vísindalegu þekkingu sem völ er á og vera fullgiltar aðferðir. Leggja skal fram niðurstöður úr fullgildingarrannsóknunum.

Lýsa skal hverri prófunaraðferð nægilega ítarlega til að hægt sé að endurtaka hana í samanburðarprófunum sem fara fram að beiðni lögbæra yfirvaldsins. Ef notuð eru sérstök tæki og búnaður skal lýsa þeim á fullnægjandi hátt og jafnvel láta teikningu fylgja. Með forskrift prófunarefna skal fylgja lýsing á framleiðsluaðferð, ef þurfa þykir. Þegar um er að ræða prófunaraðferðir, sem um getur í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis, getur ítarleg tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað þessarar lýsingar.

A. ÞÁTT- OG MAGNBUNDNAR UPPLÝSINGAR UM INNIHALDSEFNI

Upplýsingar og skjöl, sem skulu fylgja umsóknum um markaðsleyfi, skv. c-lið 3. mgr. 12. gr., skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur.

1. Þáttbundnar upplýsingar

„Þáttbundnar upplýsingar“ um öll innihaldsefni í lyfinu merkir hér að nefna eða lýsa:

- virka efninu eða efnunum,
- innihaldsefni eða -efnum hjálparefnanna, hvert sem magn þeirra og eðli er, þ.m.t. litarefni, rotvarnarefni, glæðiefni, stöðgarar, þykkingarefni, ýruefni, bragð- og ilmefni o.s.frv.,
- innihaldsefnum í hjúpi lyfja sem gefa á dýrum inn eða á annan hátt, svo sem hylkjum, matarlímshylkjum o.s.frv.

Þessum upplýsingum skulu fylgja öll viðeigandi gögn um ílát og, þar sem við á, hvernig þeim er lokað ásamt upplýsingum um búnað sem lyfið er notað eða gefið með og afhentur er með lyfinu.

2. „Hefðbundin hugtakanotkun“ sem notuð er til að lýsa innihaldsefnum lyfja þýðir hér, þrátt fyrir merkingu þess skv. öðrum ákvæðum c-liðar 3. mgr. 12. gr.:

- þegar um er að ræða efni sem eru nefnd í Evrópsku lyfjaskránni eða, að öðrum kosti, í lyfjaskrá eins aðildarríkis, aðalheiti í fyrirsögn gæðalýsingar viðkomandi efnis með tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá,

- þegar um önnur efni er að ræða, alþjóðlegt samheiti, samþykkt af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni, e.t.v. ásamt öðru samheiti eða, séu þessi heiti ekki til, nákvæmt vísindaheiti; lýsa skal efnum, sem hafa hvorki alþjóðlegt samheiti né vísindaheiti, með því að geta þess hvernig og úr hverju þau eru gerð auk annarra atriða sem máli skipta eftir því sem við á,
- þegar um litarefni er að ræða, E-númer sem litarefnum voru gefin í tilskipun ráðsins 78/25/EBE frá 12. desember 1977 um samræmingu laga aðildarríkjanna um litarefni sem leyfilegt er að bæta í lyf⁽¹⁾.

3. Magnbundnar upplýsingar

- 3.1. Þegar gefnar eru „magnbundnar upplýsingar“ um öll virk efni í lyfjum er nauðsynlegt að gefa upp massa eða fjölda lífvirknieininga allra virkra efna, annaðhvort í skammtaeiningu eða í massa- eða rúmmálseiningu eftir því hvert lyfjaformið er.

Nota skal lífvirknieiningar fyrir efni sem er ekki hægt að skilgreina á efnafræðilegan hátt. Þegar Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin hefur skilgreint alþjóðaeiningu fyrir lífvirkni skal hún notuð. Þegar alþjóðaeining hefur ekki verið skilgreind skal gefa upp lífvirknieiningar á þann hátt að það veiti ótvíræðar upplýsingar um virkni efnanna.

Ávallt skal gefa upp lífvirkni á massa- eða rúmmálseiningu ef unnt er.

Auk þessara upplýsinga skal tilgreina:

- þegar um er að ræða stungulyf, massa eða lífvirknieiningar allra virkra efna í íláti, sem inniheldur einn skammt, með tilliti til nýtanlegs rúmmáls lyfsins, eftir upplausn þar sem það á við,
 - þegar um er að ræða lyf sem gefin eru í dropum, massa eða lífvirknieiningar allra virkra efna í dropafjölda sem samsvarar 1 ml eða 1 g af lyfjablöndunni,
 - þegar um er að ræða mixtúrur, fleyti, kyрни og önnur lyfjaform sem gefin eru í mældum skömmtum, massa eða lífvirknieiningar allra virkra efna í mældum skammti.
- 3.2. Greina skal frá heildarmassa virkra efna sem eru efnasambönd eða afleiður og, ef það er nauðsynlegt eða skiptir máli, massa virks eða virkra hluta sameindar.
- 3.3. Þegar lyf innihalda virkt efni sem sótt er um markaðsleyfi fyrir í fyrsta sinn í einhverju aðildarríki skal kerfisbundið tilgreina magn virks efnis, sem er salt eða hýdrat, sem massa virks eða virkra hluta sameindarinnar. Tilgreina skal magnbundna samsetningu allra lyfja, sem leyfð verða þaðan í frá í aðildarríkjunum, á sama hátt fyrir sama virka efnið.

4. Þróun lyfjaforms

Skýra skal val á samsetningu, innihaldsefnum og íláti og hvert eigi að vera hlutverk hjálparefna í fullunna lyfinu. Skýringuna skal rökstyðja með vísindalegum gögnum um þróun lyfjaformsins. Tilgreina skal yfirmagn og það rökstutt.

B. LÝSING Á FRAMLEIÐSLUAÐFERÐ

Í lýsingu á framleiðsluaðferð, sem fylgir umsókn um markaðsleyfi, skv. d-lið 3. mgr. 12. gr., skal gefa fullnægjandi yfirlit yfir þau ferli sem notuð hafa verið.

Í því augnamiði skal þar a.m.k. tilgreina:

- hin ýmsu framleiðslustig til að hægt sé að meta hvort vinnsluferli við framleiðslu lyfjaformsins geti hafa valdið óráðgerðri breytingu á innihaldsefnum,
- nákvæmar upplýsingar um ráðstafanir sem eru gerðar til að tryggja einsleitni hins fullunna lyfs þegar um samfellda framleiðslu er að ræða,
- framleiðsluforskriftina sem er notuð, auk magnbundinna upplýsinga um öll innihaldsefni; þó nægir að tilgreina magn hjálparefna eins nærri lagi og lyfjaformið krefst; nefna skal öll efni sem kunna að hverfa við framleiðslu lyfsins; tilgreina skal yfirmagn og það rökstutt,

(¹) Stjtið. EB L 11, 14.1.1978, bls. 18. Tilskipuninni var síðast breytt með aðildarlögunum frá 1985.

- á hvaða stigum framleiðslunnar sýni eru tekin vegna ferliseftirlits þegar aðrar upplýsingar í fylgiskjölum með umsókn sýna að slíkt er nauðsynlegt vegna gæðaeftirlits með fullunna lyfinu,
- rannsóknir til fullgildingar framleiðsluferlinu, ef notuð er óstöðluð framleiðsluaðferð eða ef aðferðin skiptir meginmáli fyrir lyfið,
- fyrir sæð lyf, upplýsingar um sæfingarferli og/eða smitgátaraðferðir sem notaðar eru.

C. EFTIRLIT MEÐ HRÁEFNUM

1. Í þessari málsgrein merkir „hráefni“ öll innihaldsefni lyfs og, ef þurfa þykir, þau efni sem ílát þess er gert úr eins og segir í 1.lið A-þáttar hér að framan.

Þegar um er að ræða:

- virkt efni sem er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né gildandi lyfjaskrá aðildarríkis,
- virkt efni sem er lýst í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis, ef það er unnið með aðferð sem líklegt er að skilji eftir óhreinindi sem ekki tilgreind í gæðalýsingu efnisins í lyfjaskránni og gæðalýsingin hentar ekki fyrir viðunandi eftirlit með gæðum efnisins,

og framleiðandinn er annar en umsækjandi, getur sá síðarnefndi séð til þess að framleiðandi virka efnisins sendi ítarlega lýsingu á framleiðsluaðferðinni, gæðaeftirliti í framleiðslunni og fullgildingu vinnsluferlisins beint til lögbærra yfirvalda. Í því tilviki skal framleiðandi þó sjá umsækjanda fyrir öllum gögnum sem hann kann að þurfa til að geta ábyrgst lyfið. Framleiðandinn skal afhenda umsækjanda skriflega staðfestingu á því að hann tryggir samkvæmni milli framleiðslulotna og breyti hvorki framleiðsluferlinu né tæknilýsingunum án þess að tilkynna umsækjanda um það. Lögbærum yfirvöldum skulu afhent skjöl og gögn til stuðnings umsókn um þess konar breytingar.

Í upplýsingum og skjölum, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. i- og j-liðum 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. þessarar tilskipunar, skulu koma fram niðurstöður úr prófunum, sem varða gæðaeftirlit með innihaldsefnunum, þ.m.t. greiningar á framleiðslulotum, einkum vegna virkra efna. Upplýsingarnar og skjölin skal leggja fram í samræmi við eftirfarandi ákvæði:

1.1. *Hráefni sem eru skráð í lyfjaskrá*

Gæðalýsingar efna í Evrópsku lyfjaskránni gilda fyrir öll efni sem eru skráð í henni.

Þegar um önnur efni er að ræða getur hvert aðildarríki krafist þess að lyf, sem eru framleidd á yfirráðasvæði þess, samrýmist lyfjaskrá þess.

Innihaldsefni, sem standast kröfur Evrópsku lyfjaskrárinnar eða lyfjaskrár aðildarríkis, teljast fullnægja ákvæði i-liðar 3. mgr. 12. gr. Þegar svo ber við getur ítarleg tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað lýsingar á greiningaraðferðum.

Hafi hráefni, sem er skráð í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis, verið unnið með aðferð sem líklegt er að skilji eftir óhreinindi sem ekki eru tilgreind í gæðalýsingu efnis í lyfjaskránni skal skýra frá þessum óhreinindum og hámarksþolmörkum þeirra og setja fram viðeigandi prófunaraðferð.

Litarefni skulu í öllum tilvikum fullnægja kröfum samkvæmt tilskipun ráðsins 78/25/EBE.

Í umsókn um markaðsleyfi skal tilgreina venjubundnar prófanir sem eru gerðar á öllum framleiðslulotum hráefna. Ef notaðar eru aðrar prófanir en tilgreindar eru í lyfjaskránni skal sýna fram á að hráefnin standist gæðakröfur í þeirri lyfjaskrá.

Sé ástæða til að ætla að tæknilýsing í gæðalýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða gildandi lyfjaskrá aðildarríkis nægi ekki til að tryggja gæði efnis geta lögbær yfirvöld krafist handhafa markaðsleyfisins um tæknilýsingar sem eiga betur við.

Lögbær yfirvöld skulu tilkynna þetta yfirvöldum, sem bera ábyrgð á viðkomandi lyfjaskrá. Handhafi markaðsleyfisins skal veita yfirvöldunum, sem bera ábyrgð á þeirri lyfjaskrá, upplýsingar um meinta vankanta á tæknilýsingunni og hvaða tæknilýsingar hafi verið notaðar til viðbótar.

Ef hráefni er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né lyfjaskrá aðildarríkis er hægt að fallast á samræmi þess við gæðalýsingu efnis í lyfjaskrá þriðja lands; þegar svo er skal umsækjandi afhenda afrit af gæðalýsingu efnisins og, þar sem þess er þörf, fullgildingu prófunaraðferðanna, sem tilgreindar eru í gæðalýsingu efnisins, ásamt þýðingu eftir því sem við á.

1.2. *Hráefni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá*

Lýsing á innihaldsefnum, sem eru hvergi skráð í lyfjaskrá, skal sett fram sem gæðalýsing efnanna undir þessum fyrirsögnum:

- a) heiti efnisins, samkvæmt skilyrðum í 2. lið A-þáttar, að viðbættum vöru- eða vísindaheitum;
- b) skilgreining á efninu, á sambærilegan hátt og efnun er lýst í Evrópsku lyfjaskránni, að viðbættum nauðsynlegum gögnum til útskýringar, einkum er varðar sameindabyggingu efnisins þar sem við á; viðeigandi lýsing á samtengingaraðferð verður að fylgja. Ef aðeins er hægt að lýsa efnun með framleiðsluaðferð skal lýsingin vera nægilega ítarleg til að sýna eiginleika efnis sem er stöðugt bæði að því er varðar samsetningu og áhrif;
- c) sanngreiningaraðferðir, sem lýsa má annars vegar með því að gera fullkomna grein fyrir framleiðslu efnisins og hins vegar sem prófunum sem ber að nota að staðaldri;
- d) hreinleikaprófanir, sem lýsa skal með tilliti til heildarmagns væntanlegra óhreininda, einkum þeirra sem kunna að hafa skaðleg áhrif og, ef þurfa þykir með tilliti til samsetningar efnanna sem umsóknin tekur til, þeirra sem gætu haft neikvæð áhrif á geymsluþol lyfsins eða skekkt niðurstöður efnagreininga;
- e) þegar um er að ræða flókin efnasambönd úr jurta- eða dýraríkinu skal annars vegar gera greinarmun á tilvikum þar sem margþætt liflyfjafræðileg áhrif gera það að verkum að nauðsynlegt er að hafa efnafraðilegt, eðlisfræðilegt eða líffræðilegt eftirlit með aðalefnisþáttum, og hins vegar tilvikum þar sem efni innihalda einn eða fleiri hópa af aðalefnisþáttum með áþekka virkni en þá er hægt að leyfa heildaraðferð við greiningu þeirra;
- f) þegar notuð eru efni úr dýraríkinu skal lýsa ráðstöfunum til að tryggja að þau séu án hugsanlegra sjúkdómsvalda;
- g) sérstakar varúðarráðstafanir, sem kunna að vera nauðsynlegar við geymslu hráefnis og, ef þurfa þykir, skal tiltaka hámarkstímann sem geyma má efnið áður en endurtaka þarf prófunina.

1.3. *Eðlisefnafraðilegir eiginleikar sem geta haft áhrif á líffræðilegt aðgengi*

Veita skal eftirfarandi upplýsingar um virk efni, hvort sem þau eru skráð í lyfjaskrá eða ekki, sem hluta af almennri lýsingu á virkum efnun ef líffræðilegt aðgengi lyfsins er háð þeim:

- kristallaform og leysnistuðla,
- kornastærð, eftir dyfningu ef við á,
- kristalvötn,
- olíu-/vatnshlutfallsstuðul⁽¹⁾.

Fyrstu þrjú liðirnir eiga ekki við efni sem eingöngu eru notuð í lausn.

2. Þegar upprunaefni, eins og örverur, jurta- eða dýravefir, frumur eða vökvar (að blóði meðtöldu) úr mönnum eða dýrum og erfðabreyttar frumur, eru notuð við framleiðslu dýralyfja skal lýsa og skjalfesta uppruna og ferli hráefnanna.

Í lýsingu á hráefninu skal tilgreina framleiðsluskipulag, aðferðir við að hreinsa grunnefni/gera grunnefni óvirk og fullgilding þeirra og allar aðferðir við ferliseftirlit sem eiga að tryggja gæði, öryggi og samkvæmni milli framleiðslulotna hins fullnna lyfs.

- 2.1. Þegar notuð eru frumusöfn skal sýna fram á að frumueiginleikar hafi haldist óbreyttir fram að því endursáningarþrepi sem er notað við framleiðslu og lengur.

⁽¹⁾ Telji lögbær yfirvöld pK-/pH-gildi nauðsynleg geta þau krafist þeirra.

- 2.2. Rannsaka skal sáningarefni, frumusöfn, sermisöfn og önnur efni af líffræðilegum uppruna og, þegar þess er kostur, upprunaefnin sem þau eru unnin úr til að tryggja að þau innihaldi ekki aðskotaefni.

Sé ekki hægt að losna við aðskotaefni sem geta valdið sýkingu skal aðeins nota grunnefnið þegar tryggt er að þessi efni verði fjarlægð og/eða gerð óvirk á seinni vinnslustigum og skal það staðfest.

D. SÉRSTAKAR RÁÐSTAFANIR TIL AÐ KOMA Í VEG FYRIR ÚTBREIÐSLU SMITANDI HEILAHRÖRNUNAR (TSE)

Umsækjandinn skal sýna fram á að dýralyfið sé framleitt í samræmi við leiðbeiningarnar, sem miða að því að draga, sem framast er kostur, úr hættu á að smitvaldur smitandi heilahrönnunarfætur í dýrum berist með dýralyfjum, og endurskoðaðar útgáfur leiðbeininganna sem framkvæmdastjórn Evrópubandalaganna gaf út í 7. bindi ritsins „*Reglur um lyf í Evrópubandalaginu*.“

E. EFTIRLITSPRÓFANIR Á MILLISTIGUM FRAMLEIÐSLUFERLISINS

Í upplýsingum og skjölum, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. i- og j-liðum 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. þessarar tilskipunar, skulu koma fram upplýsingar um eftirlitsprófanir sem gera má á lyfi á millistigum framleiðsluferlisins til að tryggja að tæknilegir eiginleikar og vinnsluferli lyfsins breytist ekki.

Þessar prófanir eru nauðsynlegar til að kanna hvort lyfið er í samræmi við forskrift þegar umsækjandi leggur í undantekningartilvikum fram tillögu um greiningaraðferðir til að prófa hið fullunna lyf sem felur ekki í sér magnákvörðun á öllum virkum efnum (eða öllum efnisþáttum hjálparefnisins sem standast þurfa sömu kröfur og virku efnin).

Það sama gildir þegar gæðaeftirlit með fullunna lyfinu byggist á ferliseftirliti, einkum ef það er framleiðsluáðferðin sem fyrst og fremst er notuð til að skilgreina efnið.

F. PRÓFANIR Á FULLUNNA LYFINU

1. Við eftirlit með fullunna lyfi er lítið svo á að til hverrar framleiðslulotu fullunnins lyfs teljist allar einingar lyfjaforms sem gerðar eru úr sama upphafsmagni grunnefnis og sem sama röð framleiðsluáðgerða og/eða sæfingaraðgerða hefur verið gerð á eða, sé um samfellt vinnsluferli að ræða, allar einingar sem eru framleiddar á ákveðnum tíma.

Í umsókn um markaðsleyfi skal telja upp öll venjubundin próf sem eru gerð á hverri framleiðslulotu fullunnins lyfs. Geta skal tíðni prófana sem eru ekki venjubundin. Einnig skal tilgreina leyfileg mörk við lokasamþykkt.

Í upplýsingum og skjölum, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi, skv. i- og j-liðum 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. þessarar tilskipunar, skulu koma fram upplýsingar um eftirlitsprófanir sem eru gerðar á fullunna lyfi við lokasamþykkt. Upplýsingarnar og skjölin skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur:

Ákvæði almennu gæðalýsinganna í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, í lyfjaskrá aðildarríkis skulu gilda um öll lyf sem eru skilgreind þar.

Ef notaðar eru aðrar prófunaraðferðir og mörk en getið er um í almennum gæðalýsingum í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, lyfjaskrá aðildarríkis skal leggja fram sönnun fyrir því að hið fullunna lyf stæðist gæðakröfur lyfjaskrárinnar fyrir viðkomandi lyfjaform væri það prófað í samræmi við þessar gæðalýsingar.

1.1. *Almennir eiginleikar fullunnins lyfs*

Ávallt skal gera tiltekna prófanir á almennum eiginleikum fullunnins lyfs. Þegar við á skulu þessar prófanir taka til ákvörðunar á meðalþyngd og hámarksfrávikum, til tækni-, eðlis- eða örverufræðilegra prófana, skynmatseiginleika og eðlisfræðilegra eiginleika, svo sem eðlismassa, sýrustigs, brotastuðuls o.s.frv. Umsækjandi skal í hverju tilvikum fyrir sig greina frá stöðlum og þölmörkum fyrir hvern þessara eiginleika.

Lýsa skal nákvæmlega prófunarskilyrðum og, eftir því sem við á, búnaði/tækjum, sem notuð eru, og stöðlum, ef upplýsingar þar að lútandi eru ekki í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkjanna. Hið sama gildir þegar aðferðir, sem framangreindar lyfjaskrár mæla fyrir um, eiga ekki við.

Enn fremur skal rannsaka í glasi hvernig virka efnið eða efni losna og leysnihraða þeirra í föstu lyfjaformi til inntöku. Þessar rannsóknir skal einnig gera þegar lyf eru gefin á annan hátt telji lögbær yfirvöld í viðkomandi aðildarríki þörf á því.

1.2. *Sanngreining og magngreining virkra innihaldsefna*

Annaðhvort skal sann- og magngreina virkt eða virk efni í dæmigerðu sýni úr framleiðslulotu eða í nokkrum skammtaeningum sem eru efnagreindar hver fyrir sig.

Leyfilegt hámarksfrávik frá tilgreindu magni virks efnis í fullunnu lyfi skal ekki vera meira en $\pm 5\%$ á framleiðslutíma nema góð og gild rök mæli með því.

Framleiðanda ber, á grundvelli stöðugleikaprófa, að leggja fram rökstuddar tillögur um ásætlanleg þolmörk í tilgreindu magni virks efnis í fullunnu lyfi sem skulu gilda til loka fyrirhugaðs geymslutíma.

Í undantekningartilvikum, þegar um sérlega flóknar efnablöndur er að ræða þar sem virk efni eru fjölmörg eða til staðar í mjög litlum mæli og magngreining þeirra krefst margslunginna rannsókna sem erfitt er að gera á hverri framleiðslulotu, er heimilt að sleppa magngreiningu á einu eða fleiri virkum efnum í fullunna lyfinu en þó einungis með því skýlausa skilyrði að slík magngreining fari fram á millistigum vinnsluferlisins. Óheimilt er að slaka á prófunum á eiginleikum hlutaðeigandi efna. Auk þessarar tæknilega einfölduðu aðferðar skal nota aðferð til að meta magn sem gerir lögbæru yfirvaldi kleift að sanngreina, eftir að lyfið er komið á markað, að lyfið sé eins og tæknilýsing þess segir til um.

Skylt er að gera líffræðilega greiningu í lífi eða í glasi þegar eðlisefnafræðilegar aðferðir gefa ekki fullnægjandi upplýsingar um gæði lyfsins. Sé þess kostur skal greiningin taka til viðmiðunarefna og tölfræðilegra greininga sem gera kleift að reikna út öryggismörkin. Þegar ekki er hægt að gera þessar prófanir á fullunnu lyfi má gera þær á millistigi en eins aftarlega og unnt er í framleiðsluferlinu.

Ef upplýsingar, sem eru veittar samkvæmt B-þætti, sýna að notað er talsvert yfirmagn af virku efni við framleiðslu lyfsins skal lýsing á eftirlitsprófunum á fullunnu lyfinu fela í sér, eftir því sem við á, efnafræðilegar og, ef þurfa þykir, eiturefna- og líflyfjafræðilegar rannsóknir á þeim breytingum, sem hafa orðið á efninu, og jafnvel lýsingu á eiginleikum og/eða magngreiningu niðurbrotsefna.

1.3. *Sanngreining og magngreining efnisþátta hjálparefnis*

Að svo miklu leyti sem það telst nauðsynlegt skal a.m.k. gera sanngreiningarpróf á efnisþáttum hjálparefnis.

Með fyrirhugaðri aðferð til sanngreiningar litarefna skal vera hægt að sannprófa hvort litarefnin séu skráð í viðauka við tilskipun 78/25/EBE.

Skylt er að gera prófanir til að kanna samræmi við leyfileg efri og neðri mörk, þegar um er að ræða efni sem auka geymsluþol og við leyfileg efri mörk þegar um er að ræða aðra efnisþætti hjálparefnis sem líklegt er að hafi skaðleg áhrif á lífræna starfsemi; skylt er að gera prófanir til að kanna samræmi við leyfileg efri og neðri mörk þegar um er að ræða hjálparefni ef líklegt er að það hafi áhrif á líffræðilegt aðgengi virka efnisins, nema líffræðilegt aðgengi sé tryggt með öðrum viðeigandi prófunum.

1.4. *Öryggisprófanir*

Að frátöldum niðurstöðum úr eiturefna- og líflyfjafræðilegum prófunum, sem lagðar eru fram með umsókn um markaðsleyfi, skulu upplýsingar um öryggisprófanir, til að kanna t.d. sæfingu, bakteríuinneitur, sóthitavalda og staðbundið þol í dýrum, ætíð fylgja gögnum um efnagreiningar þar sem slíkra prófana er krafist að staðaldr til að sannprófa gæði lyfsins.

G. STÖÐUGLEIKAPRÓFUN

Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. f- og i-liðum 3. mgr. 12. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur:

Lýsa skal rannsóknum sem hafa verið gerðar til að ákveða geymsluþol, geymsluaðstæður og tæknilýsingar í lok geymsluþolstímans sem umsækjandinn leggur til.

Þegar um er að ræða forblöndu fyrir lyfjablandað fóður skal einnig leggja fram upplýsingar, ef þörf krefur, varðandi geymsluþol lyfjablandaða fóðursins sem er framleitt úr slíkum forblöndum í samræmi við ráðlagðar notkunarleiddæmingar.

Ef þörf er á að leysa upp fullunnið lyf áður en það er gefið er krafist upplýsinga um fyrirhugað geymsluþol uppleysta lyfsins sem eru studdar viðeigandi upplýsingum um stöðugleika.

Þegar um er að ræða fjölskammtaglós skal leggja fram upplýsingar um stöðugleika til að renna stoðum undir geymsluþol innihalds hettuglassins eftir að það hefur verið opnað í fyrsta sinn.

Þegar hætta er á að í fullunna lyfinu geti myndast niðurbrotsefni skal umsækjandinn geta þeirra og benda á aðferðir til að meta eiginleika þeirra og prófunaraðferðir.

Í ályktunum skulu koma fram niðurstöður greininga, sem renna stoðum undir ráðgerðan geymsluþolstíma við fyrirhugaðar geymsluaðstæður, og tæknilysingar fullunna lyfsins í lok geymsluþolstímans við þessar ráðlögðu geymsluaðstæður.

Tilgreina skal leyfilegt hámarksmagn niðurbrotsefna í lok geymsluþolstíma.

Niðurstöður úr rannsóknum á milliverkun lyfs og íláts skulu lagðar fram ef hætta er á slíkri milliverkun, einkum þegar um stungulyf eða innúðalyf er að ræða.

3. HLUTI

Prófanir er varða öryggi og lyfjaleifar

Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. j-lið 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við eftirfarandi skilyrði:

Aðildarríkin skulu sjá til þess að prófanirnar séu gerðar í samræmi við ákvæðin um góðar starfsvenjur á rannsóknarstofum sem sett voru í tilskipunum ráðsins 87/18/EBE frá 18. desember 1986 um samhæfingu ákvæða í lögum og stjórnislyfyrirmælum um beitingu meginreglna varðandi góðar starfsvenjur við rannsóknir og sannprófun á beitingu þeirra vegna prófana á efnum ⁽¹⁾ og tilskipun ráðsins 88/320/EBE frá 9. júní 1988 um skoðun og sannprófun á góðum starfsvenjum við rannsóknir ⁽²⁾.

A. ÖRYGGISPRÓFANIR

I. Kafli

Framkvæmd prófana

1. Inngangur

Í gögnum um öryggi skulu koma fram:

1. Hugsanleg eiturhrif lyfsins og öll hættuleg eða óæskileg áhrif sem kunna að koma fram við fyrirhugaða notkun lyfsins í dýrum; þessi áhrif skal meta með hliðsjón af því hversu alvarlegt sjúkdómsástandið er.
2. Hugsanleg skaðleg áhrif á menn af völdum leifa dýralyfsins eða efnisins í afurðum dýra sem hafa fengið það og hvaða erfðleika þessar leifar hafa í för með sér við iðnaðarvinnslu matvæla.
3. Hugsanleg hætta á að menn verði fyrir váhrifum frá lyfinu, t.d. þegar dýrinu er gefið lyfið.
4. Hugsanleg áhætta fyrir umhverfið sem stafar af notkun lyfsins.

Allar niðurstöður skulu vera áreiðanlegar og hafa almennt gildi. Beita skal stærðfræðilegum og tölfræðilegum aðferðum, eftir því sem við á, til að skipuleggja tilraunaaðferðir og meta niðurstöður. Auk þess skulu læknar fá upplýsingar um notagildi lyfsins til lækninga og hvaða hætta geti stafað af notkun þess.

Í sumum tilvikum getur verið nauðsynlegt að prófa umbrotsefni móðurefnisins ef það eru leifar þeirra sem eru áhyggjuefni.

Hjálparefni, sem er notað til lyfjagerðar í fyrsta sinn, skal meðhöndla eins og virkt efni.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 29. Tilskipuninni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 1999/11/EB (Stjtið. EB L 77, 23.3.1999, bls. 8).

⁽²⁾ Stjtið. EB L 145, 11.6.1988, bls. 35. Tilskipuninni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 1999/12/EB (Stjtið. EB L 77, 23.3.1999, bls. 22).

2. Líflyfjafræði

Líflyfjafræðirannsóknir hafa grundvallarþýðingu fyrir skilning á gangi þeirra hvarfa sem kalla fram lækningaverkun lyfsins og því ber að bæta líflyfjafræðirannsóknnum með tilraunadýr og markdýrategundir inn í 4. hluta.

Líflyfjafræðirannsóknir geta þó einnig stuðlað að skilningi á eiturefnafræðilegum fyrirbærum. Ef lyf kallar fram líflyfjafræðileg áhrif án eiturverkana eða við minni skammta en kalla fram eiturhrif skal auk þess taka tillit til þessara líflyfjafræðilegu áhrifa við mat á öryggi lyfsins.

Í inngangi upplýsingagagnanna um öryggi skal því ávallt veita ítarlegar upplýsingar um líflyfjafræðilegar rannsóknir með tilraunadýr og allar viðeigandi upplýsingar sem komið hafa fram við klínískar rannsóknir á markdýrinu.

3. Eiturefnafræði

3.1. Eiturhrif eftir einn skammt

Rannsóknir á eiturhrifum eftir einn skammt má nota til að segja fyrir um:

- möguleg áhrif bráðrar ofskömmtunar á markdýrategundir,
- möguleg áhrif á menn ef þeim er gefið lyfið af slysi,
- skammta sem henta til rannsókna á endurtekinni skömmtun.

Í rannsóknum á eiturhrifum eftir einn skammt skal greina frá bráðum eiturhrifum efnisins og hversu lengi eiturhrifin eru að koma fram og dvína.

Þessar rannsóknir skal yfirleitt gera á a.m.k. tveimur spendýrategundum. Í stað einnar spendýrategundarinnar má, ef við á, nota dýrategundina sem lyfið er ætlað. Yfirleitt skal a.m.k. rannsaka tvær mismunandi íkomuleiðir. Önnur þeirra skal vera eins og aðferðin sem ætlunin er að nota á markdýrategundina eða áþekk henni. Ef búast má við að sá sem notar lyfið komist í verulega snertingu við það, t.d. við innöndun eða í gegnum húð, skal rannsaka þessar íkomuleiðir.

Til að fækka dýrum, sem eru notuð í tilraunum, og draga úr þjáningum þeirra er stöðugt verið að þróa nýjar aðferðarlýsingar fyrir prófanir á eiturhrifum eftir einn skammt. Rannsóknir, sem eru gerðar í samræmi við þessar nýju aðferðir, verða samþykktar þegar þær hafa verið fullgiltar á viðeigandi hátt svo og rannsóknir sem eru gerðar í samræmi við alþjóðlega viðurkenndar viðmiðunarreglur.

3.2. Eiturhrif eftir endurtekna skammta

Prófunum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta er annars vegar ætlað að sýna allar lífeðlisfræðilegar og/eða meinafræðilegar breytingar, sem stafa af endurtekinni gjöf virks efnis eða blöndu virkra efna, sem verið er að rannsaka, og hins vegar að ákvarða tengslin milli þessara breytinga og skammtastærða.

Þegar um er að ræða efni eða lyf sem eingöngu eru ætluð dýrum sem gefa ekki af sér afurðir til manndis nægir venjulega að rannsaka eiturhrif eftir endurtekna skammta í einni tegund tilraunadýra. Í stað þessarar rannsóknar getur komið rannsókn á markdýrinu. Tíðni lyfjagjafar, íkomuleið og lengd rannsóknarinnar skal miðast við fyrirhuguð skilyrði við klíniska notkun. Rannsakandinn skal rökstyðja umfang og lengd tilraunanna og val skammtastærða.

Þegar um er að ræða efni eða lyf sem eingöngu eru ætluð dýrum sem gefa af sér afurðir til manndis skal fara fram rannsókn á a.m.k. tveimur tegundum og má önnur þeirra ekki vera nagdýr. Rannsakandinn skal rökstyðja val sitt á tegund með hliðsjón af því sem vítað er um umbrot lyfsins í dýrum og mönnum. Prófunarefnið skal gefið inn. Prófunin skal vara í a.m.k. 90 daga. Rannsakandinn skal setja fram með greinilegum hætti og rökstyðja aðferðir við lyfjagjöf, tíðni lyfjagjafar og lengd prófananna.

Yfirleitt skal velja hámarksskammt þannig að hann leiði í ljós skaðleg áhrif. Við minnsta skammt ættu ekki að koma fram merki um eiturhrif.

Mat á eiturhrifum skal byggjast á athugun á hegðun, vexti, blóðfræði og lífeðlisfræðilegum prófunum, einkum að því er varðar útskilnaðarlíffæri, og einnig á krufningarskýrslum og tilheyrandi vefjafræðilegum upplýsingum. Val á flokkum prófana og umfang þeirra fer eftir því hvaða dýrategund er notuð og vísindalegri þekkingu á hverjum tíma.

Þegar um er að ræða nýjar blöndur þekktra efna sem hafa verið rannsökuð í samræmi við ákvæði þessarar tilskipunar getur rannsakandi breytt prófunum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta eftir þörfum, nema þegar prófanir á eiturhrifum hafa leitt í ljós virknisaukningu eða ný eiturhrif, og skal hann færa fram ástæður fyrir breytingunum.

3.3. *Þol hjá marktegundinni*

Leggja skal fram upplýsingar um öll merki um óþol sem mælast við rannsóknir á markdýrategund í samræmi við kröfurnar í B-þætti I. kafla 4. hluta. Tilgreina skal viðkomandi rannsóknir, skammtastærðir sem ollu óþolinu og viðkomandi tegundir og kyn. Einnig skal tilgreina allar óvæntar lífeðlisfræðilegar breytingar sem kunna að verða.

3.4. *Skaðleg áhrif á æxlun, t.d. varðandi vanskapnað*

3.4.1. Rannsókn á áhrifum á æxlun

Markmiðið með þessari rannsókn er að greina mögulega skerðingu á æxlunarhæfni karl- eða kvendýrs eða skaðleg áhrif á afkvæmi sem stafar af gjöf lyfsins eða efnisins sem verið er að rannsaka.

Þegar um er að ræða efni eða lyf sem eingöngu eru ætluð dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis skal rannsóknin á áhrifum á æxlun ná yfir tvær kynslóðir a.m.k. einnar tegundar, venjulega nagdýrs. Efnið eða lyfið, sem verið er að rannsaka, skal gefið karl- og kvendýri á hentugum tíma áður en mökun fer fram. Lyfjagjöf skal haldið áfram þar til F2-kynslóðin hefur verið vanin undan. Nota skal a.m.k. þrjár skammtastærðir. Velja skal hámarksskammtinn þannig að hann leiði í ljós skaðleg áhrif. Með minnsta skammti ættu ekki að koma fram nein eiturhrif.

Mat á áhrifum á æxlun skal byggjast á frjósemi, meðgöngu og hegðun móður, mjólkurgjöf, vexti og þroska F1-afkvæmis frá getnaði til kynþroska; þroska F2-afkvæmisins þar til það er vanið undan.

3.4.2. Rannsókn á eiturhrifum á fósturvísu/fóstur, t.d. varðandi vanskapnað

Þegar um er að ræða efni eða lyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis skal rannsaka eiturhrif á fósturvísu/fóstur, t.d. varðandi vanskapnað. Rannsaka skal minnst tvær spendýrategundir, venjulega nagdýr og kanínu. Einstök atriði prófananna (fjöldi dýra, skammtar, hvenær dýrunum er gefið og viðmiðanir við mat á niðurstöðum) skulu miðast við vísindapekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn og tölfraðilega marktækni niðurstaðnanna sem krafist er. Nagdýrarrannsóknina má tengja rannsókn áhrifa á æxlunarhæfni.

Þegar um er að ræða efni eða lyf sem eru ekki ætluð dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis skal rannsaka eiturhrif á fósturvísu/fóstur, t.d. varðandi vanskapnað, í a.m.k. einni tegund, sem má vera markdýrategundin, ef lyfið er ætlað dýrum sem kunna að verða notuð til undaneldis.

3.5. *Stökkbreytandi áhrif*

Markmiðið með prófunum á stökkbreytandi áhrifum er að meta hvort efni geti valdið breytingum á erfðaeefni frumna sem geta breiðst út.

Meta skal öll ný efni, sem nota á í dýralyf, með tilliti til þess hvort þau geti valdið stökkbreytingum.

Fjöldi og tegund prófana og viðmiðanir við mat á niðurstöðum úr þeim fara eftir vísindapekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn.

3.6. *Krabbameinsvaldandi áhrif*

Að jafnaði er krafist langtímarannsóknna á krabbameinsvaldandi áhrifum á dýr ef um er að ræða efni sem fólk kemst í snertingu við og

- efnin eru efnafræðilega náskyld þekktum krabbameinsvaldi,
- niðurstöður úr prófunum á stökkbreytandi áhrifum efnanna vekja grunsemdir um krabbameinsvaldandi áhrif,
- efnin hafa valdið grunsamlegum breytingum við prófanir á eiturrhifum.

Við rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum og mat á niðurstöðum úr þeim skal taka mið af vísindapekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn.

3.7. *Undantekningar*

Rannsaka þarf frásög í líkamann hjá markdýrategundinni þegar lyf er ætlað til staðbundinnar notkunar. Ef sannað er að frásög í líkamann er óverulegt má sleppa prófunum á eiturrhifum eftir endurtekna skammta, skaðlegum áhrifum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum, nema

- búast megi við að dýrinu sé gefið lyfið til inntöku samkvæmt notkunarfyrirmælum, eða
- lyfið kunnist að komast í afurðir af dýrinu sem fær lyfið (spenalyf).

4. **Aðrar kröfur**

4.1. *Ónæmiseiturrhif*

Ef ákveðnar breytingar í þyngd og/eða vefjagerð eitla eða í frumufjölda í eitlavef (beinmerg eða utanmergshvítakornum) eru meðal áhrifa sem í ljós koma við rannsóknir á dýrum eftir endurtekna skömmtun skal rannsakandinn meta hvort þörf sé á frekari rannsóknum á áhrifum lyfsins á ónæmiskerfið.

Við skipulagningu þessara rannsókna og mat á niðurstöðum úr þeim skal taka mið af vísindapekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn.

4.2. *Örverufræðilegir eiginleikar leifa*

4.2.1. Möguleg áhrif á þarmaflóru manna

Rannsaka skal örverufræðilega áhættu, sem þarmaflóru manna stafar af leifum örverueyðandi efnasambanda, í samræmi við vísindapekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn.

4.2.2. Möguleg áhrif á örverur sem eru notaðar í iðnaðarvinnslu matvæla

Í ákveðnum tilvikum er nauðsynlegt að prófa hvort lyfjaleifar geti haft óæskileg áhrif á tæknileg ferli í matvælaíðnaði.

4.3. *Athuganir á mönnum*

Leggja skal fram upplýsingar um það hvort innihaldsefni í dýralyfi eru notuð sem lyf við lækningar á fólki; ef svo er skal semja skýrslu um öll áhrif á menn (þ.m.t. aukaverkanir) sem í ljós hafa komið og orsakir þeirra, svo fremi að þau hafi þýðingu við mat á dýralyfinu, ef til vill með hliðsjón af niðurstöðum úr tilraunum eða rituðum heimildum; ef innihaldsefni í dýralyfinu eru ekki notuð eða hætt er að nota þau sem lyf við lækningar á fólki skal geta ástæðna fyrir því.

5. **Visteiturrhif**

- 5.1. Markmiðið með rannsóknum á visteiturrhifum dýralyfs er að meta hvort notkun lyfsins geti haft skaðleg áhrif á umhverfið og tilgreina hvaða varúðarráðstafanir þurfi að gera til að draga úr þeim.
- 5.2. Skylt er að meta visteiturrhif þegar sótt er um markaðsleyfi fyrir dýralyf nema þegar sótt er um í samræmi við j-lið 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr.

- 5.3. Að öllu jöfnu fer matið fram í tveimur áföngum.
- Í fyrsta áfanga skal rannsakandi meta hversu mikil váhrif lyfið, virk efni þess eða viðeigandi umbrotsefni kunna að hafa á umhverfið með hliðsjón af:
- marktegundinni og fyrirhuguðu notkunarmynstri (t.d. hóplyfjagjöf eða einstaklingsbundin lyfjagjöf),
 - aðferð við lyfjagjöf, einkum í hve miklum mæli lyfið kemst beint út í vistkerfi,
 - hvort verið geti að dýrin, sem fá lyfjameðferð, skilji lyfið, virk innihaldsefni þess eða umbrotsefni út í umhverfið; þrávirgni í slíkum úrgangsefnum,
 - förgun ónotaðra lyfja eða lyfjaúrgangs.
- 5.4. Í næsta áfanga skal rannsakandi meta hvort þörf sé á frekari, sértækum rannsóknum á váhrifum lyfsins á tiltekin vistkerfi, með hliðsjón af váhrifum lyfsins á umhverfið og fyrirliggjandi vitneskju um eðlis-/efnafræðilega, líflyfjafræðilega og/eða eiturefnafræðilega eiginleika efnasambandsins sem aflað hefur verið með öðrum prófunum og tilraunum sem gerðar eru kröfur um í þessari tilskipun.
- 5.5. Eftir því sem við á kann að vera þörf fyrir frekari rannsóknir á:
- afdrifum og hegðun í jarðvegi,
 - afdrifum og hegðun í vatni og lofti,
 - áhrifum á lífverur í vatni,
 - áhrifum á aðrar lífverur utan markhóps.

Þessar framhaldsrannsóknir skulu vera í samræmi við aðferðarlýsingar fyrir prófanir sem mælt er fyrir um í V. viðauka tilskipunar ráðsins 67/548/EBE frá 27. júní 1967 um samræmingu ákvæða í lögum og stjórnáslufyrirmælum um flokkun, pökkun og merkingu hættulegra efna⁽¹⁾ eða þegar lokastigum eru ekki gerð nægileg skil í þessum aðferðarlýsingum, í samræmi við aðrar viðurkenndar aðferðarlýsingar fyrir dýralyf og/eða virk efni og/eða útskilin umbrotsefni, eftir því sem við á, sem viðurkenndar eru á alþjóðavettvangi. Fjöldi og tegund prófana og viðmiðanir við mat á niðurstöðum úr þeim fara eftir vísindabekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn.

II. kafli

Framsetning upplýsinga og skjala

Eins og í allri vísindavinnu skal í skjölum um öryggisprófanir vera:

- a) inngangur þar sem viðfangsefnið er skilgreint, ásamt öllum tilvísunum í birtar heimildir sem kunna að koma að gagni;
- b) nákvæm deili á efninu sem verið er að rannsaka, þ.m.t.:
 - alþjóðlegt samheiti (INN),
 - IUPAC-heiti (IUPAC: Alþjóðasamtök um hreina og hagnýta efnafræði),
 - CAS-númer (CAS: Upplýsingaþjónusta um íðefni),
 - lækninga- og líflyfjafræðileg flokkun,
 - samheiti og skammstafanir,
 - byggingarformúla,
 - sameindaformúla,
 - mólmassi,
 - hreinleikastig,
 - þátt- og magnbundin samsetning óhreininda,

⁽¹⁾ Stjtið. EB 196, 16.8.1967, bls. 1. Tilskipuninni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2000/33/EB (Stjtið. EB L 136, 8.6.2000, bls. 90).

- lýsing á eðlisfræðilegum eiginleikum,
 - bræðslumark,
 - suðumark,
 - gufuþrýstingur,
 - leysni í vatni og lífrænum leysiefnum, greint í g/l, ásamt hitastigi,
 - þéttni,
 - brotstuðull, snúningur o.s.frv.;
- c) ítarleg aðferðarlýsing tilraunar þar sem færð eru rök fyrir því sé einhverjum framangreindra prófana sleppt, lýsing á aðferðum, búnaði og efnum sem notuð voru, ítarlegar upplýsingar um tegund, kyn eða stofn tilraunadýra, hvaðan þau voru fengin, fjölda þeirra og hvernig búið var að þeim og einnig skal tekið fram hvort þau séu laus við tiltekna sjúkdómsvalda;
- d) allar niðurstöður sem fengust, jafnt hagstæðar sem óhagstæðar. Lýsa skal upprunalegum gögnum nægilega ítarlega til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýnninn hátt, óháð túlkun höfundar. Niðurstöðum geta fylgt skýringarmyndir;
- e) tölfræðileg greining á niðurstöðum, ef þess er krafist í prófunaráætluninni, og dreifni gagna;
- f) hlutlæg umfjöllun um þær niðurstöður sem fengust og í framhaldi af henni ályktanir um öryggi efnisins, öryggismörk þess í tilraunadýrinu og markdýrategundinni og mögulegar aukaverkanir, notkunarsvið, stærðir virkra skammta auk hugsanlegs ósamrýmanleika;
- g) ítarleg lýsing og umfjöllun um niðurstöður rannsókna á öryggi lyfjaleifa í matvælum og vægi þessara niðurstaðna þegar meta skal hættuna sem fólk kann að stafa af lyfjaleifum. Umfjölluninni skulu fylgja tillögur sem miða að því að tryggja að skaðlegum áhrifum á fólk verði eytt með því að beita matsviðmiðunum sem eru viðurkenndar á alþjóðavettvangi, t.d.: mörkum um engin merkjanleg áhrif og tillögum um val á öryggisstuðli og viðteknum dagskammti (ADI);
- h) ítarleg umfjöllun um þá hættu sem þeim er útbýr lyfið eða gefur það dýrum kann að stafa af því, ásamt tillögum um viðeigandi ráðstafanir til að draga úr þessari hættu;
- i) ítarleg umfjöllun um þá hættu sem umhverfinu kann að stafa af notkun dýralýfsins við ráðgerðar aðstæður, ásamt tillögum um hvernig draga skuli úr þessari hættu;
- j) allar upplýsingar sem nauðsynlegar eru til að veita læknum sem gleggsta vitneskju um notagildi væntanlegs lyfs. Við umfjöllunina er bætt skýrslu um aukaverkanir og hugsanlega meðferð við bráðum eiturverkunum í dýrum sem lyfið er ætlað;
- k) ályktun í formi sérfræðingskýrslu með ítarlegri og gagnrýnni greiningu á upplýsingunum hér að framan í samræmi við vísindabekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn, ásamt ítarlegri samantekt á öllum niðurstöðum úr viðeigandi öryggisprófunum og nákvæmum tilvísunum í birtar heimildir.

B. PRÓFUN Á LYFJALEIFUM

I. kafli

Framkvæmd prófana

1. Inngangur

Í þessari tilskipun merkir „lyfjaleifar“ öll virk efni eða umbrotsefni þeirra sem verða eftir í kjöti eða öðrum afurðum af dýrum sem hafa fengið lyfið.

Tilgangurinn með rannsókn á lyfjaleifum er annars vegar að ákvarða hvort lyfjaleifar verða eftir í afurðum af dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð og, ef svo er, við hvaða skilyrði og í hve miklu magni, og hins vegar að ganga úr skugga um útskilnaðartímann sem líða þarf til að heilsu manna stafi engin hætta af lyfjaleifunum og/eða til að þær valdi ekki erfiðleikum við iðnaðarvinnslu matvæla.

Til að hægt sé að meta hættu sem stafar af lyfjaleifum verður að ganga úr skugga um hvort lyfjaleifar séu til staðar í dýrum sem hafa fengið lyfið við ráðlögð notkunarskilyrði og rannsaka áhrif þessara lyfjaleifa.

Þegar um er að ræða dýralyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis skulu gögn úr rannsóknum á lyfjaleifum leiða í ljós:

1. Í hve miklum mæli og hversu lengi dýralyfjaleifar eða umbrotsefni þeirra sitja eftir í vef dýra sem fengið hafa lyfin eða í afurðum af þessum dýrum.
2. Að hægt sé að ákvarða raunhæfan útskilnaðartíma sem virða skal við venjulegar aðstæður í landbúnaði til að fyrirbyggja heilsuspillandi áhrif á neytendur afurða af dýrum sem fengið hafa lyfjameðferð eða erfiðleika við iðnaðarvinnslu matvæla.
3. Að til séu hentugar aðferðir við venjubundnar greiningar til að sannreyna að reglum um útskilnaðartíma sé hlítt.

2. Umbrot og lyfjaleifahvörf

2.1. Lyfjahvarfafraði (frásog, dreifing, umbrot, útskilnaður)

Markmiðið með rannsóknum á lyfjahvarfafraði, með tilliti til dýralyfjaleifa, er að meta frásog, dreifingu, umbrot og útskilnað lyfsins í markdýrategundinni.

Dýrinu er gefinn stærsti, ráðlagði skammtur af lyfinu fullunnu eða líffræðilega jafngildu lyfjaformi.

Lýsa skal magni frásogs lyfsins til fullnustu með hliðsjón af aðferð við lyfjagjöf. Ef sýnt er að frásog lyfja til útvortis notkunar í líkamann er óverulegt er ekki krafist frekari rannsókna á lyfjaleifum.

Lýsa skal dreifingu lyfsins í markdýrategundinni, athuga hvort það getur bundist blóðvökvaprótíni eða komist í mjólk eða egg og hvort fitusækin sambönd safnast fyrir.

Lýsa skal útskilnaðarleiðum lyfsins úr markdýrategundinni. Greina skal helstu umbrotsefnin og lýsa eiginleikum þeirra.

2.2. Brotthvarf lyfjaleifa

Markmiðið með þessum rannsóknum, sem felast í því að mæla hversu hratt lyfjaleifarnar hverfa úr markdýrategundinni eftir síðustu gjöf lyfsins, er að gera kleift að ákvarða útskilnaðartímann.

Þegar tilraunadýrið hefur fengið síðasta skammtinn af lyfinu skal ákvarða magn lyfjaleifa í dýrinu á mismunandi tímum með viðeigandi eðlisfræðilegum, efnafræðilegum eða líffræðilegum aðferðum. Lýsa skal tækniáðgerðum og áreiðanleika og næmi aðferðanna sem eru notaðar.

3. Venjubundin greiningaraðferð við greiningu lyfjaleifa

Leggja skal til greiningaraðferðir sem beita má við venjubundna athugun og eru nógu næmar til að hægt sé að ákvarða á öruggan hátt hvort leyfileg hámarksgildi, sem ákveðin eru með lögum, hafa verið virt að vettugi.

Lýsa skal fyrirhugaðri greiningaraðferð ítarlega. Hún skal vera fullgilt og henta fyrir reglubundið eftirlit með lyfjaleifum við venjulegar aðstæður.

Lýsa skal eftirfarandi eiginleikum:

- sérhæfni,
- nákvæmni, þ.m.t. næmi,
- samkvæmni,
- greiningarmörkum,
- magngreiningarmörkum,
- notagildi og notkunarviði við venjuleg skilyrði á rannsóknarstofu,
- næmi fyrir truflunum.

Meta skal hversu hentug greiningaraðferðin er, með tilliti til vísinda- og tækniþekkingar á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn.

II. kafli

Framsetning upplýsinga og skjala

Eins og í allri vísindavinnu skulu í skjölum um prófanir á lyfjaleifum vera:

- a) inngangur sem skilgreinir viðfangsefnið, ásamt öllum tilvísunum í birtar heimildir sem kunna að koma að gagni;
- b) nákvæm deili á lyfinu, þ.m.t.:
 - samsetning,
 - hreinleiki,
 - auðkenni framleiðslulotunnar,
 - tengsl við fullunna lyfið,
 - eðlisvirkni og hreinleiki geislamerkra efna,
 - staðsetning merktra frumeinda í sameindinni;
- c) ítarleg aðferðarlýsing tilraunar þar sem færð eru rök fyrir því sé einhverjum framangreindra prófana sleppt, lýsing á aðferðum, búnaði og efnum sem notuð voru, ítarlegar upplýsingar um tegund, kyn eða stofn tilraunadýra, hvaðan þau voru fengin, fjölda þeirra og hvernig búið var að þeim;
- d) allar niðurstöður sem fengust, jafnt hagstæðar sem óhagstæðar. Lýsa skal upprunalegum gögnum nægilega ítarlega til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýnni hátt, óháð túlkun höfundar. Niðurstöðum geta fylgt skýringarmyndir;
- e) tölfræðileg greining á niðurstöðum, ef þess er krafist í prófunaráætluninni, og dreifni gagna;
- f) hlutlæg umfjöllun um þær niðurstöður sem fengust og, í framhaldi af henni, tillögur um leyfilegt hámark leifa virkra efna lyfsins, þar sem tilgreind eru viðkomandi leifamerki og markvefir, og tillögur um nauðsynlegan útskilnaðartíma til að tryggja að engar lyfjaleifar, sem gætu stofnað neytendum í hættu, verði eftir í afurðum af dýrum sem fá lyfið;
- g) ályktun í formi sérfræðingskýrslu með ítarlegri og gagnrýnni greiningu á upplýsingunum hér að framan í samræmi við vísindabekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn, ásamt ítarlegri samantekt á niðurstöðum úr viðeigandi öryggisprófunum um tilvísanir í birtar heimildir.

4. HLUTI

Forklínískar og klínískar prófanir

Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. j-lið 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við ákvæði þessa hluta:

I. kafli

Forklínískar kröfur

Krafist er forklínískra rannsókna til að ákvarða líflyfjafræðilega virkni lyfsins og þol gagnvart lyfinu.

A. LÍFLYFJAFRÆÐI

A.1. *Lyfhrifafræði*

Í rannsókn á lyfhrifafræði skal nálgast viðfangsefnið með tvennu móti:

Fyrst skal lýsa á fullnægjandi hátt gangi þeirra hvarfa og líflyfjafræðilegum áhrifum sem eru grundvöllur fyrir ráðlagðri notkun þess. Niðurstöðum ber að lýsa tölulega (t.d. með línuritum yfir samband skammta og verkunar, samband tíma og verkunar o.s.frv.) og bera þær saman við upplýsingar um efni með þekktu virkni, þar sem því verður við komið. Þegar því er haldið fram að virkt efni hafi meiri verkun en annað virkt efni verður að sanna þennan mun og sýna að hann sé tölfræðilega marktækur.

Því næst skal rannsakandinn setja fram almennt líflyfjafræðilegt mat á virka efninu og geta aukaverkana sérstaklega. Almenn er ætlast til að áhrif á starfsemi helstu líffæra sé rannsökuð.

Rannsakandinn skal tilgreina hvernig íkomuleið, samsetning lyfjaforms o.s.frv. hafa áhrif á líflyfjafræðilega virkni virka efnisins.

Rannsóknin verður að vera því nákvæmari sem minni munur er á stærð skammta sem að líkindum valda aukaverkunum og skammta sem ráðgert er að nota vegna aðalverkunar lyfsins.

Lýsa skal tilraunaaðferðum svo ítarlega að hægt sé að endurtaka þær, nema þær séu staðalaðferðir, og skal rannsakandi sýna fram á gildi þeirra. Greina skal skýrt og skilmerkilega frá niðurstöðum og, að því er varðar ákveðnar tegundir prófana, tölfraðilegri marktækni þeirra.

Einnig skal rannsaka allar mælanlegar breytingar á viðbrögðum við endurtekna notkun á efninu eða færa gild rök fyrir því hafi slíkt ekki verið gert.

Forsendur fyrir lyfjablöndum geta verið af líflyfjafræðilegum toga eða vegna klínískra vísbendinga. Í fyrra tilvikinu skal rannsókn á lyfhrifum og/eða lyfjahvörfum sýna fram á þær milliverkanir sem geta gefið blöndunni sjálfri gildi við klíniska notkun. Í seinna tilvikinu, þegar leitað er vísindalegrar staðfestingar á kostum lyfjablöndunnar með meðferðartilraunum, skal rannsóknin leiða í ljós hvort kalla megi fram fyrirhuguð áhrif blöndunnar í dýrum og kanna a.m.k. þýðingu allra aukaverkana. Ef efnablanda inniheldur nýtt virkt efni verður virka efnið að hafa verið rannsakað áður ofan í kjölinn.

A.2. *Lyfjahvarfarafræði*

Grundvallarupplýsingar um lyfjahvörf er snerta nýtt virkt efni koma yfirleitt að gagni við notkun lyfsins.

Markmiðum lyfjahvarfarafræði má einkum skipta í tvö höfuðsvið:

- i) lyfjahvarfalýsingu, sem er forsenda fyrir mati á grundvallarfæribreytum svo sem hreinsun úr líkamanum, dreifingarrúmmáli, meðaldvalartíma o.s.frv.;
- ii) notkun þessara færibreytna til að rannsaka sambandið milli skömmtunar, styrks í blóði og vef og líflyfja-, lækninga- eða eiturrhifa.

Yfirleitt er nauðsynlegt að rannsaka lyfjahvörf í markdýrategundinni til að fá fram sem mesta verkun og öryggi við notkun lyfsins. Rannsóknirnar koma einkum læknum að gagni við ákvörðun skömmtunar (íkomuleið og -staður, skammtastærð, tími milli skammta, fjöldi gjafa o.s.frv.) og ákvörðun skammta í samræmi við ákveðnar þýðisbreytur (t.d. aldur og sjúkdóma). Slíkar rannsóknir geta borið meiri árangur hjá mörgum dýrategundum og veitt meiri upplýsingar en hefðbundnar titrunarrannsóknir.

Þegar um er að ræða nýjar blöndur þekktra efna sem hafa verið rannsökuð í samræmi við ákvæði þessarar tilskipunar er ekki krafist rannsókna á lyfjahvörfum fastra lyfjablandna ef hægt er að sýna fram á að eiginleikar virkra efna breytist ekki að því er lyfjahvörf varðar séu þau gefin í fastri lyfjablöndu.

A.2.1. *Líffraðilegt aðgengi/jafngildi*

Rannsaka skal líffraðilegt aðgengi á viðeigandi hátt til að ákvarða líffraðilegt jafngildi:

- þegar ný samsetning lyfjaforms er borin saman við þá sem fyrir er,
- þegar ný aðferð við lyfjagjöf eða íkomuleið er borin saman við þá sem fyrir er,
- í öllum tilvikum sem um getur í 1. mgr. 13. gr.

B. ÞOL HJÁ MARKDÝRATEGUND

Tilgangurinn með þessari rannsókn, sem gera skal á öllum dýrategundum sem lyfið er ætlað, er að gera prófanir á staðbundnu og almennu þoli hjá öllum þessum dýrategundum til að ákvarða annars vegar þolskammt, sem er nógu stór til að tryggja fullnægjandi öryggismörk, og hins vegar klínísk einkenni óþols þegar lyfið er gefið eftir ráðlagðri íkomuleið eða -leiðum, að því tilskildu að hægt sé að gera þetta með því að auka lækningaskammtinn og/eða lengja meðferðartímann. Í skýrslu um prófanirnar skal tilgreina væntanleg líflyfjafræðileg áhrif og aukaverkanir eins ítarlega og unnt er; það síðarnefnda skal meta með tilhlýðilegu tilliti til þess að dýrin, sem eru notuð, kunna að vera mjög verðmæt.

Lyfið skal gefið a.m.k. eftir ráðlagðri íkomuleið.

C. ÓNÆMI

Ef fram koma lífverur sem eru ónæmar er nauðsynlegt að veita upplýsingar um þær þegar um er að ræða lyf sem notuð eru til að hindra eða lækna smitsjúkdóma eða snikilsýkingu í dýrum.

II. kafli*Klínískar kröfur***1. Almennar meginreglur:**

Tilgangurinn með klínískum prófunum er að sýna fram á eða renna stoðum undir verkun dýralyfsins eftir að ráðlagður skammtur hefur verið gefinn, tilgreina ábendingar og frábendingar í samræmi við tegund, aldur, kyn og kynferði, notkunarleiðbeiningar, aukaverkanir sem kunna að fylgja og öryggi lyfsins og þolmörk við venjulegar notkunaraðstæður.

Við klínískar prófanir skal nota samanburðarhópa dýra (klínískar samanburðarprófanir) nema rök séu færð fyrir öðru. Bera skal lækningaverkunina, sem fram kemur, saman við verkun lyfleysu eða enga meðferð og/eða verkun viðurkennds lyfs sem vítað er að hefur lækningagildi. Skýra skal frá öllum niðurstöðum sem fást, jafnt jákvæðum sem neikvæðum.

Tilgreina skal aðferðir við sjúkdómsgreiningu. Niðurstöður skulu lagðar fram með því að nota annaðhvort magnbundnar eða hefðbundnar klínískar viðmiðanir. Beita skal viðunandi tölfræðiaðferðum og rökstyðja þær.

Þegar um er að ræða dýralyf sem eingöngu er ætlað að auka afurðir sem dýrir gefur af sér skal sérstaklega taka tillit til:

- magn afurða dýrsins,
- gæða dýraafurðanna (gæði að því er varðar skynmat, næringargildi, hollustu og tæknifræðilega eiginleika),
- næringargetu og vöxt dýrsins,
- almenns heilsufars dýrsins.

Niðurstöður tilraunanna skulu staðfestar með gögnum sem fengin eru við raunverulegar vettvangsaðstæður.

Geti umsækjandi, þegar um tilteknar ábendingar er að ræða, sýnt fram á að honum sé ókleift að leggja fram tæmandi upplýsingar um lækningaverkun þar eð:

- a) ábendingar um notkun viðkomandi lyfs eru svo sjaldgæfar að ekki er með nokkurri sanngirni hægt að krefja umsækjanda um tæmandi upplýsingar;
- b) vísindabekking er of skammt á veg komin til að hægt sé að afla tæmandi upplýsinga;

er aðeins heimilt að veita markaðsleyfi með eftirfarandi skilyrðum:

- a) viðkomandi lyf skal einungis afhent gegn lyfseðli dýralæknis og í ákveðnum tilvikum aðeins gefið undir ströngu eftirliti dýralæknis;
- b) fylgiseðill og allar upplýsingar um lyfið skulu vekja athygli starfandi dýralæknis á því að enn séu upplýsingarnar, sem til eru um viðkomandi lyf, ófullnægjandi í tilteknum atriðum.

2. Framkvæmd prófana

Allar klínískar prófanir í dýralækningum skulu gerðar í samræmi við þaulhugsaða og ítarlega aðferðarlýsingu prófunar sem skal skrifuð niður áður en prófun hefst. Fylgjast skal með velferð dýranna og taka fullt tillit til hennar við vinnslu aðferðarlýsingar prófunar og alla framkvæmd prófunarinnar.

Krafist er fyrir fram ákveðinna, kerfisbundinna, skriflegra verklagsreglna um skipulagningu, framkvæmd, gagnasöfnun, skjalfestingu og sannpröfun klínískra prófana.

Áður en prófun hefst skal eigandi dýranna, sem á að nota í prófununum, veita upplýst samþykki sitt og skal það skjalfest. Einkum skal veita eiganda dýranna skriflegar upplýsingar um hvaða afleiðingar þátttaka í prófuninni hefur að því er varðar förgun dýra sem hafa fengið lyfjameðferð eða neyslu afurða þeirra. Afrit af þessari tilkynningu skal lagt fram með prófanaskjölunum, meðáritað og dagsett af eiganda dýranna.

Ef prófunin er ekki blind tilraun skulu ákvæði 58., 59. og 60 gr. um merkingu samsetninga gilda á tilsvarendi hátt um merkingu á samsetningum sem nota á í klínískum prófunum í dýralækningum. Orðin „notist aðeins við klínískar prófanir með dýralyf“ skal ávallt prenta með áberandi og óafmáanlegu letri á merkimiðann.

III. kafli

Upplýsingar og skjöl

Í skjölum um verkun skal, eins og í allri vísindavinnu, vera inngangur þar sem viðfangsefnið er skilgreint, ásamt öllum tilvísunum í birtar heimildir sem kunna að koma að gagni.

Öll forklínísk og klínísk skjöl skulu vera nógu nákvæm til að hægt sé að fella hlutlæga dóma. Skýra skal frá öllum rannsóknnum og prófunum, jafnt hagstæðum sem óhagstæðum fyrir umsækjanda.

1. Skrá yfir forklínískar athuganir

Þegar kostur gefst skal ávallt veita upplýsingar um niðurstöður úr:

- prófunum til sönnunar á líflyfjafræðilegri virkni;
- prófunum til sönnunar á líflyfjafræðilegum verkunarháttum sem eru grundvöllur lækningaverkunarinnar;
- prófunum til sönnunar á helstu lyfjahvörfum.

Fáist óvæntar niðurstöður í þessum prófunum skal veita ítarlegar upplýsingar um þær.

Þar að auki skal leggja fram eftirfarandi upplýsingar um allar forklínískar rannsóknir:

- samantekt;
- ítarleg aðferðarlýsing tilraunar ásamt lýsingu á aðferðum, búnaði og efnum sem eru notuð, upplýsingar um tegund, aldur, þyngd, kynferði, fjölda, kyn eða stofn dýra, greiningu til auðkenningar dýra, skammta, íkomuleið og skipulagning lyfjagjafar;
- tölfræðileg greining á niðurstöðunum, ef við á;
- hlutlæg umfjöllun um niðurstöðurnar sem fengust og, í framhaldi af henni, ályktanir um öryggi og verkun lyfsins.

Ef gögnum er sleppt að einhverju eða öllu leyti skal það rökstutt.

2.1. Skrá yfir forklínískar athuganir

Hver rannsakandi skal afhenda allar upplýsingar frá hverjum rannsakanda á sérstökum skýrslublöðum fyrir hvert einstakt dýr þegar um einstaklingsmeðferð er að ræða en á sameiginlegum skýrslublöðum þegar um hópmeðferð er að ræða.

Upplýsingarnar skulu settar fram á eftirfarandi hátt:

- nafn, heimilisfang, starf og menntun og hæfi yfirrannsakanda;
- hvar og hvenær meðferð á sér stað; nafn og heimilisfang eiganda dýranna;

- c) einstök atriði aðferðarlýsingar prófunarinnar ásamt lýsingum á þeim aðferðum sem eru notaðar, þ.m.t. aðferðir við slembiröðun og blinda rannsókn, einstök atriði eins og íkomuleið, lyfjagjafaráætlun, skammtur, tilgreining tilraunadýra, tegund, kyn eða stofnar, aldur, þyngd, kynferði, líkamsástand.
- d) aðferð við ræktun og fôðrun og upplýsingar um samsetningu fôðurs og um eiginleika og magn aukefna sem kunna að vera í fôðrinu;
- e) sjúkdómssaga (eins ítarleg og unnt er), hvort vart hafi orðið sjúkdóma meðan á meðferð stóð og hvernig þeir hafi lýst sér;
- f) sjúkdómsgreining og aðferðir við hana;
- g) sjúkdómseinkenni og hversu alvarleg veikindin eru, í samræmi við venjulegar viðmiðanir ef unnt er;
- h) nákvæm tilgreining á klínískri prófunarsamsetningu sem er notuð við prófunina;
- i) stærðir lyfjaskammta, aðferð við lyfjagjöf, íkomuleið og hversu oft lyfið er gefið og varúðarráðstafanir við lyfjagjöf, ef einhverjar eru (hversu langan tíma stungugjöf varir o.s.frv.);
- j) meðferðartími og hversu lengi er fylgst með dýri eftir það;
- k) allar upplýsingar um lyf (önnur en það sem verið er að rannsaka) sem hafa verið gefin á rannsóknartímanum, annaðhvort áður eða ásamt prófunarlyfinu og, í seinna tilvikinu, þær milliverkanir sem koma í ljós;
- l) allar niðurstöður úr klínískum prófunum (þ.m.t. óhagstæðar eða neikvæðar niðurstöður) auk heildaryfirlits yfir það sem í ljós kom við meðferð og niðurstöður úr hlutlægum prófunum á virkni (niðurstöður úr greiningum á rannsóknarstofu og lífeðlisfræðilegum prófunum) sem þarf til að meta umsóknina; tilgreina skal aðferðir sem eru notaðar og útskýra þýðingu allra frávikna í niðurstöðum (t.d. hvort þau stafi af mismunandi aðferðum, mun á einstaklingum eða áhrifum lyfjagjafar); þótt sýnt sé fram á lyfhrif lyfsins í dýrum telst það eitt og sér ekki fullnægjandi grundvöllur fyrir ályktun um hugsanlega lækningaverkun;
- m) allar upplýsingar um óvæntar aukaverkanir sem í ljós komu, bæði skaðlegar og skaðlausar, og ráðstafanir vegna þeirra; rannsaka þarf samband orsaka og afleiðinga ef unnt er;
- n) áhrif á afkastagetu dýra (t.d. varp, mjólkurmagn og æxlunarhæfni);
- o) áhrif á gæði afurða af dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð, einkum þegar um er að ræða lyf sem ætluð eru til að auka afkastagetu;
- p) ályktun um hvert einstakt dýr sem fengið hefur meðferð eða, þegar um hópmeðferð er að ræða, hvern hóp.

Ef einu eða fleiri af atriðum a) til p) er sleppt skal greina frá ástæðum fyrir því.

Handhafi markaðsleyfisins skal gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að frumskjölín, sem umsóknargögnin byggjast á, séu geymd í fimm ár hið minnsta eftir að leyfið fyrir lyfinu rennur út.

2.2. *Samantekt og ályktanir um klínískar athuganir*

Fyrir hverja klíníska prófun skal gera samantekt um þau klínísku atriði sem fram komu í yfirliti yfir prófanirnar og niðurstöður úr þeim þar sem einkum kemur fram:

- a) fjöldi samanburðardýra, fjöldi dýra í einstaklings- eða hópmeðferð, sundurlíðað eftir tegund, kyni eða stofn, aldri og kynferði;
- b) fjöldi dýra sem voru tekin úr prófununum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því;
- c) þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau:
 - fengu enga meðferð;
 - fengu lyfleysu;
 - fengu annað lyf með þekktum áhrifum;
 - fengu virka efnið, sem verið var að rannsaka, í annarri samsetningu eða eftir annarri íkomuleið;

- d) tíðni aukaverkana sem komu í ljós;
- e) athuganir á áhrifum á afkastagetu (t.d. varp, mjólkurframleiðsla, æxlunarhæfni og gæði afurða);
- f) upplýsingar um tilraunadýr sem kunna að vera í áhættuhópum vegna aldurs, vegna þess hvernig þau eru alin, fóðruð eða notuð eða dýr sem taka þarf sérstakt tillit til vegna líkams- eða sjúkdómsástands;
- g) tölfærðilegt mat á niðurstöðum þegar þörf er á því samkvæmt prófunaráætluninni.

Í almennum ályktunum um niðurstöður rannsóknanna skal rannsakandi að lokum setja fram skoðun sína á því hvort lyfið sé skaðlaust við fyrirhuguð notkunarskilyrði og hver lækningaverkun lyfsins er og veita aðrar nytsamlegar upplýsingar um ábendingar og frábendingar, skammtastærðir og meðallengd lyfjameðferðar og, eftir því sem við á, um milliverkanir við önnur lyf eða aukefni í fóðri sem í ljós hafa komið sem og sérstakar varúðarráðstafanir sem gera þarf við meðferð og klínísk einkenni ofskömmtnar.

Þegar um er að ræða lyf sem eru fastar lyfjablöndur skal rannsakandinn einnig draga ályktanir um öryggi og verkun lyfsins í samanburði við það þegar virku efnin í blöndunni eru gefin hvert fyrir sig.

3. Lokaskýrsla sérfræðings

Í lokaskýrslu sérfræðings skal koma fram ítarleg og gagnrýnin greining á öllum forklínískum og klínískum upplýsingunum, í samræmi við vísindabekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn, ásamt ítarlegri samantekt á niðurstöðum úr viðeigandi prófunum og tilraunum og nákvæmum tilvísunum í birtar heimildir.

II. BÁLKUR

Skilyrði sem gilda um ónæmislyf fyrir dýr

Með fyrirvara um sérstök ákvæði sem mælt er fyrir um í löggjöf bandalagins um útrýmingu og baráttu gegn dýrasjúkdómum skulu eftirfarandi skilyrði gilda um ónæmislyf fyrir dýr.

5. HLUTI

Samantekt úr skjölunum

A. STJÓRNSÝSLUGÖGN

Tilgreina skal heiti ónæmislyfsins fyrir dýr, sem sótt er um leyfi fyrir, og heiti virkra efna í því, svo og styrkleika og lyfjaform, aðferð við gjöf, íkomuleið og lýsingu á endanlegum söluumbúnaði lyfsins. Tilgreina skal nafn og heimilisfang umsækjanda, svo og nafn og heimilisfang framleiðanda og staði þar sem mismunandi stig framleiðslunnar fara fram (þ.m.t. framleiðandi fullunna lyfsins og framleiðandi/framleiðendur virka/virku efnisins/efnanna og ef við á, nafn og heimilisfang innflytjanda.

Umsækjandi skal tilgreina fjölda og heiti skjalabinda sem lögð eru fram umsókninni til stuðnings og geta þess hvaða sýni fylgja með, ef um slíkt er að ræða.

Stjórnsýsluupplýsingunum skulu fylgja afrit af skjali um að framleiðandi hafi leyfi til að framleiða ónæmislyf fyrir dýr, eins og það er skilgreint er í 44. gr. (með stuttri lýsingu á framleiðslustað). Þar að auki skal leggja fram skrá fyrir lífverur sem unnið er með á framleiðslustað.

Umsækjandinn skal leggja fram skrá yfir lönd þar sem leyfi hefur verið veitt, afrit af öllum samantektum á eiginleikum lyfsins í samræmi við 14. gr., sem aðildarríki hafa viðurkennt, og skrá yfir lönd þar sem umsókn hefur verið lögð fram.

B. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM DÝRALYFSINS

Umsækjandinn skal gera tillögu að samantekt á eiginleikum dýralyfsins í samræmi við 14. gr.

Að auki skal umsækjandinn leggja fram eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlíkingar af endanlegum söluumbúnaði viðkomandi ónæmislyfs fyrir dýr ásamt fylgiseðli ef hans er krafist.

C. SÉRFRÆÐINGSSKÝRSLUR

Í samræmi við 2. og 3. mgr. 15. gr. ber að leggja fram sérfræðingsskýrslur um alla þætti sem gögnin fjalla um.

Í hverri sérfræðingsskýrslu skal koma fram gagnrýnið mat á hinum margvíslegu prófunum og/eda tilraunum sem gerðar hafa verið í samræmi við þessa tilskipun og öll gögn sem hafa þýðingu fyrir matið. Sérfræðingurinn skal segja álit sitt á því hvort nægar tryggingar séu fyrir gæðum, öryggi og verkun viðkomandi lyfs. Samantekt á staðreyndum einum og sér nægir ekki.

Í viðbæti við sérfræðingsskýrsluna skal vera samantekt um öll helstu gögn, jafnan í formi taflna eða línurita þegar unnt er. Í sérfræðingsskýrslunni og samantektunum skulu vera nákvæmar millivísanir í upplýsingar í aðalskjölunum.

Sá sem skrifar sérfræðingsskýrsluna skal hafa viðeigandi menntun, hæfi og reynslu. Sérfræðingurinn skal undirrita hana og dagsetja og við hana skal hefta stutt yfirlit yfir menntun, þjálfun og starfsreynslu sérfræðingsins. Gera skal grein fyrir faglegum tengslum sérfræðingsins og umsækjandans.

6. HLUTI

Greiningarprófanir (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar eða örverufræðilegar) á ónæmislyfjum fyrir dýr

Allar prófunaraðferðir, sem eru notaðar, skulu vera í samræmi við fyrirliggjandi vísindapekkingu og skulu vera fullgiltar aðferðir. Leggja skal fram niðurstöður úr fullgildingarrannsóknunum.

Lýsa skal hverri prófunaraðferð nægilega ítarlega til að hægt sé að endurtaka hana í samanburðarprófunum sem gerð eru að beiðni lögbæra yfirvaldsins; ef notuð eru sérstök tæki og búnaður skal lýsa þeim á fullnægjandi hátt og jafnvel láta teikningar fylgja. Með forskrift prófunarefna skal fylgja lýsing á framleiðsluaðferð ef þurfa þykir. Þegar um er að ræða prófunaraðferðir sem getið er í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis getur ítarleg tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað þessarar lýsingar.

A. ÞÁTT- OG MAGNBUNDNAR UPPLÝSINGAR UM INNIHALDSEFNI

Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. c-lið 3. mgr. 12. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur:

1. Þáttbundnar upplýsingar

„Þáttbundnar upplýsingar“ um öll innihaldsefni í ónæmislyfi fyrir dýr merkir hér að nefna eða lýsa:

- virka efninu eða virku efnunum,
- innihaldsefnum glæðiefnanna,
- innihaldsefni eða -efnum hjálparefna, hvert sem magn þeirra og eðli er, þ.m.t. rotvarnarefni, stöðgarar, ýruefni, litunarefni, bragð- og ilmefni, markefni o.s.frv.
- innihaldsefnum lyfjaformsins sem gefa á dýrum.

Þessum upplýsingum skulu fylgja allar viðeigandi upplýsingar um ílát og, þar sem við á, hvernig þeim er lokað, ásamt upplýsingum um búnað sem ónæmislyfið fyrir dýr er notað eða gefið með og afhentur er með lyfinu.

2. „Hefðbundin hugtakanotkun“ sem notuð er til að lýsa innihaldsefnum ónæmislyfja fyrir dýr þýðir hér, þrátt fyrir merkingu þess samkvæmt öðrum ákvæðum c-liðar 3. liðar 12. gr.:

- þegar um efni er að ræða sem nefnd eru í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, í lyfjaskrá aðildarríkis, aðalheiti í fyrirsögn gæðalýsingar viðkomandi efnis, sem verður þá skyldubundin fyrir öll slík efni, ásamt tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá,

- þegar um önnur efni er að ræða, alþjóðlegt samheiti, samþykkt af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni, ef til vill ásamt öðru samheiti eða, séu þessi heiti ekki til, nákvæmt vísindaheiti; lýsa skal efnunum, sem hafa hvorki alþjóðlegt samheiti né nákvæmt vísindaheiti, með því að geta þess hvernig og úr hverju þau eru gerð, auk annarra atriða sem máli skipta, eftir því sem við á,
- þegar um litarefni er að ræða, E-númer sem litarefnum voru gefin í tilskipun 78/25/EBE.

3. Magnbundnar upplýsingar

Þegar gefnar eru „magnbundnar upplýsingar“ um virk efni í ónæmislyfjum fyrir dýr er nauðsynlegt að tilgreina jafnan þegar unnt er fjölda lífvera, magn tilgreinds prótíns, massa, fjölda alþjóðaeininga (ae) eða fjölda lífvirknieininga, annað hvort í skammta- eða rúmmálseiningu og, að því er varðar glæðiefni og innihaldsefni hjálparefna, massa eða rúmmál hvers efnis með tilhlýðilegu tilliti til atriðanna sem kveðið er á um í B-þætti hér á eftir.

Ef alþjóðleg eining hefur verið skilgreind fyrir lífvirkni skal hún notuð.

Lífvirknieiningar, sem ekki hafa verið birtar upplýsingar um, skulu gefnar upp á þann hátt að upplýsingar um virkni efnanna séu ótvíræðar, t.d. með því að tilgreina ónæmishrifi sem eru grundvöllur fyrir ákvörðun skammtsins.

4. Þróun lyfjaforms

Skýra skal val á samsetningu, efnisþáttum og ílátum og rökstyðja skýringarnar með vísindalegum gögnum um þróun lyfjaformsins. Greina skal frá yfirmagni og rökstyðja það. Sýna skal að rotvarnaraðferðir beri árangur.

B. LÝSING Á AÐFERÐ VIÐ FRAMLEIÐSLU FULLUNNA LYFSINS

Í lýsingu á framleiðsluaðferð, sem fylgir umsókn um markaðsleyfi skv. d-lið 3. mgr. 12. gr., skal gefa fullnægjandi yfirlit yfir þær aðferðir sem notaðar hafa verið.

Í því augnamiði skal þar a.m.k. tilgreina:

- hin ýmsu framleiðslustig (þ.m.t. hreinsunaraðferðir) til að hægt sé að meta samanburðarnákvæmni framleiðsluaðferðarinnar og hættuna á skaðlegum áhrifum á fullunna lyfið, eins og mengun af völdum örvera,
- þegar um samfellda framleiðslu er að ræða, nákvæmar upplýsingar um varúðarráðstafanir sem eru gerðar til að tryggja einleitni og samkvæmni hvernar framleiðslulotu hins fullunna lyfs,
- öll efni sem ekki er hægt að endurheimta í framleiðsluferlinu,
- upplýsingar um blöndun ásamt magnbundnum upplýsingum um öll efni sem eru notuð,
- á hvaða stigum framleiðslunnar tekin eru sýni vegna ferliseftirlits.

C. FRAMLEIÐSLA OG EFTIRLIT MEÐ HRÁEFNUM

Í þessari málsgrein merkir „hráefni“ alla efnisþætti sem eru notaðir við framleiðslu ónæmislyfja fyrir dýr. Ræktunarmiðlar, sem eru notaðir til framleiðslu virka efnisins, teljast eitt hráefni.

Þegar um er að ræða:

- virkt efni sem er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né lyfjaskrá aðildarríkis,
- eða
- virkt efni sem er lýst í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis ef það er unnið með aðferð sem líklegt er að skilji eftir óhreini sem eru ekki tilgreind í gæðalýsingu efnisins í lyfjaskránni og þar sem gæðalýsingin hentar ekki fyrir viðunandi eftirlit með gæðum efnisins,

og framleiðandi er annar en umsækjandi, getur sá síðarnefndi séð til þess að framleiðandi virka efnisins sendi ítarlega lýsingu á framleiðsluaðferðinni, gæðaeftirliti í framleiðslunni og fullgildingu vinnsluferlisins beint til lögbærra yfirvalda. Í því tilvikum skal framleiðandi þó sjá umsækjanda fyrir öllum gögnum sem hann kann að þurfa til að geta ábyrgst lyfið. Framleiðandi skal afhenda umsækjanda skriflega staðfestingu á því að hann tryggir samkvæmni milli framleiðslulotna og breyti hvorki framleiðsluferlinu né tæknilýsingunum án þess að tilkynna umsækjanda um það. Lögbærur yfirvöldum skulu afhent skjöl og gögn til stuðnings umsókn um þess konar breytingar.

Í upplýsingum og skjölum, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. i- og j-liðum 3. mgr. 12. gr. og l. mgr. 13. gr. þessarar tilskipunar, skulu koma fram niðurstöður úr prófunum er varða gæðaeftirlit með öllum efnisþáttum sem notaðir voru og skulu þau lögð fram í samræmi við eftirfarandi ákvæði.

1. Hráefni sem eru skráð í lyfjaskrá

Gæðalýsingar efna í Evrópsku lyfjaskránni gilda fyrir öll efni sem eru skráð í henni.

Þegar um önnur efni er að ræða getur hvert aðildarríki krafist þess að lyf, sem eru framleidd á yfirráðasvæði þess, samrýmist lyfjaskrá þess.

Efnisþættir, sem standast kröfur Evrópsku lyfjaskrárinnar eða lyfjaskrár aðildarríkis, teljast fullnægja ákvæði i-liðar 3. mgr. 12. gr. Þegar svo ber við getur ítarleg tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað lýsingar á greiningaraðferðum.

Heimilt er að vísa til lyfjaskrár þriðju landa þegar um er að ræða efni sem er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né lyfjaskrá hlutaðeigandi aðildarríkis; í því tilvikum skal gæðalýsing efnisins afhent ásamt þýðingu á henni sem umsækjandinn er ábyrgur fyrir.

Litrefni skulu í öllum tilvikum fullnægja kröfum samkvæmt tilskipun ráðsins 78/25/EEB.

Í umsókn um markaðsleyfi skal tilgreina venjubundnar prófanir sem eru gerðar á öllum framleiðslulotum hráefna. Ef notaðar eru aðrar prófanir en tilgreindar eru í lyfjaskránni skal sýna fram á að hráefnin standist gæðakröfur í þeirri lyfjaskrá.

Sé ástæða til að ætla að tæknilýsing eða önnur ákvæði í gæðalýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis nægi ekki til að tryggja gæði efnis geta lögbær yfirvöld krafist handhafa markaðsleyfisins um tæknilýsingar sem eiga betur við.

Lögbær yfirvöld skulu tilkynna þetta yfirvöldum sem bera ábyrgð á viðkomandi lyfjaskrá. Umsækjandi um markaðsleyfi skal veita yfirvöldunum, sem bera ábyrgð á þeirri lyfjaskrá, upplýsingar um meinta vankanta á tæknilýsingunni og hvaða tæknilýsingar hafi verið notaðar til viðbótar.

Ef hráefni er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né lyfjaskrá aðildarríkis er hægt að fallast á samræmi þess við gæðalýsingu efnisins í lyfjaskrá þriðja lands; þegar svo er skal umsækjandi afhenda afrit af gæðalýsingu efnisins og, þar sem þess er þörf, fullgildingu prófunaraðferðanna sem tilgreindar eru í gæðalýsingu efnisins ásamt þýðingu eftir því sem við á. Að því er varðar virk innihaldsefni skal sýna fram á að gæðalýsing efnisins henti fyrir viðunandi eftirlit með gæðum efnisins.

2. Hráefni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá

2.1. *Hráefni af líffræðilegum uppruna*

Lýsingin skal vera í formi gæðalýsingar efnis.

Þegar þess er kostur skal framleiðsla bóluafnis byggjast á sáningarlotukerfi og viðurkenndum frumusófnum. Við framleiðslu á ónæmislyfi fyrir dýr sem samanstendur af sermi, skal tilgreina uppruna, almennt heilsufar og ónæmisástand dýra sem gefa af sér afurðir til manneldis; nota skal skilgreind söfn upprunaeftna.

Lýsa skal og skjalfesta uppruna og ferli hráefnanna. Þegar hráefnin eru búin til með erfðatækni skal bæta við upplýsingarnar t.d. lýsingu á upprunafrumum eða -stofnum, uppbyggingu tjáningarferju (heiti, uppruni, starfsemi eftirmyndunareiningar, örvaðs stýrisvæðis og annarra stjórnhátta), stýringu á basaröðum fyrir DNA eða RNA sem er skotið inn í ferjuna, basaröðum fyrir plasmíðferju í frumum, plasmíði sem er notað fyrir flutning, viðbættum eða brottnumdum genum, líffræðilegum eiginleikum lokasmíðinnar og genanna sem tjáð eru, eintakafjölda og erfðastöðugleika.

Á sáningarefnum, þ.m.t. frumusöfnum og hrásermi til framleiðslu mótsermis, skal gera sanngreiningarprófun og prófun til að kanna hvort þau innihalda aðskotaefni.

Leggja skal fram upplýsingar um öll efni af líffræðilegum uppruna sem eru notuð á einhverjum stigum framleiðslunnar, þ.m.t. upplýsingar um:

- uppruna efnisins,
- meðhöndlun, hreinsun og aðgerðir til að gera efnin óvirk og gögn um fullgildingu þessara ferla og ferliseftirlit,
- mengunarprófanir sem eru gerðar á öllum framleiðslulutum efnisins.

Finnist aðskotaefni eða leiki grunur á þeim skal henda viðkomandi efni eða nota í algjörum undantekningartilvikum og þá einungis þegar tryggt er að áframhaldandi vinnsla lyfsins eyði aðskotaefnunum og/eða geri þau óvirk. Sýna verður að aðskotaefnunum hafi verið eytt eða þau gerð óvirk.

Þegar notuð eru frumusöfn skal sýna fram á að frumueinkennin hafi haldist óbreytt fram að lokaþrepi endursáningar í framleiðslunni.

Þegar bóluefni er lifandi og veiklað skal sýna fram á stöðugleika veikulnareiginleika sáningarefnisins.

Þegar þess er krafist skal leggja fram sýni af líffræðilegu hráefni eða prófunarefnum sem eru notuð við prófanirnar til að lögbær yfirvöld geti látið gera eftirlitsprófanir.

2.2. Ólfræn hráefni

Lýsingin skal sett fram eins og gæðalýsing efnis, undir þessum fyrirsögnum:

- heiti hráefnisins, sem uppfyllir skilyrðin í 2. lið A-þáttar, að viðbættum vöru- eða vísindaheitum,
- lýsing á hráefninu, sem er sett fram á sambærilegan hátt og þegar efnunum er lýst í Evrópsku lyfjaskránni,
- hlutverk hráefnisins,
- aðferð til sanngreiningar,
- hreinleiki, sem lýsa skal með tilliti til heildarmagns óhreininda sem vænta má að séu til staðar, einkum þeirra óhreininda sem kunna að hafa skaðlega verkun og, ef þurfa þykir, með tilliti til samsetningar efnanna sem getið er í umsókninni, þeirra óhreininda sem geta haft neikvæð áhrif á geymsluþol lyfsins eða skekkt niðurstöður efnagreininga. Lýsa skal í stuttu máli prófunum til að ákveða hreinleika hverrar framleiðslulotu hráefnisins,
- sérstakar varúðarráðstafanir, sem kunna að vera nauðsynlegar við geymslu hráefnis, auk geymsluþols, ef þurfa þykir.

D. SÉRSTAKAR RÁÐSTAFANIR TIL AÐ KOMA Í VEG FYRIR ÚTBREIÐSLU SMITANDI HEILAHRÖRNUNAR (TSE)

Umsækjandinn skal sýna fram á að dýrallyfið sé framleitt í samræmi við leiðbeiningarnar, sem miða að því að draga, sem framast er kostur, úr hættu á að smitvaldur smitandi heilahrörmunar í dýrum berist með dýrallyfjum, og uppfærðar útgáfur þeirra sem framkvæmdastjórn Evrópubandalaganna gefur út í 7. bindi ritsins „Reglur um lyf í Evrópubandalaginu.“

E. EFTIRLITSPRÓFANIR MEÐAN Á FRAMLEIÐSLU STENDUR

1. Í upplýsingum og skjölum, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. i- og j-liðum 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. þessarar tilskipunar, skulu koma fram upplýsingar um eftirlitsprófanir sem gerðar eru á millivörum til að sannprófa hvort framleiðsluferli lyfsins og fullunnið lyfið haldist óbreytt.

2. Þegar um er að ræða bóluæfni sem hafa verið gerð óvirk eða verið afeitruð skal í hverri framleiðslulotu, strax að loknum aðgerðum til að gera efnið óvirkt eða afeitra það, sannprófa hvort aðgerðirnar hafi tekist.

F. EFTIRLITSPRÓFANIR Á LYFINU FULLUNNU

Í skjölum, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. i- og j-liðum 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr., skulu koma fram upplýsingar um eftirlitsprófanir á fullunnu lyfinu. Þegar til eru viðeigandi gæðalýsingar efna en notaðar eru aðrar prófunaraðferðir og önnur hámarksgildi en getið er í gæðalýsingu efna í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, lyfjaskrá aðildarríkis skal leggja fram sönnun fyrir því að fullnið lyfið stæðist gæðakröfur lyfjaskrárinnar fyrir viðkomandi lyfjaform væri það prófað í samræmi við þessar gæðalýsingar efna. Í umsókn um markaðsleyfi skal telja upp allar prófanir sem eru gerðar á dæmigerðum sýnum úr hverri framleiðslulotu fullunnins lyfs. Geta skal tíðni prófa sem eru ekki gerð á hverri framleiðslulotu. Tilgreina skal leyfileg mörk við lokasamþykkt.

1. Almennir eiginleikar fullunnins lyfs

Ávallt skal gera tiltekna prófanir á almennum eiginleikum fullunnins lyfs jafnvel þótt þær hafi verið gerðar á framleiðslustiginu.

Þegar unnt er skulu þessar prófanir taka til ákvörðunar á meðal massa og hámarksfrávikum, tækni-, eðlis-, efnis- eða örverufræðilegra prófana, eðlisfræðilegra eiginleika, svo sem eðlismassa, sýrustigs, brotastuðuls o.s.frv. Umsækjandi skal í hverju tilviki fyrir sig greina frá tæknilysingum, með viðeigandi öryggismörkum, fyrir hvern þessara eiginleika.

2. Sanngreining og magngreining virks efnis eða virkra efna

Það gildir um öll próf að lýsing á aðferðum við greiningu á fullunnu lyfi skal vera nógu ítarleg til að auðvelt sé að endurtaka þær.

Annaðhvort skal mæla lífvirkni virks efnis eða efna í dæmigerðu sýni úr framleiðslulotu eða í nokkrum skammtaeningum sem eru efnagreindar hver fyrir sig.

Þegar þörf krefur skal einnig gera sérstaka sanngreiningarprófun.

Í undantekningartilvikum, þegar virk efni eru fjölmörg eða til staðar í mjög litlum mæli og magnákvörðun þeirra krefst margslunginna rannsókna sem erfitt er að gera á hverri framleiðslulotu, er heimilt að sleppa magngreiningu á einu eða fleiri virkum efnunum í fullunnu lyfinu en þó einungis með því skilyrði að slík magngreining fari fram á millistigi en eins aftarlega og unnt er í framleiðsluferlinu. Óheimilt er að slaka með þessum hætti á prófunum á eiginleikum hlutaðeigandi efna. Auk þessarar tæknilega einfölduðu aðferðar skal nota aðferð til að meta magn þannig að lögbært yfirvald geti sannrent, eftir að viðkomandi ónæmislyf fyrir dýr er komið á markað, að það sé eins og forskrift þess segir til um.

3. Sanngreining og magngreining glæðiefna

Sannprófa skal magn og eðli glæðiefnisins og efnisþátta þess í fullunnu lyfinu að svo miklu leyti sem til eru prófunaraðferðir til þess.

4. Sanngreining og magngreining efnisþátta hjálparefnis

Að svo miklu leyti sem það telst nauðsynlegt skal a.m.k. gera sanngreiningarpróf á hjálparefni eða -efnum.

Fyrirhuguð aðferð til sanngreiningar litarefna skal gera kleift að sannprófa hvort litarefnin séu leyfileg samkvæmt tilskipun 78/25/EBE.

Skylt er að gera prófanir til að kanna hámarks- og lágmarksmagn þegar um er að ræða rotvarnarefni og hámarksmagn þegar um er að ræða aðra efnisþætti hjálparefnis sem líklegt er að hafi aukaverkanir.

5. Öryggisprófanir

Að frátöldum niðurstöðum úr prófunum, sem lagðar eru fram í samræmi við 7. hluta þessa viðauka, skal leggja fram upplýsingar um öryggisprófanir. Þessar prófanir skulu helst vera rannsóknir á ófskömmtum sem eru gerðar á a.m.k. einni af næmstu markdýrategundunum og a.m.k. eftir þeirri ikomuleið sem hefur mesta áhættu í för með sér.

6. Sæfingar- og hreinleikaprófun

Til að sýna að lyfið sé hvorki mengað af aðskotaefnum né öðrum efnum skal gera viðeigandi prófanir sem eru í samræmi við eiginleika ónæmislyfja fyrir dýr og aðferð og skilyrði við framleiðslu.

7. Afvirkjun

Ef við á skal gera prófanir til að sannprófa afvirkjun þegar lyfið er komið í neytendaumbúðir.

8. Afgangsraki

Í hverri framleiðslulotu frostþurrkaðra lyfja skal kanna hvort allur raki er horfinn.

9. Samkvæmi milli framleiðslulotna

Til að tryggja að hægt sé að fá fram sömu verkun lyfs frá einni framleiðslulotu til annarrar og sýna að lyfið samræmist tæknilyfningum skal prófa styrkleika þess í lífi eða í glasi á óþökkuðum, fullunnum lyfjum eða hverri framleiðslulotu fullunninna lyfja með viðeigandi öryggismörkum og nota viðeigandi samanburðarefni ef til eru. Í undantekningartilvikum er heimilt að prófa styrkleika á millistigi en eins aftarlega og unnt er í framleiðsluferlinu.

G. STÖÐUGLEIKAPRÓFANIR

Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. f- og i-liðum 3. mgr. 12. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur:

Lýsa skal rannsóknum sem hafa verið gerðar til að renna stoðum undir geymsluþolstímann sem umsækjandi leggur til. Þessar prófanir skulu ávallt byggjast á raunverulegum tíma; gera skal rannsóknir á nægilegum fjölda framleiðslulotna sem framleiddar eru í samræmi við það framleiðsluferli sem lýst er og á lyfjum sem geymd eru í neytendaumbúðum; til þessara rannsókna heyrir líffræðileg og eðlisefnafræðileg stöðugleikapróf.

Í niðurstöðunum skulu felast niðurstöður úr greiningum sem renna stoðum undir fyrirhugað geymsluþol við allar fyrirhugaðar geymsluaðstæður.

Þegar lyf eru gefin í föðri skal, ef þörf krefur, einnig veita upplýsingar um geymsluþol lyfsins á mismunandi blöndunarstigum þegar það er blandað í samræmi við fyrirmæli.

Ef þörf er á að leysa upp fullunnið lyf áður en það er gefið er krafist upplýsinga um fyrirhugað geymsluþol uppleysta lyfsins. Leggja skal fram gögn til stuðnings fyrirhuguðu geymsluþoli uppleysta lyfsins.

7. HLUTI**Öryggisprófun****A. INNGANGUR**

1. Öryggisprófanir skulu sýna áhættu sem ónæmislyf fyrir dýr geta haft í för með sér þegar þau eru notuð á fyrirhugaðan hátt við meðferð dýra og meta skal áhættuna með hliðsjón af hugsanlegum ávinningi sem fylgir lyfinu.

Þegar ónæmislyf fyrir dýr eru unnin úr lifverum, einkum lifverum sem geta dreifst með bólusettingum dýrum, skal meta áhættuna fyrir óbólusett dýr af sömu tegund eða öðrum tegundum sem gætu orðið fyrir váhrifum.

2. Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. j-lið 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við kröfurnar í B-þætti hér á eftir.
3. Aðildarríki skulu sjá til þess að rannsóknarstofuprófanirnar séu gerðar í samræmi við meginreglur um góðar starfsvenjur við rannsóknir sem mælt er fyrir um í tilskipun 87/18/EBE og 88/320/EBE.

B. ALMENNAR KRÖFUR

1. Öryggisprófanir skulu gerðar á markdýrategundinni.
2. Skammturinn, sem nota á, skal samsvara því lyfjamagni sem ráðlagt er að nota og hafa hámarksstyrk eða -verkun sem sótt er um fyrir.
3. Sýni til að nota við öryggisprófið skal tekið úr framleiðslulotu eða -lotum sem framleiddar eru samkvæmt framleiðsluferlinu sem lýst er í umsókninni um markaðsleyfi.

C. PRÓFANIR Á RANNSÓKNARSTOFU**1. Öryggi við gjöf á einum skammti**

Ónæmislyfið fyrir dýr skal gefið dýrum af öllum tegundum og flokkum sem það er ætlað, þ.m.t. yngstu dýrunum sem mælt er með að fái lyfið, í ráðlögðum skammti og eftir öllum ráðlögðum leiðum. Fylgst skal með dýrunum og leitað að öllum ummerkjum um verkanir í öllum líkamanum eða staðbundnar verkanir. Þegar við á skal gera ítarlegar stórsæjar og smásæjar rannsóknir á inndælingarstað við krufningu. Skrá skal aðrar hlutlægar viðmiðanir, svo sem endaparmshita og mælingar á afkastagetu.

Fylgst skal með dýrunum og þau skoðuð þar til ekki má búast við meiri verkunum en í öllu falli skal fylgst með dýrunum og þau skoðuð í minnst fjórtán daga eftir lyfjagjöf.

2. Öryggi við gjöf á of stórum skammti

Of stór skammtur af ónæmislyfi fyrir dýr skal gefinn dýrum úr næmstu flokkum markdýrategundarinnar eftir öllum ráðlögðum íkomuleiðum. Fylgst skal með dýrunum og leitað að öllum ummerkjum um verkanir í öllum líkamanum eða staðbundnar verkanir. Skrá skal aðrar hlutlægar viðmiðanir, svo sem endaparmshita og mælingar á afkastagetu.

Fylgst skal með dýrunum og þau skoðuð í minnst fjórtán daga eftir lyfjagjöf.

3. Öryggi við endurtekna gjöf á einum skammti

Endurtekin gjöf á einum skammti kann að vera nauðsynleg til að leiða í ljós aukaverkanir sem þess háttar lyfjagjöf getur haft í för með sér. Þessar prófanir skal gera á næmstu flokkum markdýrategundarinnar og nota ráðlagða íkomuleið.

Fylgst er með dýrunum og leitað að öllum ummerkjum um verkanir í öllum líkamanum eða staðbundnar verkanir í minnst fjórtán daga. Skrá skal aðrar hlutlægar viðmiðanir, svo sem endaparmshita og mælingar á afkastagetu.

4. Rannsókn á æxlunargetu

Íhuga þarf hvort rannsaka skuli æxlunarhæfni ef gögn gefa til kynna að hráefnið, sem lyfið er unnið úr, kunnir að vera áhættuþáttur. Rannsaka skal æxlunarhæfni karldýra og þungaðra kvendýra og kvendýra sem eru ekki þunguð með ráðlögðum skammti og eftir öllum ráðlögðum íkomuleiðum. Að auki skal rannsaka skaðleg áhrif á afkvæmi og verkanir sem geta valdið vansköpun og fösturláti.

Þessar rannsóknir geta verið hluti af rannsóknum á öryggi sem er lýst í 1. málsgrein.

5. Rannsókn á ónæmisvirkni

Geti ónæmislyf fyrir dýr haft skaðleg áhrif á ónæmissvörum hjá bólusettu dýri eða afkvæmi þess er skylt að gera viðeigandi próf til að meta ónæmisvirkni.

6. Sérstakar kröfur er varða lifandi bóluefni:**6.1. Útbreiðsla bólusetningarstofna**

Rannsaka skal hvort bólusetningarstofnar berist frá bólusettum markdýrum til markdýra sem hafa ekki verið bólusett og nota við það þá ráðlögðu íkomuleið sem er líklegust til að svo verði. Að auki þarf ef til vill að rannsaka útbreiðslu til annarra dýrategunda en markdýrategunda sem gætu verið mjög næmar fyrir lifandi bólusetningarstofnum.

6.2. *Dreifing í bólusettu dýri*

Rannsaka skal hvort lífveran finnist í saur, þvagi, mjólk, eggjum, seyti úr munni, nefi eða í öðrum seytum. Að auki þarf ef til vill að rannsaka dreifingu bólusetningarstofnsins í líkamanum, einkum á þeim stöðum þar sem aðstæður til fjölgunar lífverunnar eru bestar. Skytt er að rannsaka þetta þegar um er að ræða lifandi bóluefni gegn þekktum dýrasjúkdómum sem geta einnig lagst á menn og bóluefnið er ætlað dýrum sem gefa af sér afurðir til manna.

6.3. *Veikluð bóluefni sem verða aftur meinvirk*

Þegar bóluefni verður aftur meinvirkt skal það rannsakað með efni frá því endursáningarþrepi milli frumsáningar og hins fullnaða lyfs þar sem bóluefnið er minnst veiklað. Við fyrstu bólusetningu skal nota þá ráðlögðu íkomuleið þar sem líklegast er að bóluefnið verði aftur meinvirkt. Endursá skal a.m.k. fimm sinnum í dýr úr marktægundinni. Ef það er ekki kleift af tæknilegum ástæðum sakir þess að lífveran getur ekki fjölgað sér á viðunandi hátt skal endursá eins oft og unnt er í markdýrategundinni. Ef þörf krefur skal fjölga lífverunni í glasi á milli sáninga í lífi. Við endursáningu skal nota íkomuleið þar sem líklegast er að bóluefnið verði aftur meinvirkt.

6.4. *Liffræðilegir eiginleikar bólusetningarstofna*

Það kann að vera þörf á öðrum prófum til að ákvarða eins nákvæmlega og unnt er þá liffræðilegu eiginleika sem búa í bólusetningastofninum (t.d. hvort þau eru taugasækin).

6.5. *Endurröðun eða erfðablöndun stofna*

Ræða ber líkur á endurröðun eða erfðablöndun bólusetningarstofns við stofna sem fyrir eru á svæðinu eða aðra stofna.

7. **Rannsóknir á lyfjaleifum**

Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr er venjulega ekki þörf á að rannsaka lyfjaleifar. Þó skal athuga hvort lyfjaleifar kunna að verða eftir í afurðum þegar glæðiefni og/eða rotvarnarefni eru notuð við framleiðslu ónæmislyfja fyrir dýr. Ef þörf krefur skal kanna verkun þessarar lyfjaleifa. Að auki kann að vera þörf á því, þegar um er að ræða lifandi bóluefni gegn dýrasjúkdómum sem geta einnig lagst á menn, að ákvarða lyfjaleifar á inndælingarstað í viðbót við rannsóknirnar sem lýst er í lið 6.2 hér að framan.

Leggja skal til útskilnaðartíma og ræða hvort hann sé nægilegur með hliðsjón af þeim rannsóknum á lyfjaleifum sem kunna að hafa verið gerðar.

8. **Milliverkanir**

Tilgreina skal þekktar milliverkanir við önnur lyf, ef einhverjar eru.

D. **VETTVANGSRANNSÓKNIR**

Nota skal gögn úr vettvangsrannsóknum til stuðnings niðurstöðum úr rannsóknum á rannsóknarstofum en sé það ekki gert skal færa rök fyrir því.

E. **VISTEITURHRIF**

Markmiðið með rannsóknunum á visteiturhrifum ónæmislyfs fyrir dýr er að meta hvort notkun lyfsins geti haft skaðleg áhrif á umhverfið og ákvarða hvaða varúðarráðstafanir þurfi að gera til að draga úr þeirri áhættu.

Skytt er að meta visteiturhrif þegar sótt er um markaðsleyfi fyrir ónæmislyf fyrir dýr nema þegar sótt er um í samræmi við j-lið 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr.

Að öllu jöfnu fer matið fram í tveimur áföngum.

Ætíð skal framkvæma fyrri áfanga matsins: Rannsakandi skal meta hversu mikil váhrif lyfið, virk innihaldsefni þess eða viðeigandi umbrotsefni kunna að hafa á umhverfið með hliðsjón af:

— markdýrategundinni og fyrirhuguðu notkunarmynstri (t.d. hóplyfjagjöf eða einstaklingsbundin lyfjagjöf),

- aðferð við lyfjagjöf, einkum að hve miklu leyti lyfið komist beint út í vistkerfi,
- hvort verið geti að dýrin, sem fá lyfjameðferð, skilji lyfið, virk efni þess eða hlutaðeigandi umbrotsefni út í umhverfið; þrávirkni í slíkum úrgangsefnum,
- förgun ónotaðra lyfja eða lyfjaúrgangs.

Gefi niðurstöður úr fyrsta áfanga til kynna að lyfið geti haft váhrif á umhverfið skal umsækjandi hefja næsta áfanga og meta hugsanleg visteiturhrif lyfsins. Í því skyni skal hann meta hversu mikil váhrif lyfið hefur á umhverfið og hversu lengi váhrifin vara og upplýsingar um eðlis-/efnafræðilega, líflyfjafræðilega og/eða eiturefnafræðilega eiginleika efnasambandsins sem aflað hefur verið með öðrum prófunum og tilraunum sem gerðar eru kröfur um í þessari tilskipun. Ef þörf krefur skal athuga nánar áhrif lyfsins (á jarðveg, vatn, loft, vatnakerfi og lífverur utan markhóps).

Þessar framhaldsrannsóknir skulu vera í samræmi við aðferðarlýsingar prófana sem mælt er fyrir um í V. viðauka við tilskipun ráðsins 67/548/EEB eða, þegar lokastigi er ekki gert nægileg skil í þessum aðferðarlýsingum, í samræmi við aðrar alþjóðlega viðurkenndar aðferðarlýsingar fyrir ónæmislyf fyrir dýr og/eða virk efni og/eða útskilin umbrotsefni, eftir því sem við á. Fjöldi og tegund prófana og viðmiðanir fyrir mat á niðurstöðum úr þeim fara eftir vísindabekkingu á þeim tíma þegar umsóknin er lögð inn.

8. HLUÐI

Prófanir á verkun

A. INNGANGUR

1. Markmiðið með þeim prófunum, sem lýst er í þessum hluta, er að sýna eða staðfesta verkun ónæmislyfsins fyrir dýr. Allar fullyrðingar umsækjanda er varða eiginleika, verkanir og notkun lyfsins skulu studdar til fullnustu með niðurstöðum úr sérstökum prófunum sem eru tilgreindar í umsókninni um markaðsleyfi.
2. Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skv. j-lið 3. mgr. 12. gr. og 1. mgr. 13. gr. þessarar tilskipunar, skulu vera í samræmi við eftirfarandi ákvæði.
3. Allar klínískar prófanir í dýralækningum skulu gerðar í samræmi við yfirvegaða og ítarlega aðferðarlýsingu prófunar sem liggja skal fyrir í skriflegu formi áður en prófunin hefst. Fylgjast skal með velferð prófunardýranna og taka fullt tillit til hennar við vinnslu aðferðarlýsingar prófunar og alla framkvæmd prófunarinnar.

Krafist er fyrir fram ákveðinna, kerfisbundinna, skriflegra verklagsreglna um skipulagningu, framkvæmd, gagnasöfnun, skjalfestingu og sannprófun klínískra prófana.

4. Áður en prófun hefst skal eigandi dýranna, sem á að nota í prófununum, veita upplýst samþykki sitt og skal það skjalfest. Einkum skal veita eiganda dýranna skriflegar upplýsingar um hvaða afleiðingar þátttaka í prófuninni hefur að því er varðar förgun dýra sem hafa fengið lyfjameðferð eða neyslu afurða þeirra. Afrit af þessari tilkynningu skal lagt fram með prófanaskjölunum, meðáritað og dagsett af eiganda dýranna.
5. Ef prófunin er ekki blind tilraun skulu ákvæði 58., 59. og 60. gr. gilda á hliðstæðan hátt um merkingu samsetninga sem nota á í klínískum prófunum í dýralækningum. Orðin „notist aðeins við klínískar prófanir með dýralyf“ skal ávallt prenta með áberandi og óafmáanlegu lettri á merkimiðann.

B. ALMENNAR KRÖFUR

1. Val á bólusetningarstofnum skal rökstutt með gögnum um smitsjúkdóma dýra.
2. Prófanir á verkun, sem fara fram á rannsóknarstofum, skulu vera samanburðarprófanir með samanburðardýr sem fá enga meðferð.

Að öðru jöfnu skulu vettvangsprófanir með samanburðardýr, sem fá enga meðferð, renna stoðum undir þessar prófanir.

Öllum prófunum skal lýsa svo nákvæmlega að hægt sé að endurtaka þær í samanburðarprófunum sem gerðar eru að beiðni lögbæru yfirvaldanna. Rannsakandinn skal sýna fram á gildi allrar þeirrar tækni sem beitt er. Allar niðurstöður skal setja fram eins nákvæmlega og unnt er.

Skýrt skal frá öllum niðurstöðum sem fást, jafnt hagstæðum sem óhagstæðum.

3. Sýna skal fram á verkun ónæmislyfsins fyrir dýr fyrir hvern flokk hvernar tegundar sem mælt er með að fái bólusetningu, fyrir hverja ráðlagða íkomuleið og samkvæmt fyrirhugaðri bólusetningaráætlun. Meta skal á viðunandi hátt áhrif mótefna, sem eru aðfengin eða fengin frá móður, á verkun bóluefnis. Rökstyðja skal með gögnum úr prófunum allar fullyrðingar um hvenær varnaráhrif bóluefnis taka að hrífa og hversu lengi þau vara.
4. Sanna skal verkun hvers efnishátt í fleirgildum og samsettum ónæmislyfjum fyrir dýr. Ef mælt er með því samtímis öðrum dýrallyfjum eða blandað við önnur dýrallyf skal sýna fram á að þau séu samrýmanleg.
5. Ef lyf er hluti af bólusetningaráætlun sem umsækjandi mælir með skal sýna að lyfið setji af stað eða auki verkun eða stuðli að árangri áætlunarinnar í heild.
6. Skammturinn, sem nota á, skal samsvara því lyfjamagni sem ráðlagt er að nota og hafa lágmarksstyrk eða -verkun sem sótt er um fyrir.
7. Sýnin, sem eru notuð við prófanir á verkun, skulu tekin úr framleiðslulotu eða -lotum samkvæmt framleiðsluferlinu sem er lýst í umsókninni um markaðsleyfi.
8. Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr sem eru notuð til sjúkdómssgreininga og gefin dýrum skal umsækjandi tilgreina hvernig túlka beri viðbrögð við lyfinu.

C. PRÓFANIR Á RANNSÓKNARSTOFU

1. Jafnan ber að sanna verkun með áreiti við vel stýrðar aðstæður á rannsóknarstofu eftir að markdýrinu hefur verið gefið ónæmislyfið fyrir dýr við ráðlagð notkunarskilyrði. Að því marki sem unnt er skal áreita við aðstæður sem líkjast sem mest eðlilegum sýkingaráðstæðum, til dæmis að því er varðar fjölda áreitilífvera og íkomuleið þeirra.
2. Ef unnt er skal tilgreina og skjalfesta ónæmishvörfin (frumubundnir eða vessabundnir, staðbundnir eða almennir flokkar ónæmisglóbúlins) sem hefjast eftir að markdýrinu hefur verið gefið ónæmislyf fyrir dýr eftir ráðlagðri íkomuleið.

D. VETTANGSPRÓFANIR

1. Nota skal gögn úr vettvangsrannsóknnum til stuðnings niðurstöðum úr tilraunum á rannsóknarstofum en sé það ekki gert skal færa rök fyrir því.
2. Sé ekki hægt að sýna fram á verkun með prófununum á rannsóknarstofu má fallast á að vettvangsprófanir nægi.

9. HLUTI

Upplýsingar og skjöl er varða prófanir á öryggi og verkun ónæmislyfja fyrir dýr

A. INNGANGUR

Eins og í allri vísindavinnu skal í skjölum um öryggi og verkun vera inngangur þar sem viðfangsefnið er skilgreint og tilgreindar prófanir sem hafa verið gerðar í samræmi við 7. og 8. hluta, ásamt samantekt með tilvísunum í birtar heimildir. Ef einhverjum prófunum eða tilraunum, sem talin eru upp í 7. og 8. hluta, er sleppt skal þess getið og það rökstutt.

B. RANNSÓKNIR Á RANNSÓKNARSTOFU

Leggja skal fram eftirfarandi upplýsingar um allar rannsóknir:

1. Samantekt.
2. Nafn þeirrar stofnunar sem framkvæmdi rannsóknirnar.

3. Ítarleg aðferðarlýsing tilraunar með lýsingu á þeim aðferðum, tækjum og efnum sem eru notuð, upplýsingum um tegund, kyn eða stofn dýra, um flokka dýra, hvaðan þau voru fengin, auðkenni þeirra og númer, aðbúnað og fóðrun (meðal annars skal gera grein fyrir hvort dýrin voru laus við ákveðin smitefni og/eða tiltekin mótiefni og eðli og magni aukefna sem kunna að vera í fóðrinu), skammtastærð, íkomuleið, skammtaáætlun og dagsetningar fyrir lyfjagjöf og lýsing á tölfraeðiaðferðum sem notaðar voru.
 4. Þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau fengu lyfleysu eða enga lyfjameðferð.
 5. Allar almennar og einstaklingsbundnar athuganir og niðurstöður (með meðalgildum og staðalfrávikum), hagstæðar jafnt sem óhagstæðar. Lýsa skal gögnum nægilega ítarlega til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýnninn hátt og óháð túlkun höfundar. Önnur gögn skal setja fram í töfluformi. Eftirmyndir af skráum, örmýndum o.s.frv. geta fylgt niðurstöðunum til upplýsingar og útskýringar.
 6. Eðli, tíðni og tímalengd aukaverkana sem greindust.
 7. Fjöldi dýra sem voru tekin úr rannsóknunum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því.
 8. Tölfraeðileg greining á niðurstöðum, þegar þess er krafist í prófunaráætluninni, og dreifni gagna.
 9. Aðrir sjúkdómar sem komu upp meðan á lyfjameðferð stóð og hversu lengi þeir vöruðu.
 10. Allar upplýsingar um lyf (önnur en lyfið sem verið er að rannsaka) sem nauðsynlegt var að gefa meðan á rannsókninni stóð.
 11. Hlutlæg umfjöllun um niðurstöðurnar sem fengust og, í framhaldi af henni, ályktanir um öryggi og verkun lyfsins.
- C. VETTVANGSRANNSÓKNIR

Upplýsingar um vettvangsrannsóknir verða að vera nógu nákvæmar til að hægt sé að fella hlutlæga dóma. Til þeirra teljast:

1. Samantekt.
2. Nafn, heimilisfang, starf og menntun og hæfi yfirrannsakanda.
3. Hvar og hvenær lyfjagjöf á sér stað, nafn og heimilisfang eiganda dýrsins eða dýranna.
4. Ítarleg aðferðarlýsing prófunar ásamt lýsingu á þeim aðferðum, tækjum og efnum sem eru notuð, upplýsingar um íkomuleið, lyfjagjafaráætlun, skammt, um flokka dýra, hversu lengi er fylgst með þeim, sermisvörun og aðrar rannsóknir á dýrum eftir lyfjagjöf.
5. Þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau fengu lyfleysu eða enga lyfjameðferð.
6. Auðkenni dýranna sem fengu lyfjameðferð og samanburðardýranna (fyrir hópinn eða hvert einstakt dýr, eftir því sem við á), t.d. að því er varðar tegund, kyn eða stofn, aldur, þyngd, kynferði og líkamsástand.
7. Stutt lýsing á aðferð við ræktun og fóðrun þar sem greint er frá eðli og magni aukefna sem kunna að vera í fóðrinu.
8. Allar upplýsingar um athuganir, afkastagetu og niðurstöður (með meðalgildum og staðalfrávikum); þegar gerð eru prófanir og mælingar á einstaklingum skal veita upplýsingar um hvern einstakling.
9. Allar athuganir og niðurstöður úr rannsóknunum, hagstæðar jafnt sem óhagstæðar, og tæmandi upplýsingar um þær athuganir og niðurstöður úr hlutlægum prófum á verkunum sem þarf til að meta lyfið; tilgreina skal þær aðferðir sem notaðar voru og útskýra þýðingu allra frávikna í niðurstöðum, ef einhver voru.
10. Áhrif á afkastagetu dýranna (t.d. varp, mjólkurmagn, æxlunarhæfni).
11. Fjöldi dýra sem voru tekin úr rannsóknunum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því.
12. Eðli, tíðni og tímalengd aukaverkana sem greindust.
13. Aðrir sjúkdómar sem komu upp meðan á lyfjameðferð stóð og hversu lengi þeir vöruðu.

14. Allar upplýsingar um lyf (önnur en lyfið sem verið er að rannsaka) sem gefin voru annaðhvort á undan eða með prófunarlyfinu eða á athugunartímanum; upplýsingar um milliverkanir sem í ljós komu.
15. Hlutlæg umfjöllun um niðurstöðurnar sem fengust og, í framhaldi af henni, ályktanir um öryggi og verkun lyfsins.

D. ALMENNAR ÁLYKTANIR

Draga skal almennar ályktanir um allar niðurstöður úr prófunum og tilraunum sem fram fóru í samræmi við 7. og 8. hluta. Í þeim skal fjallað á hlutlægan hátt um allar niðurstöður sem fengust og í framhaldi af því skal álykta um öryggi og verkun ónæmislyfsins fyrir dýr.

E. TILVÍSANIR Í BIRTAR HEIMILDIR

Gera skal ítarlega skrá yfir allar tilvísanir í birtar heimildir sem fram koma í samantektinni sem um getur í A-þætti.

—

*II. VIÐAUKI**A-HLUTI***Niðurfelldar tilskipanir og síðari breytingar****(sem um getur í 96. gr.)**

- Tilskipun ráðsins 81/851/EBE (Stjtið. EB L 317, 6.11.1981, bls. 1)
 Tilskipun ráðsins 90/676/EBE (Stjtið. EB L 373, 31.12.1990, bls. 15)
 Tilskipun ráðsins 90/677/EBE (Stjtið. EB L 373, 31.12.1990, bls. 26)
 Tilskipun ráðsins 92/74/EBE (Stjtið. EB L 297, 13.10.1992, bls. 12)
 Tilskipun ráðsins 93/40/EBE (Stjtið. EB L 214, 24.8.1993, bls. 31)
 Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2000/37/EB (Stjtið. EB L 139, 10.6.2000, bls. 25)
- Tilskipun ráðsins 81/852/EBE (Stjtið. EB L 317, 6.11.1981, bls. 16)
 Tilskipun ráðsins 87/20/EBE (Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 34)
 Tilskipun ráðsins 92/18/EBE (Stjtið. EB L 97, 10.4.1992, bls. 1)
 Tilskipun ráðsins 93/40/EBE
 Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 1999/104/EB (Stjtið. EB L 3, 6.1.2000, bls. 18)

*B-HLUTI***Frestur til lögleiðingar í aðildarríkjunum****(sem um getur í 96. gr.)**

Tilskipun	Lögleiðingarfrestur
Tilskipun 81/851/EBE	9. október 1983
Tilskipun 81/852/EBE	9. október 1983
Tilskipun 87/20/EBE	1. júlí 1987
Tilskipun 90/676/EBE	1. janúar 1992
Tilskipun 90/677/EBE	20. mars 1993
Tilskipun 92/18/EBE	1. apríl 1993
Tilskipun 92/74/EBE	31. desember 1993
Tilskipun 93/40/EBE	1. janúar 1995
	1. janúar 1998 (7. mgr. 1. gr.)
Tilskipun 1999/104/EB	1. janúar 2000
Tilskipun 2000/37/EB	5. desember 2001

III. VIÐAUKI
SAMSVÖRUNARTAFLA

Þessi tilskipun	Tilskipun 65/65/EBE	Tilskipun 81/851/EBE	Tilskipun 81/852/EBE	Tilskipun 90/677/EBE	Tilskipun 92/74/EBE
1. og 2. liður 1. gr.	1. og 2. liður 1. gr.	1. mgr. 1. gr.			
3. liður 1. gr.		2. undirliður 2. mgr. 1. gr.			
4. liður 1. gr.	3. liður 1. gr.	1. mgr. 1. gr.			
5. og 6. liður 1. gr.		3. og 4. undirliður 2. mgr. 1. gr.			
7. liður 1. gr.				2. mgr. 1. gr.	
8. liður 1. gr.					1. gr.
9. liður 1. gr.		8. liður 3. undirgreinar 5. gr.			
10. til 16. liður 1. gr.		1. undirgrein 42. gr. b			
17. liður 1. gr.		2. undirgrein 1. mgr. 50. gr. a			
18. liður 1. gr.		1. mgr. 16. gr.			
19. liður 1. gr.		nmgr., 1. mgr. 18. gr.			
2. gr.		1. mgr. 2. gr.			
1. undirgrein 1. liðar 3. gr.		1. undirliður 2. mgr. 2. gr.			
2. undirgrein 1. liðar 3. gr.		3. mgr. 2. gr.			
2. liður 3. gr.				3. mgr. 1. gr.	
3. og 4. liður 3. gr.	4. og 5. liður 1. gr. og 3. mgr. 2. gr.	1. mgr. 1. gr.			
5. liður 3. gr.		3. undirliður 2. mgr. 2. gr.			
6. liður 3. gr.		4. liður 1. gr.			
1. mgr. 4. gr.				4. mgr. 1. gr.	
2. mgr. 4. gr.		3. gr.			
5. gr.		1. undirgrein 1. mgr. 4. gr.			

Þessi tilskipun	Tilskipun 65/65/EBE	Tilskipun 81/851/EBE	Tilskipun 81/852/EBE	Tilskipun 90/677/EBE	Tilskipun 92/74/EBE
6. gr.		1. undirgrein 2. mgr. 4. gr.			
7. gr.		2. undirgrein 1. mgr. 4. gr.			
8. gr.		3. undirgrein 1. mgr. 4. gr.			
9. gr.		1. undirgrein 3. mgr. 4. gr.			
1. og 2. undirgrein 1. og 2. mgr. 10. gr.		1. og 2. undirgrein 4. mgr. 4. gr.			
3. undirgrein 2. mgr. 10. gr.					2. undirgrein 1. mgr. 2. gr.
11. gr.		3. undirgrein 4. mgr. 4. gr.			
1. mgr. 12. gr.		1. undirgrein 5. gr.			
2. mgr. 12. gr.		2. undirgrein 5. gr.			
a- til i-liðir 3. mgr. 12. gr.		1. til 9. liður 3. undirgreinar 5. gr.	1. undirgrein 1. gr.		
j-liður 3. mgr. 12. gr.		1. undirgrein 10. liðar 3. undirgreinar 5. gr.			
k- til n-liðir 3. mgr. 12. gr.		11. til 14. liður 3. undirgreinar 5. gr.			
1. mgr. 13. gr.		2. undirgrein 10. liðar 3. undirgreinar 5. gr.			
2. mgr. 13. gr.			2. undirgrein 1. gr.		
14. gr.		5. gr. a			
1. mgr. 15. gr.		6. gr.			
2. og 3. mgr. 15. gr.		7. gr.			
16. gr.					6. gr.
1. mgr. 17. gr.					1. mgr. 7. gr.
2. mgr. 17. gr.					3. mgr. 7. gr.
3. mgr. 17. gr.					2. undirgrein 4. gr.
18. gr.					8. gr.
19. gr.					9. gr.
fyrsta málsgrein 20. gr.					3. mgr. 2. gr.

önnur málsgrein 20. gr.				9. gr.
21. gr.		8. gr.		
22. gr.		8. gr. a		
23. gr.		9. gr.		
24. gr.		10. gr.		
25. gr.		5. gr. b		
1. og 2. mgr. 26. gr.		12. gr.		
3. mgr. 26. gr.		2. mgr. 15. gr.		
1. mgr. 27. gr.		1. undirgrein 1. mgr. 14. gr.		
2. mgr. 27. gr.		2. undirgrein 1. mgr. 14. gr.		
3. mgr. 27. gr.		2. mgr. 14. gr.		
4. og 5. mgr. 27. gr.		3. og 4. mgr. 14. gr.		
28. gr.		1. mgr. 15. gr.		
29. gr.		13. gr.		
30. gr.		11. gr.		
1. mgr. 31. gr.		1. mgr. 16. gr.		
2. mgr. 31. gr.		2. mgr. 16. gr.	2. gr.	
3. mgr. 31. gr.		3. mgr. 16. gr.		
1. mgr. 32. gr.		3. mgr. 17. gr.		
2. mgr. 32. gr.		1. mgr. 17. gr.		
3. mgr. 32. gr.		2. mgr. 17. gr.		
4. mgr. 32. gr.		4. mgr. 17. gr.		
33. gr.		18. gr.		
34. gr.		19. gr.		
35. gr.		20. gr.		
36. gr.		21. gr.		
37. gr.		1. mgr. 22. gr.		

Bessi tilskipun	Tilskipun 65/65/EBE	Tilskipun 81/851/EBE	Tilskipun 81/852/EBE	Tilskipun 90/677/EBE	Tilskipun 92/74/EBE
38. gr.		2., 3. og 4. mgr. 22. gr.			
39. gr.		23. gr.			
40. gr.		23. gr. a			
41. gr.		23. gr. b			
42. gr.		23. gr. c			
43. gr.		5. mgr. 22. gr.			
44. gr.		24. gr.			
45. gr.		25. gr.			
46. gr.		26. gr.			
47. gr.		1. mgr. 28. gr.			
48. gr.		2. mgr. 28. gr.			
49. gr.		3. mgr. 28. gr.			
50. gr.		27. gr.			
51. gr.		27. gr. a			
52. gr.		29. gr.			
53. gr.		31. gr.			
54. gr.		32. gr.			
1. mgr. 55. gr.		1. og 2. undirgrein 1. mgr. 30. gr.			
2. mgr. 55. gr.		3. undirgrein 1. mgr. 30. gr.			
3. mgr. 55. gr.		2. mgr. 30. gr.			
56. gr.		33. gr.			
57. gr.					3. gr.
1. til 3. mgr. 58. gr.		43. gr.			
4. mgr. 58. gr.		47. gr.			
1. mgr. 59. gr.		44. gr.			
2. mgr. 59. gr.		45. gr.			

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

Bessi tilskipun	Tilskipun 65/65/EBE	Tilskipun 81/851/EBE	Tilskipun 81/852/EBE	Tilskipun 90/677/EBE	Tilskipun 92/74/EBE
2. mgr. 80. gr.				1. mgr. 3. gr.	
3. mgr. 80. gr.		3. undirgrein 34. gr.			
1. mgr. 81. gr.		35. gr.			
2. mgr. 81. gr.				2. mgr. 3. gr.	
82. gr.				3. mgr. 3. gr.	
83. gr.		36. gr.			
84. gr.		37. gr.			
85. gr.		38. gr.			
86. gr.					1. undirgrein 4. gr.
87. gr.		38. gr. a			
88. gr.			2. gr. a		
89. gr.		42. gr. j	2. gr. b		
90. gr.		39. gr.			
91. gr.		42. gr.			
92. gr.					5. gr.
93. gr.		24. gr. a			
94. gr.		2. undirgrein 40., 41. og 49. gr.			
95. gr.		2. undirgrein 2. mgr. 4. gr.			
96. gr.	—	—	—	—	—
97. gr.	—	—	—	—	—
98. gr.	—	—	—	—	—
I. viðauki			Viðauki		
II. viðauki	—	—	—	—	—
III. viðauki	—	—	—	—	—