

REGLUGERÐ EVRÓPUÞINGSINS OG RÁÐSINS (ESB) 2019/6

frá 11. desember 2018

um dýralyf og um niðurfellingu á tilskipun 2001/82/EB

EVROÞUPINGIÐ OG RÁÐ EVRÓPUSAMBANDSINS HAFU,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins, einkum 114. gr. og b-lið 4. mgr. 168. gr.,

með hliðsjón af tillögu framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins,

eftir að hafa lagt drög að lagagerð fyrir þjóðþingin,

með hliðsjón af áliti efnahags- og félagsmálanefndar Evrópusambandsins ⁽¹⁾,

að höfðu samráði við svæðanefndina,

í samræmi við almenna lagasetningarmeðferð ⁽²⁾,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB ⁽³⁾ og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins nr. 726/2004 ⁽⁴⁾ mynduðu regluramma Sambandsins um setningu dýralyfja á markað, framleiðslu þeirra, innflutning, útflutning, afhendingu, dreifingu, lyfjagát, eftirlit og notkun.
- 2) Í ljósi fenginnar reynslu og í kjölfar mats framkvæmdastjórnarinnar á starfsemi innri markaðarins með dýralyf ætti að aðlag regluramman fyrir dýralyf að framförum á sviði vísinda, núverandi markaðsaðstæðum og efnahagslegum veruleika samhliða því að tryggja hátt verndarstig fyrir heilbrigði dýra, velferð dýra og umhverfi þeirra og standa vörð um heilbrigði manna.
- 3) Í reglurammanum fyrir dýralyf ætti að taka tillit til þarfa fyrirtækja í geira dýralyfja og viðskipta með dýralyf innan Sambandsins. Stærstu stefnumiðin sem sett eru fram í orðsendingu framkvæmdastjórnarinnar frá 3. mars 2010, sem ber fyrir sögnina „Evrópa 2020: áætlun um snjallhagvöxt, sjálfbæran hagvöxt og hagvöxt fyrir alla“, skulu einnig samþætt honum.
- 4) Reynslan hefur sýnt umtalsverðan mun á þörfum geirans sem varðar heilbrigði dýra og dýraafurða og þess sem varðar menn að því er lyf varðar. Einkum eru hvatar til fjárfestinga á mörkuðum með mannalyf og dýralyf ólíkir. Til dæmis nær geirinn sem varðar heilbrigði dýra og dýraafurða yfir margar dýrategundir sem bæði skapar sundurleitan markað og þörf á meiri háttar fjárfestingum til að breyta grundvelli fyrirliggjandi dýralyfjaleyfa frá einni dýrategund yfir á aðra. Enn fremur er gjörólík rökræði á bak við verðákvarðanir í þeim geira sem varðar heilbrigði dýra og dýraafurða. Þar af leiðandi er dæmigert verð á dýralyfjum umtalsvert lægra en á mannalyfjum. Stærð dýralyfjaiðnaðarins er einungis lítið brot af stærð mannalyfjaiðnaðarins. Því er viðeigandi að þróa regluramma sem tekur á eiginleikum og sérkennum geirans sem varðar heilbrigði dýra og dýraafurða sem ekki er lítið á sem fyrirmynd að markaðnum fyrir mannalyf.
- 5) Markmiðið með þessari reglugerð er draga úr stjórnsýsluálaginu, styrkja innri markaðinn og auka framboð á dýralyfjum, samhliða því að tryggja hæsta stig verndar fyrir heilbrigði manna og dýra og umhverfisverndar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB C 242, 23.7.2015, bls. 54.

⁽²⁾ Afstaða Evrópuþingsins frá 25. október 2018 (hefur enn ekki verið birt í *Stjórnartíðindunum*) og ákvörðun ráðsins frá 26. nóvember 2018.

⁽³⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um dýralyf (Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 1).

⁽⁴⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB nr. 726/2004 frá 31. mars 2004 um málsmeðferð Bandalagsins við veitingu leyfa fyrir manna- og dýralyfjum og eftirlit með þeim lyfjum og um stofnun Lyfjastofnunar Evrópu (Stjtið. ESB L 136, 30.4.2004, bls. 1).

- 6) Það er algengt fyrirkomulag í nokkrum aðildarríkjum að pakkningar dýrallyfja séu auðkenndar með auðkenniskóðum. Umrædd aðildarríki hafa þróað samþætt rafræn kerfi á landsvísu, sem tengd eru við landsbundna gagnagrunna, til að slíkir kóðar virki sem skyldi. Ekki hefur verið lagt neitt mat á kostnað og stjórnsýslulegar afleiðingar þess að innleiða samræmt kerfi sem nær til Sambandsins alls. Þess í stað ætti aðildarríkjunum að vera mögulegt að ákveða á landsvísu hvort þau vilja innleiða kerfi fyrir auðkenniskóða sem bæta skuli við upplýsingarnar á ystu umbúðum dýrallyfjanna.
- 7) Hins vegar eru þau fyrirbyggjandi auðkenniskóðakerfi sem nú eru notuð á landsvísu ólík og ekki er fyrir hendi neitt staðlað form. Gera ætti ráð fyrir þeim möguleika að þróaður verði samræmdur auðkenniskóði sem framkvæmdastjórnin ætti að samþykkja samræmdar reglur um. Samþykki framkvæmdastjórnarinnar á reglum sem varða slíkan auðkenniskóða myndu ekki hindra aðildarríkin í því að geta valið hvort þau nota slíkan auðkenniskóða.
- 8) Þrátt fyrir þær ráðstafanir sem bændur og aðrir rekstraraðilar eru skuldbundnir til að gera á grundvelli reglna sem samþykktar hafa verið á vettvangi Sambandsins um heilbrigði dýra sem þeir halda, góða starfshætti á sviði dýrahalds, góða hollustuhætti, fóður, rekstur og smitvarnir, geta dýr þjáðst af margskonar sjúkdómum sem koma þarf í veg fyrir eða meðhöndla með dýrallyfjum, bæði vegna heilbrigðis og velferðar dýra. Áhrif dýrasjúkdóma og ráðstafanirnar sem eru nauðsynlegar til að verjast þessum sjúkdómum geta verið reiðarslag fyrir einstök dýr, dýrastofna, umsjónarmenn dýra og hagkerfið. Dýrasjúkdómar sem geta borist í menn geta einnig haft veruleg áhrif á lýðheilsu. Því ættu að vera fyrir hendi í Sambandinu nægjanleg og áhrifarík dýrallyf til að tryggja heilbrigði manna og dýra á háu stigi, sem og til að landbúnaðar- og lagareldisgeirarnir geti þróast.
- 9) Með þessari reglugerð ætti að koma á háu gæða-, öryggis- og verkunarstigi dýrallyfja til að koma til móts við almenn áhyggjuefni að því er varðar vernd heilbrigðis manna og dýra og umhverfisins. Samtímis ætti með þessari reglugerð að samræma reglurnar um leyfi fyrir dýrallyfjum og setningu þeirra á markað í Sambandinu.
- 10) Reglugerð þessi ætti ekki að ná til dýrallyfja sem ekki hafa farið í gegnum iðnaðarferli, eins og til dæmis óunnið blóð.
- 11) Til sníklallyfja teljast einnig efni með fælandi áhrif sem eru kynnt til notkunar sem dýrallyf.
- 12) Eins og er liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar um hefðbundnar jurtavörur sem eru notaðar til að meðhöndla dýr til að hægt sé að koma upp einfölduðu kerfi. Því ætti framkvæmdastjórnin að kanna möguleikann á að setja upp slíkt einfaldað kerfi á grunni þeirra upplýsinga sem aðildarríkin leggja fram um notkun slíkra vara á yfirráðasvæði þeirra.
- 13) Reglugerð þessi nær til dýrallyfja, þ.m.t. þeirra lyfja sem í tilskipun 2001/82/EB nefndust „forblöndur“ og sem í þessari reglugerð teljast vera lyfjaform dýrallyfs allt þar til þessi lyf eru notuð í lyfjablandað fóður eða millivörur en þá gilda ákvæði reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/4 ⁽⁵⁾ en ekki þessi reglugerð.
- 14) Til að tryggja rétta inngjöf og viðeigandi skömmtun tiltekinna dýrallyfja sem gefa á dýrum um munn í föðri eða drykkjarvatni, einkum þegar um er að ræða meðhöndlun á hópum dýra, ætti að lýsa slíkri inngjöf á tilhlýðilegan hátt í lyfjaupplýsingunum. Setja ætti fram viðbótarupplýsingar um hreinsun á búnaði, sem notaður er við inngjöf þessara lyfja, til að forðast víxlmengun og draga úr ónæmi gegn sýkingallyfjum. Framkvæmdastjórnin ætti, ef nauðsyn krefur, að samþykkja framseldar gerðir til að bæta skilvirka og örugga notkun dýrallyfja sem leyfð eru og ávísað er til inngjafar um munn sem ekki fer fram með lyfjablönduðu föðri, s.s. með blöndun dýrallyfs í drykkjarvatn eða handvirkri blöndun dýrallyfs í fóður sem umsjónarmaður dýra gefur dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis. Framkvæmdastjórnin ætti að taka tillit til vísindalegra tilmæla Lyfjastofnunar Evrópu, sem komið var á fót með reglugerð (EB) nr. 726/2004, t.d. að því er varðar ráðstafanir til að lágmarka ofskömmtun eða vanskömmtun, ótíðlaða inngjöf til dýra sem ekki eiga að fá lyfið, hættuna á víxlmengun og dreifingu þessara lyfja út í umhverfið.

⁽⁵⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/4 frá 11. desember 2018 um framleiðslu á lyfjablönduðu föðri, setningu þess á markað og notkun, um breytingu á reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 183/2005 og um niðurfellingu á tilskipun ráðsins 90/167/EBE (Stjtið. ESB L 4, 7.1.2019, bls. 1).

- 15) Setja ætti reglur um málsmeðferð við leyfisveitingu fyrir slík lyf sem tryggja sömu skilyrði fyrir allar umsóknir og gagnsæjan ramma fyrir alla hagsmunaaðila, með það fyrir augum að samræma innri markaðinn með dýrallyf í Sambandinu og bæta frjálst flæði þeirra.
- 16) Gildissvið skyldubundinnar notkunar á málsmeðferð vegna leyfis samkvæmt miðlægri ákvörðun sem veitir leyfi sem gilda í Sambandinu öllu ætti m.a. að ná yfir lyf sem innihalda ný virk efni og lyf sem innihalda eða samanstanda af breyttum vefjum eða frumum, þ.m.t. nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr, að blóðhlutum undanskildum, s.s. blóðvökva, blóðflögupykni eða rauðkornum. Til að tryggja eins víðtækt framboð af dýrallyfjum í Sambandinu og mögulegt er ætti um leið að greiða fyrir aðgengi lítilla og meðalstórra fyrirtækja að málsmeðferð vegna leyfis samkvæmt miðlægri ákvörðun með öllum tiltækum ráðum og víkka ætti notkun hennar til að gera mögulegt að sækja um leyfi fyrir öll dýrallyf samkvæmt þeirri málsmeðferð, þ.m.t. fyrir samheitalyf dýrallyfja með leyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun.
- 17) Ef um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr sem þegar eru leyfð ættu útskipti eða viðbót nýs ónæmisvaka eða nýs stofns, t.d. gegn fuglainflúensu, blátungu, gin- og klaufaveiki eða hestainflúensu, ekki að teljast vera viðbót nýs virks efnis.
- 18) Viðhalda ætti málsmeðferð samkvæmt landsbundinni ákvörðun við veitingu leyfa fyrir dýrallyfjum vegna breytilegra þarfa á milli ólíkra landsvæða Sambandsins, sem og vegna viðskiptalíkana lítilla og meðalstórra fyrirtækja. Tryggja ætti að markaðsleyfi sem veitt eru í einu aðildarríki séu viðurkennd í öðrum aðildarríkjum.
- 19) Aðildarríkin skulu veita umsækjendum ráðgjöf, þá einkum litlum og meðalstórum fyrirtækjum, til aðstoðar við að uppfylla kröfurinnar í þessari reglugerð. Þessi ráðgjöf ætti að koma til viðbótar leiðbeiningarskjölunum um rekstur og annarri ráðgjöf og aðstoð frá Lyfjastofnun Evrópu.
- 20) Til að forðast óþarfa stjórnsýslulegar og fjárhagslegar byrðar fyrir umsækjendum og lögbær yfirvöld ætti einungis að framkvæma ítarlegt heildarmat á umsókn um leyfi fyrir dýrallyfi einu sinni. Því er viðeigandi að mæla fyrir um sérstakar málsmeðferðarreglur um gagnkvæma viðurkenningu á leyfum samkvæmt landsbundinni ákvörðun.
- 21) Enn fremur ætti að setja reglur innan málsmeðferðarinnar vegna gagnkvæmrar viðurkenningar til úrlausnar, án ótilhlýðilegrar tafar, á öllum deilumálum milli lögbærra yfirvalda í samræmingarhóp sem fer með málefni sem varða gagnkvæma viðurkenningu og málsmeðferðir samkvæmt valddreifðri ákvörðun varðandi dýrallyf (hér á eftir nefndur „samræmingarhópurinn“). Í þessari reglugerð er einnig mælt fyrir um ný verkefni fyrir samræmingarhópinn, þ.m.t. að taka saman árlega skrá yfir þau frumlyf fyrir dýr sem falla undir samræmingu á samantekt á eiginleikum lyfs, útgáfu á tilmælum um lyfjagát og aðkomu hans að stjórnun ræsimerkjafærlisins.
- 22) Telji aðildarríki, framkvæmdastjórnin eða markaðsleyfishafi að ástæða sé til að halda að dýrallyf gæti skapað hugsanlega alvarlega áhættu fyrir heilbrigði manna eða dýra eða fyrir umhverfið ætti að fara fram vísindalegt mat á lyfinu á vettvangi Sambandsins sem leiðir af sér sameiginlega ákvörðun um þann þátt sem ósátt er um, er bindandi fyrir viðkomandi aðildarríki og er tekin á grundvelli heildarmats á ávinningi og áhættu.
- 23) Ekki ætti að leyfa að dýrallyf sé sett á markað í Sambandinu nema leyfi hafi verið veitt fyrir því og sýnt hafi verið fram á gæði þess, öryggi og verkun.
- 24) Ef dýrallyf er ætlað fyrir dýrategund sem gefur af sér afurðir til manneldis ætti einungis að veita markaðsleyfi ef lyfjafræðilega virku efnin í lyfinu eru leyfð í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 ⁽⁶⁾ og allar gerðir sem eru samþykktar á grundvelli hennar fyrir þá dýrategund sem dýrallyfið er ætlað fyrir.

⁽⁶⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 frá 6. maí 2009 um málsmeðferð Bandalagsins við ákvörðun viðmiðunargilda fyrir leifar lyfjafræðilega virkra efna í matvælum úr dýrarikinu, um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 og um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/82/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 (Stjtid. ESB L 152, 16.6.2009, bls. 11).

- 25) Hins vegar geta komið upp aðstæður þar sem ekki er fánlegt neitt hentugt dýralyf sem leyfi hefur verið veitt fyrir. Í slíkum aðstæðum ætti dýralæknum vera leyfilegt, með undanþágu, að ávísa, á sína ábyrgð, öðrum lyfjum handa dýrunum, í samræmi við strangar reglur og einungis í þágu heilbrigðis eða velferðar dýra. Ef um er að ræða dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis ættu dýralæknar að sjá til þess að mælt sé fyrir um viðeigandi biðtíma til afurðanýtingar til þess að skaðlegar leifar umræddra lyfja komist ekki inn í fæðukeðjuna og því ætti að sýna sérstaka gát við inngjöf sýkingalyfja.
- 26) Aðildarríkin ættu, í sérstökum undantekningartilvikum, að geta leyft notkun á dýralyfjum sem ekki er til markaðsleyfi fyrir þegar nauðsynlegt er að bregðast við sjúkdómum sem eru á skrá Sambandsins eða nýtilkomnum sjúkdómum og þegar ástand heilbrigðismála í aðildarríki gerir slíkt nauðsynlegt.
- 27) Með tilliti til þarfarinnar á einföldum reglum um breytingar á markaðsleyfum fyrir dýralyfjum ætti einungis að krefjast vísindalega mats á breytingum sem geta varðað heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið.
- 28) Í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/63/ESB ⁽⁷⁾ er mælt fyrir um ákvæði um verndun dýra sem eru notuð í vísindaskyni, á grundvelli meginreglnanna um staðgöngu, fækkun og mildun. Gildissvið þeirrar tilskipunar nær ekki til klínískra prófana á dýralyfjum. Við hönnun og framkvæmd klínískra prófana sem veita undirstöðuupplýsingar um öryggi og verkun dýralyfs ætti að taka tillit til þessara meginreglna um staðgöngu, fækkun og mildun þegar þær varða umhirðu og notkun lifandi dýra í vísindaskyni og þeim ætti að hagræða til að veita mest fullnægjandi niðurstöður með sem fæstum dýrum. Verklag við slíkar klínískar prófanir ætti að hanna þannig að komist sé hjá því að valda sársauka, þjáningum eða hræðslu hjá dýrum og taka ætti tillit til meginreglnanna sem mælt er fyrir um í tilskipun 2010/63/ESB, þ.m.t. um notkun á staðgönguprófunaraðferðum hvenær sem þess er kostur, og til leiðbeininganna samkvæmt alþjóðlegri samvinnu um samhæfingu tæknilegra krafna varðandi skráningu dýralyfja (hér á eftir nefnd „VICH“).
- 29) Það er viðurkennt að bættur aðgangur að upplýsingum eykur almenningssvitund, gefur almenningi tækifæri til að láta í ljós athugasemdir sínar og gerir yfirvöldum kleift að taka tilhlýðilegt tillit til þessara athugasemda. Almennur ætti því að hafa aðgang að upplýsingum í vörugagnagrunninum, lyfjagátargagnagrunninum og framleiðslu- og heildsölugagnagrunninum þegar lögbært yfirvald hefur eytt út öllum upplýsingum sem viðskiptaleynd hvílir á. Með reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1049/2001 ⁽⁸⁾ er rétti almennings til aðgangs að skjölum gefið fyllsta mögulega gildi og í henni er mælt fyrir um almennar meginreglur og takmarkanir slíks aðgangs. Lyfjastofnun Evrópu ætti því að veita almennungi sem viðtækastan mögulegan aðgang að skjölunum en gæta þess jafnframt að halda jafnvægi á milli réttarins til aðgangs að upplýsingum og gildandi krafna um gagnavernd. Vernda ætti tiltekna almennings- og einkahagsmuni, s.s. persónuupplýsingar og upplýsingar sem viðskiptaleynd hvílir á, með undanþágum í samræmi við reglugerð (ESB) nr. 1049/2001.
- 30) Fyrirtæki hafa minni áhuga á að þróa dýralyf fyrir markaði af takmarkaðri stærð. Til að efla framboðið á dýralyfjum á þessum mörkuðum innan Sambandsins ætti í sumum tilvikum að vera mögulegt að veita markaðsleyfi án þess að fullgerð umsóknargögn hafi verið lögð fram, á grunni mats á ávinningi og áhættu af aðstæðunum og, ef nauðsyn krefur, með fyrirvara um tilteknar skuldbindingar. Einkum ætti veiting slíkra markaðsleyfa að vera möguleg þegar um er að ræða dýralyf til notkunar í aukadýrategundum eða til að meðhöndla eða koma í veg fyrir sjúkdóma sem koma sjaldan upp eða eru bundnir við afmörkuð landsvæði.
- 31) Mat á umhverfisáhættu ætti að vera skyldubundið fyrir allar nýjar umsóknir um markaðsleyfi og ætti að fara fram í tveimur áföngum. Í fyrri áfanganum ætti að áætla umfang váhrifa lyfsins, virkra efna þess og annarra innihaldsefna á umhverfið en í seinni áfanganum ætti að meta áhrif virkra leifa þess.
- 32) Ef óttast er að lyfjavirkt efni gæti skapað alvarlega áhættu fyrir umhverfið getur verið viðeigandi að rannsaka það efni í tengslum við umhverfislöggjöf Sambandsins. Einkum getur verið viðeigandi, samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2000/60/EB ⁽⁹⁾, að sanngreina

⁽⁷⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/63/ESB frá 22. september 2010 um vernd dýra sem eru notuð í vísindaskyni (Stjtið. ESB L 276, 20.10.2010, bls. 33).

⁽⁸⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1049/2001 frá 30. maí 2001 um almennan aðgang að skjölum Evrópuþingsins, ráðsins og framkvæmdastjórnarinnar (Stjtið. EB L 145, 31.5.2001, bls. 43).

⁽⁹⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2000/60/EB frá 23. október 2000 um aðgerðaramma Bandalagsins um stefnu í vatnsmálum (Stjtið. EB L 327, 22.12.2000, bls. 1).

hvort það efni sé efni sem taka ætti inn á vöktunarskrána vegna yfirborðsvatns til að safna vöktunargögnum um það. Það kann að vera viðeigandi að taka það inn á skrána yfir forgangsefni og setja umhverfisgæðakröfu fyrir það, sem og að skilgreina ráðstafanir til að draga úr losun þess út í umhverfið. Þær ráðstafanir gætu t.d. falist í ráðstöfunum til að draga úr losun frá framleiðslu með því að fylgja bestu fáanlegu tækni (BAT) samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/75/ESB⁽¹⁰⁾, einkum ef losun virkra lyfjagerðarfræðilegra innihaldsefna hefur verið greind sem umhverfislega mikilvæg við gerð draga eða endurskoðun viðeigandi tilvísunarskjala um bestu fáanlegu tækni (BREF) og niðurstaðnanna um bestu fáanlegu tækni sem því fylgja.

- 33) Það er meiri háttar fjárfesting fyrir fyrirtæki að gera prófanir, forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir sem þau þurfa til að geta lagt fram nauðsynleg gögn með umsókninni um markaðsleyfi eða til að fastsetja hámarksgildi leifa fyrir lyfjafræðilega virk efni í dýrallyfinu. Vernda ætti þá fjárfestingu til að hvetja til rannsókna og nýsköpunar, einkum að því er varðar dýrallyf fyrir aukadýrategundir og sýkingalyf, þannig að tryggt sé að nauðsynleg dýrallyf séu fyrir hendi í Sambandinu. Af þessum sökum ættu gögn sem lögð eru fyrir lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu að vera varin gegn því að aðrir umsækjendur geti nýtt sér þau. Til að greiða fyrir samkeppni ætti sú vernd hins vegar að hafa tímamörk. Rannsóknir til stuðnings við nýtt lyfjaform, íkomuleið eða skammtastærð sem dregur úr ónæmi gegn sýkingalyfjum eða sníkla-lyfjum eða gerir sambandið milli ávinnings og áhættu betra ættu að fá svipaða vernd.
- 34) Ekki ætti að gera kröfu um tiltekna upplýsingar og skjöl sem venjulega á að leggja fram með umsókn um markaðsleyfi ef dýrallyf er samheitalyf dýrallyfs sem er leyft eða hefur verið leyft í Sambandinu.
- 35) Það er viðurkennt að hugsanleg áhrif lyfs á umhverfið geta oltið á því magni sem er notað og því magni lyfjavirka efnisins sem þess vegna getur farið út í umhverfið. Því er viðeigandi, þegar vísbending er um að innihaldsefni lyfs, sem umsókn um markaðsleyfi fyrir samheitalyf hefur verið lögð fram fyrir, sé hættulegt fyrir umhverfið, að krefjast gagna um hugsanleg umhverfisáhrif þess í umhverfisverndarskyni. Í slíkum tilvikum ættu umsækjendur að leitast við að sameina krafta sína við að fá fram slík gögn til að draga úr kostnaði og til að draga úr prófunum á hryggdýrum. Annar mögulegur kostur væri að koma á sameiginlegu mati Sambandsins á umhverfiseiginleikum virkra efna í dýrallyfjum með virku, efnisgrundvölluðu endurskoðunarkerfi (hér á eftir nefnt „lýsing efnis“). Því ætti framkvæmdastjórnin að leggja skýrslu fyrir Evrópuþingið og ráðið þar sem skoðuð er hagkvæmni þess að taka upp slíkt kerfi lýsinga efna og annarra mögulegra kosta til að meta umhverfisáhættu af dýrallyfjum ásamt, ef við á, tillögu að nýrri löggjöf.
- 36) Vernd tæknigagna ætti að ná til nýrra dýrallyfja og einnig til gagna sem þróuð hafa verið til að styðja við lyfjanýsköpun ásamt fyrirbyggjandi markaðsleyfi eða með tilvísun í það. Í slíkum tilvikum getur umsókn um breytingu eða markaðsleyfi að hluta til vísað til gagna sem lögð voru fram í eldri umsóknum um markaðsleyfi eða umsóknum um breytingar og ætti að innihalda ný gögn sem eru sérstaklega þróuð til að styðja við þá nýsköpun sem krafist er vegna lyfsins sem fyrir er.
- 37) Mismunur í framleiðsluferli líffræðilegra lyfja eða breyting á hjálparefninu sem er notað getur leitt til mismunar í eiginleikum samheitalyfsins. Því ætti að sýna fram á lífjafngildi í umsókn um markaðsleyfi fyrir líffræðilegu samheitalyfallyfi til að tryggja að gæði, öryggi og verkun séu samsvarandi, á grunni fyrirbyggjandi þekkingar.
- 38) Til að komast hjá ónauðsynlegum stjórnsýslu- og fjárhagsbyrðum fyrir bæði lögbæru yfirvöldin og lyfjaiðnaðinn ætti almenna reglan að vera sú að veita ætti markaðsleyfi fyrir dýrallyfi til ótítekens tíma. Einungis ætti að setja skilyrði fyrir endurnýjun samþykkis fyrir markaðsleyfi í sérstökum undantekningartilvikum og þau ættu að vera rökstudd á viðeigandi hátt.
- 39) Það er viðurkennt að í sumum tilvikum getur vísindalegt áhættumat eitt og sér ekki veitt allar þær upplýsingar sem ákvörðun um áhættustjórnun ætti að byggjast á og einnig ætti að taka tillit til annarra þátta sem máli skipta, þ.m.t. samfélags-, efnahags-, siðfræði-, umhverfis- og velferðarþátta og þátta sem varða framkvæmanleika eftirlits.

⁽¹⁰⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/75/ESB frá 24. nóvember 2010 um losun í iðnaði (samþættar mengunarvarnir og eftirlit með mengun) (Stjtið. ESB L 334, 17.12.2010, bls. 17).

- 40) Við tilteknað aðstæður þegar umtalsverð ógn er fyrir hendi gagnvart heilbrigði manna eða dýra en vísindaleg óvissa er viðvarandi má samþykkja viðeigandi ráðstafanir með tilliti til 7. mgr. 5. gr. samnings Alþjóðaviðskiptastofnunarinnar um beitingu ráðstafana um hollustuhætti og heilbrigði dýra og plantna sem var túlkaður fyrir Sambandið í orðsendingu framkvæmdastjórnarinnar frá 2. febrúar 2000 um varúðarregluna. Við slíkar aðstæður ættu aðildarríkin eða framkvæmdastjórnin að reyna að afla frekari upplýsinga sem nauðsynlegar eru til að meta meg þetta tiltekna vandamál á hlutlægari hátt og ættu þau að endurskoða ráðstöfunina til samræmis við það innan hæfilegs tíma.
- 41) Ónæmi gegn sýkingalyfjum fyrir menn og dýr er vaxandi heilbrigðisvandamál í Sambandinu og heiminum öllum. Þar eð vandamálið er flókið, nær yfir landamæri og því fylgir mikil efnahagsleg byrði eru áhrif þess víðtækari en einungis alvarlegar afleiðingar þess fyrir heilbrigði manna og dýra og það er orðið hnattrænt áhyggjuefni fyrir lýðheilsu sem hefur áhrif á allt samfélagið og krefst brýnna og samræmdra aðgerða allra geira í samræmi við „Ein heilsa“ nálgunina. Slíkar aðgerðir felast m.a. í því að styðja við skynsamlega notkun sýkingalyfja, að forðast að nota þau reglubundið sem fyrirbyggjandi meðferð og verndarmeðferð (e. *metaphylaxis*), ráðstöfunum til að takmarka að dýrum séu gefin sýkingalyf sem eru nauðsynleg til að koma í veg fyrir eða meðhöndla lífshættulegar sýkingar í mönnum og stuðla að þróun nýrra sýkingalyfja og bjóða upp á hvata til hennar. Einnig þarf að tryggja að viðeigandi varnaðarorð og leiðbeiningar komi fram á merkimiðum sýkingalyfja fyrir dýr. Takmarka ætti notkun tiltekinna nýrra eða nauðsynlegra sýkingalyfja fyrir menn innan geirans sem varðar heilbrigði dýra og dýraafurða ef skilmálar markaðsleyfisins ná ekki til hennar. Herða ætti reglur um auglýsingar á sýkingalyfjum fyrir dýr og kröfur leyfisins ættu að fjalla með viðunandi hætti um áhættuna og ávinninginn af notkun sýkingalyfja fyrir dýr.
- 42) Nauðsynlegt er að milda áhættuna á þróun ónæmis gegn sýkingalyfjum, bæði hvað varðar mannalyf og dýralyf. Því ætti umsókn sem varðar sýkingalyf fyrir dýr að innihalda upplýsingar um hugsanlega áhættu á því að notkun lyfsins geti leitt til myndunar ónæmis gegn sýkingalyfjum hjá mönnum eða dýrum eða hjá lífverum sem þeim tengjast. Til að tryggja hátt stig heilbrigðis manna og dýra ætti einungis að leyfa sýkingalyf fyrir dýr að loknu nákvæmu vísindalegu mati á ávinningi og áhættu. Ef nauðsyn krefur ætti mæla fyrir um skilyrði í markaðsleyfinu til að takmarka notkun dýralyfsins. Slík skilyrði ættu að fela í sér takmarkanir á þeirri notkun dýralyfsins sem samræmist ekki skilyrðum markaðsleyfisins, einkum með samantektinni á eiginleikum lyfsins.
- 43) Notkun samsetningar nokkurra virkra efna með örverueyðandi virkni getur skapað sérstaka áhættu með tilliti til þróunar á ónæmi gegn sýkingalyfjum. Því ætti að hafa hliðsjón af slíkri samsettri notkun þegar metið er hvort leyfa eigi dýralyf.
- 44) Þróun nýrra sýkingalyfja hefur ekki haldið í við aukningu ónæmis gegn þeim sýkingalyfjum sem þegar eru til. Þegar litið er til takmarkaðrar nýsköpunar í þróun nýrra sýkingalyfja er nauðsynlegt að verkun sýkingalyfja sem þegar eru til verði viðhaldið eins lengi og mögulegt er. Notkun sýkingalyfja í lyfjum sem eru notuð fyrir dýr gæti hraðað uppkomu og útbreiðslu ónæmra örvera og gæti ógnað skilvirkri notkun á þeim takmarkaða fjölda sýkingalyfja sem til eru til að meðhöndla sýkingar í mönnum. Því ætti ekki að leyfa misnotkun sýkingalyfja. Ekki ætti að nota sýkingalyf sem fyrirbyggjandi meðferð nema í vel skilgreindum tilvikum til inngjafar fyrir stök dýr eða takmarkaðan fjölda dýra þegar hættan á sýkingu er mjög mikil eða líklegt er að hún hafi alvarlegar afleiðingar. Ekki ætti að nota sýklalyf sem fyrirbyggjandi meðferð nema í undantekningartilvikum og aðeins til inngjafar fyrir stakt dýr. Einungis ætti að nota sýkingalyf til verndarmeðferðar þegar hættan á útbreiðslu sýkingar eða smitsjúkdóms innan hóps dýra er mikil og engir aðrir kostir eru fyrir hendi. Slíkar takmarkanir ættu að gera kleift að minnka hlut fyrirbyggjandi meðferða og verndarmeðferða í notkun á sýkingalyfjum fyrir dýr.
- 45) Til að styrkja landsbundnar stefnur aðildarríkjanna um skynsamlega notkun sýkingalyfja, einkum þeirra sýkingalyfja sem eru mikilvæg fyrir meðhöndlun sýkinga í mönnum en eru líka nauðsynleg fyrir dýralækningar, getur reynst nauðsynlegt að takmarka eða banna notkun þeirra. Aðildarríkjum ætti því að vera heimilt, að fengnum vísindalegum ráðleggingum, að skilgreina takmarkandi skilyrði fyrir notkun þeirra, til dæmis að setja þau skilyrði fyrir ávísun þeirra að fram fari prófun á þoli gegn sýkingalyfjum til að tryggja að ekki séu til nein önnur sýkingalyf sem hafa nægjanlega virkni eða eru viðeigandi til meðhöndlunar á sjúkdómnum sem greinst hefur.
- 46) Nauðsynlegt getur reynst að takmarka notkun tiltekinna sýkingalyfja við menn til að varðveita verkun þeirra til að meðhöndla sýkingar í mönnum eins lengi og hægt er. Því ætti að vera mögulegt, í kjölfar vísindalegra tilmæla frá Lyfjastofnun Evrópu, að ákveða að ekki ætti að bjóða tiltekin sýkingalyf til sölu

á markaðnum í geiranum sem varðar heilbrigði dýra og dýraafurða. Þegar slíkar ákvarðanir eru teknar um sýkingalyf ætti framkvæmdastjórnin einnig að taka tillit til fyrirbyggjandi tilmæla um þetta efni frá Matvælaöryggisstofnun Evrópu og öðrum viðeigandi stofnunum Sambandsins, sem aftur taka tillit til allra viðeigandi tilmæla frá alþjóðastofnunum, svo sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO), Alþjóðadýraheilbrigðisstofnuninni (OIE) og Alþjóðamatvælskránni.

- 47) Ef sýkingalyf er gefið eða notað á rangan hátt skapar það áhættu fyrir heilbrigði manna eða dýra. Því ættu sýkingalyf fyrir dýr einungis að fást gegn lyfjaávisun dýralæknis. Dýralæknar hafa mikilvægu hlutverki að gegna við að tryggja skynsamlega notkun sýkingalyfja og því ættu þeir að ávísar sýkingalyfjum á grunni þekkingar sinnar á ónæmi gegn sýkingalyfjum, faraldsfræðilegri og klínískri þekkingu sinni og skilningi sínum á áhættuþáttunum fyrir stakt dýr eða hópa dýra. Þar að auki ættu dýralæknarnir að virða siðareglur starfsgreinar sinnar. Dýralæknar ættu að sjá til þess að þeir lendi ekki í hagsmunaaðrekkstri þegar þeir ávísar lyfjum samhliða því að stunda lögmæta smásölustarfsemi í samræmi við landslög. Einkum ættu dýralæknar ekki að verða fyrir beinum eða óbeinum áhrifum af efnahagslegum hvötum þegar þeir ávísar þessum lyfjum. Enn fremur ætti að takmarka það magn dýralyfja sem dýralæknar afhenda við það sem þarf til að meðhöndla þau dýr sem þeir annast.
- 48) Skynsamleg notkun sýkingalyfja er undirstaða þess að takast á við ónæmi gegn sýkingalyfjum. Allir hagsmunaaðilar ættu að standa saman í því að hvetja til skynsamlegrar notkunar sýkingalyfja. Því er mikilvægt að höfð sé hliðsjón af leiðbeiningum um skynsamlega notkun sýkingalyfja við dýralækningar og þær útfærðar nánar. Tilgreining áhættuþátta og þróun viðmiðana fyrir að hefja inngjöf sýkingalyfja ásamt tilgreiningu annarra valkosta gæti hjálpað til við að forðast ónauðsynlega notkun sýkingalyfja, þ.m.t. með verndarmeðferð. Að auki ætti aðildarríkjunum að vera heimilt að gera frekari takmarkandi ráðstafanir til að framkvæma landsbundna stefnu um skynsamlega notkun sýkingalyfja, að því tilskildu að umræddar ráðstafanir takmarki ekki óþarflega starfsemi innri markaðarins.
- 49) Mikilvægt er að íhuga hið alþjóðlega umfang myndunar ónæmis gegn sýkingalyfjum þegar mat er lagt á sambandið milli ávinningis og áhættu í tengslum við tiltekin sýkingalyf fyrir dýr í Sambandinu. Sýkingalyfjaónæmar lífverur geta borist í menn og dýr í Sambandinu og þriðju löndum með neyslu á afurðum úr dýraríkinu frá Sambandinu eða þriðju löndum, með beinni snertingu við dýr eða menn eða með öðrum hætti. Því ættu ráðstafanir til að takmarka notkun sýkingalyfja fyrir dýr í Sambandinu að byggjast á vísindalegri ráðgjöf og ætti að íhuga þær með skírskotun til samstarfs við þriðju lönd og alþjóðastofnanir. Þess vegna ætti einnig að tryggja, án mismununar og á hóflegan hátt, að rekstraraðilar í þriðju löndum virði tiltekin grunnskilyrði sem varða ónæmi gegn sýkingalyfjum í dýrum og afurðum úr dýraríkinu sem flutt eru út til Sambandsins. Allar slíkar aðgerðir ættu að virða skuldbindingar Sambandsins samkvæmt alþjóðasamningum. Þetta ætti að vera innlegg í hina alþjóðlegu baráttu gegn sýkingalyfjaónæmi, einkum í samræmi við hnattræna aðgerðaáætlun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar og stefnuáætlun Alþjóðadýraheilbrigðisstofnunarinnar varðandi ónæmi gegn sýkingalyfjum og skynsamlega notkun sýkingalyfja.
- 50) Það er enn skortur á nægjanlega nákvæmum og samanburðarhæfum gögnum á vettvangi Sambandsins til að ákvarða hver leitnin er og sanngreina hugsanlega áhættuþætti sem gætu leitt til þróunar á ráðstöfunum til að takmarka áhættuna sem stafar af ónæmi gegn sýkingalyfjum og til að vakta áhrifin af ráðstöfunum sem þegar hafa verið innleiddar. Því er mikilvægt að viðhalda söfnun slíkra gagna og þróa þau áfram í samræmi við þrepskipta nálgun. Þegar þessi gögn liggja fyrir ætti að greina þau ásamt gögnum um notkun á sýkingalyfjum í mönnum og gögnum um lífverur sem hafa myndað ónæmi gegn sýkingalyfjum og finnast í dýrum, mönnum og matvælum. Til að tryggja að nota megja þau gögn sem aflað er á skilvirkan hátt ætti að mæla fyrir um viðeigandi tæknireglur varðandi gagnaöflunina og gagnaskiptin. Aðildarríkin ættu að bera ábyrgð á öflun gagna um sölu og notkun sýkingalyfja fyrir dýr og Lyfjastofnun Evrópu ætti að annast samræmingu þess starfs. Það ætti að vera mögulegt að gera frekari breytingar á skuldbindingunum um gagnasöfnun ef málsmeðferðarreglurnar um öflun gagna um sölu og notkun sýkingalyfja í aðildarríkjunum eru nægjanlega áreiðanlegar.
- 51) Málsmeðferð samkvæmt landsbundinni ákvörðun liggur að baki meirihluta leyfisveitinga fyrir dýralyfjum sem eru á markaðnum. Skortur á samræmingu á samantektum á eiginleikum dýralyfja sem eru leyfð samkvæmt landsbundinni ákvörðun í fleiri en einu aðildarríki skapar auknar og ónauðsynlegar hindranir fyrir dreifingu dýralyfja innan Sambandsins. Nauðsynlegt er að samræma þessar samantektir á eiginleikum lyfja, a.m.k. með tilliti til skömmtunar, notkunar og varnaðarorða dýralyfjanna.

- 52) Til að draga úr stjórnsýsluálagi og hámarka framboð á dýrallyfjum í aðildarríkjunum ætti að mæla fyrir um einfaldaðar reglur um hvernig umbúðir þeirra og merkingar skuli líta út. Minnka ætti upplýsingatextann og ef mögulegt er mætti þróa skýringarmyndir og skammstafanir og nota í staðinn fyrir slíkan texta. Staðla ætti skýringarmyndir og skammstafanir í öllu Sambandinu. Þess ætti að gæta að þessar reglur stofni ekki heilbrigði manna eða dýra eða umhverfisöryggi í hættu.
- 53) Að auki ættu aðildarríki að geta valið tungumálið í textanum sem er notaður í samantekt á eiginleikum lyfja, í merkingum og á fylgiseðli dýrallyfja sem leyfð eru á yfirráðasvæði þeirra.
- 54) Mögulegt ætti að vera að veita sama markaðsleyfishafa fleiri en eitt markaðsleyfi fyrir tilteknu dýrallyfi í sama aðildarríki með það fyrir augum að auka framboð á dýrallyfjum í Sambandinu. Í slíkum tilvikum ættu allir lyfjatengdir eiginleikar dýrallyfsins og gögnin sem styðja við umsóknirnar um dýrallyfið að vera eins. Hins vegar ætti ekki að nota margar umsóknir fyrir tilteknu dýrallyfi til að sneiða hjá meginreglunni um gagnkvæma viðurkenningu og því ætti þessi tegund umsókna í mismunandi aðildarríkjum að fara fram innan málsmeðferðarráðgjafarinnar um gagnkvæma viðurkenningu.
- 55) Lyfjagátarreglur eru nauðsynlegar til að vernda heilbrigði manna og dýra og umhverfið. Söfnun upplýsinga um meintilvik sem grunur er um ætti að vera innlegg í rétta notkun á dýrallyfjum.
- 56) Umhverfisatvik sem vart verður við eftir að dýri er gefið inn dýrallyf ætti einnig að tilkynna sem meintilvik sem grunur er um. Slík tilvik geta t.d. falist í umtalsverðri aukningu jarðvegsmengunar af völdum efnis upp í mörk sem talin eru skaðleg fyrir umhverfið eða í miklum styrk dýrallyfja í drykkjarvatni sem fengið er úr yfirborðsvatni.
- 57) Lögbær yfirvöld, Lyfjastofnun Evrópu og markaðsleyfishafar ættu að hvetja til tilkynninga um meintilvik sem grunur er um og greiða fyrir þeim, einkum frá dýralæknum og öðrum faglærðum heilbrigðisstarfsmönnum þegar slík tilvik verða við ástundum skyldustarfa þeirra, sem og að greiða fyrir því að dýralæknar fái viðeigandi endurgjöf vegna tilkynninga sinna.
- 58) Í ljósi reynslunnar er skýrt að nauðsynlegt er að gera ráðstafanir til að bæta starfrækslu lyfjagátarkerfisins. Það kerfi ætti að samþætta og vakta gögn á vettvangi Sambandsins. Það er Sambandinu í hag að tryggt sé að samræmi sé á milli dýralyfjagátarkerfanna fyrir öll leyfð dýrallyf. Um leið er nauðsynlegt að hafa hliðsjón af breytingum sem orðið hafa vegna alþjóðlegrar samræmingar á skilgreiningum, iðorðanotkun og tæknipróun á sviði lyfjagátar.
- 59) Markaðsleyfishafar ættu að bera ábyrgð á að viðhalda stöðugri lyfjagát til að tryggja símat á sambandinu milli ávinnings og áhættu af dýrallyfjunum sem þeir setja á markað. Þeir ættu að safna skýrslum um meintilvik sem grunur er um sem tengjast dýrallyfjum þeirra, þ.m.t. þeim sem varða notkun sem er ekki samkvæmt skilmálum veitts markaðsleyfis.
- 60) Nauðsynlegt er að auka sameiginlega notkun yfirvalda á tilföngum og bæta skilvirkni lyfjagátarkerfisins. Þeim gögnum sem er safnað ætti að hlaða upp á einn skýrslugjafarstað til að tryggja að upplýsingunum sé deilt. Lögbæru yfirvöldin ættu að nota umrædd gögn til að tryggja símat á sambandinu milli ávinnings og áhættu af dýrallyfjunum sem eru á markaði.
- 61) Í einstaka tilvikum, eða út frá sjónarhorni heilbrigðis manna eða dýra eða umhverfissjónarmiða, er nauðsynlegt að auka við gögnin um öryggi og verkun sem fyrir liggja þegar leyfi er veitt með viðbótarupplýsingum eftir að dýrallyfið er sett á markað. Því ætti að vera mögulegt að leggja á markaðsleyfishafann þá skyldu að framkvæma rannsóknir eftir að markaðsleyfi er veitt.
- 62) Setja ætti upp lyfjagátargagnagrunn á vettvangi Sambandsins til að skrá og samþætta upplýsingar um meintilvik sem grunur er um fyrir öll dýrallyf sem leyfð eru í Sambandinu. Sá gagnagrunnur ætti að bæta greiningu á meintilvikum sem grunur er um og ætti að gera eftirlitið tengt lyfjagátinni og verkdeilinguna milli lögbæru yfirvaldanna möguleg og auðveldari. Í þeim gagnagrunni ætti að vera fyrirkomulag til gagnaskipta við þá landsbundnu lyfjagátargagnagrunna sem þegar eru fyrir hendi.

- 63) Þær málsmeðferðarreglur sem lögbær yfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu munu samþykkja til að meta þær upplýsingar um meintilvik, sem grunur er um, sem þeim berast ættu að samræmast ráðstöfunum um góðar starfsvenjur við lyfjagát sem framkvæmdastjórnin ætti að samþykkja og, eins og við á, byggjast á sameiginlegum kröfum sem leiddar eru út af núverandi viðmiðunarreglum framkvæmdastjórnarinnar um lyfjagát fyrir dýrallyf. Matið sem lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu framkvæmir þannig getur verið ein af aðferðunum við að ákvarða hvort breytingar hafa orðið á sambandinu milli ávinnings og áhættu af umræddum dýrallyfjum. Hins vegar er lögð áhersla á að stjórnun ræsimerkjaferlisins sé grundvöllur þessa markmiðs og að henni ætti að veita tilhlýðilega athygli. Umrædd stjórnun ræsimerkjaferlisins samanstendur af verkefnum sem varða frumgreiningu ræsimerkis, gildingu, staðfestingu, greiningu og forgangsörðun, mat og tilmæli um aðgerðir.
- 64) Nauðsynlegt er að hafa stjórn á öllu dreifingarferli dýrallyfja, allt frá framleiðslu eða innflutningi til Sambandsins til afhendingar til endanlegs notanda. Dýrallyf frá þriðju löndum ættu að uppfylla sömu kröfur og gilda um dýrallyf sem eru framleidd innan Sambandsins eða kröfur sem viðurkennt er að séu að minnsta kosti jafngildar þeim.
- 65) Samhliða viðskipti með dýrallyf varða dýrallyf sem seld eru frá einu aðildarríki til annars og eru aðskilin frá innflutningi að því leyti að síðarnefndu viðskiptin varða vörur sem koma til Sambandsins frá þriðju löndum. Setja ætti reglur um samhliða viðskipti með dýrallyf með leyfisveitingu samkvæmt málsmeðferð með landsbundinni eða valddreifðri ákvörðun, gagnkvæmri viðurkenningu eða síðari viðurkenningarmálsmeðferð, til að tryggja að meginreglan um frjálsa vöruflutninga sé einungis takmörkuð til þess að vernda heilbrigði manna og dýra á samræmdan hátt og virða dómaframkvæmd Dómstóls Evrópusambandsins (hér á eftir nefndur „Dómstóllinn“). Þær stjórnsýslumeðferðir sem komið er á fót í þessu samhengi ættu ekki að skapa óhóflegt álag. Einkum ætti samþykki fyrir leyfi fyrir slíkum samhliða viðskiptum að byggjast á einfölduðu ferli.
- 66) Til að greiða fyrir flutningi dýrallyfja og koma í veg fyrir að eftirlit sem fer fram í einu aðildarríki sé endurtekið í öðrum aðildarríkjum ætti að beita lágmarkskröfum gagnvart dýrallyfjum sem eru framleidd eða flutt inn frá þriðju löndum.
- 67) Tryggja ætti gæði dýrallyfja sem framleidd eru innan Sambandsins með því að krefjast þess að farið sé að meginreglunni um góða framleiðsluhætti í lyfjagerð, sama hver endanlegur áfangastaður þeirra er.
- 68) Að því er varðar þessa reglugerð ættu góðir framleiðsluhættir að fela í sér að teknar séu til greina Sambandskröfur og alþjóðlegar kröfur um velferð dýra þegar virk efni eru unnin úr dýrum. Einnig ætti að taka til greina ráðstafanir til að koma í veg fyrir eða lágmarka losun virkra efna út í umhverfið. Einungis ætti að samþykkja slíkar ráðstafanir að loknu mati á áhrifum þeirra.
- 69) Til að tryggja samræmda beitingu meginreglna um góða framleiðsluhætti og góðar starfsvenjur við dreifingu ætti að nota samantektina á málsmeðferðarreglum Sambandsins um eftirlitsúttektir og upplýsingaskipti sem grundvöll fyrir lögbær yfirvöld þegar þau sinna eftirliti með framleiðendum og heilidsölum.
- 70) Þó að framleiða eigi óvirkjuð ónæmislyf fyrir dýr, sem um getur í 3. mgr. 2. gr., í samræmi við meginreglurnar um góða framleiðsluhætti ætti að útbúa nákvæmar leiðbeiningar um góða framleiðsluhætti sérstaklega fyrir þessi lyf þar eð þau eru framleidd á annan hátt en lyf sem eru fjöldaframleidd. Slíkt myndi varðveita gæði þeirra án þess að hindra framleiðslu þeirra og framboð.
- 71) Fyrirtæki ættu að hafa leyfi til að geta dreift dýrallyfjum í heilidsölu og ættu að uppfylla meginreglurnar um góðar starfsvenjur við dreifingu til að tryggja að slík lyf séu rétt geymd, flutt og meðhöndluð. Það ætti að vera á ábyrgð aðildarríkjanna að sjá til þess að þessi skilyrði séu uppfyllt. Þessi leyfi ættu að gilda í öllu Sambandinu og einnig ætti að krefjast þeirra þegar um samhliða viðskipti með dýrallyf er að ræða.
- 72) Til að tryggja gagnsæi ætti að koma á fót gagnagrunni á vettvangi Sambandsins til þess að gefa út skrá yfir heilidsala sem reynast uppfylla viðeigandi löggjöf Sambandsins í kjölfar eftirlitsúttektar lögbærra yfirvalda aðildarríkis.
- 73) Samræma ætti skilyrðin sem gilda um afhendingu dýrallyfja til almennings í Sambandinu öllu. Einungis aðilar sem hafa fengið leyfi þess aðildarríkis þar sem þeir eiga staðfestu ættu að geta afhent dýrallyf. Til að bæta aðgang að dýrallyfjum í

Sambandinu ætti á sama tíma að heimila smásölum, sem hafa leyfi frá lögbæra yfirvaldinu í því aðildarríki þar sem þeir hafa staðfestu til að afhenda dýralyf, að selja dýralyf sem ekki eru háð útgáfu lyfjaávisana dýralækna í fjarsölu til kaupenda í öðrum aðildarríkjum. Þó ætti, með tilliti til þess að í sumum aðildarríkjum er nú venja að selja einnig í fjarsölu þau dýralyf sem eru ávisunarskyld, að heimila aðildarríkjunum að halda slíku áfram með tilteknum skilyrðum og einungis innan síns yfirráðasvæðis. Í slíkum tilvikum ættu viðkomandi aðildarríki að gera viðeigandi ráðstafanir til að forðast ótilætlaðar afleiðingar slíkrar afhendingar og setja reglur um viðeigandi viðurlög.

- 74) Dýralæknar ættu alltaf að gefa út lyfjaávisun þegar þeir afhenda dýralyf sem einungis má afgreiða gegn framvísun lyfjaávisunar þegar þeir gefa það ekki inn sjálfir. Ávallt þegar dýralæknar gefa sjálfir inn slík lyf ætti það að vera háð landsbundnum ákvæðum hvort þörf er á að gefa út lyfjaávisun. Hins vegar ættu dýralæknar alltaf að halda skrár yfir þau lyf sem þeir hafa gefið inn.
- 75) Ólögleg sala dýralyfja í fjarsölu til almennings getur ógnað heilbrigði manna og dýra þar eð fölsuð lyf eða lyf af ófullnægjandi gæðum gætu þannig borist til almennings. Nauðsynlegt er að bregðast við þessari ógn. Taka ætti til greina að sérstök skilyrði fyrir afhendingu lyfja til almennings hafa ekki verið samræmd á vettvangi Sambandsins og að aðildarríkjunum er því heimilt að setja skilyrði fyrir afhendingu lyfja til almennings sem eru innan þeirra marka sem sáttmálinn um starfshætti Evrópusambandsins setur.
- 76) Eftir könnun á samrýmanleika skilyrðanna fyrir afhendingu lyfja við lög Sambandsins hefur Dómstóllinn viðurkennt, að því er varðar mannalyf, hið mjög svo sérstaka eðli lyfja sem skera sig frá öðrum vörum vegna lækningaverkunar sinnar. Dómstóllinn hefur einnig gefið það álit að heilbrigði og líf manna teljist fremst í forgangi þeirra gæða og hagsmuna sem sáttmálinn um starfshætti Evrópusambandsins verndar og að það sé aðildarríkjanna að ákvarða hvaða stig lýðheilsuverndar þau veita og hvernig því stigi verði náð. Þar eð það stig getur verið breytilegt milli aðildarríkja skulu aðildarríkin fá tiltekið ákvörðunarvald að því er varðar skilyrði fyrir afhendingu lyfja til almennings á þeirra yfirráðasvæði. Aðildarríkin ættu því að geta sett skilyrði fyrir afhendingu lyfja sem boðin eru til fjarsölu með þjónustu í upplýsingasamfélaginu, með skírskotun til verndunar heilbrigðis manna eða dýra. Slík skilyrði ættu ekki að hefta starfsemi innri markaðarins að öþörfu. Í tengslum við það ættu aðildarríkin að geta sett strangari skilyrði, með skírskotun til verndunar heilbrigðis manna eða dýra eða umhverfisins, fyrir afhendingu dýralyfja sem boðin eru til kaups í smásölu, að því tilskildu að þessi skilyrði séu höfleg miðað við áhættuna og takmarki ekki starfsemi innri markaðarins að öþörfu.
- 77) Til að tryggja að gæði og öryggi þeirra dýralyfja sem boðin eru fram í fjarsölu séu á háu stigi ætti almenningur að fá hjálp við að bera kennsl á vefsetur sem bjóða slík lyf til sölu á lögmætan hátt. Koma ætti á sameiginlegu kennimerki sem er auðþekkjanlegt um allt Sambandið en gerir fólki þó kleift að átta sig á því í hvaða aðildarríki aðilinn sem býður dýralyfin fram í fjarsölu hefur staðfestu. Framkvæmdastjórnin ætti að próa hönnunina á slíku kennimerki. Vefsetur sem bjóða almenningi upp á dýralyf í fjarsölu ættu að vera tengd vefsetri viðkomandi lögbærs yfirvalds. Útskýra ætti notkun þessa sameiginlega kennimerkis á vefsetrum lögbærra yfirvalda aðildarríkja og einnig á vefsetri Lyfjastofnunar Evrópu. Þessi vefsetur skulu öll vera tengd til að hægt sé að veita almenningi alhliða upplýsingar.
- 78) Söfnunarkerfi vegna förgunar á dýralyfjum sem er hent ættu áfram að vera fyrir hendi í aðildarríkjunum til að stýra megi allri áhættu sem slík lyf geta skapað gagnvart verndun heilbrigðis manna og dýra eða umhverfisins.
- 79) Auglýsingar, jafnvel á lyfjum sem ekki þarf að leysa út með lyfjaávisun dýralækis, gætu haft áhrif á heilbrigði manna og dýra og raskað samkeppni. Því ættu auglýsingar á dýralyfjum að uppfylla tiltekin skilyrði. Einstaklingar sem hafa réttindi og hæfi til að ávísa dýralyfjum eða afhenda þau eru færir um að meta á fullnægjandi hátt þær upplýsingar sem fram koma í auglýsingum vegna þekkingar sinnar, þjálfunar og reynslu á sviði dýraheilbrigðis. Auglýsingar á dýralyfjum, sem beinast að aðilum sem ekki eru færir um að meta að fullu áhættuna í tengslum við notkun þeirra, kunna að leiða til lyfjamisnotkunar eða ofneyslu sem hætt er við að skaði heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið. Hins vegar ættu aðildarríkin einnig að geta, til að varðveita heilbrigðisástand dýra á yfirráðasvæði sínu og við afmarkaðar aðstæður, leyft auglýsingar á ónæmislyfjum fyrir dýr sem beint er til þeirra sem hafa það að atvinnu að hafa umsjón með dýrum.
- 80) Að því er varðar auglýsingar á dýralyfjum hefur reynsla aðildarríkjanna sýnt að það er nauðsynlegt að leggja áherslu á muninn á milli föðurs og sæfivara annars vegar og dýralyfja hins vegar af því að oft eru gefnar villandi upplýsingar um þann mun í auglýsingum.

- 81) Líta ætti á reglurnar um auglýsingar í þessari reglugerð sem sértækar reglur sem eru viðbót við almennu reglurnar í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2006/114/EB ⁽¹¹⁾.
- 82) Þegar lyf eru leyfð í tilteknu aðildarríki og dýralæknar í því aðildarríki hafa gefið út ávísanir fyrir þeim fyrir stök dýr eða hópa dýra ætti að jafnaði að vera mögulegt að sú lyfjaávisun dýralæknis fáið viðurkennd í öðru aðildarríki og að lyfið fáið afgreitt þar. Þó að reglur og stjórnsýslulegar hindranir fyrir slíkri viðurkenningu séu fjarlægðar ætti það ekki að hafa áhrif á faglegar eða siðferðilegar skyldur dýralækna að neita að afgreiða lyfið sem ávísunin er gefin út fyrir.
- 83) Greiða ætti fyrir framkvæmd meginreglunnar um viðurkenningu á lyfjaávisunum dýralækna með því að taka upp fyrirmynd að sniði fyrir lyfjaávisanir þar sem fram koma þær upplýsingar sem eru nauðsynlegar til að tryggja örugga og skilvirka notkun lyfsins. Ekkert ætti að hindra aðildarríki í því að hafa fleiri atriði á dýrallyfjaávisunum sínum svo fremi sem það kemur ekki í veg fyrir að ávísanir fyrir dýrallyfjum, sem eru útgefnar í öðrum aðildarríkjum, séu viðurkenndar.
- 84) Upplýsingar um dýrallyf eru nauðsynlegar til að gera fagfólki í heilbrigðisþjónustu, yfirvöldum og fyrirtækjum kleift að taka upplýstar ákvarðanir. Lykilþáttur í því er að búa til gagnagrunn Sambandsins til að samræða upplýsingum um markaðsleyfi sem veitt eru í Sambandinu. Sá gagnagrunnur ætti að auka heildargagnsæi, hagræða og auðvelda upplýsingaflæði milli yfirvalda og koma í veg fyrir margföldun skýrslugjafarkrafna.
- 85) Sannprófun á því að farið sé að lagakröfum vegna eftirlits er undirstöðuatriði til að tryggja að markmið þessarar reglugerðar náist fram með skilvirkum hætti í öllu Sambandinu. Því ættu lögbær yfirvöld aðildarríkjanna að hafa vald til að framkvæma eftirlitsúttekt á öllum stigum framleiðslu, dreifingar og notkunar dýrallyfja. Til að viðhalda skilvirkni eftirlitsúttektanna ættu lögbæru yfirvöldin að eiga möguleika á að framkvæma fyrirvaralausar eftirlitsúttektir.
- 86) Lögbæru yfirvöldin ættu að fastsetja tíðni eftirlits með hliðsjón af áhættunni og hversu mikillar reglufylgni er vænst við mismunandi aðstæður. Sú nálgun ætti að gera þessum lögbæru yfirvöldum kleift að dreifa aðgerðum sínum eftir því hvar áhættan er mest. Í sumum tilvikum ætti hins vegar að framkvæma eftirlit án tillits til þess hvert áhættustigið er eða hvort þess er vænst að ekki sé farið að reglum, til dæmis áður en framleiðsluleyfi eru veitt.
- 87) Í ákveðnum tilvikum geta gallar í eftirlitskerfi aðildarríkja verið umtalsverð hindrun fyrir framgang markmiðanna með þessari reglugerð og geta leitt til þess að upp komi áhætta fyrir heilbrigði manna og dýra og umhverfið. Til að tryggja samhæfða nálgun við eftirlit í öllu Sambandinu ætti framkvæmdastjórnin að geta gert úttektir í aðildarríkjunum til að sannprófa starfsemi landsbundinna eftirlitskerfa. Þessar úttektir ætti að gera þannig að komist sé hjá allri óþarfa stjórnsýslubyrði og, að því marki sem mögulegt er, samstilla þær með aðildarríkjunum og með hvers kyns öðrum úttektum framkvæmdastjórnarinnar sem á að framkvæma samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2017/625 ⁽¹²⁾.
- 88) Til að tryggja gagnsæi, óhlutdrægni og samkvæmni í umfangi framfylgdarstarfsemi aðildarríkjanna er nauðsynlegt fyrir aðildarríkin að koma á viðeigandi viðurlagaramma með það fyrir augum að leggja á viðurlög við brotum gegn ákvæðum þessara reglugerðar sem eru skilvirk, í réttu hlutfalli við brotin og hafa varnaðaráhrif þar eð það getur valdið skaða fyrir heilbrigði manna og dýra og umhverfið ef ekki er farið að tilskildum ákvæðum.
- 89) Fyrirtæki og yfirvöld standa oft frammi fyrir þörf fyrir að greina á milli dýrallyfja, fôðuraufefna, sæfivara og annarra vara. Til að komast hjá misræmi í meðhöndlun slíkra vara ætti, til að auka réttarvissu og til að greiða fyrir ákvarðanatökufurli aðildarríkjanna, að koma á fót samræmingarhóp aðildarríkja og á meðal verkefna hans ætti að vera að leggja fram, í hverju tilviki fyrir sig, tilmæli um það hvort skilgreiningin á dýrallyfi nái til tiltekins lyfs. Til að tryggja réttarvissu getur framkvæmdastjórnin ákveðið hvort tiltekin vara sé dýrallyf.

⁽¹¹⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2006/114/EB frá 12. desember 2006 um villandi auglýsingar og samanburðarauglýsingar (Stjtið. ESB L 376, 27.12.2006, bls. 21).

⁽¹²⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2017/625 frá 15. mars 2017 um opinbert eftirlit og aðra opinbera starfsemi sem miðar að því að tryggja að lögum um matvæli og fôður og reglum um heilbrigði og velferð dýra, plöntuheilbrigði og plöntuvernðarvörur sé beitt og um breytingu á reglugerðum Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 999/2001, (EB) nr. 396/2005, (EB) nr. 1069/2009, (EB) nr. 1107/2009, (ESB) nr. 1151/2012, (ESB) nr. 652/2014, (ESB) 2016/429 og (ESB) 2016/2031, reglugerðum ráðsins (EB) nr. 1/2005 og (EB) nr. 1099/2009 og tilskipunum ráðsins 98/58/EB, 1999/74/EB, 2007/43/EB, 2008/119/EB og 2008/120/EB og um niðurfellingu á reglugerðum Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 854/2004 og (EB) nr. 882/2004, tilskipunum ráðsins 89/608/EBE, 89/662/EBE, 90/425/EBE, 91/496/EBE, 96/23/EB, 96/93/EB og 97/78/EB og ákvörðun ráðsins 92/438/EBE (reglugerð um opinbert eftirlit) (Stjtið. ESB L 95, 7.4.2017, bls. 1).

- 90) Með hliðsjón af sérkennum smáskammtadýrallyfja, einkum efnisþátta þeirra, er ákjósanlegt að koma á sérstöku einfölduðu skráningarferli og kveða á um sértæk ákvæði um fylgiseðla fyrir tiltekin smáskammtadýrallyf sem sett eru á markað án ábendinga. Gæðaðáttur smáskammtallyfja er óháður notkun þeirra þannig að ekki ætti nein tiltekin ákvæði að gilda um slíkar vörur að því er varðar nauðsynlegar gæðakröfur og reglur. Þó að notkun á smáskammtadýrallyfjum, sem leyfð eru samkvæmt þessari reglugerð, sé þar að auki bundin reglum á sama hátt og önnur leyfð dýrallyf þá gilda reglur hennar ekki um notkun skráðra smáskammtadýrallyfja. Notkun slíkra skráðra smáskammtadýrallyfja fellur því undir landsbundin lög og það sama á við um smáskammtallyf sem skráð eru samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB ⁽¹³⁾.
- 91) Til að vernda heilbrigði manna og dýra og umhverfið ætti að fjármagna starfsemi, þjónustu og verkefni, sem sett eru í hendur Lyfjastofnunar Evrópu með þessari reglugerð, á viðunandi hátt. Fjármagna ætti þessa starfsemi, þjónustu og þau verkefni með þeim gjöldum sem Lyfjastofnun Evrópu leggur á fyrirtæki. Þessi gjöld ættu hins vegar ekki að hafa áhrif á rétt aðildarríkja til að leggja á gjöld fyrir starfsemi og verkefni sem fram fara á landsvísi.
- 92) Það er almennt viðurkennt að núgildandi kröfur um tæknigögn sem varða gæði, öryggi og verkun dýrallyfja sem lögð eru fram þegar sótt er um markaðsleyfi með tilvísun í I. viðauka við tilskipun 2001/82/EB, eins og honum var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2009/9/EB ⁽¹⁴⁾, virka nægjanlega vel í raun. Því liggur ekki á að breyta þessum kröfum í meginatriðum. Hins vegar er þörf á að breyta þessum kröfum til að bregðast við því misræmi við alþjóðlegar framfarir á sviði vísinda eða nýjustu þróun sem greinst hefur, þ.m.t. leiðbeiningar frá VICH og WHO og í stöðlum OECD, og einnig með tilliti til þarfarinnar fyrir að þróa sértækar kröfur sem varða nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr samhliða því að forðast meiri háttar umbyltingu núgildandi ákvæða, þá einkum að breyta ekki uppbyggingu þeirra.
- 93) Til þess, meðal annars, að aðlaga þessa reglugerð að þróun á sviði vísinda í geiranum, beita eftirlitsheimildum framkvæmdastjórnarinnar á skilvirknan hátt og innleiða samhæfða staðla innan Sambandsins ætti að veita framkvæmdastjórninni vald til að samþykkja gerðir í samræmi við 290. gr. sáttmálans um starfshætti Evrópusambandsins að því er varðar að fastsetja viðmiðanir fyrir tilgreiningu þeirra sýkingallyfja sem skal taka frá til meðferðar tiltekinna sýkinga í mönnum; setja kröfur um söfnun gagna sem varða sýkingallyf, um reglur um aðferðir við söfnun og um gæðatryggingu; setja reglur til að tryggja skilvirka og örugga notkun dýrallyfja sem eru leyfð og sem er ávísað til inngjafar um munn með öðrum aðferðum en notkun á lyfjablönduðu föðri; leggja fram nákvæmar upplýsingar um innihald og snið upplýsinga í einkvæmu auðkennisskírteini til lífstíðar fyrir dýr af hestaætt; breyta reglum um biðtíma til afurðanýtingar í samræmi við nýja vísindabekkingu; leggja fram nauðsynlegar nákvæmar reglur um beitingu rekstraraðila í þriðju löndum á ákvæðum um bann við notkun á sýkingallyfjum í dýrum til að auka vöxt eða afrakstur og um bann við notkun á tilgreindum sýkingallyfjum; mæla fyrir um málsmæðferð við álagningu sekta eða fávita, ásamt skilyrðum fyrir og aðferðum við innheimtu þeirra; og til að breyta II. viðauka til að i. aðlaga kröfurnar um tæknigögn um gæði, öryggi og verkun dýrallyfja að framförum á sviði tækni og vísinda og ii. ná fram nægjanlega háu stigi nákvæmni til að tryggja lagalega vissu og samræmingu ásamt nauðsynlegum uppfærslum. Einkum er mikilvægt að framkvæmdastjórnin hafi viðeigandi samráð meðan á undirbúningsvinnu hennar stendur, þ.m.t. við sérfræðinga, og að þetta samráð fari fram í samræmi við meginreglurnar sem mælt er fyrir um í samstarfssamningi milli stofnana um betri lagasetningu frá 13. apríl 2016 ⁽¹⁵⁾. Til að tryggja jafna þátttöku við undirbúning framseldra gerða fá Evrópuþingið og ráðið í hendur öll skjöl á sama tíma og sérfræðingar aðildarríkja og hafa sérfræðingar þeirra kerfisbundinn aðgang að fundum sérfræðingahópa framkvæmdastjórnarinnar sem hafa umsjón með undirbúningi framseldra gerða.
- 94) Til að tryggja samræmd skilyrði fyrir framkvæmd þessarar reglugerðar ætti að fela framkvæmdastjórninni framkvæmdarvald. Þessu valdi ætti að beita í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) nr. 182/2011 ⁽¹⁶⁾.

⁽¹³⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum (Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67).

⁽¹⁴⁾ Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2009/9/EB frá 10. febrúar 2009 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB um Bandalagsreglur um dýrallyf (Stjtið. ESB L 44, 14.2.2009, bls. 10).

⁽¹⁵⁾ Stjtið. ESB L 123, 12.5.2016, bls. 1.

⁽¹⁶⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) nr. 182/2011 frá 16. febrúar 2011 um reglur og almennar meginreglur varðandi tilhögun eftirlits aðildarríkjana með framkvæmdastjórninni þegar hún beitir framkvæmdarvaldi sínu (Stjtið. ESB L 55, 28.2.2011, bls. 13).

- 95) Þegar dýralæknar veita þjónustu í öðru aðildarríki ættu þeir að fara að þeim innlendu reglum sem gilda í gístiaðildarríkinu samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2005/36/EB⁽¹⁷⁾ og tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2006/123/EB⁽¹⁸⁾.
- 96) Með tilliti til meginbreytinga sem gera ætti á núgildandi reglum og með það að markmiði að bæta starfsemi innri markaðarins er reglugerð viðeigandi lagagerningur til að koma í staðinn fyrir tilskipun 2001/82/EB til að mæla fyrir um skýrar og nákvæmar reglur sem gilda án frekari lögfestingar. Þar að auki er með reglugerð tryggt að lagakröfur séu uppfylltar á sama tíma og á samhæfðan hátt í öllu Sambandinu.
- 97) Þar eð aðildarríkin geta ekki fyllilega náð markmiðum þessarar reglugerðar, þ.e. að setja reglur um dýrallyf sem tryggja vernd heilbrigðis manna og dýra og umhverfisins ásamt starfsemi innri markaðarins, og þeim verður betur náð á vettvangi Sambandsins vegna áhrifa þeirra, er Sambandinu heimilt að samþykkja ráðstafanir í samræmi við nálægðarregluna eins og kveðið er á um í 5. gr. sáttmálans um Evrópusambandið. Í samræmi við meðalhófsregluna, eins og hún er sett fram í þeirri grein, er ekki gengið lengra en nauðsyn krefur í þessari reglugerð til að ná þessum markmiðum.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. KAFLI

EFNI, GILDISSVIÐ OG SKILGREININGAR

1. gr.

Efni

Í þessari reglugerð er mælt fyrir um reglur um setningu dýrallyfja á markað, framleiðslu þeirra, innflutning, útflutning, afhendingu, dreifingu, lyfjagát, eftirlit og notkun.

2. gr.

Gildissvið

- Þessi reglugerð gildir um dýrallyf sem ætlunin er að setja á markað og eru annað hvort iðnaðarframleiðsla eða framleidd með aðferð sem felur í sér iðnaðarferli.
- Auk þeirra lyfja sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar skulu 94. og 95. gr. einnig gilda um virk efni sem eru notuð sem upphafsefni í dýrallyfjum.
- Auk þeirra lyfja sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar skulu 94. gr., 105. gr., 108. gr., 117. gr., 120. gr., 123. gr. og 134. gr. einnig gilda um óvirkjuð ónæmislyf fyrir dýr sem eru framleidd úr sjúkdómsvöldum og ónæmisvökum sem eru fengnir úr dýri eða dýrum í faraldsfræðilegri einingu og eru notuð til meðferðar á sama dýri eða sömu dýrum í sömu faraldsfræðilegu einingu eða til meðferðar á dýri eða dýrum í einingu sem hefur staðfest faraldsfræðileg tengsl.
- Þrátt fyrir 1. og 2. mgr. þessarar greinar skulu einungis 55. gr., 56. gr., 94. gr., 117. gr., 119. gr., 123. gr., 134. gr. og IV. kafla (5. þáttur) gilda um dýrallyf sem leyfð eru í samræmi við 5. gr. (6. mgr.)
- Þrátt fyrir 1. mgr. þessarar greinar skulu 5. til 15. gr., 17. til 33. gr., 35. til 54. gr., 57. til 72. gr., 82. til 84. gr., 95. gr., 98. gr., 106. gr., 107. gr., 110. gr., 112. til 116. gr., 128. gr., 130. gr. og 136. gr. ekki gilda um smáskammtadýrallyf sem eru skráð í samræmi við 86. gr.
- Auk afurðanna sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar skal VII. kafla einnig ná til:
 - efna sem hafa vefaukandi, sýkingaeyðandi, sniklaeyðandi, bólgueyðandi, hormónavirkandi, ávanabindandi eða geðvirka eiginleika og er hægt að nota fyrir dýr,
 - dýrallyf sem framleidd eru í lyfjaverslun eða af einstaklingi sem hefur til þess leyfi samkvæmt landslögum, handa einu dýri eða litlum hóp dýra samkvæmt lyfjaávisun dýralæknis (forskriftarlyf lækna),
 - dýrallyf sem framleidd eru í lyfjabúð samkvæmt forskrift í lyfjaskrá og sem ætluð eru til milliliðalausrar afhendingar til endanlegs notanda, (hér á eftir „stöðluð forskriftarlyf“). Þessi stöðluðu forskriftarlyf skulu einungis afhent gegn lyfjaávisun dýralæknis þegar þau eru ætluð fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis.

⁽¹⁷⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2005/36/EB frá 7. september 2005 um viðurkenningu á faglegri menntun og hæfi (Stjtið. ESB L 255, 30.9.2005, bls. 22).

⁽¹⁸⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2006/123/EB frá 12. desember 2006 um þjónustu á innri markaðnum (Stjtið. ESB L 376, 27.12.2006, bls. 36).

7. Þessi reglugerð gildir ekki um:

- a) dýrallyf sem innihalda samgena eða ósamgena frumur eða vefi sem ekki hafa verið unnir í iðnaðarferli,
- b) dýrallyf sem eru að grunni til úr geislavirkum samsætum,
- c) fôðuraukefni, eins og skilgreint er í a-lið 2. mgr. 2. gr. reglugerðar Evrópusambandsins og ráðsins (EB) 1831/2003 ⁽¹⁹⁾,
- d) dýrallyf ætluð til notkunar við rannsóknir og þróun,
- e) lyfjablandað fôður og millivörur eins og skilgreint er í a- og b-lið 2. mgr. 3. gr. reglugerðar (ESB) 2019/4.

8. Reglugerð þessi skal ekki hafa áhrif á landsbundin ákvæði um gjöld nema að því er varðar málsmeðferð vegna markaðsleyfis samkvæmt miðlægri ákvörðun.

9. Ekkert í þessari reglugerð skal koma í veg fyrir að aðildarríki viðhaldi eða taki upp á yfirráðasvæði sínu þær innlendu eftirlitsráðstafanir sem það telur við hæfi að því er varðar ávanabindandi og geðvirk efni.

3. gr.

Lagaskil

1. Þegar dýrallyf sem um getur í 1. mgr. 2. gr. þessarar reglugerðar fellur einnig undir gildissvið reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) nr. 528/2012 ⁽²⁰⁾ eða reglugerðar (EB) nr. 1831/2003 og ákvæði þessarar reglugerðar og reglugerðar (ESB) nr. 528/2012 eða reglugerðar (EB) nr. 1831/2003 stangast á, þá ganga ákvæði þessarar reglugerðar fram.

2. Að því er varðar 1. mgr. þessarar greinar er framkvæmdastjórninni heimilt að samþykkja, með framkvæmdargerðum, ákvarðanir um hvort tiltekin vara eða vöruflokkur skuli teljast vera dýrallyf. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

4. gr.

Skilgreiningar

Í reglugerð þessari er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

1) „dýrallyf“: öll efni eða efnasamsetningar sem uppfylla minnst eitt af eftirfarandi skilyrðum:

- a) þau eru sögð búa yfir eiginleikum sem koma að gagni við meðferð dýrasjúkdóma eða til að fyrirbyggja þá,
- b) tilgangur þeirra er að þau skuli nota fyrir dýr, eða gefa þeim, í því skyni að endurheimta, lagfæra eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi fyrir tilstilli lyfjafræðilegrar eða ónæmisfræðilegrar verkunar eða verkunar á efnaskipti,
- c) tilgangur þeirra er að þau skuli nota fyrir dýr með það fyrir augum að greina sjúkdóma,
- d) tilgangur þeirra er að þau skuli nota við aflifun dýra,

2) „efni“: hvers kyns efni, upprunnið úr:

- a) mönnum,
- b) dýrum,
- c) jurtum,
- d) íðefnum,

3) „virkt efni“: hvers konar efni eða efnablöndur sem eru ætlaðar til nota við framleiðslu á dýrallyfi og sem verða, þegar þau eru notuð í framleiðslu lyfsins, að virku innihaldsefni í því lyfi,

4) „hjálparefni“: sérhvert innihaldsefni dýrallyfs, annað en virka efnið eða umbúðaeefnið,

⁽¹⁹⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1831/2003 frá 22. september 2003 um aukefni í fôðri (Stjtið. ESB L 268, 18.10.2003, bls. 29).

⁽²⁰⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) nr. 528/2012 frá 22. maí 2012 um að bjóða sæfivörur fram á markaði og um notkun þeirra (Stjtið. ESB L 167, 27.6.2012, bls. 1).

- 5) „ónæmislyf fyrir dýr“: dýrallyf sem ætlað er til að gefa dýri í því skyni að framkalla virkt eða aðfengið ónæmi eða greina ónæmisstöðu þess,
- 6) „líffræðilegt dýrallyf“: dýrallyf sem inniheldur virkt efni sem er líffræðilegt efni,
- 7) „líffræðilegt efni“: efni sem er unnið eða dregið út úr líffræðilegu hráefni og til að lýsa eiginleikum þess og ákvarða gæði þess þarf í senn eðlis-, efna- og líffræðilegar prófanir, svo og vitneskju um framleiðsluferlið og eftirlit með því,
- 8) „frumlyf fyrir dýr“: dýrallyf sem er leyft í samræmi við 44. gr., 47. gr., 49. gr., 52. gr., 53. gr. eða 54. gr. eins og um getur í 5. gr. (1. mgr.) á grundvelli umsóknar sem er lögð fram í samræmi við 8. gr.,
- 9) „samheitadýrallyf“: dýrallyf sem hefur sömu eigindlegu og megindlegu samsetningu virkra efna og sama lyfjaform og frumlyfið fyrir dýr og sýnt hefur verið fram á lífjafngildi þess og frumlyfsins,
- 10) „smáskammtadýrallyf“: dýrallyf sem unnið er úr smáskammtalyfjastofnum í samræmi við aðferð við framleiðslu smáskammtalyfja sem lýst er í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, í lyfjaskrá sem eru notaðar opinberlega í aðildarríkjunum,
- 11) „ónæmi gegn sýkingalyfjum“: geta hjá örverum til að lifa af eða dafna við tiltekinn styrk örverueyðandi efnis sem alla jafna nægir til að letja eða drepa örverur af sömu tegund,
- 12) „sýkingalyf“: öll efni sem hafa bein áhrif á örverur og eru notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir sýkingar eða smit-sjúkdóma, þ.m.t. sýklalyf, veirusýkingalyf, sveppalyf og frumdýrallyf,
- 13) „sníklalyf“: efni sem drepur sníkla eða truflar þroska þeirra, notað til að meðhöndla eða koma í veg fyrir sýkingu, smitun eða sjúkdóm sem orsakast af eða berst með sníklum, þ.m.t. efni með fælingarvirkni,
- 14) „sýklalyf“: öll efni sem hafa bein áhrif á bakteríur og eru notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir sýkingar eða smit-sjúkdóma,
- 15) „verndarmeðferð“: inngjöf lyfs til hóps dýra eftir að greining á klínískum sjúkdómi hefur verið staðfest í hluta hópsins með það fyrir augum að meðhöndla klínískt veiku dýrin og hefta útbreiðslu sjúkdómsins til dýra sem þau eru í náinni snertingu við og sem eru í hættu og gætu þegar verið með forkliníska sýkingu,
- 16) „fyrirbyggjandi meðferð“: inngjöf lyfs til dýrs eða hóps dýra áður en klínísk einkenni sjúkdóms koma fram, til að koma í veg fyrir að sjúkdómur eða sýking komi upp,
- 17) „klínísk prófun“: rannsókn með það markmið að rannsaka, á vettvangi, öryggi eða verkun dýrallyfs við eðlileg skilyrði dýrahalds eða sem hluta af venjulegri dýralæknajónustu í þeim tilgangi að afla markaðsleyfis eða breytingar á því,
- 18) „forklínísk rannsókn“: rannsókn sem ekki fellur undir skilgreininguna á klínískri prófun, með það markmið að rannsaka öryggi eða verkun dýrallyfs í þeim tilgangi að afla markaðsleyfis eða breytingar á því,
- 19) „samband milli ávinnings og áhættu“: mat á jákvæðum áhrifum dýrallyfs með tilliti til eftirfarandi áhættu vegna notkunar þess lyfs:
 - a) hvers kyns áhættu sem tengist gæðum, öryggi og verkun dýrallyfsins með tilliti til heilbrigðis dýra eða manna,
 - b) hvers kyns áhættu á óæskilegum áhrifum á umhverfið,
 - c) hvers kyns áhættu sem varðar myndun ónæmis,
- 20) „almennt heiti“: alþjóðlega samheitið sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin (WHO) leggur til fyrir efni eða, ef það er ekki fyrir hendi, það heiti sem almennt er notað,
- 21) „heiti dýrallyfs“: annaðhvort sérheiti sem veldur ekki ruglingi við almenna heitið, eða almennt heiti eða vísindaheiti ásamt vörumerki eða nafni markaðsleyfishafa,
- 22) „styrkleiki“: magn virkra efna í dýrallyfi, sett fram á megindlegan hátt miðað við skammtaeyningu, sem magn eða þyngd, allt eftir lyfjaformi,

- 23) „lögbært yfirvald“: yfirvald sem aðildarríki tilnefnir í samræmi við 137. gr.,
- 24) „merking“: upplýsingar á innri eða ystu umbúðum,
- 25) „innri umbúðir“: ílát eða annars konar umbúðir sem eru í beinni snertingu við dýrallyfið,
- 26) „ystu umbúðir“: umbúðir sem innri umbúðirnar eru settar í,
- 27) „fylgiseðill“: blað með upplýsingum um dýrallyf sem inniheldur upplýsingar til að tryggja örugga og áhrifaríka notkun þess,
- 28) „aðgangsheimild“: upprunalegt skjal, undirritað af eiganda gagna eða fulltrúa hans, þar sem fram kemur að heimilt sé að nota gögnin til ávinnings fyrir umsækjandann vegna beitingar þessarar reglugerðar að því er varðar lögbæru yfirvöldin, Lyfjastofnun Evrópu sem komið var á fót með reglugerð (EB) nr. 726/2004 eða framkvæmdastjórnina,
- 29) „þröngur markaður“: markaður fyrir eina af eftirfarandi gerðum lyfja:
 - a) dýrallyf til að meðhöndla eða koma í veg fyrir sjúkdóma sem koma sjaldan upp eða eru bundnir við afmörkuð landsvæði,
 - b) dýrallyf fyrir aðrar dýrategundir en nautgripi, sauðfé til kjötrframleiðslu, svín, hænsni, hunda og ketti,
- 30) „lyfjagát“: vísindin og vinnan við að greina, meta, skilja og koma í veg fyrir meintilvik sem grunur er um og önnur vandamál sem tengjast lyfi,
- 31) „grunnskjal lyfjagátarkerfis“: nákvæm lýsing á lyfjagátarkerfinu sem markaðsleyfishafinn notar fyrir eitt eða fleiri leyfð dýrallyf,
- 32) „eftirlit“: öll störf sem lögbært yfirvald sinnir til að sannprófa að farið sé að ákvæðum þessarar reglugerðar,
- 33) „lyfjaávisun dýralæknis“: skjal sem dýralæknir gefur út fyrir dýrallyfi eða mannallyfi til notkunar í dýrum,
- 34) „biðtími til afurðanýtingar“: stysti tími sem þarf að líða, við venjuleg notkunarskilyrði, frá því að dýri er gefið dýrallyf og þar til framleiða má matvæli úr því dýri, í því skyni að tryggja að matvælin innihaldi ekki lyfjaleifar sem eru skaðlegar fyrir lýðheilsu,
- 35) „setning á markað“: fyrsta skipti sem dýrallyf er boðið fram á markaði í Sambandinu öllu eða í einu eða fleiri aðildarríkjum, eftir því sem við á,
- 36) „heildsala“: öll starfsemi sem felst í því að kaupa inn, geyma, afhenda eða flytja út dýrallyf, að undanskilinni afgreiðslu dýrallyfja í smásölu til almennings,
- 37) „lagategund“: tegundir sem um getur 3. lið 4. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2016/429 ⁽²¹⁾,
- 38) „dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis“: dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis eins og þau eru skilgreind í b-lið 2. gr. reglugerðar (EB) nr. 470/2009,
- 39) „breyting“: breyting á skilmálum markaðsleyfis fyrir dýrallyf sem um getur í 36. gr.,
- 40) „auglýsing á dýrallyfjum“: hvers konar kynning í tengslum við dýrallyf til að stuðla að afhendingu, dreifingu, sölu, ávisun eða notkun dýrallyfja og nær einnig til afhendingar sýnishorna og kostunar,
- 41) „stjórnun ræsimerkjaferlis“: ferli til að framkvæma virka vöktun á lyfjagátargögnum um dýrallyf til að meta lyfjagátargögnin og ákvarða hvort einhver breyting hefur orðið á sambandinu milli ávinnings og áhættu af umræddum dýrallyfjum með það fyrir augum að greina áhættu fyrir heilbrigði dýra eða manna eða fyrir umhverfisvernd,

⁽²¹⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2016/429 frá 9. mars 2016 um smitandi dýrasjúkdóma og um breytingu og niðurfellingu á tilteknum gerðum á sviði dýraheilbrigðis (lög um dýraheilbrigði) (Stjtið. ESB L 84, 31.3.2016, bls. 1).

- 42) „hugsanleg, alvarleg áhætta fyrir heilbrigði manna eða dýra eða fyrir umhverfið“: aðstæður þegar umtalsvert miklar líkur eru á að alvarleg hættu vegna notkunar dýrallyfs hafi áhrif á heilbrigði manna eða dýra eða á umhverfið,
- 43) „nýstárlegt meðferðarlyf fyrir dýr“:
- a) dýrallyf sem er sérstaklega hannað til genameðferðar, vefjalækninga, vefjatrækni, blóðafurðameðferðar, fögumeðferðar,
 - b) dýrallyf fengið með nanótækni eða
 - c) öll önnur meðferð sem telst vera svið í mótun innan dýralæknisfræði,
- 44) „faraldsfræðileg eining“: faraldsfræðileg eining eins og hún er skilgreind í 39. lið 4. gr. reglugerðar (ESB) 2016/429.

II. KAFLI

MARKAÐSLEYFI - ALMENN ÁKVÆÐI OG REGLUR UM BEITINGU

1. þáttur

Almenn ákvæði

5. gr.

Markaðsleyfi

1. Einungis skal setja dýrallyf á markað þegar lögbært yfirvald eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, hefur veitt markaðsleyfi fyrir því lyfi í samræmi við 44. gr., 47. gr., 49. gr., 52. gr., 53. gr. eða 54. gr.
2. Markaðsleyfi fyrir dýrallyfi skal gilda í ótiltekinn tíma.
3. Ákvarðanir um veitingu markaðsleyfis, synjun þess, tímabundna niðurfellingu, afturköllun eða breytingu með skilmála-breytingu skulu birtar opinberlega.
4. Einungis skal veita markaðsleyfi fyrir dýrallyfi til umsækjanda sem hefur staðfestu í Sambandinu. Krafan um staðfestu í Sambandinu skal einnig gilda um markaðsleyfishafa.
5. Einungis má veita markaðsleyfi fyrir dýrallyfi sem er ætlað fyrir eina eða fleiri tegundir dýra sem gefa af sér afurðir til manneldis ef lyfjafræðilega virka efnið er leyft í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 og aðrar gerðir sem eru samþykktar á grundvelli hennar fyrir viðkomandi dýrategundir.
6. Ef um er að ræða dýrallyf sem eru ætluð fyrir dýr sem eru einungis haldin sem gæludýr, s.s. dýr í kerjum eða tjörnum, skrautfiska, búrfugla, bréfdúfur, landdýr í glerbúrum, lítil nagdýr, frettur og kanínur, er aðildarríkjunum heimilt að leyfa undanþágur frá ákvæðum þessarar greinar að því tilskildu að slík dýrallyf séu ekki ávísanaskyld og að allar nauðsynlegar ráðstafanir séu fyrir hendi í viðkomandi aðildarríki til að koma í veg fyrir óleyfilega notkun þessara dýrallyfja fyrir önnur dýr.

6. gr.

Framlagning umsókna um markaðsleyfi

1. Umsóknir um markaðsleyfi skulu lagðar fyrir lögbæra yfirvaldið þegar þær varða veitingu markaðsleyfis í samræmi við einhverja af eftirfarandi málsmeðferðarreglum:
 - a) málsmeðferð samkvæmt landsbundinni ákvörðun sem mælt er fyrir um í 46. og 47. gr.,
 - b) málsmeðferð samkvæmt valddreifðri ákvörðun sem mælt er fyrir um í 48. og 49. gr.,
 - c) málsmeðferð vegna gagnkvæmrar viðurkenningar sem mælt er fyrir um í 51. og 52. gr.,
 - d) síðari viðurkenningarmálsmeðferð sem mælt er fyrir um í 53. gr.
2. Ef markaðsleyfisumsóknir varða markaðsleyfisveitingu í samræmi við málsmeðferðina samkvæmt miðlægrri ákvörðun, sem mælt er fyrir um í 42. til 45. gr., skulu þær lagðar fyrir Lyfjastofnun Evrópu.

3. Þær umsóknir sem um getur í 1. og 2. mgr. skulu lagðar fram rafrænt og á því sniði sem Lyfjastofnun Evrópu býður upp á.
4. Umsækjandinn skal bera ábyrgð á að upplýsingar og skjöl sem lögð eru fram með tilliti til umsóknar hans séu rétt.
5. Innan 15 daga frá móttöku umsóknarinnar skal lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, tilkynna umsækjandanum um hvort allar þær upplýsingar og skjöl sem krafist er skv. 8. gr. hafi verið lögð fram og hvort að umsóknin sé gild.
6. Telji lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, að umsóknin sé ekki fullgerð skulu þau tilkynna umsækjandanum um það og setja tímamörk til að leggja fram þær upplýsingar og þau skjöl sem vantar. Leggi umsækjandinn ekki fram þær upplýsingar og þau skjöl sem vantar innan gefinna tímamarka skal umsóknin teljast hafa verið dregin til baka.
7. Ef umsækjandi hefur ekki lagt fram fullgerða þýðingu á þeim skjölum sem krafist er innan sex mánaða frá móttöku upplýsinganna sem um getur í 49. gr. (7. mgr.), 52. gr. (8. mgr.) eða 53. gr. (2. mgr.) skal umsóknin teljast hafa verið dregin til baka.

7. gr.

Tungumál

1. Samantektin á eiginleikum lyfsins, upplýsingarnar á merkingum þess og á fylgiseðlinum skulu vera á opinberu tungumáli eða tungumálum aðildarríkisins þar sem dýrallyfið er boðið fram á markaði, nema aðildarríkið ákveði annað.
2. Heimilt er að merkja dýrallyf á fleiri en einu tungumáli.

2. þáttur

Kröfur varðandi málsskjöl

8. gr.

Gögn sem skal leggja fram með umsókninni

1. Umsókn um markaðsleyfi skal innihalda eftirfarandi:
 - a) þær upplýsingar sem taldar eru upp í I. viðauka,
 - b) tæknigögn sem eru nauðsynleg til að sýna fram á gæði, öryggi og verkun dýrallyfsins í samræmi við kröfurnar í II. viðauka,
 - c) samantekt grunnskjalsins í lyfjagátarkerfinu.
2. Þegar umsóknin varðar sýkingalyf fyrir dýr skal leggja fram eftirfarandi til viðbótar við upplýsingarnar, tæknigögnin og samantektina sem talin eru upp í 1. mgr.:
 - a) upplýsingaskjöl um beina eða óbeina áhættu fyrir heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið vegna notkunar sýkingalyfsins fyrir dýr,
 - b) upplýsingar um ráðstafanir til mildunar áhættu til að takmarka myndun ónæmis gegn sýkingalyfjum í tengslum við notkun á dýrallyfinu.
3. Þegar umsóknin varðar dýrallyf sem er ætlað fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis og það inniheldur lyfjafræðilega virk efni sem ekki eru leyfð í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009, og allar gerðir samþykktar á grundvelli hennar fyrir viðkomandi dýrategundir, skal leggja fram skjal sem vottar að gild umsókn um ákvörðun á hámarksgildi leifa hafi verið lögð fyrir Lyfjastofnun Evrópu í samræmi við þá reglugerð, til viðbótar við upplýsingarnar, tæknigögnin og samantektina sem talin eru upp í 1. mgr. þessarar greinar.
4. Ákvæði 3. mgr. þessarar greinar skulu ekki gilda um dýrallyf ætluð fyrir dýr af hestaætt sem lýst hefur verið yfir að séu ekki ætluð til slátrunar til manneldis í einkvæma auðkennisskránni til lífstíðar sem um getur í c-lið 1. mgr. 114. gr. reglugerðar (ESB) 2016/429, og í öllum gerðum sem eru samþykktar á grundvelli hennar, og virku efnin í umræddum dýrallyfjum eru ekki leyfð í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 eða gerðum sem eru samþykktar á grundvelli hennar.

5. Þegar umsóknin varðar dýrallyf sem inniheldur erfðabreyttar lífverur eða samanstendur af þeim í skilningi 2. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2001/18/EB ⁽²²⁾ skal umsókninni fylgja, auk upplýsinganna, tæknigagnanna og samantektarinnar sem talin eru upp í 1. mgr. þessarar greinar, eftirfarandi:

- a) afrit af skriflegu samþykki lögbærra yfirvalda um sleppingu erfðabreyttra lífvera út í umhverfið af ásettu ráði til rannsókna og þróunar eins og kveðið er á um í B-hluta tilskipunar 2001/18/EB,
- b) tilskilin tæknileg málsskjöl með þeim upplýsingum sem krafist er skv. III. og IV. viðauka við tilskipun 2001/18/EB,
- c) mat á umhverfisáhættu í samræmi við meginreglurnar sem settar eru fram í II. viðauka við tilskipun 2001/18/EB og
- d) niðurstöður allra athugana sem hafa farið fram í rannsóknar- eða þróunarskyni.

6. Ef umsóknin er lögð fram í samræmi við málsmeðferðina samkvæmt landsbundinni ákvörðun sem sett er fram í 46. og 47. gr. skal umsækjandinn leggja fram, til viðbótar við upplýsingarnar, tæknigögnin og samantektina sem talin eru upp í 1. mgr. þessarar greinar, yfirlýsingu um að hann hafi ekki lagt fram umsókn um markaðsleyfi fyrir sama dýrallyf í öðru aðildarríki eða í Sambandinu og, ef við á, að ekkert slíkt markaðsleyfi hafi verið veitt í öðru aðildarríki eða í Sambandinu.

3. þáttur

Klínískar prófanir

9. gr.

Klínískar prófanir

1. Umsókn um samþykki fyrir klínískri prófun skal lögð fyrir lögbært yfirvald aðildarríkisins þar sem prófunin á að fara fram, í samræmi við viðeigandi landslög.
2. Veita skal samþykki fyrir klínískum prófunum með því skilyrði að dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis sem eru notuð við klínískar prófanir, eða afurðir þeirra, fari ekki inn í fæðukeðjuna nema að lögbæra yfirvaldið hafi ákveðið viðeigandi biðtíma til afurðanýtingar.
3. Lögbæra yfirvaldið skal gefa úr yfirlýsingu um samþykki eða synjun klínískrar prófunar innan 60 daga frá því að gild umsókn berst.
4. Klínísku prófanirnar skulu fara fram með tilhlýðilegu tilliti til alþjóðlegru viðmiðunarreglnanna um góðar klínískar starfsvenjur samkvæmt alþjóðlegri samvinnu um samhæfingu tæknilegra krafna varðandi skráningu dýrallyfja (VICH).
5. Leggja skal fram gögn úr klínískum prófunum með umsókninni um markaðsleyfi í þeim tilgangi að leggja fram þau skjöl sem um getur í b-lið 1. mgr. 8. gr.
6. Við matið á umsókn um markaðsleyfi má einungis taka tillit til gagna úr klínískum prófunum sem fóru fram utan Sambandsins ef viðkomandi prófanir voru hannaðar, framkvæmdar og skýrslur gerðar um þær í samræmi við alþjóðlegar viðmiðunarreglur VICH um góðar klínískar starfsvenjur.

4. þáttur

Merking og fylgiseðill

10. gr.

Merkingar á innri umbúðum dýrallyfja

1. Innri umbúðir dýrallyfja skulu innihalda eftirfarandi upplýsingar og skulu, með fyrirvara um 4. mgr. 11. gr., ekki innihalda aðrar upplýsingar en:
 - a) heiti dýrallyfsins og því næst styrkleika þess og lyfjaform,
 - b) yfirlýsingu um virku efnin, setta fram sem eigindlegar og meginlegar upplýsingar um hverja skammtaeiningu, eða samkvæmt fyrirkomulaginu við inngjöf, miðað við tiltekið magn eða þyngd dýrallyfsins og skal nota almenn heiti þeirra,

⁽²²⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/18/EB frá 12. mars 2001 um sleppingu erfðabreyttra lífvera út í umhverfið og niðurfellingu á tilskipun ráðsins 90/220/EEB (Stjtið. EB L 106, 17.4.2001, bls. 1).

- c) lotunúmerið á eftir orðinu „Lota“,
 - d) nafn eða heiti fyrirtækisins eða kennimerkisheiti markaðsleyfishafans,
 - e) markdýrategundirnar,
 - f) fyrningardagsetningu á forminu: „mm/áááá“ á eftir skammstöfuninni „Fyrn.“
 - g) sérstök geymsluákvæði, ef einhver eru,
 - h) íkomuleið og
 - i) ef við á, biðtíma til afurðanýtingar, jafnvel þó að hann sé enginn.
2. Upplýsingarnar sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar skulu koma fram í auðlæsilegum og auðskiljanlegum rittáknum, eða skammstöfunum eða skýringarmyndum sem eru sameiginlegar fyrir allt Sambandið eins og skráð er í samræmi við 2. mgr. 17. gr.
3. Þrátt fyrir 1. mgr. getur aðildarríki ákveðið að bæta skuli auðkenniskóða við upplýsingarnar sem krafist er skv. 1. mgr., á innri umbúðum dýrallyfs sem boðið er fram á yfiráðasvæði þess.

11. gr.

Merkingar á ystu umbúðum dýrallyfja

1. Ystu umbúðir dýrallyfs skulu innihalda eftirfarandi upplýsingar og engar aðrar en þær:
- a) upplýsingarnar sem um getur í 1. mgr. 10. gr.,
 - b) innihaldið eftir þyngd, rúmmáli eða fjölda innri pakkningaeininga af dýrallyfinu,
 - c) varnaðarorð um að dýrallyfið skuli geymt þar sem börn hvorki sjá það né ná til þess,
 - d) varnaðarorð um að dýrallyfið sé „einungis ætlað dýrum“,
 - e) með fyrirvara um 4. mgr. 14. gr., tilmæli um að lesa fylgiseðilinn,
 - f) yfirlýsinguna „smáskammtadýrallyf“ ef um er að ræða smáskammtadýrallyf,
 - g) ábendingu eða ábendingar ef um er að ræða dýrallyf sem ekki eru ávísunarskyld,
 - h) markaðsleyfisnúmerið.
2. Aðildarríki getur ákveðið að bæta skuli auðkenniskóða við upplýsingarnar sem krafist er skv. 1. mgr., á ystu umbúðum dýrallyfs sem boðið er fram á yfiráðasvæði þess. Nota má slíkan kóða í stað markaðsleyfisnúmersins sem um getur í h-lið 1. mgr.
3. Upplýsingarnar sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar skulu koma fram í auðlæsilegum og auðskiljanlegum rittáknum, eða skammstöfunum eða skýringarmyndum sem eru sameiginlegar fyrir allt Sambandið eins og skráð er í samræmi við 2. mgr. 17. gr.
4. Þegar ystu umbúðir eru ekki fyrir hendi skulu allar upplýsingarnar sem um getur í 1. og 2. mgr. koma fram á innri umbúðunum.

12. gr.

Merkingar á litlum innri umbúðaeiningum dýrallyfja

1. Þrátt fyrir 10. gr. skulu innri umbúðaeiningar, sem eru of litlar til að bera á læsilegu formi þær upplýsingar sem um getur í þeirri grein, bera eftirfarandi upplýsingar og engar aðrar:
- a) heiti dýrallyfsins,
 - b) meginðlegar upplýsingar um virku efnin

c) lotunúmerið á eftir orðinu „Lota“,

d) fyrningardagsetningu á forminu: „mm/áááá“ á eftir skammstöfuninni „Fyrn.“

2. Innri umbúðaeiningarnar sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar skulu vera í ystu umbúðum sem bera þær upplýsingar sem krafist er skv. 1., 2. og 3. mgr. 11. gr.

13. gr.

Viðbótarupplýsingar á innri umbúðum eða ystu umbúðum dýrallyfja

Þrátt fyrir 10. gr. (1. mgr.), 11. gr. (1. mgr.) og 12. gr. (1. mgr.) geta aðildarríki, innan yfirráðasvæðis síns og að beiðni umsækjandans, heimilað umsækjanda að láta koma fram á innri eða ystu umbúðum dýrallyfs gagnlegar viðbótarupplýsingar sem eru samhæfðar við samantektina á eiginleikum lyfsins og eru ekki auglýsing fyrir dýrallyf.

14. gr.

Fylgiseðlar dýrallyfja

1. Markaðsleyfishafinn skal gera fylgiseðil fyrir hvert dýrallyf aðgengilegan með auðveldum hætti. Á fylgiseðlinum skulu koma fram a.m.k. eftirfarandi upplýsingar:

- a) nafn, eða heiti fyrirtækis, og fast heimilisfang eða skráð starfsstöð markaðsleyfishafans og framleiðandans og, eftir því sem við á, fulltrúa markaðsleyfishafans,
- b) heiti dýrallyfsins og því næst styrkleiki þess og lyfjaform,
- c) eigindleg og megindeleg samsetning virka efnisins eða virku efnanna,
- d) marktegundir, skammtastærð fyrir hverja tegund, aðferð við inngjöf og íkomuleið og, ef nauðsyn krefur, ráðleggingar um rétta inngjöf,
- e) notkunaráðendingar,
- f) frábendingar og meintilvik,
- g) ef við á, biðtími til afurðanýtingar, jafnvel þó að hann sé enginn,
- h) sérstök geymsluákvæði, ef einhver eru,
- i) upplýsingar sem eru nauðsynlegar vegna öryggis eða heilsuverndar, þ.m.t. allar sérstakar varúðarráðstafanir sem varða notkun og öll önnur varnaðarorð,
- j) upplýsingar um söfnunarkerfin sem um getur í 177. gr. sem varða viðkomandi dýrallyf,
- k) markaðsleyfisnúmerið,
- l) samskiptaupplýsingar markaðsleyfishafans eða fulltrúa hans, eins og við á, vegna tilkynninga um meintilvik sem grunur er um,
- m) flokkun dýrallyfsins eins og um getur í 34. gr.

2. Á fylgiseðlinum mega koma fram viðbótarupplýsingar varðandi dreifingu, vörslu eða nauðsynlegar varúðarráðstafanir í samræmi við markaðsleyfið, að því tilskildu að upplýsingarnar séu ekki auglýsingaefni. Þessar viðbótarupplýsingar á fylgiseðlinum skulu koma fram skýrt aðskildar frá upplýsingunum sem um getur í 1. mgr.

3. Fylgiseðillinn skal vera skrifaður og hannaður þannig að hann sé læsilegur, skýr og skiljanlegur, á máli sem er almenningi skiljanlegt. Aðildarríkin geta ákveðið að hann skuli boðinn fram á pappír eða rafrænt, eða bæði.

4. Þrátt fyrir 1. mgr. mega upplýsingarnar sem krafist er í samræmi við þessa grein í staðinn koma fram á umbúðum dýrallyfsins.

15. gr.

Almennar kröfur varðandi upplýsingar um lyf

Upplýsingarnar sem eru talðar upp í 10. til 14. gr. skulu samræmast samantektinni á eiginleikum lyfsins eins og sett er fram í 35. gr.

16. gr.

Fylgiseðill skráðra smáskammtadýrallyfja

Þrátt fyrir 1. mgr. 14. gr. skal fylgiseðill með smáskammtadýrallyfi sem er skráð í samræmi við 86. gr. innihalda a.m.k. eftirfarandi upplýsingar:

- a) vísindaheiti stofnsins eða stofnanna og því næst þýðingastig og nota skal táknið í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef þau vantar, í lyfjaskrár sem eru notaðar opinberlega í aðildarríkjum,
- b) nafn eða heiti fyrirtækisins og fast heimilisfang eða skráð starfsstöð skráningarhafans og, eftir því sem við á, framleiðandans,
- c) aðferð við lyfjagjöf og, ef þurfa þykir, íkomuleið,
- d) lyfjaform,
- e) sérstök geymsluákvæði, ef einhver eru,
- f) marktegundirnar og, eftir því sem við á, skammtastærð fyrir hverja tegund,
- g) sérstök varnaðarorð, ef þörf er á þeim fyrir viðkomandi smáskammtadýrallyf,
- h) skráningarnúmer,
- i) biðtíma til afurðanýtingar, ef við á,
- j) yfirlýsinguna „smáskammtadýrallyf“.

17. gr.

Framkvæmdarvald að því er varðar þennan þátt

1. Framkvæmdastjórnin skal, þegar við á, koma á samræmdum reglum með framkvæmdargerðum um auðkenniskóðann sem um getur í 3. mgr. 10. gr. og 2. mgr. 11. gr. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
2. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja með framkvæmdargerðum skrá yfir skammstafanirnar og skýringarmyndirnar, sem eru sameiginlegar fyrir allt Sambandið, sem nota skal að því er varðar 2. mgr. 10. gr. og 3. mgr. 11. gr. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
3. Framkvæmdastjórnin skal nota framkvæmdargerðir til að kveða á um samræmdar reglur um stærð lítilla innri umbúðaeininga sem um getur í 12. gr. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

5. þáttur

Sértækar kröfur varðandi samheitalyf, blöndingslyf og samsett lyf fyrir dýr og um umsóknir sem byggjast á upplýstu samþykki og bókfræðilegum gögnum

18. gr.

Samheitalýf

1. Þrátt fyrir b-lið 1. mgr. 8. gr. skal þess ekki krafist að umsókn um markaðsleyfi fyrir samheitalýf innihaldi upplýsinga-skjölin um öryggi og verkun ef öll eftirfarandi skilyrði eru uppfyllt:
- a) lífaðgengisrannsóknir hafa sýnt fram á lífjafngildi samheitalýfys og frumlyfsins fyrir dýr eða rök eru færð fyrir því hvers vegna slíkar rannsóknir fóru ekki fram,

- b) umsækjandinn uppfyllir kröfurnar sem settar eru fram í II. viðauka,
- c) umsækjandinn sýnir fram á að verndartímabil tæknigagnanna fyrir frumlyfið fyrir dýr, sem umsóknin um samheitaðýrallyf varðar, sem mælt er fyrir um í 39. og 40. gr. sé liðið eða líði hjá innan tveggja ára.

2. Ef virka efnið í samheitaðýrallyfi samanstendur af söltum, estrum, etrum, hverfum og blöndum af hverfum, flókum eða afleiðum sem eru ekki eins og í virka efninu sem er notað í frumlyfinu fyrir dýr skal það teljast vera sama virka efnið og er notað í frumlyfinu nema ef eiginleikar þess eru umtalsvert ólíkir að því er varðar öryggi eða verkun. Ef það er umtalsvert ólíkt að því er varðar þessa eiginleika skal umsækjandinn leggja fram viðbótarupplýsingar til að sanna öryggi eða verkun hinna ýmsu salta, estra, etra eða afleiða hins leyfða virka efnis í frumlyfinu fyrir dýr.

3. Ef lögð eru fram nokkur lyfjaform samheitaðýrallyfs sem gefin eru um munn og eru án forðaverkunar skulu þau teljast vera sama lyfjaformið.

4. Ef frumlyfið fyrir dýr er ekki leyft í aðildarríkinu þar sem lögð er fram umsókn um leyfi fyrir samheitaðýrallyfinu eða umsóknin er lögð fram í samræmi við 4. mgr. 42. gr. og frumlyfið er leyft í einhverju aðildarríki skal umsækjandinn tilgreina í umsókn sinni það aðildarríki þar sem frumlyfið hefur verið leyft.

5. Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, getur óskað eftir upplýsingum um frumlyfið fyrir dýr frá lögbæra yfirvaldinu í aðildarríkinu þar sem lyfið er leyft. Senda skal slíkar upplýsingar til þess sem óskar eftir þeim innan 30 daga frá viðtöku beiðninnar.

6. Samantektin á eiginleikum samheitaðýrallyfsins skal vera í grundvallaratriðum samsvarandi þeirri fyrir frumlyfið. Hins vegar skal sú krafa ekki ná til þeirra hluta samantektarinnar á eiginleikum frumlyfsins fyrir dýr sem vísa til ábendinga eða lyfjaforma sem enn falla undir einkaleyfarétt þegar samheitaðýrallyfið er leyft.

7. Hafi markaðsleyfið fyrir frumlyfinu verið veitt fyrir 1. október 2005 getur lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, krafist þess að umsækjandinn leggi fram öryggisgögn varðandi hugsanlega áhættu sem stafað getur af samheitaðýrallyfinu gagnvart umhverfinu.

19. gr.

Blendingslyf fyrir dýr

1. Þrátt fyrir 1. mgr. 18. gr. skal krefjast niðurstaðna úr viðeigandi forklínískum rannsóknum eða klínískum prófunum þegar dýrallyfið samræmist ekki öllum eiginleikum samheitaðýrallyfs af einni eða fleiri eftirfarandi ástæðum:

- a) vegna breytinga á virka efninu eða virku efnunum, notkunarábendingum, styrk, lyfjaformi eða íkomuleið samheitaðýrallyfsins samanborið við frumlyfið,
- b) ekki er hægt að nota rannsóknir á lífaðgengi til að sýna fram á lífjafngildi við frumlyfið fyrir dýr eða
- c) mismunur er fyrir hendi sem tengist hráefnum eða framleiðsluferlum líffræðilega dýrallyfsins og líffræðilega frumlyfsins.

2. Gera má forklínísku rannsóknirnar eða klínísku prófanirnar á blendingslyfi fyrir dýr með lotum af frumlyfinu fyrir dýr sem er leyft í Sambandinu eða í þriðja landi.

Umsækjandinn skal sýna fram á að frumlyfið fyrir dýr sem er leyft í þriðja landi hafi verið leyft í samræmi við kröfur sem eru sambærilegar við þær sem settar hafa verið í Sambandinu fyrir frumlyfið og eru svo nærri því að vera eins að þær geta komið í stað hverra annarra í klínísku prófununum.

20. gr.

Samsett dýrallyf

Þrátt fyrir b-lið 1. mgr. 8. gr. skal þess ekki krafist að lögð séu fram gögn um öryggi og verkun í tengslum við hvert stakt virkt efni þegar um er að ræða dýrallyf sem innihalda virk efni sem notuð eru til að setja saman leyfð dýrallyf.

21. gr.

Umsókn byggð á upplýstu samþykki

Þrátt fyrir b-lið 1. mgr. 8. gr. skal þess ekki krafist að umsækjandi um markaðsleyfi fyrir dýrallyfi leggi fram tæknigögn um gæði, öryggi og verkun ef sá umsækjandi sýnir fram á leyfi, í formi aðgangsheimildar, til að nota slík gögn sem hafa verið lögð fram í tengslum við dýrallyf sem þegar er leyft.

22. gr.

Umsókn byggð á bókfræðilegum gögnum

1. Þrátt fyrir b-lið 1. mgr. 8. gr. skal þess ekki krafist að umsækjandinn leggi fram gögnin um öryggi og verkun ef sá umsækjandi sýnir fram á að hefð hafi verið fyrir notkun virku efnanna í dýrallyfinu til dýralækninga í Sambandinu í minnst 10 ár, að verkun þeirra sé skráð og að öryggisstig þeirra sé viðunandi.
2. Umsækjandinn skal uppfylla kröfurnar sem settar eru fram í II. viðauka.

6. þáttur

Markaðsleyfi fyrir þröngan markað og í undantekningartilvikum

23. gr.

Umsóknir sem varða þrönga markaði

1. Þrátt fyrir b-lið 1. mgr. 8. gr. skal þess ekki krafist að umsækjandinn leggi fram hin ítarlegu upplýsingaskjöl um öryggi eða verkun sem krafist er skv. II. viðauka ef eftirfarandi skilyrði eru uppfyllt:
 - a) sá ávinningur fyrir heilbrigði dýra eða manna sem fæst af því að hafa dýrallyfið á markaði er meiri en áhættan sem fylgir því að tiltekin upplýsingaskjöl hafi ekki verið lögð fram,
 - b) umsækjandinn leggur fram sönnun fyrir því að dýrallyfið sé ætlað fyrir þröngan markað.
2. Þegar veitt hefur verið markaðsleyfi fyrir dýrallyfi samkvæmt þessari grein skal koma fram í samantektinni á eiginleikum lyfsins að einungis hafi verið gert takmarkað mat á öryggi eða verkun vegna þess að ítarleg gögn skorti um öryggi eða verkun.

24. gr.

Gildistími markaðsleyfis fyrir þröngan markað og málsmeðferð við endurskoðun þess

1. Þrátt fyrir 2. mgr. 5. gr. skal markaðsleyfi fyrir þröngan markað gilda í fimm ár.
2. Endurskoðaða skal markaðsleyfi fyrir þröngan markað sem gefin eru út í samræmi við 23. gr. á grundvelli umsóknar frá leyfshafa þess markaðsleyfis áður en fimm ára gildistíminn sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar rennur út. Sú umsókn skal innihalda uppfært mat á ávinningi og áhættu.
3. Handhafi markaðsleyfis á þröngum markaði skal leggja fram umsókn um endurskoðun hjá því lögbæra yfirvaldi sem veitti leyfið eða hjá Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, minnst sex mánuðum fyrir lok fimm ára gildistímans sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar. Umsóknin um endurskoðun skal bundin við að sýnt sé fram á að skilyrðin sem um getur í 1. mgr. 23. gr. séu ennþá uppfyllt.
4. Þegar umsóknin um endurskoðun hefur verið lögð fram skal markaðsleyfið fyrir þröngan markað gilda áfram þar til lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, hefur tekið ákvörðun sína.

5. Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, skal meta umsóknir um endurskoðun og um framlengingu á gildistíma markaðsleyfisins.

Ef sambandið milli ávinnings og áhættu er enn jákvætt skal lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, framlengja gildistíma markaðsleyfisins um önnur fimm ár á grunni þessa mats.

6. Lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, getur hvenær sem er veitt markaðsleyfi með ótakmarkaðan gildistíma fyrir dýrallyf sem er leyft fyrir þröngan markað að því tilskildu að handhafi markaðsleyfisins fyrir þröngan markað leggi fram þau gögn sem vantar um öryggi eða verkun sem um getur í 1. mgr. 23. gr.

25. gr.

Umsóknir í undantekningartilvikum

Þrátt fyrir b-lið 1. mgr. 8. gr. má umsækjandi, í undantekningartilvikum sem tengjast heilbrigði dýra eða manna, leggja fram umsókn sem ekki uppfylltir allar kröfur þess liðar þegar ávinningurinn fyrir heilbrigði dýra eða manna af því að dýrallyfið sem um ræðir verði tafarlaust í boði á markaðnum er meiri en áhættan sem felst í því að ekki hafa verið lögð fram tiltekin upplýsingaskjöl um gæði, öryggi eða verkun. Í slíkum tilvikum skal þess krafist að umsækjandinn sýni fram á að vegna hlutlægra og sannprófanlegra ástæðna sé ekki hægt að leggja fram tiltekin upplýsingaskjöl um gæði, öryggi eða verkun sem krafist er í samræmi við II. viðauka.

26. gr.

Skilmálar markaðsleyfis í undantekningartilvikum

1. Í þeim undantekningartilvikum sem um getur í 25. gr. má veita markaðsleyfi með fyrirvara um eina eða fleiri af eftirfarandi kröfum til markaðsleyfishafans:

- a) krafa um að taka upp skilyrði eða takmarkanir, einkum sem varða öryggi dýrallyfsins,
- b) krafa um að tilkynna lögbæru yfirvöldunum eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, um öll meintilvik sem tengjast notkun dýrallyfsins,
- c) krafa um að framkvæma rannsóknir að leyfisveitingu lokinni.

2. Þegar veitt hefur verið markaðsleyfi fyrir dýrallyfi samkvæmt þessari grein skal koma skýrt fram í samantektinni á eiginleikum lyfsins að einungis hafi verið gert takmarkað mat á gæðum, öryggi eða verkun vegna þess að ítarleg gögn skorti um gæði, öryggi eða verkun.

27. gr.

Gildistími markaðsleyfis í undantekningartilvikum og málsmeðferð við endurskoðun þess

- 1. Þrátt fyrir 2. mgr. 5. gr. skal markaðsleyfi vegna undantekningartilvika gilda í eitt ár.
- 2. Áður en eins árs gildistíminn sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar rennur út skal endurskoða markaðsleyfi sem gefin eru út í samræmi við 25 og 26. gr. á grundvelli umsóknar frá leyfishafa þess markaðsleyfis. Sú umsókn skal innihalda uppfært mat á ávinningi og áhættu.
- 3. Handhafi markaðsleyfis vegna undantekningartilvika skal leggja fram umsókn um endurskoðun hjá því lögbæra yfirvaldi sem veitti leyfið eða hjá Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, minnst þremur mánuðum fyrir lok eins árs gildistímans sem um getur í 1. mgr. Í umsókninni um endurskoðun skal sýna fram á að það undantekningartilvik sem varðar heilbrigði dýra eða manna sé enn fyrir hendi.
- 4. Þegar umsókn um endurskoðun hefur verið lögð fram skal markaðsleyfið gilda áfram þar til lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, hefur tekið ákvörðun sína.
- 5. Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, skal meta umsóknina.

Ef sambandið milli ávinnings og áhættu er enn jákvætt skal lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, framlengja gildistíma markaðsleyfisins um eitt ár á grunni þessa mats.

6. Lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, getur hvenær sem er veitt markaðsleyfi með ótakmarkaðan gildistíma fyrir dýrallyfi sem leyfi var veitt fyrir í samræmi við 25. og 26. gr. að því tilskildu að handhafi markaðsleyfisins leggi fram þau gögn sem vantar um gæði, öryggi eða verkun sem um getur í 25. gr.

7. þáttur

Athugun umsókna og grundvöllur fyrir veitingu markaðsleyfa

28. gr.

Athugun umsókna

1. Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, sem umsóknin var lögð fyrir í samræmi við 6. gr. skal:
 - a) sannprófa að gögnin sem lögð voru fram uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í 8. gr.,
 - b) meta dýrallyfið með tilliti til þeirra upplýsingaskjala um gæði, öryggi og verkun sem lögð voru fram,
 - c) taka saman niðurstöður um sambandið milli ávinnings og áhættu af dýrallyfinu.
2. Í athugunarferli umsókna um markaðsleyfi fyrir dýrallyfjum sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim, eins og um getur í 5. mgr. 8. gr. í þessari reglugerð, skal Lyfjastofnun Evrópu hafa viðeigandi samráð við stofnanirnar sem Sambandið eða aðildarríki komu á fót í samræmi við tilskipun 2001/18/EB.

29. gr.

Beiðnir til rannsóknarstofa meðan á athugun umsókna stendur

1. Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, sem athugar umsóknina getur krafist þess að umsækjandi leggi fram, til tilvísunarrannsóknarstofu Evrópusambandsins, opinberrar samanburðarrannsóknarstofu á sviði lyfjaeftirlits eða rannsóknarstofu sem aðildarríki hefur tilnefnt, sýni sem eru nauðsynleg til að:
 - a) prófa dýrallyfið, upphafsefni þess og, ef þörf krefur, millivörur þess eða önnur innihaldsefni til að tryggja að þær eftirlitsaðferðir sem framleiðandinn notar og sem lýst er í umsóknarskjölunum séu viðunandi,
 - b) sannprófa, að því er varðar dýrallyf sem ætluð eru fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis, að sú greiningaraðferð sem umsækjandinn stingur upp á til að prófa brotthvarf leifa sé viðunandi og henti til að greina gildi leifa, sérstaklega þeirra sem eru fyrir ofan hámarksgildi fyrir leifar af lyfjafræðilega virkum efnum sem framkvæmdastjórnin fastsetti í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 og til að sinna opinberu eftirliti með dýrum og dýraafurðum í samræmi við reglugerð (ESB) 2017/625.
2. Tímamörkin sem mælt er fyrir um í 44. gr., 47. gr., 49. gr., 52. gr. og 53. gr. skulu felld tímabundið úr gildi þar til sýnin, sem krafist er í samræmi við 1. mgr. þessarar greinar, hafa verið lögð fram.

30. gr.

Upplýsingar um framleiðendur í þriðju löndum

Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, sem umsóknin var lögð fyrir í samræmi við 6. gr. skal ganga úr skugga um, með málsmeðferð þeirri sem mælt er fyrir um í 88. gr., 89. gr. og 90. gr., að framleiðendur dýrallyfja frá þriðju löndum geti framleitt viðkomandi dýrallyf eða framkvæmt samanburðarprófanir í samræmi við aðferðirnar sem lýst er í upplýsingaskjölunum sem lögð eru fram til stuðnings umsókninni í samræmi við 1. mgr. 8. gr. Lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, getur óskað eftir því að viðkomandi lögbært yfirvald leggi fram upplýsingar sem sýna fram á að framleiðendur dýrallyfja geti framkvæmt þau verk sem um getur í þessari grein.

31. gr.

Viðbótarupplýsingar frá umsækjandanum

Ef upplýsingaskjölín sem lögð voru fram til stuðnings umsókninni eru ófullnægjandi skal lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, sem umsóknin var lögð fyrir í samræmi við 6. gr. tilkynna umsækjandanum um það. Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, skal krefjast þess að umsækjandinn leggi fram viðbótarupplýsingar innan gefinna tímamarka. Í slíkum tilvikum skal fella tímabundið úr gildi tímamörkin sem kveðið er á um í 44. gr., 47. gr., 49. gr., 52. gr. og 53. gr. þar til viðbótarupplýsingarnar hafa verið lagðar fram.

32. gr.

Afturköllun umsókna

1. Umsækjandi getur afturkallað umsóknina um markaðsleyfi sem lögð var fyrir lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, hvenær sem er áður en ákvörðunin sem um getur í 44. gr., 47. gr., 49. gr., 52. gr. eða 53. gr. er tekin.
2. Ef umsækjandi afturkallar umsóknina um markaðsleyfi sem var lögð fyrir lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, áður en athugun umsóknarinnar sem um getur í 28. gr. lýkur skal umsækjandinn skýra lögbæra yfirvaldinu eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, sem umsóknin var lögð fyrir í samræmi við 6. gr., frá ástæðunum fyrir því.
3. Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, skal gera þær upplýsingar að umsóknin hafi verið afturkölluð aðgengilegar öllum, ásamt skýrslunni eða álitinu, eftir því sem við á, ef það er tilbúið, eftir að eytt hefur verið út öllum upplýsingum sem viðskiptaleynd hvílir á.

33. gr.

Niðurstaða matsins

1. Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, sem athugar umsóknina í samræmi við 28. gr. skal útbúa annars vegar matsskýrslu eða hins vegar álit. Ef um er að ræða jákvætt mat skal matsskýrslan eða álitid innihalda eftirfarandi:
 - a) samantekt á eiginleikum lyfsins sem felur í sér upplýsingarnar sem mælt er fyrir um í 35. gr.,
 - b) nákvæmar upplýsingar um öll skilyrði eða takmarkanir sem skal leggja á að því er varðar afhendingu eða örugga og áhrifaríka notkun viðkomandi dýrallyfs, þ.m.t. flokkun dýrallyfs í samræmi við 34. gr.,
 - c) textann á merkingum og fylgiseðli sem um getur í 10. til 14. gr.
2. Ef um neikvætt mat er að ræða skal matsskýrslan eða álitid sem um getur í 1. mgr. innihalda rökstuðning fyrir þeim ályktunum.

34. gr.

Flokkun dýrallyfja

1. Lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, sem veitir markaðsleyfi eins og um getur í 1. mgr. 5. gr. skal flokka eftirfarandi dýrallyf sem ávísunarskyld:
 - a) dýrallyf sem innihalda ávanabindandi lyf eða lyf með geðvirka eiginleika eða efni sem eru oft eru notuð við ólöglega framleiðslu á slíkum lyfjum eða efnum, þ.m.t. þau sem falla undir alþjóðasamning Sameinuðu þjóðanna um ávana- og fíkniefni frá 1961, með áorðnum breytingum samkvæmt bókuninni frá 1972, alþjóðasamning Sameinuðu þjóðanna um skynvilluefni frá 1971, samning Sameinuðu þjóðanna gegn ólöglegri verslun með fíkniefni og skynvilluefni frá 1988 eða löggjöf Sambandsins um forefni fíkniefna,
 - b) dýrallyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis,
 - c) sýkingallyf fyrir dýr,
 - d) dýrallyf sem ætluð eru fyrir meðferð vegna sjúkdómsferla sem útheimta að sjúkdómurinn hafi áður verið greindur nákvæmlega eða sem geta valdið verkunum sem hindra eða trufla síðari sjúkdómsgreiningu eða meðferðarráðstafanir,
 - e) dýrallyf sem eru notuð til aflifunar dýra,
 - f) dýrallyf sem innihalda virkt efni sem hefur verið leyft í innan við fimm ár í Sambandinu,
 - g) ónæmislyf fyrir dýr,
 - h) með fyrirvara um tilskipun ráðsins 96/22/EB ⁽²³⁾, dýrallyf sem innihalda virk efni með hormónavirkni eða skjaldheftandi virkni eða betaörva.

⁽²³⁾ Tilskipun ráðsins 96/22/EB frá 29. apríl 1996 um að banna í búfjárrækt notkun tiltekinna efna, sem hafa hormónavirkni eða skjaldheftandi virkni, og notkun betaörva og um niðurfellingu á tilskipunum 81/602/EBE, 88/146/EBE og 88/299/EBE (Stjtið. EB L 125, 23.5.1996, bls. 3).

2. Lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, getur, þrátt fyrir 1. mgr. þessarar greinar, flokkað dýrallyf sem ávísunarskylt ef það er flokkað sem ávanabindandi í samræmi við landslög eða þegar sérstakar varúðarráðstafanir koma fram í samantektinni á eiginleikum lyfsins sem um getur í 35. gr.

3. Þrátt fyrir 1. mgr. getur lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, flokkað dýrallyf, annað en dýrallyf sem um getur í a-, c-, e- og h-lið 1. mgr., sem ekki ávísunarskylt ef öll eftirfarandi skilyrði eru uppfyllt:

- a) inngjöf dýrallyfsins er takmörkuð við lyfjaform sem hægt er nota án sérstakrar þekkingar eða kunnáttu,
- b) dýrallyfið hefur hvorki í för með sér beina né óbeina áhættu fyrir dýrið eða dýrin sem eru meðhöndluð, fyrir önnur dýr, fyrir þau sem gefa lyfið inn eða fyrir umhverfið, jafnvel þótt lyfið sé gefið á rangan hátt,
- c) samantekt á eiginleikum dýrallyfsins hefur ekki að geyma nein varnaðarorð um hugsanleg, alvarleg meintilvik sem afleiðingu réttar notkunar þess,
- d) hvorki dýrallyfið né önnur lyf sem innihalda sama virka efnið hafa áður verið tilefni tíðra tilkynninga um meintilvik,
- e) í samantektinni á eiginleikum lyfsins er ekki getið um frábendingar sem tengjast notkun viðkomandi lyfs með öðrum dýrallyfum sem almennt eru notuð án lyfjaávísunar,
- f) ekki er um að ræða áhættu fyrir heilbrigði manna að því er varðar lyfjaleifar í matvælum fengnum úr dýrum sem hafa fengið meðferð, jafnvel þótt dýrallyfið sé notað á rangan hátt,
- g) ekki er um að ræða áhættu fyrir heilbrigði manna eða dýra að því er varðar þróun á ónámi gegn efnum, jafnvel þótt dýrallyfið sem inniheldur þessi efni sé notað á rangan hátt.

35. gr.

Samantekt á eiginleikum lyfsins

1. Samantektin á eiginleikum lyfs sem um getur í a-lið 1. mgr. 33. gr. skal innihalda, í þeirri röð sem er gefin hér á eftir, eftirtalдар upplýsingar:

- a) heiti dýrallyfsins og því næst styrk þess og lyfjaform og, eftir atvikum, skrá yfir heiti dýrallyfsins eins og það er leyft í hinum ýmsu aðildarríkjum,
- b) eigindlega og megingindlega samsetningu virka efnisins eða virku efnanna og eigindlega samsetningu hjálparefna og annarra innihaldsefna þar sem kemur almennt heiti þeirra eða efnafræðileg lýsing og megingindleg samsetning, ef þær upplýsingar eru nauðsynlegar vegna réttar inngjafar dýrallyfsins,
- c) klínískar upplýsingar:
 - i. markdýrategundir,
 - ii. ábendingar um notkun fyrir hverja markdýrategund,
 - iii. frábendingar,
 - iv. sérstök varnaðarorð,
 - v. sérstakar varúðarráðstafanir við notkun, þ.m.t. og einkum sérstakar varúðarráðstafanir vegna öruggrar notkunar fyrir marktegundirnar, sérstakar varúðarráðstafanir sem þau sem gefa dýrunum dýrallyfið þurfa að viðhafa og sérstakar varúðarráðstafanir til verndar umhverfinu,
 - vi. tíðni og alvarleika meintilvika,
 - vii. notkun á meðgöngutíma, mjólkurskeiði eða í varpi,
 - viii. milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir,
 - ix. íkomuleið og skammtastærð,

- x. einkenni ofskömmunar og, eftir atvikum, verklagsreglur í neyðartilvikum og mótefni ef um ofskömmun er að ræða,
- xi. sérstakar takmarkanir á notkun,
- xii. sérstök skilyrði fyrir notkun, þ.m.t. takmarkanir á notkun sýkingalyfja og sníklalyfja fyrir dýr til að takmarka hættuna á ónæmismyndun,
- xiii. ef við á, biðtíma til afurðanýtingar, jafnvel þó að hann sé enginn,

d) lyfjafræðilegar upplýsingar:

- i. líffærafræðilegur meðferðar- og efnakóði fyrir dýrallyf (ATCvet-kóði),
- ii. lyfhrifafræði,
- iii. lyfjahvarfafræði.

Ef um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr skulu í stað upplýsinganna í i., ii. og iii. lið koma ónæmisfræðilegar upplýsingar,

e) lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar:

- i. verulegur ósamrýmanleiki við önnur lyf,
- ii. geymslupól, ef við á eftir lokatilbúning lyfsins eða eftir að innri umbúðir eru opnaðar í fyrsta sinn,
- iii. sérstakar varúðarráðstafanir við geymslu,
- iv. gerð innri umbúða og samsetning þeirra,
- v. kröfur um að nota áætlanir um endurvíðtöku dýrallyfja til að farga megi ónotuðum dýrallyfjum eða úrgangsefnum sem falla til við notkun á slíkum lyfjum og, ef við á, viðbótarvarúðarráðstafanir varðandi förgun hættulegs úrgangs af ónotuðum dýrallyfjum eða förgun úrgangsefna sem falla til við notkun á slíkum lyfjum,

f) nafn markaðsleyfishafans,

g) númer markaðsleyfis,

h) dagsetning þegar markaðsleyfi var fyrst veitt,

i) dagsetning síðustu endurskoðunar samantektarinnar á eiginleikum lyfsins,

j) ef við á, eftirfarandi yfirlýsing um dýrallyf sem um getur í 23. eða 25. gr.:

- i. „markaðsleyfi var veitt fyrir þróngan markað og því er mat byggt á sérsniðnum kröfum um upplýsingaskjöl“ eða
- ii. „markaðsleyfi var veitt vegna undantekningartilviks og því er mat byggt á sérsniðnum kröfum um upplýsingaskjöl“,

k) upplýsingar um söfnunarkerfi sem um getur í 117. gr. sem varða viðkomandi dýrallyf,

l) flokkun dýrallyfsins eins og um getur í 34. gr. fyrir hvert aðildarríki þar sem það er leyft.

2. Ef um er að ræða samheitaðýrallyf er leyfilegt að sleppa þeim hlutum samantektarinnar á eiginleikum frumlyfsins sem vísa til ábendinga eða lyfjaforma sem eru vernduð með einkaleyfarétti í aðildarríki þegar samheitaðýrallyfið er sett á markað.

36. gr.

Ákvarðanir um veitingu markaðsleyfa

1. Ákvarðanir um veitingu markaðsleyfa sem um getur í 1. mgr. 5. gr. skulu teknar á grundvelli þeirra upplýsingaskjala sem eru útbúin í samræmi við 1. mgr. 33. gr. og í þeim skulu koma fram öll skilyrði fyrir setningu dýrallyfsins á markað og samantekt á eiginleikum lyfsins (hér á eftir nefnt „skilmálar markaðsleyfis“).

2. Þegar umsóknin varðar sýkingalyf fyrir dýr getur lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, krafist þess að markaðsleyfishafinn framkvæmi rannsóknir að lokinni leyfisveitingu til að tryggja að sambandið milli ávinnings og áhættu sé enn jákvætt með tilliti til hugsanlegrar myndunar ónæmis gegn sýkingalyfjum.

37. gr.

Ákvarðanir um synjun markaðsleyfa

1. Ákvarðanir um synjun markaðsleyfa sem um getur í 1. mgr. 5. gr. skulu teknar á grundvelli upplýsingaskjala sem eru útbúin í samræmi við 1. mgr. 33. gr. og skulu þær vera rökstuddar á viðeigandi hátt og fela í sér ástæðurnar fyrir höfnuninni.
2. Synja skal umsókn um markaðsleyfi ef eitthvert eftirfarandi skilyrði á við:
 - a) umsóknin uppfyllir ekki ákvæði þessa kafla,
 - b) sambandið milli ávinnings og áhættu af dýrallyfinu er neikvætt,
 - c) umsækjandinn hefur ekki lagt fram nægjanlegar upplýsingar um gæði, öryggi eða verkun dýrallyfsins,
 - d) dýrallyfið er sýkingalyf sem er kynnt til þeirra nota að auka afurðasemi til þess að stuðla að auknum vexti dýra sem eru meðhöndluð með þeim eða til að auka afrakstur af dýrum sem fá meðhöndlun með þeim,
 - e) tillagður biðtími til afurðanýtingar er ekki nægjanlega langur til að tryggja matvælaöryggi eða ekki studdur fullnægjandi rökum,
 - f) áhættan gagnvart heilbrigði manna vegna myndunar ónæmis gegn sýkingalyfjum eða sniklalyfjum vegur þyngra en ávinningur af notkun dýrallyfsins fyrir heilbrigði dýra,
 - g) umsækjandinn hefur ekki lagt fram nægjanlegar sannanir fyrir verkun í marktegundunum,
 - h) eigindleg og meginleg samsetning dýrallyfsins er ekki eins og staðhæft er í umsókninni,
 - i) ekki er nægjanlega fjallað um áhættu fyrir heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið eða
 - j) virka efnið í dýrallyfinu uppfyllir viðmiðanirnar fyrir að vera álitíð vera þrávirkt, safnast fyrir í lífverum og eitruð eða mjög þrávirkt og safnast fyrir í lífverum í miklum mæli og dýrallyfið er ætlað fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis, nema ef sýnt er fram á að virka efnið sé nauðsynlegt til að koma í veg fyrir eða takmarka alvarlega áhættu fyrir heilbrigði dýra.
3. Synja skal umsókn um markaðsleyfi fyrir sýkingalyfi fyrir dýr ef sýkingalyfið er frátekið til meðhöndlunar á tilteknum sýkingum í mönnum eins og kveðið er á um í 5. mgr.
4. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja framseldar gerðir, í samræmi við 147. gr., til að bæta við þessa reglugerð með því að koma á viðmiðunum um tilgreiningu þeirra sýkingalyfja sem skulu vera frátekin til að meðhöndla tilteknar sýkingar í mönnum til að viðhalda verkun umræddra sýkingalyfja.
5. Framkvæmdastjórnin skal tilgreina, með framkvæmdargerðum, sýkingalyf eða flokka sýkingalyfja sem eru frátekin til meðhöndlunar á tilteknum sýkingum í mönnum. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
6. Þegar framkvæmdastjórnin samþykkir þær gerðir sem um getur í 4. og 5. mgr. skal hún taka tillit til vísindalegrar ráðgjafar Lyfjastofnunar Evrópu, Matvælaöryggisstofnunar Evrópu og annarra stofnana Sambandsins sem málið varðar.

8. þáttur

Vernd tæknigagna

38. gr.

Vernd tæknigagna

1. Með fyrirvara um kröfurnar og skyldurnar sem mælt er fyrir um í tilskipun 2010/63/ESB skulu aðrir umsækjendur um markaðsleyfi, eða breytingar á skilmálum markaðsleyfis fyrir dýrallyfi, ekki vísa til tæknigagna um gæði, öryggi og verkun sem upphaflega voru lögð fram með það fyrir augum að fá markaðsleyfi eða breytingu á því, nema ef:
 - a) verndartímabilið fyrir tæknigögnin sem mælt er fyrir um í 39 og 40. gr. þessarar reglugerðar er liðið eða mun líða hjá innan tveggja ára,

- b) umsækjendurnir hafa aflað sér skriflegs samþykkis í formi aðgangsheimildar með tilliti til umræddra gagna.
2. Vernd tæknigagnanna sem mælt er fyrir um í 1. mgr. (hér á eftir „vernd tæknigagna“) gildir einnig í aðildarríkjum þar sem dýrallyfið er ekki leyft eða er ekki lengur leyft.
3. Að því er varðar beitingu reglnanna um vernd tæknigagna skal markaðsleyfi, eða breyting á skilmálum markaðsleyfis, sem er ekki eins og það markaðsleyfi sem áður var veitt til sama markaðsleyfishafa einungis að því er varðar marktegundir, styrkleika, lyfjaform, íkomuleiðir eða söluumbúnað, teljast vera sama markaðsleyfi og það sem áður var veitt sama markaðsleyfishafa.

39. gr.

Tímabil verndar tæknigagna

1. Tímabil verndar tæknigagna skal vera:
- a) 10 ár vegna dýrallyfja sem eru ætluð nautgripum, sauðfé til kjötframleiðslu, svínunum, hænsnum, hundum og köttum,
 - b) 14 ár vegna sýkingalyfja fyrir dýr sem eru ætluð nautgripum, sauðfé til kjötframleiðslu, svínunum, hænsnum, hundum og köttum, sem innihalda virkt örverueyðandi efni sem ekki hefur verið virkt efni í dýrallyfi sem er leyft innan Sambandsins á þeim degi sem umsóknin er lögð fram,
 - c) 18 ár vegna dýrallyfja sem eru ætluð býflugum,
 - d) 14 ár vegna dýrallyfja sem eru ætluð öðrum dýrategundum en þeim sem um getur í liðum a og c.
2. Vernd tæknigagna skal gilda frá þeim degi þegar markaðsleyfið fyrir dýrallyfinu var veitt í samræmi við 1. mgr. 5. gr.

40. gr.

Framlenging og viðbætur við tímabil verndar tæknigagna

1. Ef fyrsta markaðsleyfið er veitt fyrir fleiri en eina af dýrategundum sem um getur í 39. gr (a- eða b-lið 1. mgr.) eða breyting er samþykkt í samræmi við 67. gr. sem breytir grundvelli markaðsleyfisins frá einni tegund yfir á aðra sem um getur í 39. gr (a- eða b-lið 1. mgr.) skal tímabil verndarinnar sem kveðið er á um í 39. gr. framlengt um eitt ár fyrir hverja viðbótarmarktegund, að því tilskildu, ef um breytingu er að ræða, að umsóknin hafi verið lögð fram minnst þremur árum en tímabil verndarinnar sem mælt er fyrir um í 39. gr (a- eða b-lið 1. mgr.) rennur út.
2. Þegar fyrsta markaðsleyfið er veitt fyrir fleiri en eina af dýrategundum sem um getur í 39. gr (d-lið 1. mgr.) eða breyting er samþykkt í samræmi við 67. gr. sem breytir grundvelli markaðsleyfisins svo það nái til annarrar tegundar sem ekki er getið í 39. gr (a-lið 1. mgr.) skal tímabil verndarinnar sem kveðið er á um í 39. gr. framlengt um fjögur ár, að því tilskildu, ef um breytingu er að ræða, að umsóknin hafi verið lögð fram minnst þremur árum áður en tímabil verndarinnar sem mælt er fyrir um 39. gr (d-lið 1. mgr.) rennur út.
3. Tímabil verndar tæknigagna sem tilheyrir fyrsta markaðsleyfi, sem kveðið er á um í 39. gr., sem er framlengt um viðbótartímabil verndar vegna breytinga eða nýrra leyfa sem tilheyrir sama markaðsleyfi, skal ekki vara lengur en 18 ár.
4. Þegar umsækjandi um markaðsleyfi fyrir dýrallyfi eða breytingu á skilmálum markaðsleyfis leggur fram umsókn í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 um að ákvarða hámarksgildi leifa, ásamt prófunum á öryggi og leifum og forklínískum rannsóknum og klínískum prófunum á meðan á umsóknartímabilinu stendur, skulu aðrir umsækjendur ekki vísa til niðurstaðna úr þeim prófunum og rannsóknum í fimm ár frá veitingu markaðsleyfisins sem þær voru framkvæmdar fyrir. Bannið við notkun á þessum niðurstöðum skal ekki gilda ef aðrir umsækjendur hafa aflað sér aðgangsheimildar með tilliti til umræddra prófana og rannsókna.
5. Ef breyting á skilmálum markaðsleyfisins sem er samþykkt í samræmi við 67. gr. snýst um breytingu á lyfjaformi, íkomuleið eða skammtastærð sem Lyfjastofnun Evrópu eða þau lögbærir yfirvöld sem um getur í 66. gr. hafa metið að sýni fram á:
- a) minnkun á ónæmi gegn sýkingalyfjum eða sníklalyfjum eða
 - b) bætt samband milli ávinnings og áhættu af notkun dýrallyfsins,

skulu niðurstöður viðkomandi forklínískra rannsókna eða klínískra prófana njóta verndar í fjögur ár.

Bannið við notkun á þessum niðurstöðum skal ekki gilda ef aðrir umsækjendur hafa aflað sér aðgangsheimildar með tilliti til umræddra prófana og rannsókna.

41. gr.

Réttindi sem varða einkaleyfi

Ekki skal líta svo á að framkvæmd nauðsynlegra rannsókna og prófana með það fyrir augum að sækja um markaðsleyfi í samræmi við 18. gr. gangi gegn réttindum sjúklunga eða vottorðum um viðbótarvernd dýrallyfja og mannallyfja.

III. KAFLI

MÁLMEÐFERÐARREGLUR VARÐANDI MARKAÐSLEYFI

1. þáttur

Markaðsleyfi sem gilda í öllu Sambandinu („markaðsleyfi samkvæmt miðlægrri ákvörðun“)

42. gr.

Gildissvið málsmeðferðarinnar vegna markaðsleyfis samkvæmt miðlægrri ákvörðun

1. Markaðsleyfi samkvæmt miðlægrri ákvörðun gilda í gervöllu Evrópusambandinu.
2. Málsmeðferð vegna markaðsleyfis samkvæmt miðlægrri ákvörðun skal gilda að því er varðar eftirfarandi dýrallyf:
 - a) dýrallyf sem eru þróuð með einu af eftirfarandi líftækni:
 - i. raðbrigða-DNA erfðatækni,
 - ii. stýrðri tjáningu gena sem kóða fyrir líffræðilega virkum prótínum í dreifkjörnungum og heilkjörnungum, þ.á.m. ummynduðum spendýrafrumum,
 - iii. aðferðum þar sem notaðir eru frumublendingar og einstofna mótefni,
 - b) dýrallyf sem aðallega eru ætluð til að auka afurðasemi með því að stuðla að auknum vexti meðhöndlaðra dýra eða til að auka afrakstur af meðhöndluðum dýrum,
 - c) dýrallyf sem innihalda virkt efni sem hefur ekki verið leyft sem dýrallyf innan Sambandsins daginn sem umsóknin er lögð fram,
 - d) líffræðileg dýrallyf sem innihalda eða samanstanda af breyttum ósamgena vefjum eða frumum,
 - e) nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr.
3. Ákvæði d- og e-liðar 2. mgr. gilda ekki um dýrallyf sem samanstanda eingöngu af blóðhlutum.
4. Veita má markaðsleyfi samkvæmt miðlægrri ákvörðun fyrir öðrum dýrallyfjum en þeim sem um getur í 2. mgr. ef ekkert annað markaðsleyfi hefur verið veitt fyrir þeim dýrallyfjum innan Sambandsins.

43. gr.

Umsókn um markaðsleyfi samkvæmt miðlægrri ákvörðun

1. Umsókn um markaðsleyfi samkvæmt miðlægrri ákvörðun skal lögð fram hjá Lyfjastofnun Evrópu. Umsókninni skal fylgja gjald sem greiðist til Lyfjastofnunar Evrópu fyrir athugun umsóknarinnar.
2. Í umsókninni um markaðsleyfi samkvæmt miðlægrri ákvörðun fyrir dýrallyfi skal setja fram eitt heiti á dýrallyfinu sem skal notað í öllu Sambandinu.

44. gr.

Málsmeðferð vegna markaðsleyfis samkvæmt miðlægrri ákvörðun

1. Lyfjastofnun Evrópu skal meta umsóknina sem um getur í 43. gr. Í framhaldi af niðurstöðunni úr matinu skal Lyfjastofnun Evrópu útbúa álit sem inniheldur þær upplýsingar sem um getur í 33. gr.
2. Lyfjastofnun Evrópu skal gefa út álit með um getu í 1. mgr. innan 219 daga frá móttöku gildrar umsóknar. Í sérstökum undantekningartilvikum þegar tiltekinn sérfræðipækkingar er þörf má framlengja tímamörkin um mest 90 daga.

3. Þegar lögð er fram umsókn um markaðsleyfi fyrir dýrallyfjum sem eru mjög mikilvæg, sérstaklega með tilliti til heilbrigðis dýra og meðferðarnýjunga, getur umsækjandinn óskað eftir flýtimeðferð í matsferlinu. Beiðnin skal studd gildum rökum. Ef Lyfjastofnun Evrópu samþykkir beiðnina skal stytta 210 daga tímamörkin niður í 150 daga.
4. Lyfjastofnun Evrópu skal framsenda álit til umsækjandans. Umsækjandinn getur skilað skriflegri tilkynningu til Lyfjastofnunar Evrópu innan 15 daga frá móttöku álitsins um að hann óski eftir endurskoðun á álitinu. Í slíkum tilvikum gildir 45. gr.
5. Hafi umsækjandinn ekki lagt fram skriflega tilkynningu í samræmi við 4. mgr. skal Lyfjastofnun Evrópu framsenda álit sitt til framkvæmdastjórnarinnar án ótilhlýðilegrar tafar.
6. Framkvæmdastjórnin getur beðið um skýringar á efni álits Lyfjastofnunar Evrópu og skal Lyfjastofnun Evrópu þá leggja fram svar við þeirri beiðni innan 90 daga.
7. Umsækjandinn skal leggja fyrir Lyfjastofnun Evrópu nauðsynlegar þýðingar á samantekt á eiginleikum lyfsins, fylgiseðlinum og merkingum í samræmi við 7. gr. innan þeirra tímamarka sem Lyfjastofnun Evrópu setur en eigi síðar en á þeim degi þegar drögin að ákvörðuninni eru framsend til lögbæra yfirvaldanna í samræmi við 8. mgr. þessarar greinar.
8. Framkvæmdastjórnin skal útbúa drög að ákvörðun um umsóknina innan 15 daga frá því að henni berst álit Lyfjastofnunar Evrópu. Ef gert er ráð fyrir veitingu markaðsleyfis í drögum að ákvörðun skulu þau innihalda álit Lyfjastofnunar Evrópu sem er útbúið í samræmi við 1. mgr. Ef drög að ákvörðun eru ekki í samræmi við álit Lyfjastofnunar Evrópu skal framkvæmdastjórnin láta fylgja ítarlega skýringu á ástæðunum fyrir þessu misræmi. Framkvæmdastjórnin skal framsenda drög að ákvörðun til lögbærra yfirvalda aðildarríkja og til umsækjandans.
9. Framkvæmdastjórnin skal taka ákvörðun með framkvæmdargerðum um að veita eða synja um veitingu markaðsleyfis samkvæmt miðlægri ákvörðun í samræmi við ákvæði þessa þáttar og byggja hana á álitu Lyfjastofnunar Evrópu. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
10. Lyfjastofnun Evrópu skal gera ákvörðun sína aðgengilega öllum eftir að úr henni hefur verið eytt öllum upplýsingum sem viðskiptaleynd hvílir á.

45. gr.

Endurskoðun á álitu Lyfjastofnunar Evrópu

1. Óski umsækjandinn eftir endurskoðun á álitu Lyfjastofnunar Evrópu í samræmi við 4. mgr. 44. gr. skal sá umsækjandi framsenda til Lyfjastofnunar Evrópu nákvæmar ástæður fyrir slíkri beiðni innan 60 daga frá viðtöku álitsins.
2. Lyfjastofnun Evrópu skal endurskoða álit sitt innan 90 daga frá viðtöku nákvæmu ástæðnanna fyrir beiðninni. Þær ályktanir sem dregnar eru og ástæðurnar fyrir þeim ályktunum skulu fylgja með álitinu og vera óaðskiljanlegur hluti álitsins.
3. Lyfjastofnun Evrópu skal framsenda álit sitt til framkvæmdastjórnarinnar og umsækjandans innan 15 daga frá endurskoðun sinni á álitinu.
4. Ákvæði 6. til 10. mgr. 44. gr. gilda að lokinni þeirri málsmeðferð sem sett er fram í 3. mgr. þessarar greinar.

2. þáttur

Markaðsleyfi sem gilda í einu aðildarríki („markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun“)

46. gr.

Gildissvið markaðsleyfa samkvæmt landsbundinni ákvörðun

1. Umsókn um markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun skal lögð fram hjá lögbæra yfirvaldinu í því aðildarríki þar sem sótt er um leyfi. Lögbæra yfirvaldið skal veita markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun í samræmi við ákvæði þessa þáttar og viðeigandi ákvæði landslaga. Markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun gildir einungis í því aðildarríki þar sem lögbæra yfirvaldið, sem veitti það, er staðsett.
2. Ekki skal veita markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun fyrir dýrallyfjum sem falla undir gildissvið 2. mgr. 42. gr. eða sem markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun hefur verið veitt fyrir eða ef umsókn um markaðsleyfi fyrir þeim samkvæmt landsbundinni ákvörðun bíður afgreiðslu í öðru aðildarríki þegar umsóknin er lögð fram.

47. gr.

Málsmeðferð vegna markaðsleyfis samkvæmt landsbundinni ákvörðun

1. Málsmeðferð vegna veitingar eða synjunar markaðsleyfis samkvæmt landsbundinni ákvörðun fyrir dýrallyfi skal ljúka innan 210 daga hið mesta frá því að gild umsókn er lögð fram.
2. Lögbæra yfirvaldið skal útbúa matsskýrslu sem inniheldur þær upplýsingar sem um getur í 33. gr.
3. Lögbæra yfirvaldið skal gera matsskýrsluna aðgengilega öllum eftir að úr henni hefur verið eytt öllum upplýsingum sem viðskiptaleynd hvílir á.

3. þáttur

Markaðsleyfi sem gilda í fleiri aðildarríkjum („markaðsleyfi samkvæmt valddreifðri ákvörðun“)

48. gr.

Gildissvið markaðsleyfa samkvæmt valddreifðri ákvörðun

1. Lögbæru yfirvöldin í þeim aðildarríkjum þar sem umsækjandinn sækist eftir að fá markaðsleyfi (hér á eftir nefnd „hlutaðeigandi aðildarríki“) skulu veita markaðsleyfi samkvæmt valddreifðri ákvörðun í samræmi við þennan þátt. Slík markaðsleyfi samkvæmt valddreifðri ákvörðun skulu vera gild í umræddum aðildarríkjum.
2. Ekki skal veita markaðsleyfi samkvæmt valddreifðri ákvörðun fyrir dýrallyfjum sem markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun hefur verið veitt fyrir eða ef umsókn um markaðsleyfi fyrir þeim samkvæmt landsbundinni ákvörðun bíður afgreiðslu þegar sótt er um markaðsleyfi samkvæmt valddreifðri ákvörðun eða þeim sem falla undir gildissvið 2. mgr. 42. gr.

49. gr.

Málsmeðferð vegna markaðsleyfis samkvæmt valddreifðri ákvörðun

1. Umsókn um markaðsleyfi samkvæmt valddreifðri ákvörðun skal lögð fyrir lögbæra yfirvaldið í því aðildarríki sem umsækjandinn velur til að útbúa matsskýrslu og til að fara eftir ákvæðum þessa þátta (hér á eftir nefnd „tilvísunaraðildarríki“) og fyrir lögbæru yfirvöldin í hinum hlutaðeigandi aðildarríkjunum.
2. Í umsókninni skal telja upp hlutaðeigandi aðildarríki.
3. Ef umsækjandinn gefur til kynna að eitt eða fleiri hlutaðeigandi aðildarríki skuli ekki lengur teljast vera hlutaðeigandi skulu lögbæru yfirvöldin í þeim aðildarríkjum afhenda lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu, og lögbæru yfirvöldunum í hinum hlutaðeigandi aðildarríkjunum, allar þær upplýsingar sem þau telja skipta máli að því er varðar afturköllun umsóknarinnar.
4. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal taka saman matsskýrslu innan 120 daga frá viðtöku gildrar umsóknar og skal hún innihalda þær upplýsingar sem um getur í 33. gr. og það skal framsenda hana til lögbæru yfirvaldanna í hlutaðeigandi aðildarríkjum og til umsækjandans.
5. Lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjum skulu athuga matsskýrsluna sem um getur í 4. mgr. innan 90 daga frá viðtöku hennar og upplýsa lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu um andmæli sín, ef einhver eru, á grundvelli þess að dýrallyfið muni valda hugsanlegri, alvarlegri áhættu fyrir heilbrigði manna eða dýra eða fyrir umhverfið. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal framsenda matsskýrsluna sem leiðir af þeirri athugun til lögbæru yfirvaldanna í hlutaðeigandi aðildarríkjum og til umsækjandans.
6. Ef lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu eða lögbæra yfirvaldið í einhverju hlutaðeigandi aðildarríkjanna fer fram á það skal kalla saman samræmingarhópin til að fara yfir matsskýrsluna innan þeirra tímamarka sem um getur í 5. mgr.
7. Ef matsskýrslan er jákvæð og ekkert lögbært yfirvald hefur tilkynnt lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu um andmæli við henni, eins og um getur í 5. mgr., skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skrá að komist hafi verið að samkomulagi, ljúka málsmeðferðinni og tilkynna umsækjandanum og lögbæru yfirvöldunum í öllum aðildarríkjum um það án ótilhlýðilegrar tafar. Lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjunum skulu veita markaðsleyfi í samræmi við matsskýrsluna innan 30 daga frá viðtöku bæði upplýsinganna um samkomulagið frá lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu og fullgerðu þýðinganna á samantektinni á eiginleikum lyfsins, merkinganna og fylgiseðilsins frá umsækjandanum.

8. Ef matsskýrslan er neikvæð og ekkert lögbært yfirvald í hlutaðeigandi aðildarríkjum hefur tilkynnt lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu um andmæli þar að lútandi, eins og um getur í 5. mgr., skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skrá að umsókninni um markaðsleyfið hafi verið synjað, ljúka málsmeðferðinni og tilkynna umsækjandanum og lögbæru yfirvöldunum í öllum aðildarríkjum um það án ótilhlýðilegrar tafar.

9. Ef lögbært yfirvald í hlutaðeigandi aðildarríki tilkynnir lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu um andmæli við matsskýrslunni í samræmi við 5. mgr. þessarar greinar skal beita málsmeðferðinni sem um getur í 54. gr.

10. Ef lögbæra yfirvaldið í hlutaðeigandi aðildarríki skírskotar, á einhverju stigi málsmeðferðarinnar vegna markaðsleyfis samkvæmt valddreifðri ákvörðun, til ástæðnanna sem um getur í 1. mgr. 110. gr. fyrir því að banna dýrallyfið skal það aðildarríki ekki lengur teljast vera hlutaðeigandi aðildarríki.

11. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal gera matsskýrsluna aðgengilega öllum eftir að úr henni hefur verið eytt öllum upplýsingum sem viðskiptaleynd hvílir á.

50. gr.

Beiðni umsækjanda um endurskoðun á matsskýrslunni

1. Umsækjandinn getur skilað skriflegri tilkynningu til lögbæra yfirvaldsins í tilvísunaraðildarríkinu innan 15 daga frá móttöku matsskýrslunnar sem um getur í 5. mgr. 49. gr. og óskað eftir endurskoðun á matsskýrslunni. Í slíkum tilvikum skal umsækjandinn framsenda lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu nákvæmar ástæður fyrir slíkri beiðni innan 60 daga frá viðtöku umræddrar matsskýrslu. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal tafarlaust framsenda þessa beiðni og nákvæmu ástæðurnar til samræmingarhópsins.

2. Samræmingarhópurinn skal endurskoða matsskýrsluna innan 60 daga frá viðtöku nákvæmu ástæðnanna fyrir beiðninni um endurskoðun á henni. Þær ályktanir sem samræmingarhópurinn kemst að og ástæðurnar fyrir þeim ályktunum skulu fylgja með matsskýrslunni og vera óaðskiljanlegur hluti hennar.

3. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal framsenda matsskýrsluna til umsækjandans innan 15 daga frá endurskoðun hennar.

4. Ákvæði 7., 8., 10. og 11. mgr. 49. gr. gilda að lokinni þeirri málsmeðferð sem sett er fram í 3. mgr. þessarar greinar.

4. þáttur

Gagnkvæm viðurkenning markaðsleyfa samkvæmt landsbundinni ákvörðun

51. gr.

Gildissvið gagnkvæmrar viðurkenningar markaðsleyfa samkvæmt landsbundinni ákvörðun

Markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun fyrir dýrallyfi sem veitt er í samræmi við 47. gr. skal viðurkennt í öðrum aðildarríkjum í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 52. gr.

52. gr.

Málsmeðferð vegna gagnkvæmrar viðurkenningar á markaðsleyfum samkvæmt landsbundinni ákvörðun

1. Umsókn um gagnkvæma viðurkenningu á markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun skal lögð fyrir lögbæra yfirvaldið í því aðildarríki sem veitti markaðsleyfið samkvæmt landsbundinni ákvörðun í samræmi við 47. gr. (hér á eftir nefnt „tilvísunaraðildarríkið“) og fyrir lögbær yfirvöld í þeim aðildarríkjum þar sem umsækjandinn hyggst afla sér markaðsleyfis (hér á eftir nefnd „hlutaðeigandi aðildarríki“).

2. Í umsókninni um gagnkvæma viðurkenningu skal telja upp hlutaðeigandi aðildarríki.

3. Minnst sex mánuðir skulu liða frá landsbundnu ákvörðuninni um veitingu markaðsleyfis og þar til umsóknin um gagnkvæma viðurkenningu á því markaðsleyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun er lögð fram.

4. Ef umsækjandinn gefur til kynna að eitt eða fleiri hlutaðeigandi aðildarríki skuli ekki lengur teljast vera hlutaðeigandi skulu lögbæru yfirvöldin í þeim aðildarríkjum afhenda lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu og lögbærum yfirvöldum í öðrum hlutaðeigandi aðildarríkjum allar þær upplýsingar sem þau telja skipta máli að því er varðar afturköllun umsóknarinnar.

5. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal taka saman uppfærða matsskýrslu innan 90 daga frá viðtöku gildrar umsóknar um gagnkvæma viðurkenningu og skal hún innihalda þær upplýsingar um dýrallyfið sem um getur í 33. gr. og það skal framsenda hana til lögbæru yfirvaldanna í hlutaðeigandi aðildarríkjum og til umsækjandans.

6. Lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjum skulu athuga uppfærðu matsskýrsluna sem um getur í 5. mgr. innan 90 daga frá viðtöku hennar og upplýsa lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu um andmæli sín, ef einhver eru, á grundvelli þess að dýrallyfið myndi valda hugsanlegri, alvarlegri áhættu fyrir heilbrigði manna eða dýra eða fyrir umhverfið. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal framsenda matsskýrsluna sem leiðir af þeirri athugun til lögbæru yfirvaldanna í hlutaðeigandi aðildarríkjum og til umsækjandans.

7. Ef lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu eða lögbæra yfirvaldið í einhverju hlutaðeigandi aðildarríkjanna fer fram á það skal kalla saman samræmingarhópin til að fara yfir matsskýrsluna innan þeirra tímamarka sem um getur í 6. mgr.

8. Ef ekkert lögbært yfirvald í neinu hlutaðeigandi aðildarríkja hefur tilkynnt lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu um andmæli við uppfærðu matsskýrslunni, eins og um getur í 6. mgr., skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skrá að komist hafi verið að samkomulagi, ljúka málsmeðferðinni og tilkynna umsækjandanum og lögbæru yfirvöldunum í öllum aðildarríkjum um það án ótilhlýðilegrar tafar. Lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjum skulu veita markaðsleyfi í samræmi við uppfærðu matsskýrsluna innan 30 daga frá viðtöku bæði upplýsinganna um samkomulagið frá lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu og fullgerðu þýðinganna á samantektinni á eiginleikum lyfsins, merkingunum og fylgiseðlinum frá umsækjandanum.

9. Ef lögbært yfirvald í hlutaðeigandi aðildarríki tilkynnir lögbæra yfirvaldinu í tilvísunaraðildarríkinu um andmæli við uppfærðu matsskýrslunni í samræmi við 6. mgr. þessarar greinar skal beita málsmeðferðinni sem um getur í 54. gr.

10. Ef lögbæra yfirvaldið í hlutaðeigandi aðildarríki skírskotar á einhverju stigi málsmeðferðarinnar vegna gagnkvæmrar viðurkenningar til ástæðnanna sem um getur í 1. mgr. 110. gr. fyrir því að banna skuli dýrallyfið skal það aðildarríki ekki lengur teljast vera hlutaðeigandi aðildarríki.

11. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal gera matsskýrsluna aðgengilega öllum eftir að úr henni hefur verið eytt öllum upplýsingum sem viðskiptaleynd hvílir á.

5. þáttur

Síðari viðurkenning innan málsmeðferða vegna gagnkvæmrar viðurkenningar og málsmeðferða vegna markaðsleyfis samkvæmt valddreifðri ákvörðun

53. gr.

Síðari viðurkenning á markaðsleyfum af hendi hlutaðeigandi aðildarríkja sem við bætast

1. Að lokinni málsmeðferð samkvæmt valddreifðri ákvörðun sem mælt er fyrir um í 49. gr. eða málsmeðferð vegna gagnkvæmrar viðurkenningar sem mælt er fyrir um í 52. gr. vegna veitingar markaðsleyfis getur markaðsleyfishafinn lagt umsókn um markaðsleyfi fyrir dýrallyfinu fyrir lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjum sem við bætast og fyrir lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu sem um getur í 49. eða 52. gr., eftir því sem við á, í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í þessari grein. Auk þeirra gagna sem um getur í 8. gr. skal umsóknin innihalda eftirfarandi:

- a) skrá yfir allar ákvarðanir um að veita, fella niður tímabundið eða afturkalla markaðsleyfi sem varða dýrallyfið,
- b) upplýsingar um þær breytingar sem hafa verið gerðar frá því að markaðsleyfið var veitt með málsmeðferðinni samkvæmt valddreifðri ákvörðun sem mælt er fyrir um í 7. mgr. 49. gr. eða með málsmeðferðinni vegna gagnkvæmrar viðurkenningar sem mælt er fyrir um í 8. mgr. 52. gr.,
- c) yfirlitsskýrslu um lyfjagátargögn.

2. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu sem um getur í 49. eða 52. gr., eftir því sem við á, skal, innan 60 daga, framsenda til lögbæru yfirvaldanna í hlutaðeigandi aðildarríkjunum sem við bætast ákvörðunina um að veita markaðsleyfið og allar breytingar á því og skal, innan þeirra tímamarka, útbúa og framsenda uppfærða matsskýrslu um viðkomandi markaðsleyfi og breytingar, eftir því sem við á, og tilkynna umsækjandanum um það.

3. Lögbæra yfirvaldið í hverju hlutaðeigandi aðildarríki sem við bætist skal veita markaðsleyfi í samræmi við uppfærðu matsskýrsluna sem um getur í 2. mgr. innan 60 daga frá viðtöku bæði gagnanna og upplýsinganna sem um getur í 1 mgr. og fullgerðu þýðinganna á samantektinni á eiginleikum lyfsins, merkingunum og fylgiseðlinum.

4. Ef lögbæra yfirvaldið í hlutaðeigandi aðildarríki sem við bætist hefur ástæður fyrir að synja um veitingu markaðsleyfis, þrátt fyrir 3. mgr. þessarar greinar, á þeim forsendum að umrætt dýralyf myndi valda hugsanlegri, alvarlegri áhættu fyrir heilbrigði manna eða dýra eða fyrir umhverfið skal það, eigi síðar en 60 dögum frá viðtöku bæði gagnanna og upplýsinganna sem um getur í 1 mgr. og uppfærðu matsskýrslunnar sem um getur í 2. mgr. þessarar greinar, lýsa andmælum sínum og leggja ítarlega yfirlýsingu um ástæðurnar fyrir lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu sem um getur í 49. eða 52. gr., eftir því sem við á, og fyrir lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjunum sem um getur í umræddum greinum og fyrir umsækjandann.

5. Ef um er að ræða andmæli í samræmi við 4. mgr. frá lögbæru yfirvöldunum í hlutaðeigandi aðildarríki sem við bætist skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að ná samkomulagi að því er varðar andmælin. Lögbæru yfirvöldin í tilvísunaraðildarríkinu og í hlutaðeigandi aðildarríkinu sem við bætist skulu leggja sig fram um að ná samkomulagi um hvaða ráðstafanir skuli gerðar.

6. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal veita umsækjandanum tækifæri til að leggja fram, munnlega eða skriflega, sjónarmið umsækjandans að því er varðar andmæli lögbæra yfirvaldsins í hlutaðeigandi aðildarríki sem við bætist.

7. Ef lögbæru yfirvöldin í tilvísunaraðildarríkinu og þeim aðildarríkjunum þar sem markaðsleyfi hefur þegar verið veitt og lögbæru yfirvöldin í því hlutaðeigandi aðildarríki sem við bætist ná samkomulagi að loknum ráðstöfunum lögbæra yfirvaldsins í tilvísunaraðildarríkinu skulu lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkinu sem við bætist veita markaðsleyfi í samræmi við 3. mgr.

8. Ef lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu hefur ekki náð samkomulagi við lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjunum og hlutaðeigandi aðildarríkjunum sem við bætast í síðasta lagi 60 dögum eftir að andmælin, sem um getur í 4. mgr. þessarar greinar, komu fram skal það vísa umsókninni ásamt uppfærðu matsskýrslunni, sem um getur í 2. mgr. þessarar greinar, og andmælum lögbæru yfirvaldsins í hlutaðeigandi aðildarríkjunum sem við bætast til samræmingarhópsins í samræmi við endurskoðunarmálsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 54. gr.

6. þáttur

Endurskoðunarferli

54. gr.

Endurskoðunarferli

1. Ef lögbæra yfirvaldið í hlutaðeigandi aðildarríki leggur fram andmæli í samræmi við 49. gr. (5. mgr.), 52. gr. (6. mgr.), 53. gr. (8. mgr.) eða 66. gr. (8. mgr.) við matsskýrslunni eða uppfærðu matsskýrslunni, eftir því sem við á, skal það tafarlaust leggja nákvæma yfirlýsingu um ástæðurnar fyrir slíkum andmælum fyrir lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu, lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjunum og umsækjandann eða markaðsleyfishafann. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal tafarlaust vísa þeim atriðum sem ósamkomulag er um til samræmingarhópsins.

2. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal, innan 90 daga frá móttöku andmælanna, gera viðeigandi ráðstafanir til að leita eftir samkomulagi varðandi andmælin.

3. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal veita umsækjandanum eða markaðsleyfishafanum tækifæri til að leggja fram, munnlega eða skriflega, sitt sjónarmið varðandi andmælin.

4. Þegar samkomulag það sem um getur í 49. gr. (1. mgr.), 52. gr. (1. mgr.), 53. gr. (1. mgr.) og 66. gr. (1. mgr.) næst skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu ljúka málsmeðferðinni og tilkynna umsækjandanum eða markaðsleyfishafanum um það. Lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjunum skulu veita eða breyta markaðsleyfi.

5. Þegar lögbæru yfirvöldin sem um getur í 49. gr. (1. mgr.), 52. gr. (1. mgr.), 53. gr. (1. mgr.) og 66. gr. (1. mgr.) ná samkomulagi með samhljóða samþykki um að synja um veitingu markaðsleyfis eða hafna breytingunni skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu ljúka málsmeðferðinni og tilkynna umsækjandanum eða markaðsleyfishafanum um það og rökstyðja synjunina eða höfnunina á tilhlýðilegan hátt. Lögbæru yfirvöldin í hlutaðeigandi aðildarríkjunum skulu því næst synja um veitingu markaðsleyfisins eða hafna breytingunni.

6. Geti lögbæru yfirvöldin sem um getur í 49. gr. (1. mgr.), 52. gr. (1. mgr.), 53. gr. (1. mgr.) og 66. gr. (1. mgr.) ekki náð samkomulagi með samhljóða samþykki skal samræmingarhópurinn afhenda framkvæmdastjórninni matsskýrsluna sem um getur í 49. gr. (5. mgr.), 52. gr. (6. mgr.), 53. gr. (2. mgr.) og 66. gr. (3. mgr.), eftir því sem við á, ásamt upplýsingum um þau atriði sem ósamkomulag er um, eigi síðar en 90 dögum eftir þann dag þegar andmælin sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar voru sett fram.

7. Innan 30 daga frá því að skýrslan og upplýsingarnar, sem um getur í 6. mgr., berast framkvæmdastjórninni skal hún semja drög að ákvörðun um umsóknina. Framkvæmdastjórnin skal framsenda drögin að ákvörðuninni til lögbæru yfirvaldanna og til umsækjandans eða markaðsleyfishafans.

8. Framkvæmdastjórnin getur beðið lögbæru yfirvöldin eða Lyfjastofnun Evrópu um skýringar. Tímamörkunum sem mælt er fyrir um í 7. mgr. skal aflétt þar til skýringarnar hafa borist.

9. Að því er varðar málsmeðferðina við verkdeilinguna í tengslum við breytingar sem eru matsskyldar í samræmi við 66. gr. skal túlka tilvísanir til lögbærs yfirvalds í tilvísunaraðildarríki í þessari grein sem tilvísanir til lögbærs yfirvalds sem fallist hefur verið á í samræmi við 3. mgr. 65. gr. og tilvísanir til hlutaðeigandi aðildarríkja sem tilvísanir til viðkomandi aðildarríkja.

10. Framkvæmdastjórnin skal taka ákvörðun með framkvæmdargerðum um að veita, breyta, synja eða afturkalla markaðsleyfi eða til að hafna breytingu. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

IV. KAFLI

RÁÐSTAFANIR EFTIR VEITINGU MARKAÐSLEYFIS

1. þáttur

Vörugagnagrunnur Sambandsins

55. gr.

Gagnagrunnur Sambandsins yfir dýralyf

1. Lyfjastofnun Evrópu skal koma á fót og viðhalda, í samstarfi við aðildarríkin, gagnagrunni Sambandsins yfir dýralyf (hér á eftir nefndur „vörugagnagrunnur“).

2. Vörugagnagrunnurinn skal a.m.k. innihalda eftirfarandi upplýsingar:

a) að því er varðar dýralyf sem framkvæmdastjórnin og lögbær yfirvöld hafa leyft innan Sambandsins:

- i. heiti dýralyfsins,
- ii. virkt eða virk efni og styrk dýralyfsins,
- iii. samantekt á eiginleikum lyfsins,
- iv. fylgiseðil,
- v. matsskýrsluna,
- vi. skrá yfir framleiðslustaði dýralyfsins og
- vii. dagsetningarnar þegar dýralyfið er sett á markað í aðildarríki,

b) að því er varðar smáskammtadýralyf sem eru skráð af lögbærum yfirvöldum innan Sambandsins í samræmi við V. kafla:

- i. heiti skráða smáskammtadýralyfsins,
- ii. fylgiseðil og
- iii. skrár yfir framleiðslustaði skráða smáskammtadýralyfsins,

c) dýralyf sem leyft er að notuð séu í aðildarríki í samræmi við 6. mgr. 5. gr.,

d) árlegt sölumagn og upplýsingar um framboð á hverju dýralyfi.

3. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja með framkvæmdargerðum nauðsynlegar ráðstafanir og hagnýtt fyrirkomulag til að mæla fyrir um:

- a) tækniforskriftir vörugagnagrunnsins, þ.m.t. fyrirkomulagið við skipti á rafrænum gögnum, til að skiptast á gögnum við fyrirbyggjandi landsbundin kerfi, og form rafrænnar afhendingar,
- b) hið hagnýta fyrirkomulag við starfsemi vörugagnagrunnsins, einkum til að tryggja vernd upplýsinga sem viðskiptaleynd hvílir á og öryggi upplýsingaskipta,

- c) nákvæmar forskriftir fyrir þeim upplýsingum sem skal hafa með, uppfæra og deila í vörugagnagrunninum og hverjir koma að því,
- d) viðbúnaðaráætlun sem á að nota ef einhver af starfsemi vörugagnagrunnsins er ekki tiltæk,
- e) ef við á, þau gögn sem skal hafa með í vörugagnagrunninum til viðbótar við þær upplýsingar sem um getur í 2. mgr. þessarar greinar.

Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

56. gr.

Aðgangur að vörugagnagrunninum

1. Lögbæru yfirvöldin, Lyfjastofnun Evrópu og framkvæmdastjórnin skulu hafa ótakmarkaðan aðgang að upplýsingunum í vörugagnagrunninum.
2. Markaðsleyfishafar skulu hafa ótakmarkaðan aðgang að þeim upplýsingum í vörugagnagrunninum sem varða markaðsleyfi þeirra.
3. Almennigur skal hafa aðgang að upplýsingum í vörugagnagrunninum að því er varðar skrána yfir dýrallyf, samantektir á eiginleikum lyfja, fylgiseðla og matsskýrslurnar, þegar lögbæra yfirvaldið er búið að eyða út úr þeim öllum upplýsingum sem viðskiptaleynd hvílir á, án þess að geta breytt upplýsingunum í honum.

2. þáttur

Gagnasöfnun aðildarríkja og ábyrgð markaðsleyfishafa

57. gr.

Söfnun gagna um sýkingalyf sem notuð eru fyrir dýr

1. Aðildarríkin skulu, í samræmi við ákvæði þessarar greinar og innan tímamarkanna sem gefin eru í 5. mgr., safna viðeigandi og samanburðarhæfum gögnum um sölumagn sýkingalyfja sem eru notuð fyrir dýr og notkun á þeim, einkum í þeim tilgangi að gera kleift að meta, beint eða óbeint, notkun slíkra lyfja á eldisstöðvum fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis.
2. Aðildarríkin skulu senda Lyfjastofnun Evrópu samröðuð gögn um sölumagn og notkun fyrir hverja dýrategund, og hverja tegund sýkingalyfs sem notað er fyrir dýr, í samræmi við 5. mgr. og innan þeirra tímamarka sem þar eru gefin. Lyfjastofnun Evrópu skal vinna að greiningu á þessum gögnum með aðildarríkjunum og öðrum stofnunum Sambandsins og skal birta árs-skýrslu. Lyfjastofnun Evrópu skal taka tillit til þessara gagna þegar hún samþykkir viðeigandi leiðbeiningar og tilmæli.
3. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja framseldar gerðir, í samræmi við 147. gr., til að bæta við þessa grein og fastsetja kröfurnar að því er varðar:
 - a) þær tegundir sýkingalyfja sem notuð eru fyrir dýr sem safna skal gögnum um,
 - b) gæðatrygginguna sem aðildarríkin og Lyfjastofnun Evrópu skulu koma á til að tryggja gæði og sambærileika gagna og
 - c) reglurnar um aðferðirnar við gagnasöfnun um notkun á sýkingalyfjum sem eru notuð fyrir dýr og um aðferðir við sendingu þeirra gagna til Lyfjastofnunar Evrópu.
4. Framkvæmdastjórnin skal ákveða með framkvæmdargerðum snið gagnanna sem skal safna í samræmi við þessa grein. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
5. Aðildarríkjunum skal heimilt að beita áfangaskiptri aðferð varðandi þær skyldur sem settar eru fram í þessari grein, þannig að:
 - a) innan tveggja ára frá 28. janúar 2022 skal gögnum safnað um a.m.k. þær tegundir og þá flokka sem fram koma í framkvæmdarákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 2013/652/ESB⁽²⁴⁾ í útgáfu hennar frá 11. desember 2018,

⁽²⁴⁾ Framkvæmdarákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 2013/652/ESB frá 12. nóvember 2013 um vöktun og skýrslugjöf varðandi þol gegn sýkingalyfjum hjá bakteríum, sem valda sjúkdómi sem berst milli manna og dýra, og hjá gistilífsbakteríum (Stjtið. ESB L 303, 14.11.2013, bls. 26).

- b) innan fimm ára frá 28. janúar 2022 skal gögnum safnað um allar dýrategundir sem gefa af sér afurðir til manneldis,
 - c) innan átta ára frá 28. janúar 2022 skal gögnum safnað um önnur dýr sem eru ræktuð eða haldin.
6. Ekki skal túlka neitt í c-lið 5. mgr. sem svo að það feli í sér skyldu til að safna gögnum frá einstaklingum sem halda gæludýr.

58. gr.

Ábyrgð markaðsleyfishafa

1. Markaðsleyfishafar bera ábyrgð á setningu dýrallyfja sinna á markað. Tilnefning fulltrúa leysir markaðsleyfishafann ekki undan lagalegri ábyrgð sinni.
2. Markaðsleyfishafinn skal, innan marka ábyrgðar sinnar, tryggja viðeigandi og áframhaldandi framboð á dýrallyfjum sínum.
3. Þegar markaðsleyfi hefur verið veitt skal viðkomandi markaðsleyfishafi taka mið af framförum á sviði tækni og vísinda að því er varðar framleiðslu- og eftirlitsaðferðirnar sem tilgreindar eru í umsókninni um markaðsleyfið og gera allar þær breytingar sem þörf kann að vera á til að hægt sé að framleiða dýrallyfið og hafa eftirlit með því með almennt viðurkenndum vísindaaðferðum. Málsmeðferðarreglurnar sem mælt er fyrir um í 3. þætti þessa kafla gilda um innleiðingu slíkra breytinga.
4. Markaðsleyfishafinn skal tryggja að samantektin á eiginleikum lyfsins, fylgiseðillinn og merkingarnar séu uppfærð í samræmi við nýjustu vísindaþekkingu.
5. Markaðsleyfishafinn skal ekki setja samheitaðýrallyf og blendingslyf fyrir dýr á markað í Sambandinu fyrr en tímabil verndar tæknigagnanna fyrir frumlyfið, sem sett er fram í 39. og 40. gr., er liðið.
6. Markaðsleyfishafinn skal skrá í vörugagnagrunninn þær dagsetningar þegar leyft dýrallyf hans er sett á markað, upplýsingar um tiltækileika hvers dýrallyfs í hverju viðkomandi aðildarríki og, eftir því sem við á, dagsetningar allra tímabundinna niðurfellinga eða afturkallana viðkomandi markaðsleyfa.
7. Markaðsleyfishafinn skal, óski lögbæru yfirvöldin þess, afhenda þeim nægjanlegt magn sýnishorna til að hægt sé að hafa eftirlit með dýrallyfjum hans sem sett hafa verið á markað í Sambandinu.
8. Markaðsleyfishafinn skal, óski lögbært yfirvald þess, koma á framfæri tækniþekkingu til að greiða fyrir að komið sé á greiningaraðferð til að greina leifar af dýrallyfjunum hjá tilvísunarrannsóknarstofu Evrópusambandsins sem tilnefnd er samkvæmt reglugerð (ESB) 2017/625.
9. Markaðsleyfishafinn skal, óski lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu þess, leggja fram gögn sem sýna fram á að sambandið milli ávinnings og áhættu hafi haldist jákvætt, innan þeirra tímamarka sem tilgreind eru í beiðninni.
10. Markaðsleyfishafinn skal tafarlaust tilkynna lögbæra yfirvaldinu sem veitti markaðsleyfið eða framkvæmdastjórninni, eftir því sem við á, um öll bönn eða takmarkanir sem lögbært yfirvald eða yfirvald þriðja lands leggur á og eins um allar nýjar upplýsingar sem gætu haft áhrif á matið á ávinningi og áhættu sem tengist viðkomandi dýrallyfi, þ.m.t. úr niðurstöðunni úr stjórnun ræsimerkjafærlisins sem er framkvæmt í samræmi við 81. gr.
11. Markaðsleyfishafinn skal afhenda lögbæra yfirvaldinu, framkvæmdastjórninni eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, öll gögn sem hann hefur undir höndum um sölumagn viðkomandi dýrallyfs, innan veittra tímamarka.
12. Markaðsleyfishafinn skal skrá árlegt sölumagn fyrir sérhvert dýrallyf sitt í vörugagnagrunninn.
13. Markaðsleyfishafinn skal tafarlaust tilkynna lögbæra yfirvaldinu sem veitti markaðsleyfið eða framkvæmdastjórninni, eftir því sem við á, um allar ráðstafanir sem hann hyggst gera til að hætta að bjóða dýrallyf fram á markaði, áður en hann framkvæmir þær, ásamt ástæðunum fyrir slíkum ráðstöfunum.

59. gr.

Lítil og meðalstór fyrirtæki

Aðildarríkin skulu, í samræmi við landslög sín, gera viðeigandi ráðstafanir til að leiðbeina litlum og meðalstórum fyrirtækjum um hvernig fara megi að kröfunum í þessari reglugerð.

3. þáttur

Breytingar á skilmálum markaðsleyfa

60. gr.

Breytingar

1. Framkvæmdastjórnin skal taka saman skrá með framkvæmdargerðum yfir breytingar sem eru ekki matsskyldar. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
2. Framkvæmdastjórnin skal hafa eftirfarandi viðmiðanir til hliðsjónar þegar hún samþykkir framkvæmdargerðirnar sem um getur í 1. mgr.:
 - a) þörfina fyrir vísindalegt mat á breytingum til að ákvarða áhættuna fyrir heilbrigði manna eða dýra eða fyrir umhverfið,
 - b) hvort breytingar hafa áhrif á gæði, öryggi eða verkun dýrallyfsins,
 - c) hvort breytingar fela einungis í sér minni háttar breytingu á samantekt á eiginleikum lyfsins,
 - d) hvort breytingarnar eru stjórnsýslulegar í eðli sínu.

61. gr.

Breytingar sem eru ekki matsskyldar

1. Þegar breyting er tekin með í skránni sem er tekin saman í samræmi við 1. mgr. 60. gr. skal markaðsleyfishafinn skrá breytinguna ásamt, eftir því sem við á, samantekt á eiginleikum lyfsins, merkingum eða fylgiseðli á þeim tungumálum sem um getur í 7. gr., í vörugagnagrunninn innan 30 daga frá því að sú breyting kemur til framkvæmdar.
2. Ef þörf krefur skulu lögbær yfirvöld eða, ef dýrallyfið er leyft samkvæmt málsmeðferðinni vegna markaðsleyfis samkvæmt miðlægri ákvörðun, framkvæmdastjórnin með framkvæmdargerðum, breyta markaðsleyfinu í samræmi við breytinguna sem var skráð eins og um getur í 1. mgr. þessarar greinar. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
3. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu eða, ef um er að ræða breytingu á skilmálum markaðsleyfis samkvæmt landsbundinni ákvörðun, lögbæra yfirvaldið í því viðkomandi aðildarríki, eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, skal tilkynna markaðsleyfishafanum og lögbæru yfirvöldunum í viðkomandi aðildarríkjum um það hvort breytingin sé samþykkt eða henni hafnað með því að skrá þær upplýsingar í vörugagnagrunninn.

62. gr.

Umsókn um breytingar sem eru matsskyldar

1. Ef breyting er ekki í skránni sem er tekin saman í samræmi við 1. mgr. 60. gr. skal markaðsleyfishafinn leggja fram umsókn um matsskylda breytingu hjá lögbæra yfirvaldinu sem veitti markaðsleyfið eða hjá Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á. Leggja skal umsóknirnar fram rafrænt.
2. Umsóknin sem um getur í 1. mgr. skal innihalda:
 - a) lýsingu á breytingunni,
 - b) gögn sem um getur í 8. gr. sem varða breytinguna,
 - c) nákvæmar upplýsingar um markaðsleyfin sem verða fyrir áhrifum vegna umsóknarinnar,

- d) ef breytingin leiðir af sér fylgibreytingar á skilmálum sama markaðsleyfis: lýsingu á umræddum fylgibreytingum,
- e) ef breytingin varðar markaðsleyfi sem eru veitt samkvæmt málsmeðferðum vegna gagnkvæmrar viðurkenningar eða samkvæmt valddreifðri ákvörðun: skrá yfir þau aðildarríki sem veittu þessi markaðsleyfi.

63. gr.

Afleiddar breytingar á lyfjaupplýsingum

Þegar breyting felur í sér afleiddar breytingar á samantektinni á eiginleikum lyfsins, merkingunum eða fylgiseðlinum, skulu þær breytingar teljast vera hluti af þeirri breytingu að því er varðar athugun á umsókninni um breytingu.

64. gr.

Flokkar breytinga

Þegar markaðsleyfishafi sækir um nokkrar breytingar á sama markaðsleyfi sem ekki eru í skránni sem var komið á fót í samræmi við 1. mgr. 60. gr., eða um eina breytingu sem ekki er í þeirri skrá fyrir nokkur mismunandi markaðsleyfi, má sá markaðsleyfishafi leggja fram eina umsókn um allar breytingarnar.

65. gr.

Málsmeðferð við verkdeilingu

1. Þegar markaðsleyfishafi sækir um eina eða fleiri breytingar, sem eru eins í öllum viðkomandi aðildarríkjum og eru ekki í skránni sem var komið á fót í samræmi við 1. mgr. 60. gr., fyrir nokkur markaðsleyfi sem eru öll í höndum sama markaðsleyfishafa og hafa verið veitt af mismunandi lögbærum yfirvöldum eða framkvæmdastjórninni skal sá markaðsleyfishafi leggja fram eins umsókn til lögbæru yfirvaldanna í öllum viðkomandi aðildarríkjum og, ef breyting á miðlægt leyfðu dýrlyfi er þar á meðal, til Lyfjastofnunar Evrópu.
2. Ef eitthvert af markaðsleyfunum sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar er markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun skal Lyfjastofnun Evrópu meta umsóknina í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 66. gr.
3. Ef ekkert markaðsleyfanna sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar er markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun skal samræmingarhópurinn fallast á að eitt tiltekið lögbært yfirvald af þeim sem veittu markaðsleyfini meti umsóknina í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 66. gr.
4. Framkvæmdastjórninni er heimilt að samþykkja með framkvæmdargerðum nauðsynlegar ráðstafanir vegna fyrirkomulags málsmeðferðarinnar við verkdeilingu. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

66. gr.

Málsmeðferð vegna matsskyldra breytinga

1. Ef umsókn um breytingu uppfyllir kröfurnar sem mælt er fyrir um í 62. gr. skal lögbæra yfirvaldið, Lyfjastofnun Evrópu, lögbæra yfirvaldið sem fallist var á skv. 3. mgr. 65. gr. eða lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu, eftir því sem við á, staðfesta viðtöku gildirar umsóknar innan 15 daga.
2. Ef umsóknin er ekki fullfrágengin skal lögbæra yfirvaldið, Lyfjastofnun Evrópu, lögbæra yfirvaldið sem fallist var á skv. 3. mgr. 65. gr. eða lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu, eftir því sem við á, krefjast þess að markaðsleyfishafinn leggi fram þær upplýsingar og þau skjöl sem vantar, innan hæfilegra tímamarka.
3. Lögbæra yfirvaldið, Lyfjastofnun Evrópu, lögbæra yfirvaldið sem fallist var á skv. 3. mgr. 65. gr. eða lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu, eftir því sem við á, skal meta umsóknina og útbúa, eftir atvikum, matsskýrslu eða álit um breytinguna í samræmi við 33. gr. Útbúa skal þá matsskýrslu eða það álit innan 60 daga frá viðtöku gildirar umsóknar. Ef meiri tíma er þörf til að vinna matið á umsókninni vegna þess hversu flókin hún er getur viðkomandi lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, framlengt þetta tímabil í 90 daga. Í slíku tilviki skal viðkomandi lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, tilkynna markaðsleyfishafanum um það.
4. Viðkomandi lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, getur, innan þeirra tímamarka sem um getur í 3. mgr., krafist þess að markaðsleyfishafinn leggi fram viðbótarupplýsingar innan tiltekinna tímamarka. Málsmeðferðin skal stöðvuð þar til viðbótarupplýsingarnar hafa verið veittar.

5. Ef Lyfjastofnun Evrópu útbýr álitid sem um getur í 3. mgr. skal hún framsenda það til framkvæmdastjórnarinnar og til markaðsleyfishafans.
6. Ef Lyfjastofnun Evrópu útbýr álitid sem um getur í 3. mgr. þessarar greinar í samræmi við 2. mgr. 65. gr. skal hún framsenda það til allra lögbæra yfirvalda í viðkomandi aðildarríkjum, til framkvæmdastjórnarinnar og til markaðsleyfishafans.
7. Ef lögbæra yfirvaldið sem fallist var á skv. 3. mgr. 65. gr. eða lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu útbýr matsskýrsluna sem um getur í 3. mgr. þessarar greinar skal framsenda hana til lögbæru yfirvaldanna í öllum viðkomandi aðildarríkjum og til markaðsleyfishafans.
8. Ef lögbært yfirvald er ekki sammála matsskýrslunni sem það fékk, sem um getur í 7. mgr. þessarar greinar, skal endurskoðunarmálsmeðferðin sem mælt er fyrir um í 54. gr. koma til framkvæmda.
9. Framsenda skal álitid eða matsskýrsluna sem um getur í 3. mgr. til markaðsleyfishafans án tafar, með fyrirvara um niðurstöðu málsmeðferðarinnar sem kveðið er á um í 8. mgr., ef við á.
10. Markaðsleyfishafanum er heimilt, innan 15 daga frá viðtöku álitsins eða matsskýrslunnar, að senda skriflega beiðni til lögbæra yfirvaldsins, Lyfjastofnunar Evrópu, lögbæra yfirvaldsins sem fallist var á skv. 3. mgr. 65. gr., eða lögbæra yfirvaldsins í tilvísunaraðildarríkinu, eftir því sem við á, um endurskoðun á álitinu eða matsskýrslunni. Leggja skal nákvæmar ástæður fyrir beiðni um endurskoðun fyrir lögbæra yfirvaldið, Lyfjastofnun Evrópu, lögbæra yfirvaldið sem fallist var á skv. 3. mgr. 65. gr., eða lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu, eftir því sem við á, innan 60 daga frá viðtöku álitsins eða matsskýrslunnar.
11. Lögbæra yfirvaldið, Lyfjastofnun Evrópu, lögbæra yfirvaldið sem fallist var á skv. 3. mgr. 65. gr. eða lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu, eftir því sem við á, skal endurskoða þá liði álitsins eða matsskýrslunnar sem tilgreindir eru í beiðni markaðsleyfishafans um endurskoðun og skal samþykkja endurskoðað álit eða matsskýrslu innan 60 daga frá viðtöku ástæðnanna fyrir beiðninni um endurskoðun. Ástæðurnar fyrir þeim ályktunum sem dregnar eru skulu fylgja með endurskoðaða álitinu eða matsskýrslunni.

67. gr.

Ráðstafanir til að ljúka málsmeðferðinni vegna matsskyldra breytinga

1. Lögbæra yfirvaldið, framkvæmdastjórnin eða lögbæru yfirvöldin í aðildarríkjunum sem skráð eru í samræmi við e-lið 2. mgr. 62. gr., eftir því sem við á, skulu breyta markaðsleyfinu eða hafna breytingunni í samræmi við álitid eða matsskýrsluna sem um getur í 66. gr. innan 30 daga frá lokum málsmeðferðarinnar sem mælt er fyrir um í 66. gr. og frá viðtöku fullgerðu þýðinganna á samantektinni á eiginleikum lyfsins, merkingunum og fylgiseðlinum frá markaðsleyfishafanum og tilkynna markaðsleyfishafanum um ástæðurnar fyrir höfnuninni.
2. Ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun skal framkvæmdastjórnin útbúa drög að ákvörðun sem taka skal um breytinguna. Ef drög að ákvörðun eru ekki í samræmi við álit Lyfjastofnunar Evrópu skal framkvæmdastjórnin leggja fram ítarlega skýringu á ástæðunum fyrir að fara ekki að áliti Lyfjastofnunar Evrópu. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja með framkvæmdargerðum ákvörðun um að breyta markaðsleyfinu eða hafna breytingunni. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
3. Lögbæra yfirvaldið eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, skal tilkynna markaðsleyfishafanum um breytta markaðsleyfið án tafar.
4. Lögbæra yfirvaldið, framkvæmdastjórnin, Lyfjastofnun Evrópu eða lögbæru yfirvöldin í aðildarríkjunum sem eru skráð í samræmi við e-lið 2. mgr. 62. gr., eftir því sem við á, skulu uppfæra vörugagnagrunninn í samræmi við það.

68. gr.

Framkvæmd matsskyldra breytinga

1. Markaðsleyfishafa er einungis heimilt að framkvæma matsskylda breytingu eftir að lögbært yfirvald eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, hefur breytt ákvörðuninni um veitingu markaðsleyfisins í samræmi við þá breytingu, hefur sett tímamörk á framkvæmd breytingarinnar og hefur tilkynnt markaðsleyfishafanum um það í samræmi við 3. mgr. 67. gr.

2. Óski lögbært yfirvald eða framkvæmdastjórnin eftir því skal markaðsleyfishafi tafarlaust leggja fram allar upplýsingar sem tengjast framkvæmd breytingar.

4. þáttur

Samræming samantektanna á eiginleikum lyfja með leyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun

69. gr.

Gildissvið samræmingar samantekta á eiginleikum dýrallyfs

Samræmd samantekt á eiginleikum lyfs skal útbúin í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 70. og 71. gr. að því er varðar:

- a) frumlyf fyrir dýr sem hafa sömu eiginlegu og megindlegu samsetningu virkra efna og sama lyfjaform og sem sami markaðsleyfishafi hefur fengið veitt markaðsleyfi fyrir í samræmi við 47. gr. í mismunandi aðildarríkjum,
- b) samheitadýrallyf og blendingslyf fyrir dýr.

70. gr.

Málsmeðferð við samræmingu á samantektum á eiginleikum frumlyfja fyrir dýr

1. Á hverju ári skulu lögbæru yfirvöldin leggja fyrir samræmingarhópin skrá yfir frumlyf fyrir dýr og samantektir á eiginleikum þeirra sem markaðsleyfi hafa verið veitt fyrir í samræmi við 47. gr. ef, samkvæmt lögbæra yfirvaldinu, þau ættu að falla undir málsmeðferðina um samræmingu á samantektum á eiginleikum þeirra.

2. Markaðsleyfishafanum er heimilt að sækja um málsmeðferðina um samræmingu á samantektum á eiginleikum lyfs fyrir frumlyf fyrir dýr með því að leggja fyrir samræmingarhópin skrána yfir hin mismunandi heiti umrædds dýrallyfs og hinar mismunandi samantektir á eiginleikum lyfsins sem markaðsleyfi hefur verið veitt fyrir, í samræmi við 47. gr., í mismunandi aðildarríkjum.

3. Samræmingarhópurinn skal, með hliðsjón af skránum sem aðildarríkin leggja fram í samræmi við 1. mgr. eða umsóknum sem þeim berast frá markaðsleyfishafa í samræmi við 2. mgr., á hverju ári taka saman og birta skrá yfir frumlyf fyrir dýr sem falla skulu undir samræmingu á samantektum á eiginleikum þeirra og skal tilnefna tilvísunaraðildarríki fyrir hvert frumlyf fyrir dýr sem um ræðir.

4. Við samantektina á skránni yfir frumlyf fyrir dýr, sem skulu falla undir samræmingu á samantektum á eiginleikum þeirra, getur samræmingarhópurinn ákveðið að forgangsraða vinnu sinni við samræmingu á samantektum á eiginleikum lyfja með hliðsjón af tilmælum Lyfjastofnunar Evrópu um flokk eða hóp frumlyfja fyrir dýr sem skal samræma til að vernda heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið, þ.m.t. mildunarráðstafanir til að koma í veg fyrir áhættu fyrir umhverfið.

5. Að beiðni lögbæra yfirvaldsins í tilvísunaraðildarríkinu, sem um getur í 3. mgr. þessarar greinar, skal markaðsleyfishafinn afhenda samræmingarhópnum samantekt þar sem tilgreindur er munurinn á samantektum á eiginleikum lyfs, tillögu sína um samræmda samantekt á eiginleikum lyfsins, fylgiseðil og merkingar í samræmi við 7. gr., stutt viðeigandi fyrirbyggjandi gögnum sem lögð eru fram í samræmi við 8. gr., og sem varða viðkomandi tillögu um samræmingu.

6. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal, innan 180 daga frá viðtöku upplýsinganna sem um getur í 5. mgr. og í samráði við markaðsleyfishafann, athuga skjölin sem lögð voru fram samræmi við 5. mgr., útbúa skýrslu og leggja hana fyrir samræmingarhópin og markaðsleyfishafann.

7. Ef samræmingarhópurinn nær samhljóða samþykki um samræmdu samantektina á eiginleikum lyfsins eftir viðtöku skýrslunnar skal lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skrá að samkomulag sé fyrir hendi, ljúka málsmeðferðinni, tilkynna markaðsleyfishafanum um það og senda sama markaðsleyfishafa samræmdu samantektina á eiginleikum lyfsins.

8. Markaðsleyfishafinn skal leggja fyrir lögbæru yfirvöldin í hverju viðkomandi aðildarríki nauðsynlegar þýðingar á samantektinni á eiginleikum lyfsins, fylgiseðlinum og merkingunum í samræmi við 7. gr., innan þeirra tímamarka sem samræmingarhópurinn setur.

9. Að fengnu samþykki í samræmi við 7. mgr. skulu lögbæru yfirvöldin í hverju viðkomandi aðildarríki breyta markaðsleyfinu í samræmi við samkomulagið innan 30 daga frá viðtöku þýðinganna sem um getur í 8. mgr.
10. Lögbæra yfirvaldið í tilvísunaraðildarríkinu skal gera nauðsynlegar ráðstafanir til að leita eftir samkomulagi við samræmingarhópinn áður en málsmeðferðin sem um getur í 11. mgr. hefst.
11. Þegar ekki næst samhljóða samþykki fyrir samræmdri samantekt á eiginleikum lyfs í kjölfar viðleittinnar sem um getur í 10. mgr. þessarar greinar gildir málsmeðferðin um málskot vegna hagsmuna Sambandsins sem um getur í 83. og 84. gr.
12. Til að viðhalda því samræmingarstigi sem næst fyrir samantektina á eiginleikum lyfsins skulu allar síðari breytingar á viðkomandi markaðsleyfum fylgja málsmeðferðinni vegna gagnkvæmrar viðurkenningar.

71. gr.

Málsmeðferð við samræmingu á samantektum á eiginleikum samheitadýrallyfja og blendingslyfja fyrir dýr

1. Þegar málsmeðferðinni sem um getur í 70. gr. er lokið og samræmd samantekt á eiginleikum lyfs fyrir frumlyf fyrir dýr hefur verið samþykkt skulu markaðsleyfishafar samheitadýrallyfjanna sækja um samræmingu á eftirfarandi liðum samantektarinnar á eiginleikum viðkomandi samheitalyfs, eftir því sem við á, innan 60 daga frá ákvörðun lögbæru yfirvaldanna í hverju aðildarríki og í samræmi við 62. gr.:
 - a) markdýrategundum,
 - b) klínískum upplýsingum sem um getur í c-lið 1. mgr. 35. gr.,
 - c) biðtíma til afurðanýtingar.
2. Þrátt fyrir 1. mgr. skulu viðeigandi liðir samantektarinnar á eiginleikum lyfs sem um getur í 1. mgr. ekki teljast falla undir samræmingu þegar um er að ræða markaðsleyfi fyrir blendingslyfi fyrir dýr sem er stutt frekari forklínískum rannsóknum eða klínískum prófunum.
3. Handhafar markaðsleyfa fyrir samheitadýrallyfjum og blendingslyfjum fyrir dýr skulu tryggja að samantektirnar á eiginleikum lyfja þeirra séu í grundvallaratriðum eins og samantektirnar fyrir frumlyfin.

72. gr.

Umhverfisöryggisskjöl og mat á umhverfisáhættu af tilteknum dýrallyfjum

Skráin sem um getur í 1. mgr. 70. gr. skal ekki innihalda nein frumlyf fyrir dýr sem voru leyfð fyrir 1. október 2005 og eru auðkennd sem hugsanlega skaðleg fyrir umhverfið og hafa ekki verið tekin í mat á umhverfisáhættu.

Ef tiltekið frumlyf fyrir dýr var leyft fyrir 1. október 2005 og er auðkennt sem hugsanlega skaðlegt fyrir umhverfið og hefur ekki verið tekið í mat á umhverfisáhættu skal lögbæra yfirvaldið krefjast þess að markaðsleyfishafinn uppfæri viðeigandi umhverfisöryggisskjöl sem um getur í b-lið 1. mgr. 8. gr., með tilliti til endurskoðunarinnar sem um getur í 156. gr. og, ef við á, matið á umhverfisáhættu af samheitadýrallyfjum slíkra frumlyfja.

5. þáttur

Lyfjagát

73. gr.

Lyfjagátarkerfi Sambandsins

1. Aðildarríkin, framkvæmdastjórnin, Lyfjastofnun Evrópu og markaðsleyfishafar skulu vinna saman að því að koma upp og viðhalda lyfjagátarkerfi Sambandsins til að sinna verkefnum sem varða lyfjagát að því er tekur til öryggis og verkunar leyfðra dýrallyfja til að tryggja samfellt mat á sambandinu milli ávinnings og áhættu.
2. Lögbær yfirvöld, Lyfjastofnun Evrópu og markaðsleyfishafar skulu gera nauðsynlegar ráðstafanir til að bjóða fram leiðir til að tilkynna um og hvetja til tilkynninga um eftirfarandi meintilvik sem grunur er um:
 - a) sérhverja neikvæða og ótilætlaða svörun hjá sérhverju dýri vegna dýrallyfja.

- b) ef því er veitt athygli að dýralyf verkar ekki sem skyldi eftir að dýri hefur verið gefið það, hvort sem það er í samræmi við samantektina á eiginleikum lyfsins eða ekki,
- c) öll umhverfisatvik sem vart verður eftir að dýri hefur verið gefið dýralyf,
- d) allar skaðlegar svaranir hjá mannfólki sem kemst í snertingu við dýralyf,
- e) allar niðurstöður um að lyfjafræðilega virkt efni, eða leifamerki, sé yfir hámarksgildum fyrir leifar sem fastsett voru með reglugerð (EB) nr. 470/2009 í afurð úr dýraríkinu að loknum fastsettum biðtíma til afurðanýtingar,
- f) ef grunur leikur á að sýkill hafi borist með dýralyfi,
- g) sérhverja neikvæða og ótilætlaða svörun hjá dýri við mannalyfi.

74. gr.

Lyfjagátargagnagrunnur Sambandsins

1. Lyfjastofnun Evrópu skal, í samvinnu við aðildarríkin, koma upp og viðhalda lyfjagátargagnagrunni Sambandsins til að tilkynna um og skrá þau meintilvik sem grunur er um og sem um getur í 2. mgr. 73. gr. (hér á eftir nefndur „lyfjagátargagnagrunnurinn“) sem skal einnig innihalda upplýsingarnar um einstakling með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát, eins og um getur í 8. mgr. 77. gr., tilvísunarnúmer grunnskjals lyfjagátarkerfisins, niðurstöður og útkomur úr stjórnun ræsimerkjaferlisins og niðurstöður úr eftirlitsúttektum á lyfjagát í samræmi við 126. gr.
2. Lyfjagátargagnagrunnurinn skal vera samtengdur vörugagnagrunninum sem um getur í 55. gr.
3. Lyfjastofnun Evrópu skal taka saman starfrænar forskriftir lyfjagátargagnagrunnsins í samvinnu við aðildarríkin.
4. Lyfjastofnun Evrópu skal tryggja að þeim upplýsingum sem berast sé hlaðið inn í lyfjagátargagnagrunninn og að þær séu gerðar aðgengilegar í samræmi við 75. gr.
5. Kerfi lyfjagátargagnagrunnsins skal sett upp sem gagnavinnslunet sem leyfir sendingu gagna á milli aðildarríkja, framkvæmdastjórnarinnar, Lyfjastofnunar Evrópu og markaðsleyfishafa til að tryggja að ef viðvörun tengd lyfjagátargögnum er send út sé hægt að skoða valkosti varðandi áhættustjórnun og viðeigandi ráðstafanir eins og um getur í 129. gr., 130. gr. og 134. gr.

75. gr.

Aðgangur að lyfjagátargagnagrunninum

1. Lögbæru yfirvöldin skulu hafa fullan aðgang að lyfjagátargagnagrunninum.
2. Markaðsleyfishafar skulu hafa aðgang að gögnum í lyfjagátargagnagrunninum sem varða þau dýralyf sem þeir hafa markaðsleyfi fyrir og að öðrum gögnum sem ekki eru trúnaðargögn og tengjast dýralyfjum sem þeir hafa ekki markaðsleyfi fyrir, að því marki sem nauðsynlegt er fyrir þá til að fara að lyfjagátarskyldum sínum sem um getur í 77. gr., 78. gr. og 81. gr.
3. Almennigur skal hafa aðgang að eftirfarandi upplýsingum í lyfjagátargagnagrunninum án þess að geta breytt upplýsingunum í honum:
 - a) fjölda og, eigi síðar en innan tveggja ára eftir 28. janúar 2022, tíðni meintilvika sem grunur er um og tilkynnt er um ár hvert, sundurliðað eftir dýralyfi, dýrategundum og tegund meintilviks sem grunur leikur á,
 - b) niðurstöðurnar og útkomurnar sem um getur í 1. mgr. 81. gr. sem stafa af stjórnun ræsimerkjaferlisins sem markaðsleyfishafinn framkvæmir fyrir dýralyf eða hópa dýralyfja.

76. gr.

Tilkynningar og skráningar á meintilvikum sem grunur er um

1. Lögbær yfirvöld skulu skrá í lyfjagátargagnagrunninn öll meintilvik sem grunur er um, og þeim var tilkynnt um og sem áttu sér stað á yfirráðasvæði aðildarríkis þeirra, innan 30 daga frá viðtöku tilkynningarinnar um meintilvikið sem grunur leikur á.
2. Markaðsleyfishafar skulu skrá í lyfjagátargagnagrunninn öll meintilvik sem grunur er um sem tengjast leyfðum dýralyfjum þeirra sem þeim var tilkynnt um og sem áttu sér stað innan Sambandsins eða í þriðja landi eða sem birt hafa verið í vísindaritum, tafarlaust og eigi síðar en 30 dögum eftir viðtöku tilkynningarinnar um meintilvikið sem grunur er um.

3. Lyfjastofnun Evrópu getur beðið handhafa markaðsleyfis dýrallyfja samkvæmt miðlægri ákvörðun, eða dýrallyfja með leyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun, í þeim tilvikum þegar þau falla undir gildissvið málskots vegna hagsmuna Sambandsins sem um getur í 82. gr., um að safna tilteknum lyfjagátargögnum til viðbótar við þau gögn sem talin eru upp í 2. mgr. 73. gr. og framkvæmi eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu. Lyfjastofnun Evrópu skal tilgreina nákvæmlega ástæðurnar fyrir kröfunni, setja viðeigandi tímamörk og tilkynna lögbærum yfirvöldum um það.

4. Lögbær yfirvöld geta beðið handhafa markaðsleyfis dýrallyfja samkvæmt landsbundinni ákvörðun um að safna tilteknum lyfjagátargögnum, til viðbótar við þau gögn sem eru talin upp í 2. mgr. 73. gr., og framkvæma eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu. Lögbæra yfirvaldið skal tilgreina nákvæmlega ástæðurnar fyrir kröfunni, setja viðeigandi tímamörk og tilkynna öðrum lögbærum yfirvöldum og Lyfjastofnun Evrópu um það.

77. gr.

Lyfjagátarskyldur markaðsleyfishafans

1. Markaðsleyfishafinn skal koma upp og viðhalda kerfi til að safna, samræða og meta upplýsingar um meintilvik sem grunur er um sem tengjast leyfðum dýrallyfjum hans til að gera honum kleift að uppfylla lyfjagátarskyldur sínar (hér á eftir nefnt „lyfjagátarkerfi“).

2. Markaðsleyfishafinn skal hafa til staðar eitt eða fleiri grunnskjal lyfjagátarkerfisins þar sem lyfjagátarkerfinu er lýst í smáatriðum að því er tekur til leyfðra dýrallyfja hans. Markaðsleyfishafinn skal ekki hafa fleiri en eitt grunnskjal lyfjagátarkerfis fyrir hvert dýrallyf.

3. Markaðsleyfishafinn skal tilnefna staðbundinn eða svæðisbundinn fulltrúa, sem tekur við tilkynningum um meintilvik sem grunur er um, sem getur átt samskipti á tungumálum viðkomandi aðildarríkja.

4. Markaðsleyfishafinn skal bera ábyrgð á lyfjagátinni fyrir það dýrallyf sem hann hefur markaðsleyfi fyrir og skal viðhafa samfellt mat, með viðeigandi aðferðum, á sambandinu milli ávinnings og áhættu af því dýrallyfi og, ef nauðsyn krefur, gera nauðsynlegar ráðstafanir.

5. Markaðsleyfishafinn skal fylgja góðum starfsvenjum við lyfjagát fyrir dýrallyf.

6. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja með framkvæmdargerðum nauðsynlegar ráðstafanir um góðar starfsvenjur við lyfjagát fyrir dýrallyf og einnig snið og innihald grunnskjala lyfjagátarkerfisins og samantekt þess. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

7. Ef markaðsleyfishafinn hefur útvistað lyfjagátarverkefnunum til þriðja aðila skal það fyrirkomulag skráð í smáatriðum í grunnskjal lyfjagátarkerfisins.

8. Markaðsleyfishafinn skal tilnefna einn eða fleiri einstaklinga, sem bera ábyrgð á lyfjagát og hafa tilskilda menntun og hæfi, til að sinna þeim verkefnum sem kveðið er á um í 78. gr. Þessir menntuðu og hæfu einstaklingar skulu hafa fasta búsetu og starfa innan Sambandsins og skulu vera markaðsleyfishafanum að staðaldri innan handar. Einungis einn einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi skal tilnefndur fyrir hvert grunnskjal lyfjagátarkerfisins.

9. Útvista má til þriðja aðila þeim verkefnunum sem mælt er fyrir um í 78. gr., sem eru í höndum einstaklinganna með tilskilda menntun og hæfi sem bera ábyrgð á lyfjagátinni sem um getur í 8. mgr. þessarar greinar, að uppfylltum þeim skilyrðum sem sett eru fram í þeirri málsgrein. Í slíkum tilvikum skal skilgreina það fyrirkomulag í smáatriðum í samningnum og skrá það í grunnskjal lyfjagátarkerfisins.

10. Markaðsleyfishafinn skal, ef nauðsyn krefur, á grundvelli mats á lyfjagátargögnunum, leggja fram, án ótilhlýðilegrar tafar, umsókn um breytingar á skilmálum markaðsleyfis í samræmi við 62. gr.

11. Markaðsleyfishafinn skal ekki gefa opinbera yfirlýsingu um lyfjagátarupplýsingar varðandi dýrallyf hans án þess að tilkynna, annað hvort fyrir fram eða samtímis, þá ætlan sína til lögbæra yfirvaldsins sem veitti markaðsleyfið, eða Lyfjastofnunar Evrópu, eftir því sem við á.

Markaðsleyfishafinn skal sjá til þess að slíkar opinberar tilkynningar séu settar fram á hlutlægan hátt og séu ekki villandi.

78. gr.

Einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát

1. Einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi, sem ber ábyrgð á lyfjagát eins og um getur í 8. mgr. 77. gr., skal sjá til þess að eftirfarandi verkefnum sé sinnt:

- a) vinnu við og viðhaldi á grunnskjali lyfjagátarkerfisins,
- b) úthlutun á tilvísunarnúmerum fyrir grunnskjal lyfjagátarkerfisins og að boð um það tilvísunarnúmer séu send í lyfjagátargagnagrunninn fyrir hvert lyf,
- c) að lögbæru yfirvöldin og Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, séu látin vita um starfsstöðina,
- d) uppsetningu og viðhaldi kerfis sem tryggir að öllum meintilvikum sem grunur er um, sem markaðsleyfishafanum er gert vart um, sé safnað saman og þau skráð til að þau verði aðgengileg á minnst einum stað í Sambandinu,
- e) skýrslugerð um meintilvik sem grunur er um sem um getur í 2. mgr. 76. gr., mat á þeim, ef nauðsyn krefur, og skráning þeirra í lyfjagátargagnagrunninn,
- f) að tryggt sé að öllum beiðnum frá lögbæru yfirvöldunum eða Lyfjastofnun Evrópu um framlagningu viðbótarupplýsinga sem nauðsynlegar eru til að meta sambandið milli ávinnings og áhættu af dýrallyfi sé svarað að fullu og án tafar,
- g) afhendingu allra annarra upplýsinga sem varða greiningu á breytingu á sambandinu milli ávinnings og áhættu af dýrallyfi, þ.m.t. viðeigandi upplýsingar um eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu, til lögbæru yfirvaldanna eða Lyfjastofnunar Evrópu, eftir því sem við á,
- h) beitingu stjórnunar ræsimerkjaferlisins sem um getur í 81. gr. og að séð sé til þess að fyrirkomulag sé fyrir hendi til að uppfylla þær skyldur sem um getur í 4. mgr. 77. gr.,
- i) vöktun á lyfjagátarkerfinu og að séð sé til þess að ef hennar verður þörf sé útbúin viðeigandi áætlun um fyrirbyggjandi aðgerðir eða leiðréttingaráætlun, hún sé framkvæmd og, ef nauðsyn krefur, að séð sé til þess að breytingar séu gerðar á grunnskjali lyfjagátarkerfisins,
- j) að séð sé til þess að allt starfsfólk hlutaðeigandi markaðsleyfishafa sem kemur að lyfjagátarstarfsemi fái síþjálfun,
- k) að lögbæru yfirvöldunum og Lyfjastofnun Evrópu sé tilkynnt um allar stjórnvaldsráðstafanir sem gerðar eru í þriðja landi og tengjast lyfjagátargögnum, innan 21 dags frá viðtöku slíkra upplýsinga.

2. Einstaklingurinn með tilskilda menntun og hæfi sem um getur í 8. mgr. 77. gr. skal vera tengiliður markaðsleyfishafans að því er varðar eftirlitsúttektir á lyfjagát.

79. gr.

Lyfjagátarskyldur lögbæru yfirvaldanna og Lyfjastofnunar Evrópu

1. Lögbær yfirvöld skulu mæla fyrir um nauðsynlegar málsmeðferðarreglur til að meta niðurstöður og útkomur úr stjórnun ræsimerkjaferlisins sem skráðar eru í lyfjagátargagnagrunninn í samræmi við 81. gr. (2. mgr.), sem og um meintilvik sem grunur er um sem þeim er tilkynnt um, íhuga kosti sem varða áhættustjórnun og gera þær ráðstafanir varðandi markaðsleyfi sem við eiga og um getur í 129. gr., 130. gr. og 134. gr.

2. Lögbær yfirvöld geta lagt sértækar kröfur á dýralækna og annað heilbrigðisstarfsfólk að því er varðar tilkynningar um meintilvik sem grunur er um. Lyfjastofnun Evrópu getur skipulagt fundi eða tengslanet fyrir hópa dýralækna eða annars heilbrigðisstarfsfólks þegar sérstök þörf er á að safna, samræða eða greina tiltekin lyfjagátargögn.

3. Lögbær yfirvöld og Lyfjastofnun Evrópu skulu gera allar upplýsingar um meintilvik sem varða notkun dýralýfs öllum aðgengilegar. Það skal gert á tímanlegan hátt, með samskiptaleið sem er opin öllum og tilkynna skal markaðsleyfishafanum um það fyrir fram eða samtímis.

4. Lögbær yfirvöld skulu sannprófa, með því eftirliti og eftirlitsúttektum sem um getur í 123. og 126. gr., að markaðsleyfishafar fari að kröfunum um lyfjagát sem mælt er fyrir um í þessum þætti.

5. Lyfjastofnun Evrópu skal mæla fyrir um nauðsynlegar málsmeðferðarreglur við mat á meintilvikum sem grunur er um og hún fær tilkynningu um vegna miðlægra dýrallyfja og skal mæla með ráðstöfunum til áhættustjórnunar við framkvæmdastjórnina. Framkvæmdastjórnin skal gera allar nauðsynlegar ráðstafanir sem um getur í 129. gr., 130. gr. og 134. gr. varðandi markaðsleyfi.
6. Lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, getur hvenær sem er krafist þess að markaðsleyfishafinn leggi fram afrit af grunnskjali lyfjagátarkerfisins. Markaðsleyfishafinn skal leggja fram afritið eigi síðar en sjö dögum eftir viðtöku kröfunnar.

80. gr.

Framsal verkefna milli lögbærra yfirvalda

1. Lögbært yfirvald getur falið lögbæru yfirvaldi í öðru aðildarríki öll þau verkefni sem því hafa verið falin, eins og um getur í 79. gr., með fyrirvara um skriflegt samþykki hins síðarnefnda.
2. Lögbæra yfirvaldið sem framselur verkefni skal upplýsa framkvæmdastjórnina, Lyfjastofnun Evrópu og önnur lögbær yfirvöld um framsalið sem um getur í 1. mgr. og gera þær upplýsingar öllum aðgengilegar.

81. gr.

Stjórnun ræsimerkjaferlisins

1. Markaðsleyfishafar skulu koma í framkvæmd stjórnun ræsimerkjaferlis fyrir dýrallyf sín ef þörf er á, með tilliti til sölugagna og annarra viðeigandi lyfjagátargagna sem sanngjarnt er að atlast megi til að þeir hafi vitneskju um og sem geta komið að gagni við þá stjórnun ræsimerkjaferlis. Þau gögn geta m.a. innihaldið vísindalegar upplýsingar sem er safnað saman úr rýni á birtum vísindaskrifum.

2. Þegar útkoman úr stjórnun ræsimerkjaferlisins sýnir fram á breytingu á sambandinu milli ávinnings og áhættu eða nýja áhættu skulu markaðsleyfishafar tafarlaust, og eigi síðar en innan 30 daga, tilkynna lögbæru yfirvöldunum eða Lyfjastofnun Evrópu um það, eftir því sem við á, og gera nauðsynlegar ráðstafanir í samræmi við 10. mgr. 77. gr.

Markaðsleyfishafinn skal skrá, a.m.k. árlega, allar niðurstöður og útkomur úr stjórnun ræsimerkjaferlisins, þ.m.t. ályktun um sambandið milli ávinnings og áhættu og, ef við á, tilvísanir í viðeigandi birt vísindaskrif í lyfjagátargagnagrunninum.

Ef um er að ræða dýrallyf sem um getur í c-lið 2. mgr. 42. gr. skal markaðsleyfishafinn skrá í lyfjagátargagnagrunninn, með þeirri tíðni sem tilgreind er í markaðsleyfinu, allar niðurstöður og útkomur úr stjórnun ræsimerkjaferlisins, þ.m.t. ályktun um sambandið milli ávinnings og áhættu og, ef við á, tilvísanir í viðeigandi birt vísindaskrif.

3. Lögbæru yfirvöldin og Lyfjastofnun Evrópu geta ákveðið að setja í framkvæmd sértæka stjórnun ræsimerkjaferlis fyrir tiltekið dýrallyf eða hóp dýrallyfja.
4. Að því er varðar 3. mgr. skulu Lyfjastofnun Evrópu og samræmingarhópurinn deila þeim verkefnum sem tengjast hinni sértæku stjórnun ræsimerkjaferlisins og skulu sameiginlega velja lögbært yfirvald eða Lyfjastofnun Evrópu sem ábyrgðaraðila fyrir slíkri sértækri stjórnun ræsimerkjaferlis (hér á eftir nefnt „forystuyfirvald“) fyrir hvert dýrallyf eða hvern hóp dýrallyfja.
5. Þegar forystuyfirvald er valið skulu Lyfjastofnun Evrópu og samræmingarhópurinn taka tillit til sanngjarnrar úthlutunar verkefna og forðast tvítekningu verka.
6. Ef lögbæru yfirvöldin eða framkvæmdastjórnin, eftir því sem við á, telja að eftirfylgni sé þörf skulu þau gera viðeigandi ráðstafanir eins og um getur í 129. gr., 130. gr. og 134. gr.

6. þáttur

Málskot vegna hagsmuna Sambandsins

82. gr.

Gildissvið málskots vegna hagsmuna Sambandsins

1. Þegar mál varðar hagsmuni Sambandsins, einkum hagsmuni sem varða heilbrigði manna eða dýra eða umhverfisins í tengslum við gæði, öryggi eða verkun dýrallyfja, getur markaðsleyfishafinn, eitt eða fleiri lögbært yfirvald í einu eða fleirum aðildarríkjum eða framkvæmdastjórnin vísað áhyggjum sínum til Lyfjastofnunar Evrópu til beitingar á málsmeðferðinni sem mælt er fyrir um í 83. gr. Málið skal tilgreint með skýrum hætti.
2. Markaðsleyfishafinn, hlutaðeigandi lögbært yfirvald eða framkvæmdastjórnin skal upplýsa aðra hlutaðeigandi aðila um málið.

3. Lögbæru yfirvöldin í aðildarríkjunum og markaðsleyfishafarnir skulu framsenda til Lyfjastofnunar Evrópu allar fyrirliggjandi upplýsingar sem tengjast málskoti vegna hagsmuna Sambandsins, óski hún þess.
4. Lyfjastofnun Evrópu getur takmarkað málskot vegna hagsmuna Sambandsins við tiltekna hluta markaðsleyfisins.

83. gr.

Málsmeðferð málskots vegna hagsmuna Sambandsins

1. Lyfjastofnun Evrópu skal birta, á vefsíðu sinni, upplýsingar um að máli hafi verið skotið til hennar í samræmi við 82. gr. og skal bjóða hagsmunaaðilum að leggja inn athugasemdir.
2. Lyfjastofnun Evrópu skal óska þess að nefndin sem um getur í 139. gr. taki málskotið til umfjöllunar. Nefndin skal gefa út rökstutt álit innan 120 daga frá því að málinu er skotið til hennar. Nefndin getur framlengt þau tímamörk um allt að 60 daga til viðbótar, með tilliti til álits hlutaðeigandi markaðsleyfishafa.
3. Áður en hún gefur út álit sitt skal nefndin gefa markaðsleyfishöfunum sem um ræðir tækifæri til að leggja fram skýringar innan tiltekinnna tímamarka. Nefndin getur lengt tímamörkin, sem um getur í 2. mgr., til að gefa markaðsleyfishöfunum tækifæri til að undirbúa útskýringar sínar.
4. Nefndin skal tilnefna einn nefndarmanna sinna sem skýrslugjafa til að fjalla um málið. Nefndin getur einnig tilnefnt óháða sérfræðinga til ráðgjafar varðandi tiltekna spurningar. Þegar nefndin tilnefnir slíka sérfræðinga skal hún skilgreina verkefni þeirra og tilgreina þau tímamörk sem þeir hafa til að leysa þessi verkefni.
5. Innan 15 daga frá því að nefndin samþykktir álit sitt skal Lyfjastofnun Evrópu senda það til aðildarríkjanna, framkvæmdastjórnarinnar og handhafa markaðsleyfanna sem um er að ræða ásamt matsskýrslu fyrir eitt eða fleiri dýralyf og rökum fyrir ályktunum hennar.
6. Markaðsleyfishafi getur tilkynnt Lyfjastofnun Evrópu skriflega, innan 15 daga frá viðtöku álitsins, að hann hyggist fara fram á að álitinu verði tekið til endurskoðunar. Ef til þess kemur skal markaðsleyfishafinn senda Lyfjastofnun Evrópu rökstuddar ástæður fyrir beiðninni um endurskoðun innan 60 daga frá viðtöku álitsins.
7. Nefndin skal endurskoða álit sitt innan 60 daga frá viðtöku beiðni eins og um getur í 6. mgr. Ástæðurnar fyrir ályktuninni skulu fylgja með matsskýrslunni sem um getur í 5. mgr.

84. gr.

Ákvörðun í kjölfar málskots vegna hagsmuna Sambandsins

1. Framkvæmdastjórnin skal útbúa drög að ákvörðun innan 15 daga frá viðtöku álitsins sem um getur í 5. mgr. 83. gr., með fyrirvara um málsmeðferðarreglurnar sem um getur í 6. og 7. mgr. 83. gr. Ef drögin að ákvörðuninni eru ekki í samræmi við álit Lyfjastofnunar Evrópu skal framkvæmdastjórnin einnig láta ítarlega skýringu á ástæðunum fyrir þessum mun fylgja í viðauka við drögin að ákvörðuninni.
2. Framkvæmdastjórnin skal framsenda drögin að ákvörðuninni til aðildarríkjanna.
3. Framkvæmdastjórnin skal taka ákvörðun um málskotið vegna hagsmuna Sambandsins með framkvæmdargerðum. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr. Ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar skal gilda um þau dýralyf sem málskotið snýst um nema annað sé tekið fram í tilkynningunni um málskotið í samræmi við 82. gr.
4. Ef dýralyfin sem málskotið varðar voru leyfð í samræmi við málsmeðferðir samkvæmt landsbundinni ákvörðun, vegna gagnkvæmrar viðurkenningar eða samkvæmt valddreifðri ákvörðun skal ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar, sem um getur í 3. mgr., beint til allra aðildarríkja og hún send til hlutaðeigandi markaðsleyfishafa þeim til upplýsingar.
5. Hlutaðeigandi lögbær yfirvöld og markaðsleyfishafar skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir varðandi markaðsleyfin fyrir viðkomandi dýralyfjum til að fara að ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar, sem um getur í 3. mgr. þessarar greinar, innan 30 daga frá því að tilkynnt er um hana nema að mælt sé fyrir um önnur tímamörk í þeirri ákvörðun. Slíkar aðgerðir skulu m.a. felast í, eftir því sem við á, kröfu til markaðsleyfishafans um að leggja fram umsókn um breytingu eins og um getur í 1. mgr. 62. gr.
6. Hvað varðar miðlægt leyfð dýralyf sem málskotið varðar skal framkvæmdastjórnin senda ákvörðun sína, sem um getur í 3. mgr., til markaðsleyfishafans og skal hún einnig tilkynna aðildarríkjunum um hana.

7. Dýrallyf með leyfi samkvæmt landsbundinni ákvörðun sem fjallað hefur verið um í málskotsmeðferð skulu færð yfir í málsmeðferð vegna gagnkvæmrar viðurkenningar.

V. KAFLI

SMÁSKAMMTADÝRALYF

85. gr.

Smáskammtadýrallyf

1. Smáskammtadýrallyf sem uppfylla skilyrðin sem sett eru fram í 86. gr. skulu skráð í samræmi við 87. gr.
2. Smáskammtadýrallyf sem ekki uppfylla skilyrðin sem sett eru fram í 86. gr. skulu falla undir 5. gr.

86. gr.

Skráning smáskammtadýrallyfja

1. Smáskammtadýrallyf sem uppfyllir öll eftirfarandi skilyrði skal fara í gegnum skráningarferli:
 - a) lyfið er gefið inn með íkomuleið sem lýst er í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, í þeim lyfjaskrár sem eru notaðar opinberlega í aðildarríkjunum,
 - b) það er nægjanlega þynnt til tryggja að það sé öruggt og skal ekki innihalda meira en einn tíuþúsundasta hluta af stofntinktúrunni,
 - c) í merkingu þess eða í upplýsingum um það er engin ábending.
2. Aðildarríkin geta mælt fyrir um málsmeðferðarreglur um skráningu smáskammtadýrallyfja til viðbótar við þær sem mælt er fyrir um í þessum kafla.

87. gr.

Umsókn og málsmeðferð við skráningu á smáskammtadýrallyfjum

1. Eftirfarandi skjöl skulu vera í umsókn um skráningu á smáskammtadýrallyfi:
 - a) vísindaheiti eða annað heiti smáskammtalyfjastofnsins eða -stofnanna sem gefin eru í lyfjaskrá ásamt upplýsingum um íkomuleið, lyfjaform og þynningarstig sem skulu skráð,
 - b) málsskjöl þar sem lýst er framleiðslu og eftirliti með smáskammtalyfjastofninum eða -stofnunum og smáskammtanotkun þeirra rökstudd á grundvelli fullnægjandi ritskrár og þegar um er að ræða smáskammtadýrallyf sem innihalda lífræn efni skal lýsa ráðstöfunum til að fyrirbyggja sjúkdómsvalda,
 - c) framleiðslu- og eftirlitsskráin fyrir hvert lyfjaform og lýsing á aðferðinni við þynningu og virkniaukningu,
 - d) framleiðsluleyfið fyrir viðkomandi smáskammtadýrallyf,
 - e) afrit af öllum skráningum sem fengist hafa fyrir sömu smáskammtadýrallyfjum í öðrum aðildarríkjum,
 - f) textinn sem á að koma fram á fylgiseðlinum, ystu umbúðum og innri umbúðum smáskammtadýrallyfjanna sem á að skrá,
 - g) gögn sem varða stöðugleika smáskammtadýrallyfsins,
 - h) ef um er að ræða smáskammtadýrallyf sem eru ætluð fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis skulu virku efnið vera þau lyfjafræðilega virku efni sem eru leyfð í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 og allar gerðir sem samþykktar eru á grundvelli hennar.
2. Umsókn um skráningu getur náð til margs konar smáskammtadýrallyfja sem hafa sama lyfjaform og eru unnin úr sama smáskammtalyfjastofni eða -stofnum.
3. Lögbæra yfirvaldið getur ákveðið við hvaða skilyrði má bjóða fram hið skráða smáskammtadýrallyf.
4. Málsmeðferð við skráningu á smáskammtadýrallyfi skal lokið innan 90 daga frá því að gild umsókn er lögð fram.

5. Skráningarhafi smáskammtadýrallyfja skal hafa sömu skyldur og markaðsleyfishafi, með fyrirvara um 5. mgr. 2. gr.
6. Einungis skal skrá smáskammtadýrallyf í eigu umsækjanda sem hefur staðfestu í Sambandinu. Krafan um staðfestu í Sambandinu skal einnig gilda um skráningarhafa.

VI. KAFLI

FRAMLEIÐSLA, INNFLUTNINGUR OG ÚTFLUTNINGUR

88. gr.

Framleiðsluleyfi

1. Framleiðsluleyfis skal krafist til að stunda megi eftirfarandi starfsemi:
 - a) að framleiða dýrallyf jafnvel þó að þau séu einungis ætluð til útflutnings,
 - b) að taka þátt í einhverjum hluta ferlisins við framleiðslu á dýrallyfi eða að koma dýrallyfi í endanlegt form, þ.m.t. að taka þátt í vinnslu, samsetningu, pökkun og umpökkun, merkingu og ummerkingu, geymslu, sóttþreinsun, prófun eða lokasamþykki fyrir afhendingu sem hluta af því ferli eða
 - c) að flytja inn dýrallyf.
2. Þrátt fyrir 1. mgr. þessarar greinar geta aðildarríki ákveðið að ekki skuli krafist framleiðsluleyfis til að tilreiða dýrallyf, skipta þeim upp, breyta pakkingum þeirra eða framsetningu þegar umrædd ferli eru framkvæmd í þeim eina tilgangi að selja þau beint til almennings í samræmi við 103. og 104. gr.
3. Þegar 2. mgr. gildir skal fylgiseðillinn fylgja hverjum uppskiptum hluta og lotunúmerið og fyrningardagsetning lyfsins skulu sýnd með skýrum hætti.
4. Lögbæru yfirvöldin skulu skrá framleiðsluleyfin sem þeim eru veitt í framleiðslu- og heildsölugagnagrunninn sem settur er upp í samræmi við 91. gr.
5. Framleiðsluleyfi gilda í gervöllu Sambandinu.

89. gr.

Umsókn um framleiðsluleyfi

1. Leggja skal umsókn um framleiðsluleyfi fyrir lögbært yfirvald í því aðildarríki þar sem framleiðslustaðurinn er staðsettur.
2. Umsókn um framleiðsluleyfi skal innihalda a.m.k. eftirfarandi upplýsingar:
 - a) dýrallyf sem ætlunin er að framleiða eða flytja inn,
 - b) nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráð starfsstöð umsækjandans,
 - c) lyfjaform sem ætlunin er að framleiða eða flytja inn,
 - d) nákvæmar upplýsingar um framleiðslustaðinn þar sem framleiða á eða flytja inn dýrallyfin,
 - e) yfirlýsingu þess efnis að umsækjandinn uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í 93. og 97. gr.

90. gr.

Málsmeðferð við veitingu framleiðsluleyfa

1. Lögbæra yfirvaldið skal framkvæma eftirlitsúttekt á framleiðslustaðnum áður en það veitir framleiðsluleyfi.
2. Lögbæra yfirvaldið getur krafist þess að umsækjandinn leggi inn frekari upplýsingar til viðbótar við þær sem hann lagði fram með umsókninni samkvæmt 89. gr. Ef lögbæra yfirvaldið nýtir sér þann rétt skal fella tímamörkin, sem um getur í 4. mgr. þessarar greinar, tímabundið úr gildi eða afturkalla þau þar til umsækjandinn hefur lagt fram þau gögn sem krafist er.
3. Framleiðsluleyfi gildir aðeins fyrir þann framleiðslustað og þau lyfjaform sem eru tilgreind í umsókninni sem um getur í 89. gr.

4. Aðildarríkin skulu mæla fyrir um málsmeðferðarreglur um veitingu eða synjun framleiðsluleyfa. Slíkar málsmeðferðir skulu ekki taka lengur en 90 daga frá viðtöku lögbæra yfirvaldsins á umsókn um framleiðsluleyfi.
5. Veita má skilyrðisbundið framleiðsluleyfi með fyrirvara um kröfu um að umsækjandinn geri tiltekna ráðstafanir eða innleiði tiltekna ferla innan ákveðins tíma. Þegar skilyrðisbundið framleiðsluleyfi hefur verið veitt skal það felld tímabundið úr gildi eða afturkallað ef ekki er farið að kröfunum.

91. gr.

Gagnagrunnur um framleiðslu og heildsöludreifingu

1. Lyfjastofnun Evrópu skal koma á fót og viðhalda gagnagrunni Sambandsins um framleiðslu, innflutning og heildsöludreifingu (hér á eftir nefndur „framleiðslu- og heildsölugagnagrunnurinn“).
2. Framleiðslu- og heildsölugagnagrunnurinn skal m.a. innihalda upplýsingar um veitingu, tímabundna niðurfellingu eða afturköllun lögbærra yfirvalda á framleiðsluleyfum, leyfum til heildsöludreifingar, vottorð um góða framleiðsluhætti og skráningar framleiðenda, innflytjenda og heildsala virkra efna.
3. Lögbær yfirvöld skulu skrá í framleiðslu- og heildsölugagnagrunninn upplýsingar um leyfi til framleiðslu og heildsölu og vottorð sem eru veitt í samræmi við 90. gr., 94. gr. og 100. gr. ásamt upplýsingum um innflytjendur, framleiðendur og dreifingaraðila virkra efna sem eru skráðir í samræmi við 95. gr.
4. Lyfjastofnun Evrópu skal, í samstarfi við aðildarríki og framkvæmdastjórnina, setja saman virkniforskriftir fyrir framleiðslu- og heildsölugagnagrunninn, þ.m.t. snið fyrir rafræna framlagningu gagna.
5. Lyfjastofnun Evrópu skal sjá til þess að upplýsingum sem eru færðar inn í framleiðslu- og heildsölugagnagrunninn sé samráðað og þær gerðar aðgengilegar og að upplýsingunum sé deilt.
6. Lögbæru yfirvöldin skulu hafa ótakmarkaðan aðgang að framleiðslu- og heildsölugagnagrunninum.
7. Almennigur skal hafa aðgang að framleiðslu- og heildsölugagnagrunninum án þess að geta breytt upplýsingunum í honum.

92. gr.

Breytingar á leyfum til heildsöludreifingar samkvæmt beiðni

1. Ef handhafi framleiðsluleyfis óskar eftir breytingu á því framleiðsluleyfi skal málsmeðferðin við skoðun á slíkri beiðni ekki taka lengur en 30 daga frá þeim degi þegar lögbæra yfirvaldinu berst beiðnin. Í rökstuddum tilvikum, þ.m.t. þegar nauðsyn er á eftirlitsúttekt, getur lögbæra yfirvaldið framlengt þau tímamörk í 90 daga.
2. Beiðnin sem um getur í 1. mgr. skal innihalda lýsingu á breytingunni sem óskað er eftir.
3. Lögbæra yfirvaldið getur, innan þess tíma sem um getur í 1. mgr., krafist þess að handhafi framleiðsluleyfisins leggi fram viðbótarupplýsingar innan gefinna tímamarka og getur ákveðið að framkvæma eftirlitsúttekt. Málsmeðferðin skal stöðvuð tímabundið þar til viðbótarupplýsingarnar hafa verið veittar.
4. Lögbæra yfirvaldið skal meta beiðnina sem um getur í 1. mgr., tilkynna handhafa framleiðsluleyfisins um niðurstöðurnar úr matinu og, ef við á, breyta framleiðsluleyfinu og uppfæra, ef við á, framleiðslu- og heildsölugagnagrunninn.

93. gr.

Skyldur handhafa framleiðsluleyfis

1. Handhafi framleiðsluleyfis skal:
 - a) hafa yfir að ráða hentugu og nægjanlegu athafnasvæði, tæknibúnaði og prófunaraðstöðu fyrir þá starfsemi sem tilgreind er í framleiðsluleyfinu,
 - b) hafa í þjónustu sinni minnst einn einstakling sem hefur tilskilda menntun og hæfi, sem um getur í 97. gr., og sjá til þess að sá einstaklingur vinni í samræmi við þá grein,
 - c) gera einstaklingnum með tilskilda menntun og hæfi, sem um getur í 97. gr., kleift að sinna skyldum sínum, einkum með því að veita viðkomandi aðgang að öllum nauðsynlegum skjölum og athafnasvæði, og með því að láta viðkomandi í té allan nauðsynlegan tæknibúnað og prófunaraðstöðu,
 - d) láta lögbæra yfirvaldið vita með minnst 30 daga fyrirvara þegar skipta á um einstaklinginn með tilskilda menntun og hæfi, sem um getur í 97. gr., eða, ef ekki er hægt að láta vita um það fyrir fram af því að umskiptin eru óvænt, tilkynna lögbæra yfirvaldinu um það án tafar,

- e) hafa í þjónustu sinni starfsfólk sem uppfyllir lagakröfur í viðkomandi aðildarríki, bæði að því er varðar framleiðslu og eftirlit,
 - f) veita fulltrúum lögbæra yfirvaldsins aðgang að athafnasvæðinu hvenær sem er,
 - g) halda nákvæmar skrár yfir öll dýrallyf sem handhafi framleiðsluleyfis afhendir í samræmi við 96. gr. og geyma sýni af hverri lotu,
 - h) einungis afhenda dýrallyf til heildsala dýrallyfja,
 - i) tilkynna lögbæra yfirvaldinu og markaðsleyfishafanum þegar í stað ef handhafi framleiðsluleyfis fær upplýsingar um að dýrallyfin, sem falla undir framleiðsluleyfi hans, séu fölsuð eða að grunur leiki á að þau séu fölsuð, án tillits til þess hvort þeim dýrallyfjum var dreift með löglegri aðfangakeðju eða á ólöglegan hátt, þ.m.t. með ólöglegri sölu með þjónustu í upplýsingasamfélaginu,
 - j) fylgja góðum framleiðsluháttum í dýrallyfjagerð og nota sem upphafsefni eingöngu virk efni sem hafa verið framleidd í samræmi við góða framleiðsluhætti við gerð virkra efna og er dreift í samræmi við góðar starfsvenjur við dreifingu virkra efna,
 - k) sannprófa að hver framleiðandi, dreifingaraðili og innflytjandi innan Sambandsins sem handhafi framleiðsluleyfis fær virk efni frá sé skráður hjá lögbæra yfirvaldinu í því aðildarríki þar sem framleiðandinn, dreifingaraðilinn og innflytjandinn hafa staðfestu, í samræmi við 95. gr.,
 - l) gera úttektir á þeim framleiðendum, dreifingaraðilum og innflytjendum sem handhafi framleiðsluleyfisins fær virk efni frá, á grundvelli áhættumats.
2. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja með framkvæmdargerðum ráðstafanir um góða framleiðsluhætti við gerð dýrallyfja og virkra efna sem eru notuð sem upphafsefni, sem um getur í j-lið 1. mgr. þessarar greinar. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

94. gr.

Vottorð um góða framleiðsluhætti

1. Lögbæra yfirvaldið skal gefa út vottorð um góða framleiðsluhætti framleiðandans vegna viðkomandi framleiðslustaðar innan 90 daga frá eftirlitsúttekt ef í henni er staðfest að hlutaðeigandi framleiðandi fari að kröfunum sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð og í framkvæmdargerðinni sem um getur í 2. mgr. 93. gr.
2. Ef niðurstaðan úr eftirlitsúttektinni sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar er sú að framleiðandinn fylgi ekki góðum framleiðsluháttum skulu þær upplýsingar færðar í framleiðslu- og heildsölugagnagrunninn sem um getur í 91. gr.
3. Ályktanirnar sem dregnar eru í kjölfar eftirlitsúttektar hjá framleiðanda skulu gilda í Sambandinu öllu.
4. Lögbært yfirvald, framkvæmdastjórnin eða Lyfjastofnun Evrópu getur krafist þess að framleiðandi sem hefur staðfestu í þriðja landi gangist undir eftirlitsúttekt eins og um getur í 1. mgr., með fyrirvara um hvert það fyrirkomulag sem kann að hafa verið gert milli Sambandsins og þriðja lands.
5. Innflytjendur dýrallyfja skulu sjá til þess, áður en þessi lyf eru afhent í Sambandinu, að framleiðandinn sem hefur staðfestu í þriðja landi hafi undir höndum vottorð um góða framleiðsluhætti, útgefið af lögbæru yfirvaldi eða, ef þriðja landið er aðili að samningi milli Sambandsins og þriðja landsins, að fyrir hendi sé sambærileg staðfesting.

95. gr.

Innflytjendur, framleiðendur og dreifingaraðilar virkra efna, sem hafa staðfestu í Sambandinu

1. Innflytjendur, framleiðendur og dreifingaraðilar virkra efna sem eru notuð sem upphafsefni í dýrallyfjum, sem hafa staðfestu í Sambandinu, skulu skrá starfsemi sína hjá lögbæra yfirvaldinu í aðildarríkinu þar sem þeir hafa staðfestu og skulu fylgja góðum framleiðsluháttum eða góðum starfsvenjum við dreifingu, eftir því sem við á.
2. Skráningarformið til skráningar á starfsemi hjá lögbæra yfirvaldinu skal innihalda a.m.k. eftirfarandi upplýsingar:
 - a) nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráða starfsstöð þess,

b) virku efnin sem ætlunin er að flytja inn, framleiða eða dreifa,

c) upplýsingar um athafnasvæðið og tæknibúnaðinn.

3. Innflytjendur, framleiðendur og dreifingaraðilar virkra efna sem um getur í 1. mgr. skulu leggja skráningareyðublaðið fyrir lögbæra yfirvaldið minnst 60 dögum áður en þeir hyggjast hefja starfsemi sína. Innflytjendur, framleiðendur og dreifingaraðilar virkra efna sem hófu starfsemi fyrir 28. janúar 2022 skulu leggja fram skráningareyðublaðið hjá lögbæra yfirvaldinu fyrir 29. mars 2022.

4. Lögbæra yfirvaldinu er heimilt, á grundvelli áhættumats, að ákveða að framkvæma eftirlitsúttekt. Ef lögbæra yfirvaldið tilkynnir, innan 60 daga frá viðtöku skráningareyðublaðsins, að eftirlitsúttekt muni fara fram skal starfsemin ekki hefjast fyrr en lögbæra yfirvaldið hefur tilkynnt að heimilt sé að hefja starfsemina. Í slíkum tilvikum skal lögbæra yfirvaldið framkvæma eftirlitsúttektina og senda innflytjendum, framleiðendum og dreifingaraðilum virkra efna, sem um getur í 1. gr., niðurstöður eftirlitsúttektarinnar innan 60 daga frá því að það sendi tilkynninguna um þá ætlan sína að framkvæma eftirlitsúttektina. Ef lögbæra yfirvaldið hefur ekki tilkynnt að eftirlitsúttekt muni fara fram innan 60 daga frá viðtöku skráningareyðublaðsins er heimilt að hefja starfsemina.

5. Innflytjendur, framleiðendur og dreifingaraðilar virkra efna, sem um getur í 1. mgr., skulu ár hvert tilkynna lögbæra yfirvaldinu um þær breytingar sem hafa átt sér stað að því er varðar upplýsingarnar sem veittar voru á skráningareyðublaðinu. Tilkynna skal án tafar um allar breytingar sem gætu haft áhrif á gæði eða öryggi virku efnanna sem eru framleidd, flutt inn eða dreift.

6. Lögbæru yfirvöldin skulu færa upplýsingarnar sem veittar eru í samræmi við 2. mgr. þessarar greinar og 132. gr. í framleiðslu- og heilðslugagnagrunninn sem um getur í 91. gr.

7. Ákvæði þessarar greinar gilda með fyrirvara um 94. gr.

8. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja með framkvæmdargerðum ráðstafanir um góðar starfsvenjur við dreifingu virkra efna sem eru notuð sem upphafsefni í dýrallyf. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

96. gr.

Skráahald

1. Handhafi framleiðsluleyfis skal skrá eftirfarandi upplýsingar að því er varðar þau dýrallyf sem hann afhendir:

a) viðskiptadaginn,

b) heiti dýrallyfsins, og númer markaðsleyfisins ef við á, ásamt lyfjaformi og styrk, eins og við á,

c) magnið sem er afhent,

d) nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráða starfsstöð viðtakandans,

e) númer framleiðslulotu,

f) fyrningardagsetningu.

2. Skrárnar sem um getur í 1. mgr. skulu vera aðgengilegar til skoðunar fyrir lögbær yfirvöld í eitt ár eftir fyrningardagsetningu framleiðslulotunnar eða minnst fimm ár frá skráningu, hvort sem kemur síðar.

97. gr.

Einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á framleiðslu og lokasamþykkt framleiðslulotu

1. Handhafi framleiðsluleyfis skal að staðaldri hafa minnst einn einstakling sér innan handar sem hefur tilskilda menntun og hæfi og uppfyllir skilyrðin sem mælt er fyrir um í þessari grein og ber, sérstaklega, ábyrgð á að sinna þeim skyldum sem eru tilgreindar í þessari grein.

2. Einstaklingurinn með tilskilda menntun og hæfi sem um getur í 1. mgr. skal hafa háskólagráðu í einni eða fleiri af eftirfarandi vísindagreinum: lyfjafræði, mannalæknisfræði, dýralæknisfræði, efnafræði, lyfjaefnafræði og -tækni eða líffræði.

3. Einstaklingurinn með tilskilda menntun og hæfi sem um getur í 1. mgr. skal hafa aflað sér a.m.k. tveggja ára hagnýtrar reynslu hjá einu eða fleiri fyrirtækjum sem hafa framleiðsluleyfi og fást við gæðatryggingu lyfja, eigindlega greiningu lyfja, megindelega greiningu virkra efna og eftirlit sem þörf er á til að tryggja gæði dýrallyfja.

Heimilt er að stytta tímann til öflunar hagnýtrar reynslu sem um getur í 1. mgr. um eitt ár sé um að ræða a.m.k. fimm ára háskólanám og um eitt og hálft ár sé um að ræða a.m.k. sex ára háskólanám.

4. Handhafi framleiðsluleysisins, ef um er að ræða einstakling, getur tekið á sig þá ábyrgð sem um getur í 1. mgr. ef hann uppfyllir skilyrðin sem um getur í 2. og 3. mgr.

5. Lögbæra yfirvaldið getur mælt fyrir um viðeigandi stjórnsýslumeðferð til að sannprófa að einstaklingur með tilskilda menntun og hæfi sem um getur í 1. mgr. uppfylli skilyrðin sem um getur í 2. og 3. mgr.

6. Einstaklingurinn með tilskilda menntun og hæfi sem um getur í 1. mgr. skal sjá til þess að hver lota af dýrallyfinu sé framleidd í samræmi við góða framleiðsluhætti og prófuð í samræmi við skilmála markaðsleyfisins. Einstaklingurinn með tilskilda menntun og hæfi skal taka saman eftirlitsskýrslu þess efnis. Slíkar eftirlitsskýrslur skulu gilda í öllu Sambandinu.

7. Þegar dýrallyf eru flutt inn skal einstaklingurinn með tilskilda menntun og hæfi sem um getur í 1. mgr. sjá til þess að hver innflutt framleiðslulota hafi farið í gegnum fullkomna eigindlega og megindelega greiningu, sem fór fram innan Sambandsins, á a.m.k. öllum virku efnunum og allar aðrar prófanir sem nauðsynlegar eru til að tryggja gæði dýrallyfjanna í samræmi við kröfurnar í markaðsleyfinu og að framleidda lotan sé í samræmi við góða framleiðsluhætti.

8. Einstaklingurinn með tilskilda menntun og hæfi sem um getur í 1. mgr. skal halda skrár yfir hverja framleiðslulotu með lokasamþykkt. Þeim skráum skal haldið uppfærðum jafnóðum og starfsemin fer fram og skulu vera tiltækar fyrir lögbæra yfirvaldið í eitt ár eftir fyrningardagsetningu framleiðslulotunnar eða í minnst fimm ár frá skráningu, hvort sem kemur síðar.

9. Ef dýrallyf sem eru framleidd í Sambandinu eru flutt út og síðan flutt til baka inn til Sambandsins frá þriðja landi gildir 6. mgr.

10. Ef dýrallyf eru flutt inn frá þriðju löndum sem Sambandið hefur gert samkomulag við um beitingu staðla um góða framleiðsluhætti, sem eru a.m.k. jafngildir þeim sem mælt er fyrir um í samræmi við 93. gr. (2. mgr.), og sýnt er fram á að prófanirnar sem um getur í 6. mgr. þessarar greinar hafa verið gerðar í útflutningslandinu getur einstaklingurinn með tilskildu menntunina og hæfið tekið saman eftirlitsskýrsluna sem um getur í 6. mgr. þessarar greinar án þess að nauðsynlegu prófanirnar sem um getur í 7. mgr. þessarar greinar hafi farið fram, nema lögbæra yfirvaldið í innflutningsaðildarríkinu ákveði annað.

98. gr.

Vottorð fyrir dýrallyf

1. Að beiðni framleiðanda eða útflytjanda dýrallyfja eða yfirvalda í þriðja landi sem er innflutningsland skal lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu votta að:

- a) framleiðandinn hafi framleiðsluleyfi,
- b) framleiðandinn hafi undir höndum vottorð um góða framleiðsluhætti sem um getur í 94. gr. eða
- c) veitt hafi verið markaðsleyfi fyrir viðkomandi dýrallyfi í viðkomandi aðildarríki eða, hafi beiðni verið send Lyfjastofnun Evrópu, að veitt hafi verið markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun fyrir því.

2. Þegar slík vottorð eru gefin út skal lögbæra yfirvaldið eða Lyfjastofnun Evrópu, eftir því sem við á, taka tillit til viðeigandi ríkjandi stjórnunarfyrríkomulags að því er varðar innihald og snið slíkra vottorða.

VII. KAFLI

AFHENDING OG NOTKUN

1. þáttur

Heildsala

99. gr.

Leyfi til heildsöludreifingar

- 1. Heildsöludreifing dýrallyfja skal vera háð því að leyfi til heildsöludreifingar sé fyrir hendi.
- 2. Handhafar leyfis til heildsöludreifingar skulu hafa staðfestu í Sambandinu.
- 3. Leyfi til heildsöludreifingar gilda í gervöllu Sambandinu.

4. Aðildarríki geta ákveðið að krafan um leyfi til heilðsöludreifingar skuli ekki gilda um afhendingu eins smásala á litlu magni dýrallyfja til annars í sama aðildarríki.
5. Þrátt fyrir 1. mgr. skal þess ekki krafist að handhafi framleiðsluleyfis hafi leyfi til heilðsöludreifingar fyrir þeim dýrallyfjum sem framleiðsluleyfið er veitt fyrir.
6. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja með framkvæmdargerðum ráðstafanir um góðar starfsvenjur við dreifingu dýrallyfja. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

100. gr.

Umsóknir og málsmeðferðarreglur vegna leyfa til heilðsöludreifingar

1. Umsókn um leyfi til heilðsöludreifingar skal lögð fyrir lögbæra yfirvaldið í aðildarríkinu þar sem stafrastöð eða starfsstöðvar heilðsalans eru staðsettar.
2. Umsækjandi skal sýna fram á í umsókninni að farið sé að eftirfarandi kröfum:
 - a) umsækjandinn hefur yfir að ráða tæknilega hæfu starfsfólki, þá einkum minnst einum einstakling sem er tilnefndur sem ábyrgur einstaklingur, sem uppfyllir þau skilyrði sem kveðið er á um í landslögum,
 - b) umsækjandinn hefur yfir að ráða hentugu og nægjanlegu athafnasvæði sem uppfyllir kröfurnar sem viðkomandi aðildarríkið mælir fyrir um að því er varðar geymslu og meðhöndlun dýrallyfja,
 - c) umsækjandinn hefur gert áætlun sem tryggir skilvirka framkvæmd á afturköllun eða innköllun af markaði að skipun lögbæru yfirvaldanna eða framkvæmdastjórnarinnar eða sem er gerð í samstarfi við framleiðanda eða markaðsleyfishafa viðkomandi dýrallyfs,
 - d) umsækjandinn hefur yfir að ráða viðeigandi skráningarkerfi sem tryggir að farið sé að kröfunum sem um getur í 101. gr.,
 - e) umsækjandinn hefur undir höndum yfirlýsingu þess efnis að hann uppfylli kröfurnar sem um getur í 101. gr.
3. Aðildarríkin skulu mæla fyrir um málsmeðferðir vegna veitingar, synjunar, tímabundinnar niðurfellingar, afturköllunar eða breytingar á leyfi til heilðsöludreifingar.
4. Málsmeðferðir sem um getur í 3 mgr. skulu ekki taka lengur en 90 daga og skulu hefjast, ef við á, á þeim degi þegar lögbæra yfirvaldið tekur við umsókn í samræmi við landslög.
5. Lögbæra yfirvaldið skal:
 - a) tilkynna umsækjandanum um niðurstöður matsins,
 - b) veita, synja eða breyta leyfinu til heilðsöludreifingar og
 - c) hlaða upp viðeigandi upplýsingum um leyfið í framleiðslu- og heilðsölugagnagrunninn sem um getur í 91. gr.

101. gr.

Skyldur heilðsala

1. Heilðsalar skulu einungis afla sér dýrallyfja frá handhöfum framleiðsluleyfa eða frá öðrum handhöfum leyfa til heilðsöludreifingar.
2. Heilðsali skal einungis afhenda dýrallyf til einstaklinga sem hafa leyfi til að stunda smásölu í aðildarríki í samræmi við 1. mgr. 103. gr., til annarra heilðsala dýrallyfja og til annarra einstaklinga eða aðila í samræmi við landslög.
3. Handhafi leyfis til heilðsöludreifingar skal að staðaldri hafa minnst einn einstakling sér innan handar sem ber ábyrgð á heilðsöludreifingu.
4. Heilðsalar skulu, innan ábyrgðarsviðs síns, tryggja viðeigandi og órofna afhendingu dýrallyfja til einstaklinga sem hafa leyfi til að afhenda þau í samræmi við 1. mgr. 103. gr. þannig að þörfum vegna heilbrigðis dýra í viðkomandi aðildarríki sé fullnægt.
5. Heilðsali skal fylgja þeim góðu starfsvenjum við dreifingu dýrallyfja sem um getur í 6. mgr. 99. gr.

6. Heildsalar skulu tafarlaust tilkynna lögbæra yfirvaldinu og, eftir atvikum, markaðsleyfishafanum um dýrallyf sem þeir taka við eða sem þeim eru boðin og sem þeir gera sér grein fyrir að eru fölsuð eða hafa grun um að séu fölsuð.
7. Heildsali skal halda nákvæmar skrár yfir a.m.k. eftirfarandi upplýsingar varðandi hver viðskipti:
 - a) viðskiptadaginn,
 - b) heiti dýrallyfsins ásamt, eins og við á, lyfjaformi þess og styrk,
 - c) númer framleiðslulotu,
 - d) fyrningardagsetningu dýrallyfsins,
 - e) það magn sem er tekið við eða afhent, með tilgreindri pakkingastærð og fjölda pakkinga,
 - f) nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráða starfsstöð birgisins ef um kaup er að ræða eða viðtakandans ef um sölu er að ræða.
8. Handhafi leyfis til heildsöludreifingar skal framkvæma nákvæma úttekt á birgðum sínum minnst einu sinni á ári og bera saman þau dýrallyf sem skráð er að hafi borist og verið send út við þau dýrallyf sem eru á lager. Skrá skal allt misræmi sem uppgötvast. Skrárnar skulu vera aðgengilegar til skoðunar fyrir lögbæru yfirvöldin í fimm ár.

102. gr.

Samhliða viðskipti með dýrallyf

1. Að því er varðar samhliða viðskipti með dýrallyf skal heildsalinn sjá til þess að dýrallyfið sem hann hyggst fá frá einu aðildarríki (hér á eftir nefnt upprunaaðildarríki) og dreifa í öðru aðildarríki (hér á eftir nefnt „viðtökuaðildarríki“) eigi sama uppruna og dýrallyfið sem er þegar leyft í viðtökuaðildarríkinu. Dýrallyf teljast eiga sameiginlegan uppruna ef þau uppfylla öll eftirfarandi skilyrði:
 - a) þau hafa sömu eigindlega og megindlega samsetningu á virkum efnum og hjálparefnum,
 - b) þau hafa sama lyfjaform,
 - c) þeim fylgja sömu klínískar upplýsingar og þau hafa sama biðtíma til afurðanýtingar, ef við á, og
 - d) þau eru framleidd af sama framleiðanda eða af framleiðanda sem vinnur eftir leyfi sem er samkvæmt sömu samsetningu.
2. Dýrallyfið sem er fengið frá upprunaaðildarríki skal uppfylla kröfur viðtökuaðildarríkisins um merkingar og tungumál.
3. Lögbær yfirvöld skulu mæla fyrir um stjórnsýslumeðferðir varðandi samhliða viðskipti með dýrallyf og stjórnsýslumeðferð fyrir samþykki umsóknar um samhliða viðskipti með slík lyf.
4. Lögbær yfirvöld í viðtökuaðildarríkinu skulu gera skrána yfir þau dýrallyf sem samhliða viðskipti eru stunduð með í því aðildarríki aðgengilegar öllum í gegnum í vörugagnagrunninn sem um getur í 55. gr.
5. Heildsali sem er ekki markaðsleyfishafinn skal tilkynna markaðsleyfishafanum og lögbæra yfirvaldinu í upprunaaðildarríkinu um þá áttan sína að eiga samhliða viðskipti með dýrallyfið í viðtökuaðildarríki.
6. Hver heildsali sem ætlar að eiga samhliða viðskipti með dýrallyf í viðtökuaðildarríki skal uppfylla a.m.k. eftirfarandi skuldbindingar:
 - a) að leggja fram yfirlýsingu til lögbæra yfirvaldsins í viðtökuaðildarríkinu og gera nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að heildsalinn í upprunaaðildarríkinu upplýsi hann um lyfjagátarmál sem upp kunna að koma,
 - b) að tilkynna markaðsleyfishafanum í viðtökuaðildarríkinu um dýrallyfið sem ætlunin er að fá frá upprunaaðildarríkinu og setja á markað í viðtökuaðildarríkinu, minnst einum mánuði áður en hann leggur umsóknina um samhliða viðskipti með dýrallyfið fyrir lögbæra yfirvaldið,

- c) að leggja fram skriflega yfirlýsingu til lögbæra yfirvaldsins í viðtökuaðildarríkinu þess efnis að markaðsleyfishafanum í viðtökuaðildarríkinu hafi verið tilkynnt um það í samræmi við b-lið, ásamt afriti af þeirri tilkynningu,
 - d) að stunda ekki viðskipti með dýrallyf sem hefur verið innkallað af markaði í uppruna- eða viðtökuaðildarríkinu vegna ástæðna sem tengjast gæðum, öryggi eða verkun,
 - e) að safna saman meintilvikum sem grunur er um og tilkynna markaðsleyfishafa dýrallyfsins, sem samhliða viðskipti eru stunduð með, um þau.
7. Eftirfarandi upplýsingar skulu fylgja með skránni sem um getur í 4. mgr. að því er varðar öll dýrallyf:
- a) heiti dýrallyfjanna,
 - b) virk efni,
 - c) lyfjaform,
 - d) flokkun dýrallyfjanna í viðtökuaðildarríkinu,
 - e) númer markaðsleyfis dýrallyfjanna í upprunaaðildarríkinu,
 - f) númer markaðsleyfis dýrallyfjanna í viðtökuaðildarríkinu,
 - g) nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráð starfsstöð heildsalans í upprunaaðildarríkinu og heildsalans í viðtökuaðildarríkinu.
8. Grein þessi gildir ekki um miðlægt leyfð dýrallyf.

2. þáttur

Smásala

103. gr.

Smásala dýrallyfja og skráahald

1. Reglurnar um smásölu dýrallyfja skulu ákvarðaðar í landslögum nema kveðið sé á um annað í þessari reglugerð.
2. Þeir sem selja dýrallyf í smásölu skulu, með fyrirvara um 4. mgr. 99. gr., einungis afla dýrallyfja frá handhöfum leyfa til heildsöludreifingar.
3. Þeir sem selja dýrallyf í smásölu skulu halda nákvæmar skrár með eftirfarandi upplýsingum um hver viðskipti tengd dýrallyfjum sem eru ávísunarskyld skv. 34. gr.:
 - a) viðskiptadaginn,
 - b) heiti dýrallyfsins ásamt, eins og við á, lyfjaformi þess og styrk,
 - c) númer framleiðslulotu,
 - d) móttekið eða afhent magn;
 - e) nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráða starfsstöð birgisins ef um kaup er að ræða, eða viðtakandans ef um sölu er að ræða,
 - f) nafn og samskiptaupplýsingar dýralæknisins sem ávísar lyfinu og, ef við á, afrit af lyfjaávísuninni,
 - g) númer markaðsleyfisins.
4. Telji aðildarríki það nauðsynlegt geta þau krafist þess að smásalar haldi nákvæmar skrár yfir öll viðskipti sem varða dýrallyf sem ekki eru ávísunarskyld.
5. Smásalar skulu framkvæma nákvæma úttekt á birgðum sínum minnst einu sinni á ári og bera saman þau dýrallyf sem skráð er að hafi borist og verið send út við þau dýrallyf sem eru á lager. Skrá skal allt misræmi sem uppgötvast. Niðurstöðurnar úr nákvæmu úttektinni og skrárnar sem um getur í 3. mgr. þessarar greinar skulu vera aðgengilegar til skoðunar fyrir lögbæru yfirlögin í samræmi við 123. gr. í fimm ár.

6. Aðildarríkin geta sett skilyrði fyrir smásölu dýrallyfja á yfirráðasvæði sínu, sem eru rökstudd með skírskotun til verndar heilbrigðis manna og dýra eða umhverfisins, að því tilskildu að slík skilyrði samræmist löggjöf Sambandsins og séu hófleg og án mismununar.

104. gr.

Smásala dýrallyfja í fjarsölu

1. Einstaklingar sem hafa leyfi til að selja dýrallyf í smásölu í samræmi við 1. mgr. 103. gr. þessarar reglugerðar geta boðið fram dýrallyf í gegnum þjónustu í upplýsingasamfélaginu í skilningi tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2015/1535 ⁽²⁵⁾ til einstaklinga eða lögaðila með staðfestu í Sambandinu, að því tilskildu að umrædd dýrallyf séu ekki ávísunarskyld í samræmi við 34. gr. þessarar reglugerðar og að dýrallyfin séu í samræmi við ákvæði þessarar reglugerðar og gildandi lög aðildarríkisins þar sem þau eru seld í smásölu.

2. Þrátt fyrir 1. mgr. þessarar greinar getur aðildarríki heimilað einstaklingum, sem hafa leyfi til að afhenda dýrallyf í samræmi við 1. mgr. 103. gr., að bjóða fram dýrallyf sem eru ávísunarskyld skv. 34. gr. í gegnum þjónustu í upplýsingasamfélaginu að því tilskildu að aðildarríkið hafi komið á fót öruggu kerfi fyrir slíka afhendingu. Einungis skal veita slíka heimild til einstaklinga sem hafa staðfestu á yfirráðasvæði þeirra og afhending skal einungis fara fram á yfirráðasvæði þess aðildarríkis.

3. Aðildarríkið sem um getur í 2. mgr. skal sjá til þess að samþykktar ráðstafanir séu fyrir hendi til að tryggja að kröfurnar um lyfjaávisun dýralæknis séu virtar að því er varðar afhendingu í gegnum þjónustu í upplýsingasamfélaginu og skal það tilkynna framkvæmdastjórninni og hinum aðildarríkjunum um það ef það nýtir undanþáguna sem um getur í 2. mgr. og skal, þegar með þarf, vinna með framkvæmdastjórninni og hinum aðildarríkjunum til að forðast ótilætlaðar afleiðingar af slíkri afhendingu. Aðildarríkin skulu setja reglur um viðeigandi viðurlög til að sjá til þess að innlendar reglur sem eru samþykktar séu virtar, þ.m.t. reglur um afturköllun slíkra heimilda.

4. Þeir einstaklingar og sú starfsemi sem um getur í 1. og 2. mgr. þessarar greinar skulu háð eftirliti lögbæra yfirvaldsins, sem um getur í 123. gr., í aðildarríkinu þar sem smásalinn hefur staðfestu.

5. Auk upplýsingakrafnanna sem settar eru fram í 6. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2000/31/EB ⁽²⁶⁾ skulu smásalar sem bjóða fram dýrallyf í gegnum þjónustu í upplýsingasamfélaginu veita a.m.k. eftirfarandi upplýsingar:

- a) samskiptaupplýsingar lögbæra yfirvaldsins í aðildarríkinu þar sem smásalinn, sem býður lyfið fram, hefur staðfestu,
 - b) tengil á vefsetur staðfestuaðildarríkisins sem er sett upp í samræmi við 8. mgr. þessarar greinar,
 - c) sameiginlega kennimerkið, sem komið er á í samræmi við 6. mgr. þessarar greinar, kemur skýrt fram á hverri síðu vefsetursins sem tengist því að dýrallyf eru boðin fram í fjarsölu og inniheldur tengil á færsluna um smásalann í skránni yfir leyfða smásala sem um getur í c-lið 8. mgr. þessarar greinar.
6. Framkvæmdastjórnin skal koma á sameiginlegu kennimerki skv. 7. mgr., sem er auðþekkjanlegt í öllu Sambandinu, samhliða því að gera kleift að bera kennsl á aðildarríkið þar sem einstaklingurinn, sem býður dýrallyfið fram í fjarsölu, hefur staðfestu. Kennimerkið skal koma skýrt fram á vefsetrum þar sem dýrallyf eru boðin fram í fjarsölu.

7. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja með framkvæmdargerðum hönnun sameiginlega kennimerkisins sem um getur í 6. mgr. þessarar greinar. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

⁽²⁵⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2015/1535 frá 9. september 2015 um tilhögun miðlunar upplýsinga um tæknireglugerðir og reglur um þjónustu í upplýsingasamfélaginu (Stjtið. ESB L 241, 17.9.2015, bls. 1).

⁽²⁶⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2000/31/EB frá 8. júní 2000 um tiltekna lagalega þætti þjónustu, einkum rafrænna viðskipta, í tengslum við upplýsingasamfélagið á innri markaðnum (tilskipun um rafræn viðskipti) (Stjtið. EB L 178, 17.7.2000, bls. 1).

8. Hvert aðildarríki skal setja upp vefsetur vegna sölu á dýrallyfjum í fjarsölu þar sem fram koma a.m.k. eftirfarandi upplýsingar:
 - a) upplýsingar um innlend lög þess sem gilda um að dýrallyf séu boðin fram í fjarsölu í gegnum þjónustu í upplýsingasamfélaginu í samræmi við 1. og 2. mgr., þ.m.t. upplýsingar um þá staðreynd að mismunur kann að vera á milli aðildarríkja á flokkun á afhendingu dýrallyfjanna,
 - b) upplýsingar um sameiginlega kennimerkið,
 - c) skrá þá yfir smásala sem hafa staðfestu í aðildarríkinu og hafa leyfi til að bjóða fram dýrallyf í fjarsölu í gegnum þjónustu í upplýsingasamfélaginu í samræmi við 1. og 2. mgr. ásamt vefköngum þessara smásala.
9. Lyfjastofnun Evrópu skal setja upp vefsetur þar sem veittar eru upplýsingar um sameiginlega kennimerkið. Á vefsetri Lyfjastofnunar Evrópu skal koma skýrt fram að vefsetur aðildarríkja innihaldi upplýsingar um einstaklinga sem hafa leyfi til að bjóða dýrallyf fram í fjarsölu í gegnum þjónustu í upplýsingasamfélaginu í viðkomandi aðildarríki.
10. Aðildarríkin geta sett skilyrði á yfirráðasvæði sínu, rökstudd með skírskotun til verndar heilbrigðis manna, fyrir smásölu dýrallyfja sem eru boðin fram með þjónustu í upplýsingasamfélaginu.
11. Vefsetrin sem aðildarríkin setja upp skulu innihalda tengil á vefsetur Lyfjastofnunar Evrópu sem er sett upp í samræmi við 9. mgr.

105. gr.

Lyfjaávisanir dýralækna

1. Einungis skal gefa út lyfjaávisun dýralæknis fyrir sýkingalyfi til verndarmeðferðar að undangenginni greiningu dýralæknis á smitsjúkdómnum.
2. Dýralæknirinn skal geta rökstutt útgáfu ávisunar fyrir sýkingalyfjum, einkum vegna verndarmeðferðar og fyrirbyggjandi meðferðar.
3. Lyfjaávisun dýralæknis skal eingöngu gefinn út að lokinni klínískri rannsókn eða öðru viðeigandi mati dýralæknis á heilbrigðisástandi dýrsins eða dýrahópsins.
4. Þrátt fyrir 33. lið 4. gr. og 3. mgr. þessarar greinar getur aðildarríki leyft að fagmaður sem hefur tilskilda menntun og hæfi en er ekki dýralæknir gefi út ávisun fyrir dýrallyfi í samræmi við landslög sem eru í gildi þegar þessi reglugerð öðlast gildi. Slíkar lyfjaávisanir gilda einungis í því aðildarríki og skulu sýkingalyf fyrir dýr og önnur dýrallyf sem krefjast greiningar dýralæknis vera undanskilin útgáfu slíkra lyfjaávisana.

Ávisanir á dýrallyf sem eru gefnar út af fagmanni sem ekki er dýralæknir eru, að breyttu breytanda, háðar ákvæðum 5., 6., 8., 9., og 11. mgr. þessarar greinar.

5. Lyfjaávisun dýralæknis skal innihalda a.m.k. eftirfarandi atriði:
 - a) tilgreiningu á dýrinu eða hóp dýranna sem á að meðhöndla,
 - b) fullt nafn og samskiptaupplýsingar eiganda dýranna eða umsjónarmanns þeirra,
 - c) útgáfudag,
 - d) fullt nafn og samskiptaupplýsingar dýralæknisins, þ.m.t. læknanúmer ef það liggur fyrir.
 - e) undirskrift eða samsvarandi rafrænt form auðkenningar fyrir dýralækinn,
 - f) heiti lyfsins sem er ávísað, þ.m.t. virk efni þess,
 - g) lyfjaform og styrk,
 - h) magnið sem er ávísað eða fjöldi pakkninga, þ.m.t. stærð pakkninga,
 - i) skömmtun,
 - j) biðtíma til afurðanýtingar, jafnvel þó að hann sé enginn, ef um er að ræða dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis,

- k) öll nauðsynleg varnaðarorð til að tryggja rétta notkun, þ.m.t. til að tryggja skynsamlega notkun á sýkingalyfjum, ef við á,
 - l) yfirlýsingu þess efnis ef lyfi er ávísað í samræmi við 112. gr., 113. gr. og 114. gr.,
 - m) yfirlýsingu þess efnis ef lyfi er ávísað í samræmi við 3. og 4. mgr. 107. gr.
6. Magn lyfjanna sem er ávísað skal takmarkast við það sem þarf fyrir viðkomandi meðhöndlun eða sjúkdómsmeðferð. Hvað varðar sýkingalyf til verndarmeðferða eða fyrirbyggjandi meðferða þá skal einungis gefa út lyfjaávisun fyrir þeim til takmarkaðs tíma til að ná yfir hættutímabilið.
7. Lyfjaávisanir dýralækna sem eru gefnar út í samræmi við 3. mgr. skulu viðurkenndar í öllu Sambandinu.
8. Framkvæmdastjórnin getur ákveðið með framkvæmdargerðum fyrirmynd að sniði fyrir kröfurnar sem settar eru fram í 5. mgr. þessarar greinar. Slíkar fyrirmyndir skulu einnig vera aðgengilegar í rafrænni útgáfu. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
9. Lyfið sem er ávísað skal afhent í samræmi við gildandi innlend lög.
10. Lyfjaávisun dýralæknis fyrir sýkingalyfjum skal gilda í fimm daga frá útgáfu hennar.
11. Auk krafanna sem settar eru fram í þessari grein geta aðildarríki mælt fyrir um reglur um skráahald dýralækna vegna útgáfu þeirra á dýrallyfjaávisunum.
12. Þrátt fyrir 34. gr. er heimilt að gefa inn dýrallyf sem er flokkað sem lyf sem er ávísunarskyld samkvæmt þeirri grein án þess að gefa út dýrallyfjaávisun ef dýralæknirinn gerir það sjálfur, nema kveðið sé á um annað í gildandi innlendum lögum. Dýralæknirinn skal halda skrár yfir slíkar eigin inngjafir án útgáfu lyfjaávisunar í samræmi við gildandi innlend lög.

3. þáttur

Notkun

106. gr.

Notkun lyfja

- 1. Dýrallyf skulu notuð í samræmi við skilmála markaðsleyfisins.
- 2. Notkun dýrallyfja í samræmi við ákvæði þessa þátta skal vera með fyrirvara um 46. og 47. gr. reglugerðar (ESB) 2016/429.
- 3. Aðildarríki geta mælt fyrir um málsmeðferðarreglur sem þau telja nauðsynleg til að framkvæma megi 110. til 114. gr. og 116. gr.
- 4. Aðildarríki geta, ef tilhlýðileg rök eru fyrir því, ákveðið að dýrallyf skuli einungis gefið inn af dýralækni.
- 5. Óvirkjuð ónæmislyf fyrir dýr sem um getur í 3. mgr. 2. gr. skulu einungis notuð fyrir þau dýr sem þar eru tilgreind í undan-tekningartilvikum og samkvæmt lyfjaávisun dýralæknis og ef ekkert ónæmislyf fyrir dýr er leyft fyrir markdýrategundina og ábendinguna.
- 6. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja framseldar gerðir, í samræmi við 147. gr., til að bæta við þessa grein, eins og með þarf, þar sem settar eru reglur um viðeigandi ráðstafanir til að tryggja skilvirka og örugga notkun dýrallyfja sem eru leyfð og ávísað til inngjafar um munn með öðrum leiðum en í lyfjablönduðu föðri, s.s. blöndun dýrallyfs í drykkjarvatn eða handvirka íblöndun dýrallyfs í föður sem umsjónarmaður dýra gefur dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis. Framkvæmdastjórnin skal taka tillit til vísindalegrar ráðgjafar Lyfjastofnunar Evrópu við samþykkt þessara framseldu gerða.

107. gr.

Notkun sýkingalyfja

- 1. Ekki skal beita sýkingalyfjum reglulega eða nota þau til að bæta fyrir lélega hollustuhætti, ófullnægjandi dýrahald eða skeytingarleysi eða til að bæta fyrir lélega bústjórnun.
- 2. Ekki skal nota sýkingalyf til að örva vöxt dýra eða til að auka afrakstur af þeim.

3. Ekki skal nota sýkingalyf sem fyrirbyggjandi meðferð nema í undantekningartilvikum, til inngjafar fyrir stök dýr eða takmarkaðan fjölda dýra þegar hættan á sýkingu eða smitsjúkdómi er mjög mikil og líklegt er að afleiðingarnar yrðu alvarlegar.

Í slíkum tilvikum skal takmarka notkun sýklalyfja sem fyrirbyggjandi meðferð við inngjöf hjá stökum dýrum, samkvæmt þeim skilyrðum sem mælt er fyrir um í fyrstu undirgrein.

4. Einungis skal nota sýkingalyf til verndarmeðferðar þegar hætta á útbreiðslu sýkingar eða smitsjúkdóms innan hóps dýra er mikil og þegar engir aðrir viðeigandi kostir eru fyrir hendi. Aðildarríki geta veitt leiðsögn varðandi slíka aðra viðeigandi valkosti og skulu þau styðja með virkum hætti við þróun og beitingu leiðbeininga sem efla skilning á áhættuþáttum sem tengjast verndarmeðferðum og fela í sér viðmiðanir um að hrinda þeim af stað.

5. Lyf sem innihalda tilgreindu sýkingalyfin sem um getur í 37. gr. (5. mgr.) skulu ekki notuð í samræmi við 112. gr., 113. gr. og 114. gr.

6. Framkvæmdastjórnin getur, með framkvæmdargerðum og með tilliti til vísindalegrar ráðgjafar Lyfjastofnunar Evrópu, tekið saman skrá yfir sýkingalyf sem:

- a) ekki skal nota í samræmi við 112. gr., 113. gr. og 114. gr. eða
- b) skal einungis nota í samræmi við 112. gr., 113. gr. og 114. gr. að tilteknum skilyrðum uppfylltum.

Við samþykkt þeirra framkvæmdargerða skal framkvæmdastjórnin taka tillit til eftirfarandi viðmiðana:

- a) áhættu fyrir heilbrigði dýra eða manna ef sýkingalyfið er notað í samræmi við 112. gr., 113. gr. og 114. gr.,
- b) áhættu fyrir heilbrigði dýra eða manna vegna myndunar ónæmis gegn sýkingalyfjum,
- c) framboð annarra meðhöndlunarleiða fyrir dýr,
- d) framboð annarra sýkingalyfjameðhöndlana fyrir menn,
- e) áhrif á lagareldi og búskap ef sýkta dýrið fær enga meðhöndlun.

Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

7. Aðildarríki getur takmarkað eða bannað notkun tiltekinna sýkingalyfja fyrir dýr á yfirráðasvæði sínu enn frekar ef inngjöf slíkra sýkingalyfja fyrir dýr er andstæð framkvæmd innlendrar stefnu um varfærni í notkun sýkingalyfja.

8. Ráðstafanir sem aðildarríki samþykkja á grundvelli 7. mgr. skulu vera hóflegar og rökstuddar.

9. Aðildarríkið skal tilkynna framkvæmdastjórninni um allar ráðstafanir sem það hefur samþykkt á grundvelli 7. mgr.

108. gr.

Skráahald eigenda og umsjónarmanna dýra sem gefa af sér afurðir til manneldis

1. Eigendur dýra sem gefa af sér afurðir til manneldis, eða umsjónarmenn dýranna ef eigendurnir annast þau ekki sjálfir, skulu halda skrár yfir þau lyf sem þeir nota og, ef við á, afrit af dýrallyfjaávisuninni.

2. Skrár sem um getur í 1. mgr. skulu m.a. innihalda:

- a) dagsetningu fyrstu inngjafar lyfsins hjá dýrunum,
- b) heiti lyfsins,
- c) magn lyfsins sem er gefið inn,
- d) nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráða starfsstöð afhendingaraðilans,
- e) sönnun fyrir kaupum á þeim lyfjum sem þeir nota,
- f) tilgreiningu á dýri eða hópi dýra sem voru meðhöndluð,

g) nafn og samskiptaupplýsingar dýralæknisins sem ávísaði lyfinu, ef við á,

h) biðtíma til afurðanýtingar, jafnvel þó að hann sé enginn,

i) tímalengd meðhöndlunar.

3. Ekki þarf að skrá sérstaklega upplýsingarnar sem skal skrá í samræmi við 2. mgr. þessarar greinar ef þær eru þegar fyrir hendi á afriti af lyfjaávisun dýralæknis, í skrá sem er geymd á búinu eða, að því er varðar dýr af hestaætt, skráðar í einkvæma auðkennisskírteinið til lífstíðar sem um getur í 4. mgr. 8. gr.

4. Aðildarríki geta mælt fyrir um viðbótarkröfur um skráahald eigenda og umsjónarmanna dýra sem gefa af sér afurðir til manneldis.

5. Upplýsingarnar í þeim skráum skulu vera aðgengilegar til skoðunar fyrir lögbæru yfirvöldin í samræmi við 123. gr. í minnst fimm ár.

109. gr.

Skyldur um skráahald fyrir dýr af hestaætt

1. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja framseldar gerðir, í samræmi við 147. gr., til að bæta við þessa reglugerð að því er varðar innihald og snið upplýsinganna sem eru nauðsynlegar vegna beitingar 112. gr. (4. mgr.) og 115. gr. (5. mgr.) og sem koma skulu fram í einkvæma auðkennisskírteininu til lífstíðar sem um getur í 8. gr. (4. mgr.).

2. Framkvæmdastjórnin skal, með framkvæmdargerðum, mæla fyrir um sniðmát til innfærslu á upplýsingunum sem eru nauðsynlegar vegna beitingar 112. gr. (4. mgr.) og 115. gr. (5. mgr.) og sem koma skulu fram í einkvæma auðkennisskírteininu til lífstíðar sem um getur í 8. gr. (4. mgr.). Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

110. gr.

Notkun á ónæmislyfjum fyrir dýr

1. Lögbæru yfirvöldin geta, í samræmi við gildandi landsbundin lög, bannað framleiðslu, innflutning, dreifingu, vörslu, sölu, afhendingu eða notkun ónæmislyfja fyrir dýr á yfirráðasvæði sínu eða hluta þess ef minnst eitt eftirfarandi skilyrði er uppfyllt:

- a) inngjöf lyfsins til dýra getur truflað framkvæmd landsbundinnar áætlunar um greiningu, eftirlit eða útrýmingu dýrasjúkdóms,
- b) inngjöf lyfsins til dýra getur valdið erfiðleikum við staðfestingu þess að lifandi dýr séu laus við sjúkdóma eða að matvæli og afurðir sem eru fengin úr meðhöndluðum dýrum séu laus við smit,
- c) landfræðileg útbreiðsla þeirra stofna sjúkdómsvalda sem lyfinu er ætlað að veita ónæmi gegn er svo til engin á viðkomandi svæði.

2. Ef upp kemur sjúkdómur sem er skráður, eins og um getur í 5. gr. reglugerðar (ESB) 2016/429, eða nýtilkominn sjúkdómur, eins og um getur í 6. gr. þeirrar reglugerðar, og ekki er fyrir hendi dýrallyf, eins og um getur í 116. gr. þessarar reglugerðar, getur lögbært yfirvald leyft notkun ónæmislyfs fyrir dýr sem ekki er leyft innan Sambandsins þrátt fyrir 106. gr.

3. Ef ónæmislyf fyrir dýr hefur verið leyft en ekki lengur fánlegt innan Sambandsins, vegna sjúkdóms sem er ekki getið í 5. eða 6. gr. reglugerðar (ESB) 2016/429 en er þegar fyrir hendi í Sambandinu, getur lögbært yfirvald leyft notkun ónæmislyfs fyrir dýr sem er ekki leyft innan Sambandsins á grundvelli hvers tilviks fyrir sig og vegna hagsmuna sem varða heilbrigði og velferð dýra og heilbrigði manna, þrátt fyrir 106. gr. (1. mgr.) þessarar reglugerðar.

4. Lögbæru yfirvöldin skulu tilkynna framkvæmdastjórninni án tafar um beitingu 1., 2. og 3. mgr. ásamt því að senda henni upplýsingar um skilyrðin sem eru sett vegna framkvæmdar ákvæða þessara greina.

5. Ef flytja á dýr út til þriðja lands og það er því háð tilteknum bindandi heilbrigðisreglum í því þriðja landi getur lögbært yfirvald leyft, einungis fyrir umrætt dýr, notkun á ónæmislyfi sem fellur ekki undir markaðsleyfi í viðkomandi aðildarríki en er leyft til notkunar í þriðja landinu þangað sem flytja á dýrið.

111. gr.

Notkun dýralækna, sem veita þjónustu í öðrum aðildarríkjum, á dýrallyfjum

1. Dýralækni sem veitir þjónustu í öðru aðildarríki en því sem hann hefur staðfestu í (hér á eftir nefnt „gístiaðildarríki“) er heimilt að hafa undir höndum og gefa dýrum eða hópum dýra, sem hann annast, dýrallyf sem eru ekki leyfð í gístiaðildarríkinu, í nauðsynlegu magni sem er ekki meira en það magn sem þarf vegna meðferðarinnar sem dýralæknirinn mælir fyrir um, að því tilskildu að eftirfarandi skilyrði séu uppfyllt:
 - a) markaðsleyfi fyrir dýrallyfinu sem á að gefa dýrunum var veitt af lögbærum yfirvöldum í aðildarríkinu þar sem dýralæknirinn hefur staðfestu eða af framkvæmdastjórninni,
 - b) dýralæknirinn flytur viðkomandi dýrallyf með sér í upprunalegum umbúðum þeirra,
 - c) dýralæknirinn starfar samkvæmt góðum starfsvenjum í dýralæknaþjónustu sem beitt er í gístiaðildarríkinu,
 - d) dýralæknirinn fastsetur þann biðtíma til afurðanýtingar sem er tilgreindur á merkingum eða fylgiseðli dýrallyfsins sem er notað,
 - e) dýralæknirinn selur ekki nein dýrallyf í smásölu til eiganda eða umsjónarmanns dýra sem eru meðhöndluð í gístiaðildarríkinu nema það sé leyft samkvæmt reglum gístiaðildarríkisins.
2. Ákvæði 1. mgr. gilda ekki um ónæmislyf fyrir dýr nema um sé að ræða eiturefni eða sermi.

112. gr.

Notkun lyfja sem er ekki samkvæmt skilmálum markaðsleyfisins fyrir dýr sem ekki gefa af sér afurðir til manneldis

1. Ef ekki er fyrir hendi neitt leyft dýrallyf í einhverju aðildarríki fyrir ábendingu sem varðar dýr sem ekki gefa af sér afurðir til manneldis getur ábyrgi dýralæknirinn, þrátt fyrir 1. mgr. 106. gr., í undantekningartilvikum og upp á sína eigin ábyrgð og einkum til að komast hjá því að valda ólíðandi þjáningum, meðhöndlað viðkomandi dýr með eftirfarandi lyfi:
 - a) dýrallyfi sem er leyft samkvæmt þessari reglugerð í viðkomandi aðildarríki eða í öðru aðildarríki fyrir sömu dýrategund eða aðra dýrategund fyrir sömu ábendingu eða aðra ábendingu,
 - b) mannallyfi sem er leyft í samræmi við tilskipun 2001/83/EB eða reglugerð (EB) nr. 726/2004 ef ekki er til neitt dýrallyf eins og um getur í a-lið þessarar málsgreinar,
 - c) dýrallyfi sem er búið til á staðnum í samræmi við forskrift dýralæknis, ef ekki er til neitt lyf eins og um getur í a- eða b-lið þessarar málsgreinar.
2. Ef ekki er fyrir hendi neitt lyf, eins og um getur í 1. mgr., getur ábyrgi dýralæknirinn, í undantekningartilvikum og upp á sína eigin ábyrgð og einkum til að komast hjá því að valda ólíðandi þjáningum, meðhöndlað dýr sem ekki gefur af sér afurðir til manneldis með dýrallyfi sem er leyft í þriðja landi fyrir sömu dýrategund og sömu ábendingu, nema að því er varðar ónæmislyf fyrir dýr.
3. Dýralæknirinn getur gefið inn lyfið sjálfur eða heimilað öðrum einstaklingi að gera það upp á ábyrgð dýralæknisins, í samræmi við landsbundin ákvæði.
4. Ákvæði þessarar greinar gilda einnig um meðhöndlun dýralæknis á dýri af hestaætt að því tilskildu að í einkvæma auðkennisskírteininu til lífstíðar, sem um getur í 4. mgr. 8. gr., sé því lýst yfir að ekki eigi að slátra dýrinu til manneldis.
5. Ákvæði þessarar greinar gilda einnig þegar leyft dýrallyf er ekki fáanlegt í viðkomandi aðildarríki.

113. gr.

Notkun lyfja sem er ekki samkvæmt skilmálum markaðsleyfisins fyrir landdýr sem gefa af sér afurðir til manneldis

1. Ef ekki er fyrir hendi neitt leyft dýrallyf í einhverju aðildarríki fyrir ábendingu sem varðar landdýrategund sem gefur af sér afurðir til manneldis getur ábyrgi dýralæknirinn, þrátt fyrir 1. mgr. 106. gr., í undantekningartilvikum og upp á sína eigin ábyrgð og einkum til að komast hjá því að valda ólíðandi þjáningum, meðhöndlað viðkomandi dýr með eftirfarandi lyfi:
 - a) dýrallyfi sem er leyft samkvæmt þessari reglugerð í viðkomandi aðildarríki eða í öðru aðildarríki til notkunar fyrir sömu eða aðra tegund landdýra sem gefur af sér afurðir til manneldis, fyrir sömu ábendingu eða aðra ábendingu,

- b) dýrallyfi sem er leyft í viðkomandi aðildarríki samkvæmt þessari reglugerð fyrir dýr sem ekki gefa af sér afurðir til manneldis og fyrir sömu ábendingu, ef ekki er til neitt dýrallyf sem um getur í a-lið þessarar málsgreinar,
 - c) mannallyfi sem er leyft í samræmi við tilskipun 2001/83/EB eða reglugerð (EB) nr. 726/2004, ef ekki er til neitt dýrallyf sem um getur í a- eða b-lið þessarar málsgreinar eða
 - d) dýrallyfi sem er búið til á staðnum í samræmi við forskrift dýralæknis, ef ekki er til neitt lyf eins og um getur í a-, b- eða c-lið þessarar málsgreinar.
2. Ef ekki er til neitt lyf eins og um getur í 1. mgr. getur ábyrgi dýralæknirinn, í undantekningartilvikum og upp á sína eigin ábyrgð og einkum til að komast hjá því að valda ólíðandi þjáningum, meðhöndlað landdýr sem gefa af sér afurðir til manneldis, með dýrallyfi sem er leyft í þriðja landi fyrir sömu dýrategund og sömu ábendingu, nema að því er varðar ónæmislyf fyrir dýr.
3. Dýralæknirinn getur gefið inn lyfið sjálfur eða heimilað öðrum einstaklingi að gera það upp á ábyrgð dýralæknisins, í samræmi við landsbundin ákvæði.
4. Lyfjafræðilega virk efni í þeim lyfjum sem eru notuð í samræmi við 1. og 2. mgr. þessarar greinar skulu vera leyfð í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 og gerðir sem eru samþykktar á grundvelli hennar.
5. Ákvæði þessarar greinar gilda einnig þegar leyft dýrallyf er ekki fánlegt í viðkomandi aðildarríki.

114. gr.

Notkun lyfja fyrir lagartegundir sem gefa af sér afurðir til manneldis

1. Ef ekki er fyrir hendi neitt leyft dýrallyf í einhverju aðildarríki fyrir ábendingu sem varðar lagartegund sem gefur af sér afurðir til manneldis getur ábyrgi dýralæknirinn, þrátt fyrir 1. mgr. 106. gr., upp á sína eigin ábyrgð og einkum til að komast hjá því að valda ólíðandi þjáningum, meðhöndlað viðkomandi dýr með eftirfarandi lyfi:
- a) dýrallyfi sem er leyft samkvæmt þessari reglugerð í viðkomandi aðildarríki eða í öðru aðildarríki til notkunar fyrir sömu eða aðra lagartegund sem gefur af sér afurðir til manneldis fyrir sömu ábendingu eða aðra ábendingu,
 - b) dýrallyfi sem er leyft fyrir landdýr sem gefa af sér afurðir til manneldis í viðkomandi aðildarríki eða öðru aðildarríki samkvæmt þessari reglugerð, sem inniheldur efni sem er á skránni sem er komið á í samræmi við 3. mgr., ef ekki er til neitt dýrallyf sem um getur í a-lið þessarar málsgreinar,
 - c) mannallyfi sem er leyft í samræmi við tilskipun 2001/83/EB eða reglugerð (EB) nr. 726/2004 og inniheldur efni sem eru á skránni sem er komið á í samræmi við 3. mgr. þessarar greinar ef ekki er til neitt dýrallyf sem um getur í a- eða b-lið þessarar málsgreinar eða
 - d) dýrallyfi sem er búið til á staðnum í samræmi við forskrift dýralæknis, ef ekki er til neitt lyf eins og um getur í a-, b- eða c-lið þessarar málsgreinar.
2. Þrátt fyrir b- og c-lið 1. mgr. og þar til skránni sem um getur í 3. mgr. er komið á fót getur ábyrgi dýralæknirinn, í undantekningartilvikum og upp á sína eigin ábyrgð og einkum til að komast hjá því að valda ólíðandi þjáningum, meðhöndlað lagartegundir á tilteknu búi, sem gefa af sér afurðir til manneldis, með eftirfarandi lyfi:
- a) dýrallyfi sem er leyft samkvæmt þessari reglugerð í viðkomandi aðildarríki eða í öðru aðildarríki til notkunar fyrir landdýr sem gefa af sér afurðir til manneldis,
 - b) mannallyfi sem er leyft í samræmi við tilskipun 2001/83/EB eða reglugerð (EB) nr. 726/2004 ef ekki er til neitt dýrallyf sem um getur í a-lið þessarar málsgreinar.
3. Framkvæmdastjórnin skal, með framkvæmdargerðum og eigi síðar en innan fimm ára eftir 28. janúar 2022, taka saman skrá yfir efni sem eru notuð í dýrallyf sem eru leyfð í Sambandinu til notkunar fyrir landdýr sem gefa af sér afurðir til manneldis eða efni sem eru í mannallyfjum sem er leyfð í Sambandinu í samræmi við tilskipun 2001/83/EB eða reglugerð (EB) nr. 726/2004 sem nota má fyrir lagartegundir sem gefa af sér afurðir til manneldis í samræmi við 1. mgr. þessarar greinar. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

Við samþykkt þeirra framkvæmdargerða skal framkvæmdastjórnin taka tillit til eftirfarandi viðmiðana:

- a) áhættu gagnvart umhverfinu ef lagartegundir sem gefa af sér afurðir til manneldis eru meðhöndlaðar með þessum efnum,
 - b) áhrifa á heilbrigði dýra og manna ef ekki er hægt að gefa lagartegundunum, sem gefa af sér afurðir til manneldis, sýkingalyf sem er skráð í samræmi við 6. mgr. 107. gr.,
 - c) framboðs eða skorts á framboði á öðrum lyfjum, meðferðum eða ráðstöfunum til að koma í veg fyrir sjúkdóma eða meðhöndla þá eða tiltekinna ábendinga í lagartegundum sem gefa af sér afurðir til manneldis.
4. Ef ekki er til neitt lyf eins og um getur í 1. og 2. mgr. getur ábyrgi dýralæknirinn, í undantekningartilvikum og upp á sína eigin ábyrgð og einkum til að komast hjá því að valda ólíðandi þjáningum, meðhöndlað lagartegundir sem gefa af sér afurðir til manneldis með dýrallyf sem er leyft í þriðja landi fyrir sömu dýrategund og sömu ábendingu, nema að því er varðar ónæmislyf fyrir dýr.
5. Dýralæknirinn getur gefið inn lyfið sjálfur eða heimilað öðrum einstaklingi að gera það upp á ábyrgð dýralæknisins, í samræmi við landsbundin ákvæði.
6. Lyfjafræðilega virk efni í þeim lyfjum sem eru notuð í samræmi við 1., 2. og 4. mgr. þessarar greinar skulu leyfð í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 og gerðir sem eru samþykktar á grundvelli hennar.
7. Ákvæði þessarar greinar gilda einnig þegar leyft dýrallyf er ekki fáanlegt í viðkomandi aðildarríki.

115. gr.

Biðtími til afurðanýtingar fyrir lyf sem eru ekki notuð samkvæmt skilmálum markaðsleyfisins fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis

1. Að því er varðar 113. og 114. gr. skal dýralæknirinn, ef ekki er gefinn biðtími til afurðanýtingar í samantektinni á eiginleikum lyfsins fyrir viðkomandi dýrategund, fastsetja biðtíma til afurðanýtingar fyrir lyfið í samræmi við eftirfarandi forsendur:
- a) biðtími til afurðanýtingar fyrir kjöt og innmat úr spendýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis og úr öldum veiðifuglum skal ekki vera styttri en:
 - i. lengsti biðtími til afurðanýtingar sem er gefinn í samantektinni á eiginleikum lyfsins fyrir kjöt og innmat, margfaldað með stuðlinum 1,5,
 - ii. 28 dagar ef lyfið er ekki leyft fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis,
 - iii. einn dagur ef lyfið hefur engan biðtíma til afurðanýtingar og er notað fyrir dýr af annarri flokkunarfræðilegri ætt en þeirri marktegund sem það er leyft fyrir,
 - b) fyrir mjólk úr dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis skal biðtími til afurðanýtingar ekki vera styttri en:
 - i. lengsti biðtími til afurðanýtingar fyrir hverja dýrategund sem er gefinn í samantektinni á eiginleikum lyfsins fyrir mjólk, margfaldað með stuðlinum 1,5,
 - ii. sjö dagar ef lyfið er ekki leyft fyrir dýr sem gefa af sér mjólk til manneldis,
 - iii. einn dagur ef biðtími til afurðanýtingar fyrir lyfið er enginn,
 - c) fyrir egg úr dýrum sem gefa af sér egg til manneldis skal biðtími til afurðanýtingar ekki vera styttri en:
 - i. lengsti biðtími til afurðanýtingar fyrir hverja dýrategund sem er gefinn í samantektinni á eiginleikum lyfsins fyrir egg, margfaldað með stuðlinum 1,5,
 - ii. 10 dagar ef lyfið er ekki leyft fyrir dýr sem gefa af sér egg til manneldis,
 - d) fyrir lagartegundir sem gefa af sér kjötmeti til manneldis skal biðtími til afurðanýtingar ekki vera styttri en:
 - i. lengsti biðtími til afurðanýtingar fyrir hverja lagartegund sem er tilgreind í samantektinni á eiginleikum lyfsins, margfaldaður með stuðlinum 1,5 og sett fram sem gráðudagur,
 - ii. lengsti biðtími til afurðanýtingar fyrir hverja dýrategund sem gefur af sér afurðir til manneldis sem eru tilgreindar í samantektinni á eiginleikum lyfsins, margfaldaður með stuðlinum 50 og gefinn upp sem gráðudagur, þó ekki fleiri en 500 gráðudagur, ef lyfið er leyft fyrir landdýr sem gefa af sér afurðir til manneldis,

- iii. 500 gráðudagar ef lyfið er ekki leyft fyrir dýrategundir sem gefa af sér afurðir til manneldis,
 - iv. 25 gráðudagar ef lengsti biðtími til afurðanýtingar fyrir einhverja dýrategund er enginn.
2. Ef útreikningur á biðtímanum til afurðanýtingar skv. i. lið a-liðar, i. lið b-liðar, i. lið c-liðar og i. og ii. lið d-liðar 1. mgr. skilar brotum úr dögum skal námunda biðtímamann til afurðanýtingar upp í næsta heila dagafjölda.
 3. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja framseldar gerðir, í samræmi við 147. gr., til að breyta ákvæðum þessarar greinar með því að breyta reglunum sem mælt er fyrir um í 1. og 4. mgr. hennar til samræmis við nýja vísindapekkingu.
 4. Hvað býflugur varðar skal dýralæknirinn ákvarða viðeigandi biðtíma til afurðanýtingar með því að meta sértækt ástand þeirrar býkúpu eða býkúpna sem um ræðir í hverju tilviki fyrir sig, þá einkum hættuna á leifum í hunangi eða öðrum matvælum sem ætluð eru til manneldis og er safnað úr býkúpum.
 5. Þrátt fyrir 1. og 4. mgr. 113. gr. skal framkvæmdastjórnin, með framkvæmdargerðum, taka saman skrá yfir efni sem eru nauðsynleg fyrir meðhöndlun á dýrum af hestaætt eða sem hafa í för með sér aukinn klínískan ávinning í samanburði við aðra valkosti sem í boði eru til meðhöndlunar dýra af hestaætt og skal biðtími til afurðanýtingar fyrir dýr af hestaætt vegna þeirra vera sex mánuðir. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.

116. gr.

Heilbrigðisástand

Þrátt fyrir 1. mgr. 106. gr. getur lögbært yfirvald leyft, á yfirráðasvæði sínu, notkun á dýrallyfjum sem ekki eru leyfð í því aðildarríki ef þörf er á því vegna heilbrigðisástands dýra eða manna og setning umræddra dýrallyfja á markað er leyfð í öðru aðildarríki.

117. gr.

Söfnun og förgun dýrallyfjaúrgangs

Aðildarríkin skulu sjá til þess að viðeigandi kerfi séu til staðar til söfnunar og förgunar á dýrallyfjaúrgangi.

118. gr.

Dýr eða afurðir úr dýraríkinu sem eru flutt inn til Sambandsins

1. Ákvæði 2. mgr. 107. gr. gilda, að breyttu breytanda, um rekstraraðila í þriðju löndum og þeir rekstraraðilar skulu ekki nota tilgreindu sýkingalyfin sem um getur í 5. mgr. 37. gr. að því leyti er varðar dýr eða afurðir úr dýraríkinu sem eru flutt út frá slíkum löndum til Sambandsins.
2. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja framseldar gerðir, í samræmi við 147. gr., til að auka við þessa grein með því að koma fram með þær nákvæmu reglur sem eru nauðsynlegar til að beita 1. mgr. þessarar greinar.

4. þáttur

Auglýsingar

119. gr.

Dýrallyfjaauglýsingar

1. Einungis má auglýsa dýrallyf sem eru leyfð eða skráð í tilteknu aðildarríki í því sama aðildarríki nema lögbæra yfirvaldið ákveði annað í samræmi við gildandi landslög.
2. Í auglýsingum um dýrallyf skal koma skýrt fram að tilgangurinn með þeim sé afhending, sala, ávísun, dreifing eða notkun dýrallyfsins.
3. Auglýsingar skulu ekki vera þannig settar fram að gefið sé í skyn að dýrallyfið gæti verið fóður eða sæfiefni.
4. Auglýsingar skulu vera í samræmi við samantektina á eiginleikum þess dýrallyfs sem auglýst er.
5. Auglýsingar skulu ekki innihalda upplýsingar á neinu formi sem gætu verið villandi eða leitt til rangrar notkunar á dýrallyfinu.
6. Auglýsingar skulu hvetja til ábyrgrar notkunar dýrallyfsins með því að kynna það á hlutlægan hátt og án þess að gera of mikið úr eiginleikum þess.

7. Tímabundin niðurfelling markaðsleyfis skal útiloka allar auglýsingar á dýrallyfinu í aðildarríkinu sem fellir það niður á meðan niðurfellingin stendur yfir.
8. Dýrallyfjum skal ekki dreift til kynningar nema sem sýnishornum í litlu magni.
9. Sýkingallyfjum fyrir dýr skal ekki dreift til kynningar í formi sýnishorna eða á nokkru öðru formi.
10. Sýnishornin sem um getur í 8. mgr. skulu vera merkt á viðeigandi hátt þannig að fram komi að um sýnishorn er að ræða og þau skulu afhent beint til dýralækna eða annarra einstaklinga sem hafa leyfi til að afhenda slík dýrallyf á viðburðum á vegum styrktaraðila eða af hálfu sölufulltrúa meðan á heimsókn þeirra stendur.

120. gr.

Auglýsingar á ávísanaskyldum dýrallyfjum

1. Einungis skal vera heimilt að auglýsa dýrallyf sem eru ávísanaskyld í samræmi við 34. gr. þegar þeim er einvörðungu beint til eftirfarandi einstaklinga:
 - a) dýralækna,
 - b) einstaklinga sem hafa leyfi til að afhenda dýrallyf í samræmi við landslög.
2. Þrátt fyrir 1. mgr. þessarar greinar er aðildarríkinu heimilt að leyfa auglýsingar um dýrallyf sem eru ávísunarskyld í samræmi við 34. gr. sem beint er til fagmanna sem hafa umsjón með dýrum, að eftirfarandi skilyrðum uppfylltum:
 - a) auglýsingarnar takmarkast við ónæmislyf fyrir dýr,
 - b) auglýsingarnar innihalda skýra hvatningu til fagmannanna sem hafa umsjón með dýrum um að ráðfæra sig við dýralækni um ónæmislyfið.
3. Þrátt fyrir 1. og 2. mgr. er bannað að auglýsa óvirkjuð ónæmislyf fyrir dýr sem eru framleidd úr sjúkdómsvöldum og ónæmisvökum sem eru fengnir úr einu eða fleiri dýrum í faraldsfræðilegri einingu og notuð til að meðhöndla það eða þau dýr í sömu faraldsfræðilegu einingunni eða til að meðhöndla eitt eða fleiri dýr í einingu sem hefur staðfest faraldsfræðileg tengsl.

121. gr.

Kynningar á lyfjum sem eru notuð fyrir dýr

1. Ef kynningu á lyfjum er beint að þeim sem hafa tilskilda menntun og hæfi til að ávísar þeim eða afhenda þau í samræmi við þessa reglugerð er ekki heimilt að afhenda þeim, bjóða eða lofa gjöf, fé eða fríðindum nema um óveruleg verðmæti sé að ræða og það varði ávísun eða afhendingu lyfja.
2. Einstaklingar sem hafa tilskilda menntun og hæfi til að ávísar lyfjum eða afhenda lyf, eins og um getur í 1. mgr., skulu ekki fálást eftir eða þiggja neinn söluhvata sem er bannaður samkvæmt þeirri málsgrein.
3. Ákvæði 1. mgr. koma ekki í veg fyrir að boðin sé risna, annaðhvort beint eða óbeint, á viðburðum sem eru einungis af faglegum og vísindalegum toga. Slík risna skal ávallt einskorðast við meginmarkmið viðburðarins.
4. Ákvæði 1., 2. og 3. mgr. taka ekki til gildandi ráðstafana eða viðskiptavenja í aðildarríkjunum sem varða verð, ágóða og afslátt.

122. gr.

Framkvæmd ákvæða um auglýsingar

Aðildarríki geta mælt fyrir um málsmæðferðarreglur sem þau telja nauðsynlegar til að framkvæma megi 119. gr., 120. gr. og 121. gr.

VIII. KAFLI

EFTIRLITSÚTTEKTIR OG EFTIRLIT

123. gr.

Eftirlit

1. Lögbær yfirvöld skulu hafa eftirlit með eftirfarandi einstaklingum:
 - a) framleiðendum og innflytjendum dýrallyfja og virkra efna,

- b) dreifingaraðilum virkra efna,
 - c) markaðsleyfishöfum,
 - d) handhöfum leyfa til heildsöludreifingar,
 - e) smásölum,
 - f) eigendum og umsjónarmönnum dýra sem gefa af sér afurðir til manneldis,
 - g) dýralæknum,
 - h) skráningarahöfum smáskammtadýrallyfja,
 - i) handhöfum dýrallyfja sem um getur í 6. mgr. 5. gr. og
 - j) sérhverjum öðrum einstaklingum sem hafa skyldur samkvæmt þessari reglugerð.
2. Eftirlitið sem um getur í 1. mgr. skal fara fram með reglulegum hætti, miðað við áhættu, til að sannreyna að einstaklingarnir sem um getur í 1. mgr. fari að ákvæðum þessarar reglugerðar.
3. Lögbæru yfirvöldin skulu framkvæma áhættumiðaða eftirlitið sem um getur í 2. mgr. með tilliti til a.m.k.:
- a) hinnar eðlislægu áhættu sem tengist starfsemi einstaklinganna sem um getur í 1. mgr. og staðsetningu starfsemi þeirra,
 - b) ferils einstaklinganna sem um getur í 1. mgr. að því er varðar niðurstöðurnar úr eftirliti með þeim og fyrri reglufylgni þeirra,
 - c) allra upplýsinga sem gætu bent til þess að reglum sé ekki fylgt,
 - d) hugsanlega áhrifa þess á heilbrigði manna, heilbrigði dýra, velferð dýra og umhverfið að reglum sé ekki fylgt.
4. Einnig má framkvæma eftirlit að kröfu lögbærs yfirvalds í öðru aðildarríki, framkvæmdastjórnarinnar eða Lyfjastofnunar Evrópu.
5. Eftirlit skal vera í höndum fulltrúa lögbæra yfirvaldsins.
6. Eftirlitsúttektir mega fara fram innan eftirlitsins. Slíkar eftirlitsúttektir má framkvæma fyrirvaralaust. Meðan á þeim eftirlitsúttektum stendur skulu fulltrúar lögbæra yfirvaldsins hafa valdheimild til a.m.k.:
- a) að skoða athafnasvæðið, búnað, flutningatæki, skrár, skjöl og kerfi sem tengjast markmiði eftirlitsúttektarinnar,
 - b) að skoða og taka sýni með það fyrir augum að láta fara fram óháða greiningu á þeim hjá opinberri rannsóknarstofu á sviði lyfjaeftirlits eða rannsóknarstofu sem aðildarríki hefur tilnefnt til þessa verks,
 - c) að skrá allar vísbendingar sem fulltrúarnir telja nauðsynlegar,
 - d) að framkvæma sama eftirlit með hverjum þeim aðila sem sinnir þeim verkum sem krafist er samkvæmt þessari reglugerð með þeim aðilum sem um getur í 1. mgr., á vegum þeirra eða fyrir hönd þeirra.
7. Fulltrúar lögbæru yfirvaldanna skulu halda skrár um allt eftirlit sem þeir sinna og, ef nauðsyn krefur, taka saman skýrslu. Lögbæra yfirvaldið skal tilkynna einstaklingnum sem um getur í 1. mgr. tafarlaust og skriflega um öll tilvik sem finnast við eftirlitið um að reglum sé ekki fylgt og hann skal fá tækifæri til að leggja fram athugasemdir innan tímamarka sem lögbæra yfirvaldið setur.
8. Lögbæru yfirvöldin skulu hafa málsmeðferðarreglur eða fyrirkomulag til að sjá til þess að hjá starfsfólkinu sem framkvæmir eftirlit rekist engir hagsmunir á.

124. gr.

Úttektir framkvæmdastjórnarinnar

Framkvæmdastjórnin getur gert úttektir á lögbærum yfirvöldum aðildarríkja til að staðfesta hvort það eftirlit sem þessi lögbæru yfirvöld sinna sé viðeigandi. Slíkar úttektir skulu samræmdar með viðkomandi aðildarríki og skulu gerðar þannig að komist sé hjá óþarfa stjórnsýsluálagi.

Að hverri úttekt lokinni skal framkvæmdastjórnin gera drög að skýrslu sem inniheldur, ef við á, tilmæli til viðkomandi aðildarríkis. Framkvæmdastjórnin skal senda skýrsludrögin til lögbæra yfirvaldsins til að það geti gert athugasemdir við hana og skal taka tillit til slíkra athugasemda við samantekt lokaútgáfu skýrslunnar. Framkvæmdastjórnin skal birta lokaskýrsluna og athugasemdirnar opinberlega.

125. gr.

Hæfisvottorð

Stöðlunarstofnunin sem fer með nafngiftir og gæðastaðla samkvæmt samningnum um Lyfjaskrá Evrópu sem var samþykktur með ákvörðun ráðsins 94/358/EB⁽²⁷⁾ (Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar (EDQM) [áður Aðalskrifstofa Evrópsku lyfjaskrárinnar]), getur farið þess á leit við framkvæmdastjórnina eða Lyfjastofnun Evrópu að þær biðji um eftirlitsúttekt sem er framkvæmd af lögbæru yfirvaldi ef viðkomandi upphafsefni fellur undir lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni, í því skyni að sannreyna hvort gögnin, sem lögð eru fram til að fá hæfisvottorð, samræmist lýsingum viðkomandi efna í Evrópsku lyfjaskránni.

126. gr.

Sértækar reglur um eftirlitsúttekt vegna lyfjagátar

1. Lögbæru yfirvöldin og Lyfjastofnun Evrópu skulu sjá til þess að öll grunn skjöl lyfjagátarkerfa í Sambandinu séu skoðuð reglulega og að lyfjagátarkerfum sé beitt á réttan hátt.
2. Lyfjastofnun Evrópu skal annast samræminguna og lögbæru yfirvöldin skulu framkvæma eftirlitsúttektir á lyfjagátarkerfum fyrir dýrallyf sem eru leyfð í samræmi við 44. gr.
3. Lögbæru yfirvöldin skulu framkvæma eftirlitsúttektir á lyfjagátarkerfunum fyrir dýrallyf sem eru leyfð í samræmi við 47. gr., 49. gr., 52. gr. og 53. gr.
4. Lögbær yfirvöld aðildarríkjanna þar sem grunn skjöl lyfjagátarkerfanna eru staðsett skulu framkvæma eftirlitsúttektir á grunn skjölum lyfjagátarkerfanna.
5. Þrátt fyrir 4. mgr. þessarar greinar og skv. 80. gr. getur lögbært yfirvald tekið þátt í hvers kyns frumkvæði vegna verkdeilingar og framsali ábyrgðar með öðrum lögbærum yfirvöldum til að komast hjá tvíverknaði við eftirlitsúttektir á lyfjagátarkerfum.
6. Niðurstöður eftirlitsúttekta á lyfjagátarkerfum skulu skráðar í lyfjagátargagnagrunninn eins og um getur í 74. gr.

127. gr.

Sönnun fyrir gæðum dýrallyfja

1. Markaðsleyfishafinn skal hafa undir höndum niðurstöðurnar úr samanburðarprófununum sem gerðar voru á dýrallyfinu, eða á innihaldsefnum og millivörum í framleiðsluferlinu, í samræmi við þær aðferðir sem mælt er fyrir um í markaðsleyfinu.
2. Ef lögbært yfirvald kemst að þeirri niðurstöðu að framleiðslulota dýrallyfs samræmist ekki eftirlitsskýrslu framleiðandans eða gæðalýsingunum sem kveðið er á um í markaðsleyfinu skal það gera ráðstafanir að því er varðar markaðsleyfishafann og framleiðandann og skal tilkynna það lögbærum yfirvöldum annarra aðildarríkja þar sem dýrallyfið er leyft, sem og Lyfjastofnun Evrópu ef dýrallyfið er leyft með málsmeðferðinni samkvæmt miðlægri ákvörðun.

128. gr.

Sértæk sönnun fyrir gæðum ónæmislyfja fyrir dýr

1. Að því er varðar framkvæmd 1. mgr. 127. gr. geta lögbær yfirvöld krafist þess að handhafi markaðsleyfis fyrir ónæmislyfjum fyrir dýr afhendi lögbærum yfirvöldum afrit af öllum eftirlitsskýrslum, undirrituðum af einstaklingnum með tilskilda menntun og hæfi í samræmi við 97. gr.
2. Handhafi markaðsleyfis fyrir ónæmislyfi fyrir dýr skal tryggja að nægilegur fjöldi dæmigerðra sýna úr hverri framleiðslulotu dýrallyfja sé geymdur a.m.k. fram að fyrningardagsetningu og afhenda lögbærum yfirvöldum sýni strax og þau fara fram á það.

⁽²⁷⁾ Ákvörðun ráðsins 94/358/EB frá 16. júní 1994 um að samþykkja, fyrir hönd Evrópubandalagsins, samninginn um lyfjaskrá Evrópu (Stjtið. EB L 158, 25.6.1994, bls. 17).

3. Lögbært yfirvald getur krafist þess að handhafi markaðsleyfis fyrir ónæmislyfi fyrir dýr leggi fram sýni af framleiðslulotum ónæmislyfsins fyrir eða eftir pökkun til eftirlits hjá opinberri samanburðarrannsóknarstofu fyrir lyf áður en lyfið er sett á markað, ef það er nauðsynlegt vegna heilbrigðis dýra eða manna.
 4. Óski lögbært yfirvald þess skal markaðsleyfishafinn tafarlaust afhenda sýnin sem um getur í 2. mgr., ásamt eftirlits-skýrslunum sem um getur í 1. mgr., til samanburðarprófunar. Lögbæra yfirvaldið skal tilkynna lögbærum yfirvöldum í öðrum aðildarríkjum þar sem ónæmislyfið fyrir dýr er leyft um þá ætlan sína að hafa eftirlit með framleiðslulotum ónæmislyfsins og einnig aðalskrifstofu Evrópsku lyfjaskrárinnar og Lyfjastofnun Evrópu ef ónæmislyfið er leyft með málsmeðferðinni samkvæmt miðlægri ákvörðun.
 5. Þegar rannsóknarstofan sem ber ábyrgð á eftirlitinu hefur skoðað eftirlitsskýrslurnar sem um getur í þessum kafla skal hún endurtaka, á þeim sýnum sem afhent voru, allar prófanirnar sem framleiðandinn framkvæmdi á fullbúna ónæmislyfinu fyrir dýr, í samræmi við þær gæðalýsingar sem við eiga og koma fram í málsskjölum markaðsleyfisins.
 6. Skráin yfir prófanirnar sem á að endurtaka á rannsóknarstofunni sem ber ábyrgð á eftirlitinu skal takmarkast við rökstuddar prófanir, að því tilskildu að öll lögbær yfirvöld í viðkomandi aðildarríkjum og, ef við á, aðalskrifstofa Evrópsku lyfjaskrárinnar, samþykki slíka takmörkun.
- Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr sem er leyft með málsmeðferðinni samkvæmt miðlægri ákvörðun má einungis stytta skrána yfir prófanir sem endurtaka skal á samanburðarrannsóknarstofunni að fengnu samþykki Lyfjastofnunar Evrópu.
7. Lögbæru yfirvöldin skulu viðurkenna niðurstöðurnar úr prófununum sem um getur í 5. mgr.
 8. Lögbæru yfirvöldin skulu sjá til þess að þessu eftirliti sé lokið innan 60 daga frá því að sýnin og eftirlitsskýrslurnar berast nema framkvæmdastjórninni sé tilkynnt að þörf sé á lengri tíma til að framkvæma prófanirnar.
 9. Lögbæra yfirvaldið skal tilkynna lögbærum yfirvöldum annarra viðkomandi aðildarríkja, aðalskrifstofu Evrópsku lyfjaskrárinnar, markaðsleyfishafanum og, ef við á, framleiðandanum, um niðurstöður prófananna innan sömu tímamarka.
 10. Lögbæra yfirvaldið skal sannreyna að gild framleiðsluferli séu notuð við framleiðslu ónæmislyfja fyrir dýr og tryggt sé að samræmi sé milli framleiðslulotna.

IX. KAFLI

TAKMARKANIR OG VIÐURLÖG

129. gr.

Tímabundnar takmarkanir af öryggisástæðum

1. Í áhættutíðum sem varða heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið sem brýnt er að bregðast við getur lögbæra yfirvaldið og einnig, ef um er að ræða miðlægt leyfð dýrallyf, framkvæmdastjórnin lagt tímabundnar takmarkanir af öryggisástæðum á markaðsleyfishafann og aðra aðila sem eru skuldbundnir af þessari reglugerð. Þær tímabundnu takmarkanir af öryggisástæðum geta falist í:
 - a) takmörkun á afhendingu dýrallyfsins að kröfu lögbæra yfirvaldsins og, ef um er að ræða miðlægt leyfð dýrallyf, einnig að kröfu framkvæmdastjórnarinnar til lögbæra yfirvaldsins,
 - b) takmörkun á notkun dýrallyfsins að kröfu lögbæra yfirvaldsins og, ef um er að ræða miðlægt leyfð dýrallyf, einnig að kröfu framkvæmdastjórnarinnar til lögbæra yfirvaldsins,
 - c) tímabundinni niðurfellingu markaðsleyfisins af hálfu lögbæra yfirvaldsins sem veitti markaðsleyfið og, ef um er að ræða miðlægt leyfð dýrallyf, af hálfu framkvæmdastjórnarinnar
2. Hlutaðeigandi lögbæra yfirvaldið skal tilkynna hinum lögbæru yfirvöldunum og framkvæmdastjórninni um allar tímabundnar öryggistakmarkanir sem settar eru eigi síðar en á næsta virka degi. Ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun skal framkvæmdastjórnin, innan sömu tímamarka, tilkynna lögbæru yfirvöldunum um allar tímabundnar öryggistakmarkanir sem settar eru.
3. Lögbær yfirvöld og framkvæmdastjórnin geta vísað málinu til Lyfjastofnunar Evrópu í samræmi við 82. gr. um leið og þau setja takmörkun í samræmi við 1. mgr. þessarar greinar.

4. Markaðsleyfishafinn skal, eftir atvikum, leggja fram umsókn um breytingu á skilmálum markaðsleyfisins í samræmi við 62. gr.

130. gr.

Tímabundin niðurfelling, afturköllun eða breyting á skilmálum markaðsleyfa

1. Lögbæra yfirvaldið, eða framkvæmdastjórnin ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun, skal fella markaðsleyfið tímabundið úr gildi eða afturkalla það eða krefjast þess að markaðsleyfishafinn leggji fram umsókn um breytingu á skilmálum markaðsleyfisins ef sambandið milli ávinnings og áhættu af dýrallyfinu er ekki lengur jákvætt eða nægir ekki til að tryggja matvælaöryggi.
 2. Lögbæra yfirvaldið, eða framkvæmdastjórnin ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun, skal afturkalla markaðsleyfið ef markaðsleyfishafinn uppfyllir ekki lengur kröfuna um staðfestu í Sambandinu sem um getur í 4. mgr. 5. gr.
 3. Lögbæra yfirvaldið, eða framkvæmdastjórnin ef um er að ræða markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun, getur fellt markaðsleyfið tímabundið úr gildi eða afturkallað það eða krafist þess að markaðsleyfishafinn leggji fram umsókn um breytingu á skilmálum markaðsleyfisins, eftir því sem við á, af eftirfarandi ástæðum, einni eða fleirum:
 - a) markaðsleyfishafinn uppfyllir ekki kröfurnar í 58. gr.,
 - b) markaðsleyfishafinn uppfyllir ekki kröfurnar í 127. gr.,
 - c) lyfjagátarkerfið sem var komið á fót í samræmi við 1. mgr. 77. gr. er ófullnægjandi,
 - d) markaðsleyfishafinn stendur ekki við skuldbindingar sínar sem mælt er fyrir um í 77. gr.,
 - e) einstaklingurinn með tilskilda menntun og hæfi sem ber ábyrgð á lyfjagát sinnir ekki störfum sínum, sem mælt er fyrir um í 78. gr., á fullnægjandi hátt.
 4. Þegar um markaðsleyfi samkvæmt miðlægri ákvörðun er að ræða skal framkvæmdastjórnin, áður en hún grípur til aðgerða að því er varðar 1., 2. og 3. mgr., óska, ef við á, eftir áliti Lyfjastofnunar Evrópu til að kanna ástæðurnar sem um getur í þeim málsgreinum innan tímamarka sem hún skal ákveða með tilliti til þess hversu aðkallandi málið er. Þjóða skal markaðsleyfishafa dýrallyfsins að leggja fram munnlegar eða skriflegar skýringar innan tímamarka sem framkvæmdastjórnin ákveður.
- Að fengnu áliti Lyfjastofnunar Evrópu skal framkvæmdastjórnin samþykkja, ef nauðsyn krefur, bráðabirgðaráðstafanir sem skal beitt tafarlaust. Framkvæmdastjórnin skal taka endanlega ákvörðun með framkvæmdargerðum. Þessar framkvæmdargerðir skulu samþykktar í samræmi við rannsóknarmálsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 145. gr.
5. Aðildarríkin skulu mæla fyrir um málsmeðferðarreglur um beitingu ákvæða 1., 2. og 3. mgr.

131. gr.

Tímabundin niðurfelling eða afturköllun leyfis til heildsöludreifingar

1. Ef ekki er farið að kröfunum sem mælt er fyrir um í 3. mgr. 101. gr. skal lögbæra yfirvaldið fella leyfið til heildsöludreifingar dýrallyfja tímabundið úr gildi eða afturkalla það.
2. Ef ekki er farið að þeim kröfum sem mælt er fyrir um í 101. gr., öðrum en í 3. mgr. hennar, getur lögbæra yfirvaldið, með fyrirvara um aðrar viðeigandi ráðstafanir samkvæmt landslögum, gert eina eða fleiri af eftirfarandi ráðstöfunum:
 - a) fellt leyfið til heildsöludreifingar niður tímabundið,
 - b) fellt leyfi til heildsöludreifingar eins eða fleiri flokka dýrallyfja niður tímabundið,
 - c) afturkallað leyfi til heildsöludreifingar eins eða fleiri flokka dýrallyfja.

132. gr.

Innflytjendur, framleiðendur og dreifingaraðilar virkra efna fjarlægðir úr framleiðslu- og heildsölugagnagrunninum

Ef innflytjendur, framleiðendur og dreifingaraðilar virkra efna fara ekki að kröfunum sem mælt er fyrir um í 95. gr. skal lögbæra yfirvaldið fjarlægja þá innflytjendur, framleiðendur og dreifingaraðila úr framleiðslu- og heildsölugagnagrunninum tímabundið eða endanlega.

133. gr.

Tímabundin niðurfelling eða afturköllun framleiðsluleyfa

Ef ekki er farið að kröfunum sem mælt er fyrir um í 93. gr. getur lögbæra yfirvaldið, með fyrirvara um aðrar viðeigandi ráðstafanir samkvæmt landsbundnum lögum, gert eina eða fleiri af eftirfarandi ráðstöfunum:

- a) stöðvað framleiðslu dýrallyfja tímabundið,
- b) stöðvað innflutning dýrallyfja frá þriðju löndum tímabundið,
- c) fellt niður tímabundið eða afturkallað framleiðsluleyfi fyrir einu eða fleiri lyfjaformum,
- d) fellt niður tímabundið eða afturkallað framleiðsluleyfi fyrir einni eða fleiri tegundum starfsemi á einum eða fleiri framleiðslu-stöðum.

134. gr.

Bann við afhendingu dýrallyfja

1. Í áhættutilvikum sem varða heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið skal lögbæra yfirvaldið, eða framkvæmdastjórnin ef um er að ræða miðlægt leyft dýrallyf, banna afhendingu dýrallyfs og krefjast þess að markaðsleyfishafinn eða afhendingaraðilar hætti að afhenda dýrallyfið eða innkalli það af markaði ef einhver eftirfarandi skilyrða eiga við:

- a) sambandið milli ávinnings og áhættu af dýrallyfinu er ekki lengur jákvætt,
 - b) eigindleg eða megindleg samsetning dýrallyfsins er ekki eins og staðhæft er í samantektinni á eiginleikum lyfsins sem um getur í 35. gr.,
 - c) sá biðtími til afurðanýtingar sem mælt er með nægir ekki til að tryggja matvælaöryggi,
 - d) samanburðarprófanir þær sem um getur í 1. mgr. 127. gr. hafa ekki farið fram eða
 - e) röng merking gæti leitt til alvarlegrar áhættu fyrir heilbrigði dýra eða manna.
2. Lögbæru yfirvöldunum eða framkvæmdastjórninni er heimilt að takmarka bannið við afhendingu og innköllunina af markaði eingöngu við þær framleiðslulotur af dýrallyfinu sem ágreiningur ríkir um.

135. gr.

Viðurlög aðildarríkja

1. Aðildarríkin skulu setja reglur um viðurlög við brotum gegn þessari reglugerð og gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að þeim sé beitt. Viðurlögin, sem kveðið er á um, skulu vera skilvirk, í réttu hlutfalli við brotið og hafa letjandi áhrif.

Eigi síðar en 28. janúar 2022 skulu aðildarríkin tilkynna framkvæmdastjórninni um umræddar reglur og ráðstafanir og skulu tilkynna henni án tafar um síðari breytingar á þeim.

- 2. Lögbæru yfirvöldin skulu sjá til þess að upplýsingar um tegund og fjölda mála þar sem fjárhagslegum viðurlögum var beitt séu birtar, með hliðsjón af lögmætum hagsmunum hlutaðeigandi aðila af verndun viðskiptaleyndarmála þeirra.
- 3. Aðildarríkin skulu tilkynna framkvæmdastjórninni umsvifalaust um allar málsóknir gegn handhöfum miðlægra markaðsleyfa fyrir dýrallyfjum vegna brota á ákvæðum þessarar reglugerðar.

136. gr.

Fjárhagsleg viðurlög sem framkvæmdastjórnin beitir handhafa markaðsleyfa fyrir miðlægt leyfðum dýrallyfjum

- 1. Uppfylli handhafa markaðsleyfa fyrir miðlægt leyfðum dýrallyfjum, sem eru leyfð samkvæmt þessari reglugerð, ekki einhverjar skyldna sinna í tengslum við markaðsleyfin sem mælt er fyrir um í III. viðauka getur framkvæmdastjórnin beitt þá fjárhagslegum viðurlögum í formi sekta eða fávita.
 - 2. Framkvæmdastjórnin getur, að því marki sem sérstaklega er kveðið á um það í framseldu gerðunum sem um getur í b-lið 7. mgr., einnig beitt annan eða aðra lögaðila en markaðsleyfishafann þeim fjárhagslegu viðurlögum sem um getur í 1. mgr. að því tilskildu að slíkir aðilar séu hluti af sömu efnahagslegu einingu og markaðsleyfishafinn og að slíkir aðrir lögaðilar:
- a) hafi beitt markaðsleyfishafann afgerandi áhrifum eða

b) hafi tekið þátt í eða hefðu getað tekið á því að markaðsleyfishafinn uppfyllti ekki skuldbindinguna.

3. Ef Lyfjastofnun Evrópu eða lögbært yfirvald aðildarríkis eru þeirrar skoðunar að markaðsleyfishafi hafi ekki uppfyllt einhverjar skuldbindinganna, eins og um getur í 1. mgr., geta þau farið fram á að framkvæmdastjórnin rannsaki hvort beita eigi fjárhagslegum viðurlögum í samræmi við þá málsgrein.

4. Þegar framkvæmdastjórnin ákveður hvort beita eigi fjárhagslegum viðurlögum, og við ákvörðun á upphæð þeirra, skal hún fylgja meginreglunum um skilvirkni, meðalhóf og letjandi áhrif og, ef við á, taka tillit til alvarleika og áhrifa þess að skuldbindingarnar séu ekki uppfylltar.

5. Að því er varðar 1. mgr. skal framkvæmdastjórnin einnig taka tillit til:

- a) allra málsmeðferða vegna brota sem aðildarríki setur af stað gegn sama markaðsleyfishafa, byggðar á sama lagalega grundvelli og sömu staðreyndum og
- b) allra viðurlaga, þ.m.t. fjársekta, sem sami markaðsleyfishafi hefur þegar verið beittur, byggðum á sama lagalega grundvelli og sömu staðreyndum.

6. Komist framkvæmdastjórnin að þeirri niðurstöðu að markaðsleyfishafinn hafi vanrækt, af ásetningi eða af gáleysi, að uppfylla skuldbindingar sínar eins og um getur í 1. mgr., getur hún samþykkt ákvörðun um að leggja á sekt sem nemur ekki meira en 5% af veltu markaðsleyfishafans á rekstrarárinu á undan dagsetningu þeirrar ákvörðunar.

Haldi markaðsleyfishafinn áfram að vanrækja skuldbindingar sínar sem um getur í 1. mgr. getur framkvæmdastjórnin samþykkt ákvörðun um að leggja á hann févíti sem nema ekki meira en 2,5% af meðaldagsveltu markaðsleyfishafans innan Sambandsins á rekstrarárinu á undan dagsetningu þeirrar ákvörðunar.

Leggja má á févíti á tímabilinu frá tilkynningardegi viðkomandi ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar og fram að þeim degi þegar endi er bundinn á að markaðsleyfishafinn uppfylli skuldbindingu sína, eins og um getur í 1. mgr.

7. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja framseldar gerðir, í samræmi við 147. gr., til að bæta við þessa reglugerð með því að mæla fyrir um:

- a) málsmeðferðarreglur sem framkvæmdastjórnin skal beita þegar hún leggur á sektir eða févíti, þ.m.t. reglur um upphaf málsmeðferðarinnar, rannsóknarráðstafanir, rétt til varnar, aðgang að málsskjölum, lagalegt fyrirvar og trúnaðarkvöð,
- b) frekari nákvæmar reglur um álagningu framkvæmdastjórnarinnar á fjárhagslegum viðurlögum á aðra lögaðila en markaðsleyfishafann,
- c) reglur um tímalengd málsmeðferðarinnar og fyrningarfresti,
- d) þætti sem framkvæmdastjórnin skal taka tillit til þegar hún ákveður upphæð sekta og févíta og leggur þau á, sem og skilyrði fyrir og aðferðir við innheimtu þeirra.

8. Við rannsóknina á því að ekki séu uppfylltar einhverjar þeirra skuldbindinga sem um getur í 1. mgr. getur framkvæmdastjórnin unnið með landsbundnum lögbærum yfirvöldum og reitt sig á tilföng frá Lyfjastofnun Evrópu.

9. Þegar framkvæmdastjórnin samþykkir ákvörðun um að leggja á fjárhagsleg viðurlög skal hún gefa út gagnorða samantekt á málinu, þ.m.t. nöfn hlutaðeigandi markaðsleyfishafa og upphæðir fjárhagslegu viðurlaganna og ástæðurnar fyrir þeim, með hliðsjón af lögmætum hagsmunum markaðsleyfishafanna af því að vernda viðskiptaleyndarmál þeirra.

10. Dómstóll Evrópusambandsins hefur ótakmarkaða lögsögu til að endurskoða ákvarðanir framkvæmdastjórnarinnar um fjárhagsleg viðurlög. Dómstóll Evrópusambandsins getur fellt niður, lækkað eða hækkað fésektina eða févítinu sem framkvæmdastjórnin leggur á.

X. KAFLI

STJÓRNSÝSLUNET

137. gr.

Lögbær yfirvöld

1. Aðildarríkin skulu tilnefna lögbær yfirvöld til að sinna verkefnum samkvæmt þessari reglugerð.
2. Aðildarríkin skulu sjá til þess að fullnægjandi fjármagn sé fyrir hendi til að útvega starfsfólk og önnur tilföng sem eru nauðsynleg til að lögbæru yfirvöldin geti sinnt þeirri starfsemi sem krafist er með þessari reglugerð.
3. Lögbæru yfirvöldin skulu vinna saman að því að leysa af hendi verkefni sín samkvæmt þessari reglugerð og veita í þessu skyni lögbærum yfirvöldum annarra aðildarríkja allan nauðsynlegan og gagnlegan stuðning. Lögbær yfirvöld skulu senda viðeigandi upplýsingar til hverra annarra.
4. Lögbær yfirvöld skulu, að fenginni rökstuddri beiðni, þegar í stað senda lögbærum yfirvöldum annarra aðildarríkja skriflegu gögnin sem um getur í 123. gr. og eftirlitsskýrslurnar sem um getur í 127. gr.

138. gr.

Vísindaleg álit fyrir alþjóðastofnanir á sviði dýraheilbrigðis

1. Lyfjastofnun Evrópu getur gefið vísindaleg álit í tengslum við samstarf við alþjóðastofnanir á sviði dýraheilbrigðis vegna mats á dýralyfjum sem eru einvörðungu ætluð fyrir markaði utan Sambandsins. Í þessum tilgangi er hægt að leggja inn umsókn til Lyfjastofnunar Evrópu í samræmi við 8. gr. Lyfjastofnun Evrópu getur tekið saman vísindalegt álit að höfðu samráði við viðeigandi stofnun.
2. Lyfjastofnun Evrópu skal koma á sértækum málsmeðferðarreglum um framkvæmd 1. mgr.

139. gr.

Dýralyfjanefnd

1. Dýralyfjanefnd (hér á eftir nefnd „nefndin“) er hér með komið á fót innan Lyfjastofnunar Evrópu.
2. Framkvæmdastjóri Lyfjastofnunar Evrópu eða fulltrúi hans og fulltrúar framkvæmdastjórnarinnar skulu hafa rétt til að sitja alla fundi nefndarinnar, vinnuhópa og vísindalegra ráðgjafarhópa.
3. Nefndin getur komið á fót föstum og tímabundnum vinnuhópum. Nefndin getur komið á fót vísindalegum ráðgjafarhópum í tengslum við mat á tilteknum gerðum dýralyfja og getur framkvæmdastjórnin falið þeim tiltekin verkefni sem tengjast samantekt vísindalegu álitanna sem um getur í b-lið 1. mgr. 141. gr.
4. Nefndin skal koma á fót föstum vinnuhópi sem hefur það eina verkefni að veita fyrirtækjum vísindalega ráðgjöf. Framkvæmdastjórinn skal, í samráði við nefndina, koma á stjórnsýsluskipulagi og stjórnsýslumeðferðum sem gera kleift að þróa ráðgjöf til fyrirtækja eins og um getur í n-lið 1. mgr. 57. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, einkum að því er varðar þróun nýstárlegra meðferðarlýfja fyrir dýr.
5. Nefndin skal koma á fót föstum lyfjagátarvinnuhópi sem m.a. hefur það verkefni að meta hugsanleg ræsimerki við lyfjagát sem koma upp í lyfjagátarkerfi Sambandsins, leggja fram tillögur fyrir nefndina og samræmingarhópinn um valkosti við áhættustjórnun, sem um getur í 79. gr., og að samræma samskipti vegna lyfjagátar milli lögbæru yfirvaldanna og Lyfjastofnunar Evrópu.
6. Nefndin setur sér starfsreglur. Í þessum reglum skal einkum mæla fyrir um:
 - a) málsmeðferð við að skipa og skipta um formann,
 - b) tilnefningu meðlima allra vinnuhópa eða vísindalegra ráðgjafarhópa á grunni skrána yfir faggilta sérfræðinga sem um getur í annarri undirgrein 2. mgr. 62. gr. reglugerðar (ESB) nr. 726/2004 og málsmeðferðir vegna samráðs við vinnuhópa og vísindalega ráðgjafarhópa,
 - c) málsmeðferð vegna aðkallandi samþykktar álita, einkum í tengslum við ákvæði þessarar reglugerðar um markaðseftirlit og lyfjagát.

Málsmeðferðarreglurnar skulu öðlast gildi að móttæknú jákvæðu áliti frá framkvæmdastjórninni og stjórn Lyfjastofnunar Evrópu.

7. Skrifstofa Lyfjastofnunar Evrópu skal veita nefndinni tæknilegan, vísindalegan og stjórnsýslulegan stuðning og skal tryggja samræmi og gæði álita nefndarinnar og viðeigandi samræmingu milli nefndarinnar og annarra nefnda Lyfjastofnunar Evrópu sem um getur í 56. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 og samræmingarhópsins.

8. Álit nefndarinnar skulu vera öllum aðgengileg.

140. gr.

Nefndarmenn

1. Hvert aðildarríki skal skipa einn nefndarmann og einn varamann í nefndina til þriggja ára tímabils, sem má endurnýja, að höfðu samráði við stjórn Lyfjastofnunar Evrópu. Varamennirnir skulu vera fulltrúar nefndarmannanna í fjarveru þeirra og greiða atkvæði fyrir hönd þeirra og þá má einnig skipa sem skýrslugjafa.

2. Til að tryggja hæsta stig tilskilinnar menntunar og hæfis og breitt svið viðeigandi reynslu skal skipa nefndarmenn og varamenn nefndarinnar á grundvelli viðeigandi sérfræðipækkingar þeirra og reynslu af vísindalegu mati á dýrallyfjum.

3. Aðildarríki er heimilt að fela öðru aðildarríki verkefni sín í nefndinni. Hvert aðildarríki má ekki vera í forsvari fyrir fleiri en eitt annað aðildarríki.

4. Nefndinni er heimilt að kveðja til allt að fimm viðbótarnefndarmenn sem eru valdir á grundvelli vísindalegrar sérþekkingar sinnar. Þessir nefndarmenn skulu skipaðir til þriggja ára í senn og skal vera unnt að endurnýja skipunina en þeir skulu ekki hafa varamenn.

5. Með það í huga að kveðja til slíka nefndarmenn skal nefndin skilgreina þá sérstöku vísindalegu hæfni sem hver viðbótarnefndarmaður leggur af mörkum til nefndarinnar. Tilkvaddir nefndarmenn skulu valdir úr röðum sérfræðinga sem eru tilnefndir af aðildarríkjunum eða Lyfjastofnun Evrópu.

6. Nefndin getur skipað einn nefndarmann sem skýrslugjafa, með það fyrir augum að sinna þeim verkefnum hennar sem um getur í 141. gr. Nefndin getur einnig tilnefnt annan nefndarmann sem meðskýrslugjafa.

7. Nefndarmenn geta haft með sér sérfræðinga á tilteknum vísinda- eða tæknisviðum.

8. Nefndarmenn og sérfræðingar sem bera ábyrgð á því að meta dýrallyf skulu reiða sig á vísindalegt mat og tilföng sem lögbær yfirvöld hafa aðgang að. Hvert lögbært yfirvald skal vakta og tryggja vísindaleg gæði og sjálfstæði matsins sem unnið er og veita viðeigandi framlag til starfa nefndarinnar og auðvelda starfsemi tilnefndra nefndarmanna og sérfræðinga. Í þessu skyni skulu aðildarríkin sjá nefndarmönnum og sérfræðingunum sem þau hafa tilnefnt fyrir fullnægjandi vísinda- og tæknilegum úrræðum.

9. Aðildarríkin skulu ekki gefa nefndarmönnum og sérfræðingum fyrirmæli sem ekki samrýmast einstaklingsbundnum verkefnum þeirra eða verkefnum nefndarinnar og skyldum Lyfjastofnunar Evrópu.

141. gr.

Verkefni nefndarinnar

1. Nefndin skal sinna eftirfarandi verkefnum:

- a) þeim verkefnum sem henni er úthlutað samkvæmt þessari reglugerð og reglugerð (EB) nr. 726/2004,
- b) útbúa vísindaleg álit Lyfjastofnunar Evrópu um spurningar sem varða mat á dýrallyfjum og notkun þeirra,
- c) útbúa álit um vísindaleg málefni sem varða mat á dýrallyfjum og notkun þeirra að beiðni framkvæmdastjóra Lyfjastofnunar Evrópu eða framkvæmdastjórnarinnar,
- d) útbúa álit Lyfjastofnunar Evrópu um spurningar sem varða hvort umsóknir sem eru lagðar fram í samræmi við málsmeðferðina samkvæmt miðlægri ákvörðun eru tækar, sem og um veitingu, breytingu, tímabundna niðurfellingu eða afturköllun markaðsleyfa fyrir dýrallyfjum sem eru leyfð samkvæmt miðlægri ákvörðun,
- e) taka tilhlýðilegt tillit til allra beiðna aðildarríkja um vísindaleg álit,
- f) veita leiðsögn varðandi mikilvægar spurningar og málefni almenns vísindalegs eðlis,
- g) veita vísindalegt álit í tengslum við samstarf við Alþjóðadýraheilbrigðisstofnunina vegna mats á tilteknum dýrallyfjum sem eru einvörðungu ætluð fyrir markaði utan Sambandsins,

- h) veita ráðgjöf um hámarksgildi leifa dýrallyfja og sæfivara, sem eru notuð við dýrahald, sem samþykkja má í matvælum úr dýraríkinu í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009,
 - i) veita vísindalega ráðgjöf um notkun sýkingalyfja og sníklalyfja í dýrum til að lágmarka ónæmistilvik í Sambandinu og uppfæra þá ráðgjöf þegar þörf er á,
 - j) veita aðildarríkjunum hlutlæga vísindaráðgjöf varðandi spurningar sem vísað er til nefndarinnar.
2. Nefndarmenn skulu sjá til þess að viðeigandi samræming sé á milli verkefna Lyfjastofnunar Evrópu og vinnu lögbæru yfirvaldanna.
3. Nefndin skal reyna af fremsta megni að ná samhljóða vísindalegu samþykki við samantekt álits. Náist slíkt samhljóða samþykki ekki skal í álitinu koma fram afstaða meirihluta nefndarmanna og ólík afstaða annarra nefndarmanna ásamt rökstuðningi.
4. Ef óskað er eftir endurskoðun á áliti og kostur er gefinn á slíkri endurskoðun í löggjöf Sambandsins skal nefndin tilnefna annan skýrslugjafa og, ef nauðsyn krefur, annan meðskýrslugjafa en þá sem tilnefndir voru vegna upphaflega álitsins. Í endurskoðunarferlinu má einungis taka á þeim liðum álitsins sem umsækjandinn tilgreindi upphaflega og endurskoðunin má einungis byggjast á þeim vísindagögnum sem voru fyrir hendi þegar nefndin samþykkti álitid. Umsækjandinn getur óskað eftir að nefndin hafi samráð við vísindalegan ráðgjafarhóp í tengslum við endurskoðunina.

142. gr.

Samræmingarhópur um málsmeðferðir vegna gagnkvæmrar viðurkenningar og samkvæmt valddreifðri ákvörðun fyrir dýralyf

1. Koma skal á fót samræmingarhóp um málsmeðferðir vegna gagnkvæmrar viðurkenningar og samkvæmt valddreifðri ákvörðun fyrir dýralyf (hér á eftir nefndur „samræmingarhópurinn“).
2. Lyfjastofnun Evrópu skal sinna skrifstofuhaldi fyrir samræmingarhópinn til stuðnings við málsmeðferðarvinnu samræmingarhópsins og til að tryggja viðeigandi samráð milli þess hóps, Lyfjastofnunar Evrópu og lögbærra yfirvalda.
3. Samræmingarhópurinn skal setja sér málsmeðferðarreglur sem skulu öðlast gildi að fengnu jákvæðu áliti frá framkvæmdastjórninni. Starfsreglurnar skulu birtar opinberlega.
4. Framkvæmdastjóra Lyfjastofnunar Evrópu eða fulltrúa hans og fulltrúum framkvæmdastjórnarinnar skal vera heimilt að sitja alla fundi samræmingarhópsins.
5. Samræmingarhópurinn skal vinna náð með lögbæru yfirvöldunum og Lyfjastofnun Evrópu.

143. gr.

Meðlimir samræmingarhópsins

1. Í samræmingarhópnum skal vera einn fulltrúi frá hverju aðildarríki og skal tilnefning hans vera til þriggja ára og unnt að endurnýja hana. Aðildarríkjum er heimilt að tilnefna varamann. Meðlimum samræmingarhópsins er heimilt að hafa með sér sérfræðinga.
2. Við uppfyllingu á vinnuskyldu sinni skulu meðlimir samræmingarhópsins og sérfræðingar þeirra reiða sig á vísindaleg og stjórnunarleg tilföng sem lögbær yfirvöld þeirra hafa aðgang að, á viðeigandi vísindalegt mat og á tilmæli nefndarinnar. Hvert lögbært yfirvald skal vakta gæði þess mats sem fulltrúi þess framkvæmir og auðvelda starfsemi hans.
3. Meðlimir samræmingarhópsins skulu reyna af fremsta megni að ná samhljóða samþykki um þau mál sem eru rædd.

144. gr.

Verkefni samræmingarhópsins

Samræmingarhópurinn skal sinna eftirfarandi verkefnum:

- a) skoða spurningar sem varða málsmeðferðir vegna gagnkvæmrar viðurkenningar og samkvæmt valddreifðri ákvörðun,
- b) skoða ráðleggingar frá vinnuhópi nefndarinnar um lyfjagát varðandi áhættustjórnunarráðstafanir við lyfjagát sem tengjast dýralyfjum sem eru leyfð í aðildarríkjum og gefa út tilmæli til aðildarríkjanna og markaðsleyfishafanna eins og þörf er á,

- c) skoða spurningar sem varða breytingar á skilmálum markaðsleyfa sem aðildarríki veita,
- d) beina tilmælum til aðildarríkja um það hvort tiltekið dýralyf eða hópur dýralyfa skuli teljast dýralyf innan gildissviðs þessarar reglugerðar,
- e) samræma valið á forystuyfirvaldinu sem ber ábyrgð á matinu á niðurstöðunum úr stjórnun ræsimerkjaferlisins sem um getur í 4. mgr. 81. gr.,
- f) taka saman og gefa út árlega skrá yfir frumlyf fyrir dýr sem falla skulu undir samræmingu á samantektum á eiginleikum þeirra í samræmi við 3. mgr. 70. gr.

XI. KAFLI

SAMEIGINLEG ÁKVÆÐI OG MÁLSMEÐFERÐARÁKVÆÐI

145. gr.

Fastanefnd um dýralyf

1. Framkvæmdastjórnin skal njóta aðstoðar fastanefndarinnar um dýralyf (hér á eftir nefnd „fastanefndin“). Þessi fastanefnd skal vera nefnd í skilningi reglugerðar (ESB) nr. 182/2011.
2. Þegar vísað er til þessarar málsgreinar gildir 5. gr. reglugerðar (ESB) nr. 182/2011.

146. gr.

Breytingar á II. viðauka

1. Framkvæmdastjórninni er falið vald til að samþykkja framseldar gerðir, í samræmi við 2. mgr. 147. gr., til að breyta II. viðauka með því að aðlaga kröfurnar um tæknigögn um gæði, öryggi og verkun dýralyfa að þróun á sviði tækni og vísinda.
2. Framkvæmdastjórnin skal samþykkja framseldar gerðir, í samræmi við 3. mgr. 147. gr., til að breyta II. viðauka til að ná fram nægilegri nákvæmni sem tryggir réttarvissu og samræmingu ásamt nauðsynlegum uppfærslum um leið og komist er hjá ónauðsynlegri röskun með II. viðauka, þ.m.t. að því er varðar innleiðingu sértækra krafna varðandi þróun nýstárlegra meðferðarlyfa fyrir dýr. Framkvæmdastjórnin skal taka tilhlýðilegt tillit til heilbrigðis dýra og manna og til umhverfissjónarmiða við samþykkt þessara framseldu gerða.

147. gr.

Beiting framsalsins

1. Framkvæmdastjórninni er falið vald til að samþykkja framseldar gerðir að uppfylltum þeim skilyrðum sem mælt er fyrir um í þessari grein.
2. Framkvæmdastjórninni skal falið vald til að samþykkja framseldar gerðir, sem um getur í 37. gr. (4. mgr.), 57. gr. (3. mgr.), 106. gr. (6. mgr.), 109. gr. (1. mgr.), 115. gr. (3. mgr.), 118. gr. (2. mgr.), 136. gr. (7. mgr.) og 146. gr. (1. og 2. mgr.), í 5 ár frá 27. janúar 2019. Framkvæmdastjórnin skal taka saman skýrslu að því er varðar framsal valds eigi síðar en níu mánuðum fyrir lok fimm ára tímabilsins. Framsal valds skal framlengt með þegjandi samkomulagi um jafnlangan tíma nema Evrópuþingið eða ráðið andmæli þeirri framlengingu eigi síðar en þremur mánuðum fyrir lok hvers tímabils.
3. Framkvæmdastjórninni skal falið vald til að samþykkja framseldar gerðir, sem um getur í 2. mgr. 146. gr., á tímabilinu frá 27. janúar 2019 til 28. janúar 2022.
4. Evrópuþingið eða ráðið getur hvenær sem er afturkallað framsal valds sem um getur í 37. gr. (4. mgr.), 57. gr. (3. mgr.), 106. gr. (6. mgr.), 109. gr. (1. mgr.), 115. gr. (3. mgr.), 118. gr. (2. mgr.), 136. gr. (7. mgr.) og 146. gr. (1. og 2. mgr.) Ákvörðun um afturköllun skal binda enda á valdaframsalið sem um getur í þeirri ákvörðun. Ákvörðunin öðlast gildi daginn eftir birtingu hennar í Stjórnartíðindum Evrópusambandsins eða síðar, eftir því sem tilgreint er í henni. Hún skal ekki hafa áhrif á gildi neinna framseldra gerða sem þegar eru í gildi.
5. Framkvæmdastjórnin skal, áður en framseld gerð er samþykkt, hafa samráð við sérfræðinga sem hvert aðildarríki hefur tilnefnt í samræmi við meginreglurnar sem mælt er fyrir um í samstarfssamningnum milli stofnana um betri lagasetningu frá 13. apríl 2016.
6. Um leið og framkvæmdastjórnin samþykkir framselda gerð skal hún samtímis tilkynna það Evrópuþinginu og ráðinu.

7. Framseld gerð, sem er samþykkt skv. 37. gr. (4. mgr.), 57. gr. (3. mgr.), 106. gr. (6. mgr.), 109. gr. (1. mgr.), 115. gr. (3. mgr.), 118. gr. (2. mgr.), 136. gr. (7. mgr.) og 146. gr. (1. og 2. mgr.), skal því aðeins öðlast gildi að Evrópuþingið eða ráðið hafi ekki haft uppi nein andmæli innan tveggja mánaða frá tilkynningu um gerðina til Evrópuþingsins og ráðsins eða ef bæði Evrópuþingið og ráðið hafa upplýst framkvæmdastjórnina, áður en fresturinn er liðinn, um þá fyrirætlun sína að hreyfa ekki andmælum. Það tímabil skal framlengt um tvo mánuði að frumkvæði Evrópuþingsins eða ráðsins.

148. gr.

Persónuvernd

1. Aðildarríkin skulu beita reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2016/679⁽²⁸⁾ um vinnslu persónuupplýsinga sem fram fer í aðildarríkjunum samkvæmt þessari reglugerð.
2. Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2018/1725⁽²⁹⁾ gildir um vinnslu persónuupplýsinga sem framkvæmdastjórnin og Lyfjastofnun Evrópu framkvæma samkvæmt þessari reglugerð.

XII. KAFLI

UMBREYTINGAR- OG LOKAÁKVÆÐI

149. gr.

Niðurfelling

Tilskipun 2001/82/EB er felld úr gildi.

Líta ber á tilvísanir í niðurfelldu tilskipunina sem tilvísanir í þessa reglugerð og skulu þær lesnar með hliðsjón af samsvörunartölunni í IV. viðauka.

150. gr.

Tengsl við aðrar lagagerðir Sambandsins

1. Ekkert í þessari reglugerð skal túlkað þannig að það hafi áhrif á ákvæði tilskipunar 96/22/EB.
2. Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1234/2008⁽³⁰⁾ gildir ekki um dýrallyf sem falla undir þessa reglugerð.
3. Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 658/2007⁽³¹⁾ gildir ekki um dýrallyf sem falla undir þessa reglugerð.

151. gr.

Fyrri umsóknir

1. Ljúka skal málsmeðferðum, sem varða umsóknir um markaðsleyfi fyrir dýrallyfjum eða breytingar sem hafa fengið gildingu í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004 fyrir 28. janúar 2022, í samræmi við reglugerð (EB) nr. 726/2004.
2. Ljúka skal málsmeðferðum sem varða umsóknir um markaðsleyfi fyrir dýrallyfjum sem hafa fengið gildingu í samræmi við tilskipun 2001/82/EB fyrir 28. janúar 2022 í samræmi við þá tilskipun.
3. Ljúka skal málsmeðferðum sem hafnar eru á grundvelli 33. gr., 34. gr., 35. gr., 39. gr., 40. gr. og 78. gr. tilskipunar 2001/82/EB fyrir 28. janúar 2022 í samræmi við þá tilskipun.

⁽²⁸⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2016/679 frá 27. apríl 2016 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga og um frjálsa miðlun slíkra upplýsinga og niðurfellingu tilskipunar 95/46/EB (almenna persónuverndarreglugerðin) (Stjtið. ESB L 119, 4.5.2016, bls. 1).

⁽²⁹⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2018/1725 frá 23. október 2018 um vernd einstaklinga með tilliti til vinnslu persónuupplýsinga stofnana, aðila, skrifstofa og sérstofnana Sambandsins og um frjálsa miðlun slíkra upplýsinga og niðurfellingu reglugerðar (EB) nr. 45/2001 og ákvörðunar nr. 1247/2002/EB (Stjtið. ESB L 295, 21.11.2018, bls. 39)

⁽³⁰⁾ Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1234/2008 frá 24. nóvember 2008 um athugun á breytingum á skilmálum markaðsleyfa fyrir mannallyfjum og dýrallyfjum (Stjtið. ESB L 334, 12.12.2008, bls. 7).

⁽³¹⁾ Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 658/2007 frá 14. júní 2007 um fjárhagsleg viðurlög við brotum á tilteknum skyldum í tengslum við markaðsleyfi sem veitt eru samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 (Stjtið. ESB L 155, 15.6.2007, bls. 10).

152. gr.

Fyrirliggjandi dýrallyf, markaðsleyfi og skráningar

1. Markaðsleyfi fyrir dýrallyfjum og skráningar á smáskammtadýrallyfjum sem veitt ertu í samræmi við tilskipun 2001/82/EB eða reglugerð (EB) nr. 726/2004 fyrir 28. janúar 2022 skulu teljast hafa verið gefin út í samræmi við þessa reglugerð og falla því undir viðeigandi ákvæði þessarar reglugerðar.

Fyrsta undirgreinar þessarar málsgreinar gildir ekki um markaðsleyfi fyrir sýkingalyfjum fyrir dýr sem innihalda sýkingalyf sem hafa verið frátekin til meðhöndlunar á mönnum eins og kveðið er á um í 5. mgr. 37. gr.

2. Áfram má bjóða fram dýrallyf, sem eru sett á markað í samræmi við tilskipun 2001/82/EB eða reglugerð (EB) nr. 726/2004, til 29. janúar 2027 jafnvel þó að þau uppfylli ekki ákvæði þessarar reglugerðar.

3. Þrátt fyrir 1. mgr. þessarar greinar skulu verndartímabilin sem um getur í 39. gr. ekki gilda um frumlyf fyrir dýr sem leyfi hefur verið veitt fyrir 28. janúar 2022 og í staðinn skulu þau ákvæði í niðurfelldu gerðunum sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar gilda áfram að því er það varðar.

153. gr.

Umbreytingarákvæði varðandi framseldar gerðir og framkvæmdargerðir

1. Framseldu gerðirnar sem um getur í 118. gr. (2. mgr.) og framkvæmdargerðirnar sem um getur í 37. gr. (5. mgr.), 57. gr. (4. mgr.), 77. gr. (6. mgr.), 95. gr. (8. mgr.), 99. gr. (6. mgr.) og 104. gr. (7. mgr.) skulu samþykktar fyrir 28. janúar 2022. Slíkar framseldar gerðir og framkvæmdargerðir skulu gilda frá 28. janúar 2022.

2. Framkvæmdastjórnin skal, með fyrirvara um daginn þegar þessi reglugerð kemur til framkvæmda, samþykkja framseldu gerðirnar sem um getur í 4. mgr. 37. gr. eigi síðar en 27. september 2021. Slíkar framseldar gerðir skulu gilda frá 28. janúar 2022.

3. Framkvæmdastjórnin skal, með fyrirvara um daginn þegar þessi reglugerð kemur til framkvæmda, samþykkja framseldu gerðirnar sem um getur í 57. gr. (3. mgr.) og 146. gr. (2. mgr.) og framkvæmdargerðirnar sem um getur í 55. gr. (3. mgr.) og 60. gr. (1. mgr.) eigi síðar en 27. janúar 2021. Slíkar framseldar gerðir og framkvæmdargerðir skulu gilda frá 28. janúar 2022.

4. Framkvæmdastjórnin skal, með fyrirvara um daginn þegar þessi reglugerð kemur til framkvæmda, samþykkja framseldu gerðirnar sem um getur í 109. gr. (1. mgr.) og framkvæmdargerðirnar sem um getur í 17. gr. (2. og 3. mgr.), 93. gr. (2. mgr.), 109. gr. (2. mgr.) og 115. gr. (5. mgr.) eigi síðar en 29. janúar 2025. Slíkar framseldar gerðir og framkvæmdargerðir skulu í fyrsta lagi taka gildi 28. janúar 2022.

5. Með fyrirvara um daginn þegar þessi reglugerð kemur til framkvæmda er framkvæmdastjórninni veitt vald til að samþykkja framseldar gerðir og framkvæmdargerðir sem kveðið er á um í þessari reglugerð, frá og með 27. janúar 2019. Slíkar framseldar gerðir og framkvæmdargerðir skulu gilda frá 28. janúar 2022 nema kveðið sé á um annað í þessari reglugerð.

Þegar framkvæmdastjórnin samþykkir þær framseldu gerðir og framkvæmdargerðir sem um getur í þessari grein skal hún láta líða hæfilegan tíma frá því að þær eru samþykktar og þar til þær taka gildi.

154. gr.

Stofnun lyfjagátargagnagrunnsins og framleiðslu- og heildsölugagnagrunnsins

Með fyrirvara um daginn þegar þessi reglugerð kemur til framkvæmda skal Lyfjastofnun Evrópu, í samstarfi við aðildarríkin og framkvæmdastjórnina og í samræmi við 74. og 91. gr., eftir því sem við á, sjá til þess að lyfjagátargagnagrunnurinn og framleiðslu- og heildsölugagnagrunnurinn séu stofnaðir eigi síðar en 28. janúar 2022.

155. gr.

Fyrstu innfærslur lögbærra yfirvalda í vörugagnagrunninn

Eigi síðar en 28. janúar 2022 skulu lögbæru yfirvöldin leggja upplýsingar um öll dýralyf, sem eru leyfð í aðildarríki þeirra á þeim tíma, fyrir Lyfjastofnun Evrópu með rafrænum hætti og á því sniði sem um getur í a-lið 3. mgr. 55. gr.

156. gr.

Endurskoðun á reglum um umhverfisáhættumat

Framkvæmdastjórnin skal, fyrir 28. janúar 2022, leggja fyrir Evrópuþingið og ráðið skýrslu um hagkvæmniathugun á endurskoðunarkerfi byggðu á virku efni (lýsingar efna) og öðrum hugsanlegum valkostum fyrir umhverfisáhættumat vegna dýralyfja og henni skal fylgja, ef við á, tillaga að nýrri löggjöf.

157. gr.

Skýrsla framkvæmdastjórnarinnar um hefðbundnar jurtavörur sem eru notaðar til að meðhöndla dýr

Framkvæmdastjórnin skal leggja fyrir Evrópuþingið og ráðið skýrslu um hefðbundnar jurtavörur sem eru notaðar til að meðhöndla dýr í Sambandinu fyrir 29. janúar 2027. Ef við á skal framkvæmdastjórnin leggja fram tillögu að nýrri löggjöf til að taka upp einfaldað kerfi til skráningar á hefðbundnum jurtavörum sem eru notaðar til að meðhöndla dýr.

Aðildarríkin skulu leggja fyrir framkvæmdastjórnina upplýsingar um slíkar hefðbundnar jurtavörur innan yferráðasvæða sinna.

158. gr.

Endurskoðun á ráðstöfunum varðandi dýr af hestaætt

Framkvæmdastjórnin skal, eigi síðar en 29. janúar 2025, leggja skýrslu fyrir Evrópuþingið og ráðið um mat sitt á ástandinu að því er varðar lyfjameðhöndlun á dýrum af hestaætt og útilokun þeirra úr fæðukeðjunni, þ.m.t. með tilliti til innflutnings á dýrum af hestaætt frá þriðju löndum, samhliða öllum viðeigandi ráðstöfunum framkvæmdastjórnarinnar, einkum með tilliti til heilbrigðis manna, heilbrigðis dýra, hættu á svikum og jafnra samkeppnisskilyrða gagnvart þriðju löndum.

159. gr.

Umbreytingarákvæði varðandi tiltekin vottorð um góða framleiðsluhætti

Skuldbindingarnar varðandi vottorð um góða framleiðsluhætti vegna óvirkjaðra ónæmislyfja fyrir dýr sem eru framleidd úr sjúkdómsvöldum og ónæmisvökum sem eru fengnir úr einu eða fleiri dýrum í faraldsfræðilegri einingu og notuð til að meðhöndla það eða þau dýr í sömu faraldsfræðilegu einingunni eða til að meðhöndla eitt eða fleiri dýr í einingu sem hafa staðfest faraldsfræðileg tengsl skulu, með fyrirvara um daginn þegar þessi reglugerð kemur til framkvæmda, einungis koma til framkvæmda frá og með þeim degi þegar framkvæmdargerðirnar þar sem mælt er fyrir um sértækar ráðstafanir um góða framleiðsluhætti að því er varðar þau dýralyf sem um getur í 2. mgr. 93. gr. koma til framkvæmda.

160. gr.

Gildistaka og framkvæmd

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

Hún kemur til framkvæmda frá 28. janúar 2022.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Strassborg 11. desember 2018.

Fyrir hönd Evrópuþingsins,

A. TAJANI

forseti.

Fyrir hönd ráðsins,

J. BOGNER-STRAUSS

forseti.

I. VIÐAUKI

UPPLÝSINGAR SEM UM GETUR Í A-LIÐ 1. MGR. 8. GR.

1. Lagagrundvöllur umsóknar um markaðsleyfi
2. Umsækjandi
 - 2.1. Nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráð starfsstöð umsækjandans
 - 2.2. Nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráð starfsstöð eins eða fleiri framleiðenda eða innflytjenda fullbúna dýrallyfsins og nafn eða heiti fyrirtækis og fast heimilisfang eða skráð starfsstöð framleiðanda virka efnisins eða efnanna
 - 2.3. Nafn og heimilisfang þeirra stöðva sem koma að mismunandi stigum framleiðslu, innflutnings, eftirlits og lokasamþykktar framleiðslulotu
3. Auðkenni dýrallyfsins
 - 3.1. Heiti dýrallyfsins og líffærafræðilegur meðferðar- og efnakóði þess (ATCvet-kóði),
 - 3.2. Virkt efni eða virk efni og, ef við á, þynningarefni
 - 3.3. Styrkur eða, ef um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr, lífvirkni, virkni eða titri
 - 3.4. Lyfjaform
 - 3.5. Íkomuleið
 - 3.6. Marktegund
4. Upplýsingar um framleiðslu og lyfjagát
 - 4.1. Sönnun fyrir framleiðsluleyfi eða vottorð um góða framleiðsluhætti
 - 4.2. Tilvísunarnúmer grunnskjals lyfjagátarkerfis
5. Upplýsingar um dýrallyf
 - 5.1. Tillaga að samantekt á eiginleikum lyfsins, tekin saman í samræmi við 35. gr.
 - 5.2. Lýsing á endanlegri framsetningu dýrallyfsins, þ.m.t. umbúðum og merkingum
 - 5.3. Tillaga að texta með upplýsingum sem skal setja á innri umbúðir, ystu umbúðir og fylgiseðil í samræmi við 10.–16. gr.
6. Aðrar upplýsingar
 - 6.1. Skrá yfir lönd þar sem markaðsleyfi fyrir dýrallyfinu hefur verið veitt eða afturkallað
 - 6.2. Afrit af öllum samantektum á eiginleikum lyfsins sem koma fram í skilmálunum fyrir markaðsleyfum sem aðildarríkin hafa veitt
 - 6.3. Skrá yfir lönd þar sem umsókn hefur verið lögð fram eða henni synjað
 - 6.4. Skrá yfir aðildarríki þar sem setja á dýrallyfið á markað
 - 6.5. Gagnrýnar skýrslur sérfræðinga um gæði, öryggi og verkun dýrallyfsins.

II. VIÐAUKI

KRÖFUR SEM UM GETUR Í B-LIÐ 1. MGR. 8. GR. (*)

INNGANGUR OG ALMENNAR MEGINREGLUR

1. Upplýsingar og skjöl, sem fylgja umsókn um markaðsleyfi skv. 12. gr. til 13. gr. d, skulu lögð fram í samræmi við kröfurnar í þessum viðauka og að teknu tilliti til leiðbeininganna sem framkvæmdastjórnin birti í „*The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 6 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier*“ (Reglur um lyf í Evrópusambandinu, 6. bindi B, Tilkynning til umsækjenda, Dýrallyf, Framsetning og efni málsskjala).
2. Þegar umsækjendur taka saman málsskjöl með umsókn um markaðsleyfi skulu þeir einnig taka tillit til núverandi þekkingar á sviði dýralækninga og vísindalegra viðmiðunarreglna um gæði, öryggi og verkun dýrallyfja sem Lyfjastofnun Evrópu hefur birt og annarra viðmiðunarreglna Bandalagsins um lyfjagerðarfræði sem framkvæmdastjórnin hefur birt í ýmsum bindum af „*The rules governing medicinal products in the European Union*“ (Reglur um lyf í Evrópusambandinu).
3. Þegar um er að ræða önnur dýrallyf en ónæmislyf fyrir dýr, að því er varðar (lyfjagerðarfræðilega) hlutann um gæði (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar og örverufræðilegar prófanir) í málsskjölunum, gilda allar viðeigandi lýsingar efnanna í Evrópsku lyfjaskránni, að meðtöldum almennum lýsingum efna og almennum köflum hennar. Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr, að því er varðar þá hluta málsskjalanna sem tengjast gæðum, öryggi og verkun, gilda allar viðeigandi lýsingar efnanna í Evrópsku lyfjaskránni, að meðtöldum almennum lýsingum og almennum köflum hennar.
4. Framleiðsluferlið skal uppfylla kröfur tilskipunar framkvæmdastjórnarinnar 91/412/EBE ⁽¹⁾ þar sem mælt er fyrir um meginreglur og viðmiðunarreglur um dýrallyf og samrýmast meginreglum og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti sem framkvæmdastjórnin birti í „*The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4*“ (Reglur um lyf í Evrópusambandinu, 4. bindi).
5. Í umsókninni skulu koma fram allar upplýsingar sem skipta máli við mat á hlutaðeigandi dýrallyfi, hvort sem þær eru hagstæðar eða óhagstæðar fyrir lyfið. Einkum skal tilgreina allar viðeigandi upplýsingar um prófanir eða tilraunir á dýrallyfi sem er ólokið eða hætt hefur verið við.
6. Lyfjafræðilegar, eiturefnafræðilegar, leifa- og öryggisprófanir skulu framkvæmdar í samræmi við þau ákvæði er varða góðar starfsvenjur við rannsóknir sem mælt er fyrir um í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/10/EB ⁽²⁾ og tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/9/EB ⁽³⁾.
7. Aðildarríkin skulu tryggja að allar tilraunir á dýrum fari fram í samræmi við tilskipun ráðsins 86/609/EBE ⁽⁴⁾.
8. Til að unnt sé að vakta tengslin milli ávinnings og áhættu skulu allar nýjar upplýsingar, sem eru ekki í upprunalegu umsókninni, og allar upplýsingar, sem lúta að lyfjagát, afhentar lögbæra yfirvaldinu. Þegar markaðsleyfi hefur verið veitt skal leggja allar breytingar á innihaldi málsskjalanna fyrir lögbæru yfirvöldin í samræmi við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1084/2003 ⁽⁵⁾ eða (EB) nr. 1085/2003 ⁽⁶⁾ þegar um er að ræða dýrallyf sem leyfi hefur verið veitt fyrir eins og skilgreint er í 1. gr. þessara reglugerða hvort um sig.
9. Mat á umhverfisáhrætti í tengslum við lokasamþykki dýrallyfja sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim í merkingu 2. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2001/18/EB ⁽⁷⁾ skal vera meðal málsskjalanna. Upplýsingarnar skulu settar fram í samræmi við ákvæði tilskipunar 2001/18/EB og reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 ⁽⁸⁾, að teknu tilliti til leiðbeiningarskjala sem framkvæmdastjórnin gefur út.
10. Þegar um er að ræða umsóknir um markaðsleyfi fyrir dýrallyfjum fyrir ákveðnar dýrategundir og ábendingar sem eiga við um minni markaðsgeira kann að vera við hæfi að beita sveigjanlegri aðferð. Í slíkum tilvikum ætti að taka tillit til viðeigandi vísindalegra leiðbeininga og/eða vísindalegrar ráðgjafar.

(*) Framkvæmdastjórnin mun breyta þessum viðauka í samræmi við 146. og 153. gr. Allar tilvísanir í greinar eða „þessa tilskipun“ í þessum viðauka skulu, ef annað er ekki tekið fram, lesast sem tilvísanir í tilskipun 2001/82/EB.

(1) Stjtið. EB L 228, 17.8.1991, bls. 70.

(2) Stjtið. ESB L 50, 20.2.2004, bls. 44.

(3) Stjtið. ESB L 50, 20.2.2004, bls. 28.

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

(5) Stjtið. ESB L 159, 27.6.2003, bls. 1.

(6) Stjtið. ESB L 159, 27.6.2003, bls. 24.

(7) Stjtið. EB L 106, 17.4.2001, bls. 1.

(8) Stjtið. ESB L 136, 30.4.2004, bls. 1.

Þessi viðauki skiptist í fjóra bála:

Í I. báli er lýst stöðluðum kröfum varðandi umsóknir um öll dýrallyf nema ónæmislyf fyrir dýr.

Í II. báli er lýst stöðluðum kröfum varðandi umsóknir um ónæmislyf fyrir dýr.

Í III. báli er lýst ákveðnum tegundum málsskjala er varða markaðsleyfi og kröfum þeim tengdum.

Í IV. báli er lýst kröfum um málsskjöl er varða ákveðin dýrallyf.

I. BÁLKUR

Kröfur er varða öll dýrallyf nema ónæmislyf fyrir dýr

Eftirfarandi kröfur skulu gilda um öll dýrallyf nema ónæmislyf fyrir dýr, nema þegar annað er tekið fram í III. báli.

1. HLUÐI

Samantekt um málsskjölin

A. STJÓRNSÝSLUUPPLÝSINGAR

Tilgreina skal heiti dýrallyfsins sem umsóknin varðar og heiti virka efnisins eða efnanna, svo og styrkleika þeirra, lyfjaform, aðferð við inngjöf og íkomuleið (sjá f-lið 3. mgr. 12. gr. tilskipunarinnar) og lýsa endanlegri framsetningu lyfsins, þ.m.t. umbúðum, merkingum og fylgiseðli (sjá l-lið 3. mgr. 12. gr. tilskipunarinnar).

Tilgreina skal nafn og heimilisfang umsækjanda, svo og nafn og heimilisfang framleiðenda og staði þar sem mismunandi stig framleiðslu, prófunar og lokasamþykktar fara fram (þ.m.t. framleiðandi fullbúna 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 lögð eru fram umsókninni til stuðnings og geta þess hvaða sýni fylgja með, ef um slíkt er að ræða.

Stjórnsýsluupplýsingunum skal fylgja skjal sem sýnir að framleiðandinn hefur leyfi til að framleiða viðkomandi dýrallyf, eins og skilgreint er í 44. gr., svo og skrá yfir lönd þar sem leyfið hefur verið veitt, afrit 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 eða synjað.

B. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS, MERKINGAR OG FYLGISEÐILL

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

Leggja skal fram tillögu að texta fyrir merkingu innri og ystu umbúða í samræmi við V. bálk þessarar tilskipunar, ásamt fylgiseðli þegar hans er krafist skv. 61. gr. Að auki skal umsækjandinn leggja fram eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlíkingar af endanlegri framsetningu dýrallyfsins, á a.m.k. einu opinberu tungumáli Evrópusambandsins, og eftirlíkingin má vera gerð í svarthvítu og á rafrænu formi hafi undanfarandi samkomulag verið gert um slíkt við lögbæra yfirvaldið.

C. ÍTARLEGAR OG GAGNRÝNAR SAMANTEKTIR

Í samræmi við 3. mgr. 12. gr. skal láta í té ítarlegar og gagnrýnar samantektir á niðurstöðum lyfjagerðarfræðilegra (eðlisefnafræðilegra, líffræðilegra eða örverufræðilegra) prófana, öryggisprófana og leifaprófana, forklinískra og klínískra prófana og þeirra prófana þar sem lagt er mat á mögulega áhættu sem kann að stafa að umhverfinu vegna dýrallyfsins.

Hver ítarleg og gagnrýnin samantekt skal gerð í ljósi þeirrar vísindapekkingar sem er fyrir hendi á þeim tíma sem umsóknin er lögð fram. Samantekt skal innihalda mat á hinum ýmsu prófunum og tilraunum sem mynda málsskjöl markaðsleyfisins og í henni skal fjalla um öll atriði er varða mat á gæðum, öryggi og verkun dýrallyfsins. Þar skulu einnig koma fram ítarlegar niðurstöður prófana og tilrauna sem lögð hafa verið fram og nákvæmar bókfræðilegar tilvísanir.

Í viðbæti skal vera samantekt á öllum helstu gögnum, jafnan í formi taflna og línurita þegar unnt er. Ítarlegu og gagnrýnu samantektirnar og viðbæturnir skulu innihalda nákvæmar millivísanir í upplýsingar í aðalskjölunum.

Ítarlegu og gagnrýnu samantektirnar skulu undirritaðar og dagsettar og upplýsingar um menntun höfundar, starfsþjálfun og reynslu skulu fylgja. Gera skal grein fyrir faglegum tengslum höfundarins við umsækjandann.

Þegar virka efnið hefur verið notað í mannalyf sem leyft er í samræmi við kröfurnar í I. viðauka við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB ⁽⁹⁾ má heildarsamantekt á gæðum, eins og kveðið er á um í einingu 2, hluta 2.3. í þeim viðauka, koma í stað samantektarinnar um gögnin varðandi virka efnið eða lyfið, eins og við á.

Ef lögbæra yfirvaldið hefur lýst því opinberlega yfir að efnafræðilegu, lyfjagerðarfræðilegu og líffræðilegu/örverufræðilegu upplýsingarnar um fullbúna lyfið megi vera hluti af málsskjölunum eingöngu á sniði sameiginlega tækniskjalsins má setja fram ítarlegu og gagnrýnu niðurstöðurnar úr lyfjagerðarfræðilegum prófunum á sniði heildarsamantektarinnar um gæði.

Ef umsókn varðar dýrategundir eða ábendingar sem eiga við um minni geira markaðarins má nota snið heildarsamantektarinnar um gæði án undanfarandi samkomulags við lögbæru yfirvöldin.

2. HLUTI

Lyfjagerð (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar eða örverufræðilegar upplýsingar (gæði))

Grundvallarreglur og -kröfur

Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi samkvæmt fyrsta undirlið j-liðar 3. mgr. 12. gr., skulu lögð fram í samræmi við eftirfarandi kröfur:

Meðal lyfjagerðarfræðilegra (eðlisefnafræðilegra, líffræðilegra eða örverufræðilegra) gagna varðandi virka efnið eða efnin og fullbúna dýrallyfið skulu vera upplýsingar um framleiðsluferlið, eiginleika og lýsingu þeirra, gæðastýringarferli og -kröfur, og stöðugleika auk lýsingar á samsetningu, þróun og framsetningu dýrallyfsins.

Allar lýsingar efna skulu gilda, að meðtöldum almennum lýsingum og almennum köflum í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef henni verður ekki komið við, þá frá aðildarríki.

Öll prófunarferli skulu samræmast viðmiðum um greiningu og eftirlit með gæðum upphafsefna og fullbúna lyfsins og þar ætti að taka tillit til leiðbeininga og krafna sem þegar eru fyrir hendi. Leggja skal fram niðurstöðurnar úr gildingarrannsóknunum.

Lýsa skal hverri prófunaraðferð nægilega ítarlega til að hægt sé að endurtaka hana í samanburðarprófum sem fara fram að beiðni lögbæra yfirvaldsins og ef notuð eru sérstök tæki og búnaður skal lýsa þeim á fullnægjandi hátt og jafnvel láta skýringarmynd fylgja. Með forskrift prófefnanna sem eru notuð á rannsóknarstofunum 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 tilvitnun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað þessarar lýsingar.

Ef við á skal nota efnafræðileg og líffræðileg viðmiðunarefni Evrópsku lyfjaskrárinnar. Ef notaðar eru aðrar viðmiðunarefnablöndur og staðlar skal tilgreina þá og lýsa á ítarlegan hátt.

Þegar virka efnið hefur verið notað í mannalyf sem leyfi er fyrir í samræmi við kröfur I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB mega efnafræðilegu, lyfjagerðarfræðilegu og líffræðilegu/örverufræðilegu upplýsingarnar sem kveðið er á um í einingu 3 í þeirri tilskipun koma í stað gagnanna er varða virka efnið eða fullbúna lyfið, eins og við á.

Efnafræðilegu, lyfjagerðarfræðilegu og líffræðilegu/örverufræðilegu upplýsingarnar um virka efnið eða fullbúna lyfið mega fylgja málsskjölunum á sniði sameiginlega tækniskjalsins eingöngu ef lögbæra yfirvaldið hefur lýst því yfir opinberlega að þessi möguleiki sé fyrir hendi.

Ef umsókn varðar dýrategundir eða ábendingar sem eiga við um minni geira markaðarins, má nota snið sameiginlega tækniskjalsins án undanfarandi samkomulags við lögbæru yfirvöldin.

A. UPPLÝSINGAR UM EIGINDLEGA OG MEGINDLEGA ÞÆTTI INNIHALDSEFNANNA

1. Eigindlegar upplýsingar

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

— virku efni eða efnum,

⁽⁹⁾ Stjóð. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.

- innihaldsefnum hjálparefnanna, hvert sem eðli þeirra eða magn er, þ.m.t. litunarefni, rotvarnarefni, ónæmisglæðar, stöðgarar, þykkingarefni, fleytiefni, bragð- og ilmefni,
- innihaldsefnum í hjúpi dýrallyfja til inntöku fyrir dýr, eða sem eru þeim gefin á annan hátt, svo sem hylkjum og gelatín-hylkjum.

Þessum upplýsingum skulu fylgja öll viðeigandi gögn um innri umbúðir og, þar sem við á, ytri umbúðir og hvernig þeim er lokað, ásamt upplýsingum um búnað sem notaður er með lyfinu eða það er gefið með og sem afhentur er með því.

2. Hefðbundin notkun á hugtökum

Hefðbundin notkun á hugtökum við lýsingu á innihaldsefnum dýrallyfja þýðir hér, þrátt fyrir beitingu annarra ákvæða c-liðar 3. mgr. 12. gr.:

- þegar um er að ræða innihaldsefni sem eru nefnd í Evrópsku lyfjaskránni eða, að öðrum kosti, í lyfjaskrá eins aðildarríkjanna, aðalheitið í fyrirsögn viðkomandi lýsingar efnis með tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá,
- þegar um önnur innihaldsefni er að ræða, alþjóðlega samheitið (INN), sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin leggur til, e.t.v. ásamt öðru samheiti eða, séu þessi heiti ekki til, nákvæmt vísindaheiti; lýsa skal innihaldsefnum sem bera hvorki alþjóðlegt samheiti né nákvæmt vísindaheiti með yfirlýsingu um hvernig og úr hverju þau eru gerð auk annarra atriða sem máli skipta, eftir því sem við á,
- þegar um litunarefni er að ræða skal tilgreina þau með E-númerinu sem þeim var úthlutað í tilskipun 78/25/EBE⁽¹⁰⁾.

3. Meginlegar upplýsingar

- 3.1. Þegar gefnar eru „meginlegar upplýsingar“ um öll virk efni í dýrallyfjum er nauðsynlegt að gefa upp massa eða fjölda lífvirknieininga hvers virks efnis, annaðhvort í skammtaeyningu eða í massa- eða rúmmálseiningu eftir því hvert lyfjaformið er.

Nota skal lífvirknieiningar fyrir efni sem er ekki hægt að skilgreina á efnafræðilegan hátt. Hafi Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin skilgreint alþjóðaeiningu fyrir lífvirkni skal hún notuð. Ef alþjóðaeining hefur ekki verið skilgreind skal gefa upp lífvirknieiningar þannig að það veiti ótvíræðar upplýsingar um virkni efnanna, ef við á með því að nota einingar Evrópsku lyfjaskrárinnar.

Ávallt skal gefa upp lífvirkni á massa- eða rúmmálseiningu ef unnt er. Auk þessara upplýsinga skal tilgreina:

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

⁽¹⁰⁾ Stjtið. EB L 11, 14.1.1978, bls. 18.

4. Þróun lyfjasamsetningar

Láta skal í té skýringu varðandi val á samsetningu, innihaldsefnum, innri umbúðum, mögulegum frekari umbúðum, ystu umbúðum ef við á, ætlaða virkni hjálparefnanna í fullbúna lyfinu og aðferðinni sem notuð er við framleiðslu á fullbúna lyfinu. Skýringuna skal rökstyðja með vísindalegum gögnum um þróun lyfjasamsetningarinnar. Greina skal frá yfirmagni og rökstyðja það. Sýna skal fram á að örverufræðilegir eiginleikar (örverufræðilegur hreinleiki og örverueyðandi virkni) og notkunarleiðbeiningar séu viðeigandi fyrir tilætlaða notkun dýrallyfsins eins og tilgreint er í málsskjölum umsóknarinnar um markaðsleyfið.

B. LÝSING Á FRAMLEIÐSLUAÐFERÐ

Veita skal upplýsingar um nafn, heimilisfang og ábyrgð hvers framleiðanda, og um hvern fyrirhugaðan framleiðslustað eða starfsstöð sem tengist framleiðslu og prófunum.

Í lýsingu á framleiðsluaðferð, sem fylgir umsókn um markaðsleyfi skv. d-lið 3. mgr. 12. gr., skal gefa fullnægjandi yfirlit yfir þær aðgerðir sem notaðar 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 neikvæðri breytingu á innihaldsefnunum,
- nákvæmar upplýsingar um ráðstafanir sem eru gerðar til að tryggja einsleitni hins fullbúna lyfs þegar um samfellda framleiðslu er að ræða,
- framleiðsluforskriftina sem er notuð, auk meginlegra upplýsinga um öll innihaldsefni, en þó nægir að tilgreina magn hjálparefna eins nærri lagi og lyfjaformið krefst, og nefna skal öll efni sem kunna að hverfa við framleiðslu lyfsins, og yfirmagn skal tilgreina og rökstyðja,
- á hvaða stigum framleiðslunnar sýni eru tekin vegna vinnslueftirlits og þær takmarkanir sem gilda, þegar aðrar upplýsingar í fylgiskjöllum með umsókn sýna að slíkt er nauðsynlegt vegna gæðaeftirlits með fullbúna lyfinu,
- tilraunarannsóknir sem gerðar eru með það að markmiði að gilda framleiðsluferlið og, þegar við á, áætlun um ferlisgildingu fyrir lotur í framleiðslustærð,
- fyrir sæfð lyf, við sæfingarskilyrði sem samræmast ekki staðli lyfjaskrár, upplýsingar um sæfingarferlin og/eða smitgátaraðferðir sem notaðar eru.

C. EFTIRLIT MEÐ UPPHAFSEFNUM

1. Almennar kröfur

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

Meðal málsskjalanna skulu vera gæðalýsingarnar og upplýsingar um prófanirnar sem gera á til gæðaeftirlits með öllum framleiðslulotum upphafsefna.

Venjubundnar prófanir sem eru gerðar á öllum framleiðslulotum upphafsefna skulu vera þær sömu og eru tilgreindar í umsókninni um markaðsleyfið. Ef notaðar eru aðrar prófanir en þær sem tilgreindar eru í lyfjaskránni skal sýna fram á að upphafsefnin standist gæðakröfurnar í þeirri lyfjaskrá.

Þegar Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar hefur gefið út hæfisvottorð fyrir upphafsefni, virkt efni eða hjálparefni skal það vottorð vera tilvísun til viðkomandi lýsingar efnisins í Evrópsku lyfjaskránni.

Þegar vísað er til hæfisvottorðs skal framleiðandinn veita umsækjandanum skriflega tryggingu fyrir því að framleiðsluferlinu hafi ekki verið breytt frá því að Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar gaf út hæfisvottorðið.

Framvísa skal greiningarvottorðum fyrir upphafsefnin til að sýna fram á að farið sé að þeirri gæðalýsingu sem við á.

1.1. Virk efni

Veita skal upplýsingar um nafn, heimilisfang og ábyrgð hvers framleiðanda, og um hvern fyrirhugaðan framleiðslustað eða starfsstöð sem tengist framleiðslu og prófunum á virku efni.

Þegar um er að ræða vel skilgreint virkt efni getur framleiðandi virka efnisins eða umsækjandinn séð til þess að eftirfarandi upplýsingar verði látnar í té í aðskildu skjali, sem framleiðandi virka efnisins afhendir milliliðalaust til lögbærra yfirvalda, sem grunnskjal fyrir virkt efni:

- a) nákvæm lýsing á framleiðsluferlinu,
- b) lýsing á gæðastýringu við framleiðslu,
- c) lýsing á gildingu vinnsluferlisins.

Í því tilviki skal framleiðandi þó sjá umsækjanda fyrir öllum gögnum sem hann kann að þurfa til að geta ábyrgst dýrlyfið. Framleiðandinn skal afhenda umsækjandanum skriflega staðfestingu á því að hann tryggi samkvæmni milli framleiðslu- lotna og breyti hvorki framleiðsluferlinu né gæðalýsingunum án þess að tilkynna umsækjandanum um það. Afhenda skal lögbæru yfirvöldunum skjöl og upplýsingar til stuðnings umsókn um slíka breytingu og slík skjöl og upplýsingar skal einnig afhenda umsækjanda þegar þær varða hluta umsækjandans í grunnskjalinu fyrir virkt efni.

Þar að auki skal láta í té upplýsingar um framleiðsluaðferð, gæðastýringu og óhreinindi auk gagna sem sýna fram á sameindabyggingu þegar hæfisvottorð fyrir virka efnið liggur ekki fyrir.

- 1) Upplýsingar um framleiðsluferlið skulu m.a. innihalda lýsingu á framleiðsluferli virka efnisins sem táknar skuldbindingu umsækjandans vegna framleiðslunnar á virka efninu. Tilgreina skal öll efni, sem þarf til framleiðslu virka efnisins eða efnanna, og fram skal koma hvar í ferlinu hvert efni er notað. Veita skal upplýsingar um gæði þessara efna og hvernig eftirliti með þeim er háttað. Veita skal upplýsingar sem sýna fram á að efnin uppfylli viðeigandi staðla með tilliti til áformaðrar notkunar.
- 2) Í upplýsingum um gæðastýringu skulu koma fram prófanir (þ.m.t. samþykktarviðmiðanir) sem framkvæmdar eru fyrir hvern afgerandi áfanga, upplýsingar um gæði og eftirlit með milliefnum og um gildingarferlið og/eða rannsóknir í tengslum við mat, eins og við á. Einnig skulu þær innihalda gögn um gildingu á þeim greiningaraðferðum sem beitt er í tengslum við virka efnið, þar sem við á.
- 3) Í upplýsingum um óhreinindi skal tilgreina fyrirsjáanleg óhreinindi ásamt magni og eiginleikum þeirra óhreininda sem finnast. Einnig skulu þær koma fram upplýsingar um öryggi þessara óhreininda þegar við á.
- 4) Þegar um er að ræða líftæknileg dýrlyf skulu gögnin sem sýna sameindabyggingu innihalda teikningu af aminosýruröðinni og upplýsingar um sameindamassa.

1.1.1. Virk efni sem eru skráð í lyfjaskrár

Almennar og sértækar lýsingar efna í Evrópsku lyfjaskránni skulu gilda fyrir öll virk efni sem eru í henni.

Innihaldsefni sem standast kröfur Evrópsku lyfjaskrárinnar eða lyfjaskrár aðildarríkis teljast fullnægja i-lið 3. mgr. 12. gr. Þegar svo ber við skal viðeigandi tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá koma í stað lýsingar á greiningaraðferðum og ferlum í hverjum viðeigandi lið.

Þegar gæðalýsing í lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis nægir ekki til að tryggja gæði efnisins geta lögbær yfirvöld beðið umsækjandann um gæðalýsingar sem eiga betur við, þ.m.t. mörk fyrir tiltekin óhreinindi með prófunaraðferðum sem hafa fengið gildingu.

Lögbæru yfirvöldin skulu tilkynna þeim yfirvöldum sem bera ábyrgð á viðkomandi lyfjaskrá um þetta. Handhafi markaðsleyfisins skal veita yfirvöldunum sem bera ábyrgð á þeirri lyfjaskrá upplýsingar um meintu vankantana og hvaða gæðalýsingar hafi verið notaðar til viðbótar.

Þegar lýsing virks efnis er ekki fyrir hendi í Evrópsku lyfjaskránni en virka efninu er lýst í lyfjaskrá aðildarríkis má nota þá lýsingu.

Ef virku efni er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né lyfjaskrá aðildarríkis er ásættanlegt að það samræmist lýsingu efnisins í lyfjaskrá þriðja lands ef sýnt er fram á að hún eigi við; í slíkum tilvikum skal umsækjandi leggja fram afrit af lýsingu efnisins ásamt þýðingu, eftir því sem við á. Leggja skal fram gögn sem sýna fram á að lýsing efnisins dugi til að hægt sé að hafa eftirlit með gæðum virka efnisins á viðunandi hátt.

1.1.2. Virk efni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá

Lýsing á innihaldsefnum sem eru hvergi skráð í lyfjaskrá skal sett fram sem lýsing efnis undir þessum fyrirsögnum:

- a) heiti innihaldsefnisins, sem uppfyllir kröfurnar í 2. lið A-þáttar, að viðbættum vöru- eða vísindaheitum,
- b) skilgreining á efninu, á sambærilegan hátt og gert er í Evrópsku lyfjaskránni, að viðbættum nauðsynlegum gögnum til útskýringar, einkum er varðar sameindabyggingu efnisins. Ef aðeins er hægt að lýsa efnum 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 hvers tilviks fyrirsjáanlegra óhreininda, einkum þeirra sem kunna að hafa skaðleg áhrif og, ef þurfa þykir, þeirra sem gætu haft neikvæð áhrif á geymslupól lyfsins eða skekkt niðurstöður efnagreininga með hliðsjón af efnasamsetningunni sem umsóknin tiltekur,
- e) prófanir og takmarkanir á viðmiðunarbreytum sem skipta máli vegna fullbúna lyfsins, t.d. kornastærð og dauðhreinsun, skal lýst og aðferðir skulu hafa gildingu þegar við á,
- f) þegar um er að ræða flókin efnasambönd úr jurta- eða dýrarákinu skal annars vegar gera greinarmun á tilvikum þar sem margþætt lyfhrif gera það að verkum að nauðsynlegt er að hafa efnafræðilegt, eðlisfræðilegt eða líffræðilegt eftirlit með aðalefnispáttum og hins vegar tilvikum þar sem efni innihalda einn eða fleiri hópa af aðalefnispáttum með samsvarandi virkni en þá er heildaraðferð við magngreiningu þeirra ásættanleg.

Þessi gögn skulu sýna fram á að það mengi prófunaraðferða sem lagt er til sé nægilegt til að hafa eftirlit með gæðum virka efnisins af þeim uppruna sem skilgreindur er.

1.1.3. Eðlisefnafræðilegir eiginleikar sem geta haft áhrif á lífaðgengi

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

- kristallaform og leysnistuðla,
- kornastærð, eftir dyfingu ef við á,
- vötnunarstig,
- olíu-/vatnshlutfallsstuðull,
- pK/pH gildi.

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

1.2. Hjálparefni

Almennar og sértækar lýsingar efna í Evrópsku lyfjaskránni gilda fyrir öll efni sem eru í henni.

Hjálparefni skulu vera í samræmi við kröfur viðeigandi lýsingar í Evrópsku lyfjaskránni. Þegar slík lýsing er ekki fyrir hendi má vísa í lyfjaskrá aðildarríkis. Ef slíka lýsingu efnis er ekki að finna þar má vísa í lyfjaskrá þriðja lands. Í slíku tilviki skal sýna fram á að lýsing efnisins eigi við. Þegar við á skal bæta viðbótarprófunum til að skoða viðmiðunarbreytur á borð við kornastærð, dauðhreinsun og leysiefnaleifar við kröfurnar í lýsingu efnisins. Ef lýsing efnis úr lyfjaskrá er ekki fyrir hendi skal leggja til gæðalýsingu og rökstyðja hana. Fylgja skal kröfum um gæðalýsingar eins og mælt er fyrir um í a- til e-lið í lið 1.1.2 að því er varðar virka efnið. Leggja skal fram þær aðferðir sem lagðar eru til ásamt gildingargögnum þeim til stuðnings.

Litunarefni sem nota á í dýrallyf skulu uppfylla kröfurnar í tilskipun 78/25/EBE nema þegar ákveðin dýrallyf til staðbundinnar notkunar eiga í hlut, eins og t.d. skordýradrepandi hálsólar og eyrnamerki, þar sem notkun annarra litunarefna er réttlæt看leg.

Litunarefni skulu uppfylla hreinleikaskilyrði eins og mælt er fyrir um í tilskipun ráðsins 95/45/EB ⁽¹¹⁾.

Ef um er að ræða ný hjálparefni, þ.e. eitt eða fleiri hjálparefni sem eru í fyrsta sinn notuð í dýrallyf eða íkomuleið þess eða þeirra er ný, skal veita nákvæmar upplýsingar um framleiðslu, eiginleika og eftirlit með efnunum og tilgreina millivísanir í gögn sem styðja öryggi þeirra, bæði klínísk og óklínísk.

1.3. Lokunarbúnaður íláta

1.3.1. Virkt efni

Láta skal í té upplýsingar um lokunarbúnað íláta virka efnisins. Upplýsingaþörfin skal ráðast af eðlisfræðilegu ástandi (fljótandi, fast) virka efnisins.

1.3.2. Fullbúið lyf

Láta skal í té upplýsingar um lokunarbúnað íláta fullbúna lyfsins. Upplýsingaþörfin skal ráðast af íkomuleið dýrallyfsins og eðlisfræðilegu ástandi (fljótandi, fast) lyfjaformsins.

Umbúðaeefni skulu vera í samræmi við kröfur í viðeigandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni. Þegar slík lýsing er ekki fyrir hendi má vísa í lyfjaskrá aðildarríkis. Ef slíka lýsingu efnis er ekki að finna þar má vísa í lyfjaskrá þriðja lands. Í slíku tilviki skal sýna fram á að lýsing efnisins eigi við.

Ef lýsingu efnis er ekki að finna í lyfjaskrá skal leggja til gæðalýsingu fyrir umbúðaeefni og rökstyðja hana.

Leggja skal fram vísindagögn um val og hentugleika umbúðaeftna.

Leggja skal fram upplýsingar um samsetningu, framleiðslu og öryggi nýrra umbúðaeftna sem komast í snertingu við lyfið.

Leggja skal fram gæðalýsingar og, ef við á, gögn um nothæfi fyrir allan skömmtunar- eða inngjafarþunað sem afhentur er með dýrallyfinu.

1.4. Efni af líffræðilegum uppruna

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

Í lýsingu á upphafsefni skal tilgreina framleiðsluskipulag, aðferðir við að hreinsa grunneftnin/gera grunneftnin óvirk og gilding þeirra og allar aðferðir við vinnslueftirlit sem eiga að tryggja gæði, öryggi og samkvæmni milli framleiðslulotna hins fullbúna lyfs.

Þegar frumusöfn eru notuð skal sýna fram á að eiginleikar frumna hafi haldist óbreyttir fram að því umsáningarþrepi sem er notað við framleiðslu, og lengur.

Rannsaka skal sáningareftni, frumusöfn og blöndusermi og, þegar þess er kostur, upprunaefnin sem þau eru unnin úr til að tryggja að þau innihaldi ekki aðskotaefni.

Þegar notuð eru upphafseftni úr dýrum eða mönnum skal lýsa þeim ráðstöfunum sem beitt er til að tryggja að þau séu án hugsanlegra sjúkdómsvalda.

Ef tilvist aðskotaefna sem geta valdið sjúkdómi er óhjákvæmileg skal aðeins nota grunneftnið þegar tryggt er að þessi efni verði fjarlægð og/eða gerð óvirk á seinni vinnslustigum og skal það staðfest.

⁽¹¹⁾ Stjtið. EB L 226, 22.9.1995, bls. 1.

Leggja skal fram gögn sem sýna fram á að sáningarefni, frumusáningarefni, sermislotur og önnur efni úr dýrategundum sem skipta máli við miðlun smitandi svampheilakvilla samræmist leiðbeiningunum sem miða að því að draga, sem framast er kostur, úr hættu á að smitvaldur svampheilakvilla í dýrum berist með manna- og dýralyfjum⁽¹²⁾, og einnig samsvarandi lýsingu efnisins í Evrópsku lyfjaskránni. Nota má hæfisvottorð sem Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar gefur út, með tilvísun í viðeigandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni, til að sýna fram á að farið sé að ákvæðum.

D. SAMANBURÐARPRÓFANIR Á MILLISTIGUM FRAMLEIÐSLUFERLISINS

Málsskjölin skulu innihalda upplýsingar um prófanir vegna eftirlits með lyfinu sem unnt er að framkvæma á millistigum í framleiðsluferlinu, í því skyni að tryggja samræmi í tæknilegum eiginleikum og framleiðsluferlinu.

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

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

Ef hægt er að geyma millivöru áður en frekari vinnsla eða fyrsta samsetning fer fram, skal skilgreina geymsluþol millivörunnar á grundvelli gagnanna úr stöðugleikarannsóknunum.

E. PRÓFANIR Á FULLBÚNA LYFINU

Við eftirlit með fullbúna lyfi er litið svo á að til hvernar framleiðslulotu fullbúins lyfs teljist allar einingar lyfjaforms sem gerðar eru úr sama upphafsmagni grunnefnis og sem sama röð framleiðsluaðgerða 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 framleiðslueiningu fullbúins lyfs. Geta skal tíðni prófana sem eru ekki venjubundnar. Tilgreina skal leyfileg mörk við lokasamþykkt.

Málsskjölin skulu innihalda upplýsingar um samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu við lokasamþykkt. Upplýsingarnar og skjölin skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur:

Ákvæði viðeigandi lýsinga efna og almennra kafla 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 viðeigandi lýsingum efna og almennum köflum í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, í lyfjaskrá aðildarríkis, skal það rökstutt með því að leggja fram sönnun fyrir því að hið fullbúna lyf stæðist gæðakröfur lyfjaskrárinnar fyrir viðkomandi lyfjaform væri það prófað í samræmi við þessar lýsingar efnanna.

1. Almennir eiginleikar fullbúins lyfs

Ávallt skal gera tilteknar prófanir á almennum eiginleikum fullbúins lyfs. Þegar við á skulu þessar prófanir taka til ákvörðunar á meðal massa og hámarksfrávikum, til vélrænna, eðlis- eða örverufræðilegra prófana, skynmatseiginleika og eðliseiginleika, svo sem eðlismassa, sýrustigs, brotstuðuls. Umsækjandi skal í hverju tilviki fyrir sig greina frá stöðlum og þolmörkum fyrir hvern þessara eiginleika.

Lýsa skal nákvæmlega prófunarskilyrðum og, ef við á, búnaði og 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 skulu föst lyfjaform sem gefa þarf inn um munn gangast undir rannsóknir í glasi á því hvernig virka efnið eða virku efnin losna og leysnihræða þeirra, nema sýnt sé fram á að slíkt sé ekki nauðsynlegt. Þessar rannsóknir skulu einnig framkvæmdar þegar inngjöf fer fram með öðrum hætti, ef lögbær yfirvöld aðildarríkisins sem um ræðir telja það nauðsynlegt.

2. Sanngreining og magngreining virks efnis eða virkra efna

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

⁽¹²⁾ Stjtið. ESB C 24, 28.1.2004, bls. 6.

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

Framleiðandi skal, á grundvelli stöðugleikaprófana, leggja fram rökstuddar tillögur um hæstu ásættanleg fráviksmörk í magni virks efnis í fullbúnu lyfi sem skulu gilda til loka fyrirhugaðs geymslutíma.

Í ákveðnum tilvikum 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 fullbúna lyfinu en þó einungis með því skýlausa skilyrði að slík magngreining fari fram á millistigum vinnsluferlisins. Ekki má beita þessari einfölduðu aðferð við prófanir á eiginleikum hlutaðeigandi efna. Auk hennar skal nota megindlega matsaðferð sem gerir lögbæru yfirvaldi kleift að sanngreina, eftir að lyfið er komið á markað, að lyfið sé eins og gæðalýsing þess segir til um.

Skyld er að gera liffræðilega magngreiningu í lífi eða í glasi þegar eðlisefnafræðilegar aðferðir gefa ekki fullnægjandi upplýsingar um gæði lyfsins. Sé þess kostur skal magngreiningin taka til viðmiðunarefna og tölfraðilegra greininga sem gera kleift að reikna út öryggismörkin. Þegar ekki er hægt að gera þessar prófanir á fullbúnu lyfi má gera þær á millistigi, eins seint og unnt er í framleiðsluferlinu.

Þegar niðurbrot á sér stað meðan á framleiðslu fullbúna lyfsins stendur skal tilgreina leyfilegt hámarksmagn niðurbrotsefna, aðskilinna og í heild, strax að framleiðslu lokinni.

Ef upplýsingar, sem eru veittar skv. B-þætti, sýna að notað er talsvert yfirmagn af virku efni við framleiðslu lyfsins eða gögn um stöðugleika sýna að magn virka efnisins minnkar við geymslu skal lýsing á samburðarprófunum á fullbúna lyfinu fela í sér, eftir því sem við á, efnafræðilegar og, ef þurfa þykir, eiturefna- og lyfjafræðilegar rannsóknir á þeim breytingum sem hafa orðið á efninu og jafnvel lýsingu á eiginleikum og/eða magngreiningu niðurbrotsefnanna.

3. Sanngreining og magngreining efnisþátta hjálparefnis

Skyld skal vera að framkvæma sanngreiningarprófun og prófun á efri og neðri mörkum á hverju örverueyðandi rotvarnarefni og hverju hjálparefni sem er líklegt til að hafa áhrif á lífaðgengi virka efnisins, nema lífaðgengið sé staðfest með öðrum viðeigandi prófunum. Skyld skal vera að framkvæma sanngreiningarprófun og prófun á efri mörkum á hverju þráavarnarefni og hverju hjálparefni sem líklegt er til að hafa truflandi áhrif á lífeðlisfræðilega starfsemi og prófun á lægri mörkum skal einnig framkvæma á þráavarnarefnum við lokasamþykkt.

4. Öryggisprófanir

Að frátöldum niðurstöðum úr eiturefna- og lyfjafræðilegum prófunum, sem lagðar eru fram með umsókn um markaðsleyfi, skulu upplýsingar um öryggisprófanir, til að kanna t.d. sæfingu og bakteríuinnreit, ætíð fylgja greiningarupplýsingunum þar sem slíkra prófana er krafist að staðaldri til að sannprófa gæði lyfsins.

F. STÖÐUGLEIKAPRÓFUN

1. Virk efni

Tilgreina skal endurprófunartíma og geymsluskilyrði fyrir virka efnið nema þegar fjallað er um virka efnið í lýsingu efnisins í Evrópsku lyfjaskránni og framleiðandi fullbúna lyfsins endurprófar virka efnið að fullu rétt áður en það er notað í framleiðslu á fullbúna lyfinu.

Gögn um stöðugleika skulu lögð fram til að styðja við skilgreinda endurprófunartímann og geymsluskilyrðin. Greina skal frá tegund þeirra stöðugleikarannsókna sem gerðar eru, rannsóknaráætlunum og greiningaraðferðunum sem notaðar eru og gildingu þeirra ásamt ítarlegum niðurstöðum. Leggja skal fram skuldbindingu um stöðugleika og samantekt á rannsóknaráætluninni.

Þegar á hinn bóginn hæfissvottorð fyrir virka efnið, af þeim uppruna sem lagður er til, liggur fyrir og þar er tilgreindur endurprófunartími ásamt geymsluskilyrðum, er ekki krafist stöðugleikagagna fyrir virka efnið af þeim uppruna.

2. Fullbúið lyf

Lýsa skal rannsóknum sem hafa verið gerðar til að ákveða geymslupól, ráðlögð geymsluskilyrði og gæðalýsingar í lok geymslupólstímans sem umsækjandinn leggur til.

Greina skal frá tegund þeirra stöðugleikarannsókna sem gerðar eru, rannsóknaráætlunum og greiningaraðferðunum sem notaðar eru og gildingu þeirra ásamt ítarlegum niðurstöðum.

Ef þörf er á lokatilbúningi fullbúna lyfsins eða þynningar á því áður en það er gefið inn er krafist upplýsinga um fyrirhugað geymsluþol og gæðalýsingar lyfsins eftir lokatilbúning/þynningu sem eru studd viðeigandi upplýsingum um stöðugleika.

Þegar um er að ræða fjölskammtailát skal þar sem við á leggja fram upplýsingar um stöðugleika til að renna stoðum undir geymsluþol lyfsins eftir að það hefur verið opnað í fyrsta sinn og skilgreina gæðalýsingu fyrir lyfið þegar það er í notkun.

Þegar hætta er á að í fullbúna lyfinu geti myndast niðurbrotsefni skal umsækjandinn geta þeirra og tilgreina sanngreiningar-aðferðir og prófunarferli.

Í ályktunum skulu koma fram niðurstöður greininga sem renna stoðum undir fyrirhugaðan geymsluþolstíma og, ef við á, geymsluþolstíma lyfs sem er í notkun, við ráðlögð geymsluskilyrði og gæðalýsingar fullbúna lyfsins í lok geymsluþolstímans og, ef við á, í lok geymsluþolstímans eftir að lyfið hefur verið tekið í notkun, við þessi ráðlögðu geymsluskilyrði.

Tilgreina skal ásættanlegt magn niðurbrotsefna, aðskilinna og í heild, í lok geymsluþolstíma.

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

Leggja skal fram skuldbindingu um stöðugleika og samantekt á rannsóknaráætluninni.

G. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Upplýsingar varðandi gæði dýrallyfsins sem ekki komu fram í fyrri liðum geta verið hluti af málsskjölunum.

Þegar um er að ræða lyfjaforblöndur (lyf sem ætlað er að vera hluti af lyfjablönduðu föðri) skal láta í té upplýsingar um hlutfall innihalds, leiðbeiningar um ísetningu, einsleitni þeirra í föðri, samrýmanlegt/hentugt föður, stöðugleika þeirra í föðri, og þann geymsluþolstíma sem lagður er til þegar þær eru komnar í föðrið. Einnig skal láta í té gæðalýsingu fyrir lyfjablandað föður sem framleitt er með þessum forblöndum í samræmi við ráðlögðu notkunarleiðbeiningarnar.

3. HLUTI

Prófanir er varða öryggi og leifar

Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi samkvæmt öðrum og fjórða undirliði j-liðar 3. mgr. 12. gr., skulu lögð fram í samræmi við eftirfarandi kröfur:

A. ÖRYGGISPRÓFANIR

I. kafli

Framkvæmd prófana

Í gögnum um öryggi skal eftirfarandi koma fram:

- Hugsanleg eiturhrif dýrallyfsins og öll hættuleg eða óæskileg áhrif sem kunna að koma fram við fyrirhugaða notkun lyfsins fyrir dýr; þessi áhrif skal meta með hliðsjón af því hversu alvarlegt sjúkdómsástandið er,
- hugsanleg skaðleg áhrif á menn af völdum leifa dýrallyfsins eða efnisins í afurðum dýra sem hafa fengið það og hvaða erfiðleika þessar leifar hafa í för með sér við iðnaðarvinnslu matvæla,
- möguleg áhætta fyrir menn sem komast í snertingu við dýrallyfið, t.d. þegar dýrinu er gefið lyfið,
- hugsanleg áhætta fyrir umhverfið sem stafar af notkun dýrallyfsins.

Allar niðurstöður skulu vera áreiðanlegar og hafa almennt gildi. Þegar við á skal beita stærðfræðilegum og tölfræðilegum aðferðum til að hanna tilraunaaðferðir og meta niðurstöður. Auk þess skal láta í té upplýsingar um meðferðarfræðilega möguleika tengda lyfinu og hvaða hættur geti stafað af notkun þess.

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

Meðhöndla skal hjálparefni sem er notað til lyfjagerðar í fyrsta sinn eins og um virkt efni sé að ræða.

1. Nákvæm sanngreining á lyfinu og virku efni eða efnum þess

— alþjóðlegt samheiti (INN),

- IUPAC-heiti (IUPAC: Alþjóðasamtök um hreina og hagnýta efnafræði),
- CAS-númer (CAS: Upplýsingaþjónusta um iðefni),
- meðferðarfræðileg, lyfjafræðileg og efnafræðileg flokkun,
- samheiti og skammstafanir,
- byggingarformúla,
- sameindaformúla,
- sameindamassi,
- hreinleikastig,
- eigindleg og megindleg samsetning óhreininda,
- lýsing á eðlisfræðilegum eiginleikum,
- bræðslumark,
- suðumark,
- gufuþrýstingur,
- leysni í vatni og lífrænum leysiefnum, gefið upp sem g/l, ásamt hitastigi,
- þéttni,
- brotstuðull, snúningur o.s.frv.,
- samsetning lyfsins.

2. Líflyfjafræði

Lyfjafræðirannsóknir hafa grundvallarþýðingu fyrir skilning á þeirri verkun sem kallar fram lækningaverkun dýrallyfsins og því ber að bæta lyfjafræðirannsóknnum með tilraunadýr og marktegundir inn í 4. hluta.

Lyfjafræðirannsóknir geta þó einnig stuðlað að skilningi á eiturefnafræðilegum fyrirbærum. Ef dýrallyf kallar fram lyfjafræðileg áhrif án eiturverkana eða við minni skammta en kalla fram eiturhrif skal auk þess taka tillit til þessara lyfjafræðilegu áhrifa við mat á öryggi dýrallyfsins.

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

2.1. Lyfhrifafræði

Láta skal í té upplýsingar um verkunarhætti virka efnisins eða efnanna ásamt upplýsingum um fyrsta og annars stigs lyfhrif til að stuðla að skilningi á mögulegum skaðlegum áhrifum samkvæmt dýrarrannsóknunum.

2.2. Lyfjahvarfafræði

Láta skal í té gögn um afdrif virka efnisins og umbrotsefna þess í tegundinni sem notuð er í eiturefnarannsóknunum, og þar skal koma fram frásög, dreifing, umbrot og útskilnaður (ADME). Gögnin skulu tengjast niðurstöðunum er varða skammta/áhrif úr lyfjafræðilegu og eiturefnafræðilegu rannsóknunum, til að ákvarða viðeigandi váhrifamörk. Samanburður á lyfjahvarfafræðilegum niðurstöðum sem fást í rannsóknnum á marktegundinni, 4. hluti, I. kafli, þáttur A.2. skal fylgja í 4. hluta til að ákvarða megi gildi þeirra niðurstaða sem fengust í eiturefnarannsóknunum á eiturhrifum í marktegundinni.

3. Eiturefnafræði

Eiturefnafræðigögnin skulu samræmast leiðbeiningunum sem Lyfjastofnun Evrópu birtir um almennt verklag við prófun og leiðbeiningar um tiltekna rannsóknir. Þessar leiðbeiningar skulu fela í sér:

- 1) grunnprófanir sem nauðsynlegar eru fyrir öll ný dýrallyf til notkunar í dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis til að leggja mat á öryggi hvers konar leifa sem finna má í matvælum sem ætluð eru til manneldis,
- 2) viðbótarprófanir sem kunna að vera nauðsynlegar, háð tilteknum eiturefnafræðilegum þáttum, t.d. er varða byggingu, flokk og verkunarmáta virka efnisins eða efnanna,

3) sérstakar prófanir sem geta komið að gagni við túlkun gagna sem fást í grunn- eða viðbótarprófunum.

Við rannsóknirnar skal nota virka efnið eða efnin, ekki fullbúna lyfið. Þegar þörf er á rannsóknnum á fullbúna lyfinu er það tekið fram í textanum sem hér fer á eftir.

3.1. *Eiturhrif eftir einn skammt*

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

- möguleg áhrif bráðrar ofskömmtnar á marktegundir,
- möguleg áhrif á menn ef þeim er gefið lyfið af slysní,
- skammta sem henta til rannsókna á endurtekinni skömmtnun.

Rannsóknir á eiturhrifum eftir einn skammt ættu að leiða í ljós bráð eiturhrif efnisins og hversu lengi eiturhrifin eru að koma fram og dvína.

Rannsóknir þær sem á að framkvæma skulu valdar með það í huga að láta í té upplýsingar um öryggi notenda, t.d. ef búist er við að notandinn komist í umtalsverða snertingu við dýralyfið með innöndun þess eða snertingu við húð þá skal rannsaka þær váhrifaleiðir.

3.2. *Eiturhrif eftir endurtekna skammta*

Prófunum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta er annars vegar ætlað að sýna allar lífeðlisfræðilegar og/eða sjúklegar 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 lyfjafræðilega virkt efni eða dýralyf sem eingöngu eru ætluð dýrum sem gefa ekki af sér afurðir til manneldis 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 dýralyf sem ætluð eru dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis skal framkvæma (90 daga) prófanir á eiturhrifum eftir endurtekna skammta á nagdýri og dýrategund sem ekki er nagdýr, til að greina marklíffæri og eiturefnafræðilega endapunkta og viðeigandi dýrategund og skammtastærðir sem nota á í prófunum á langvinnum eiturhrifum, ef við á.

Rannsakandinn skal rökstyðja val sitt á tegund með hliðsjón af því sem vitað er um umbrot lyfsins í dýrum og mönnum. Prófunarefnið skal gefið inn um munn. Rannsakandinn skal setja fram með greinilegum hætti og rökstyðja aðferðir við lyfjagjöf, tíðni lyfjagjafar og lengd tilraunanna.

Yfirleitt skal velja hámarksskammt þannig að hann leiði í ljós skaðleg áhrif. Engin eiturhrif ættu að koma fram vegna minnsta skammts.

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 samsetningar þekktra efna sem hafa verið rannsakaðar 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 virkniaukningu eða ný eiturhrif, og skal hann færa fram ástæður fyrir breytingunum.

3.3. *Þol hjá marktegundinni*

Leggja skal fram samantekt um öll merki um óþol sem mælast við rannsóknir á marktegund, yfirleitt með endanlegu samsetningunni, í samræmi við kröfurnar í B-þætti I. kafla 4. hluta. Tilgreina skal viðkomandi rannsóknir, skömmtnuna sem olli óþolinu og viðkomandi tegundir og dýrakyn. Einnig skal leggja fram upplýsingar um allar óvæntar lífeðlisfræðilegar breytingar. Í 4. hluta skulu vera ítarlegar skýrslur um þessar rannsóknir.

3.4. *Eiturhrif á æxlun, að meðtöldum eiturhrifum á þroskun*

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 stafa af inngjöf dýralyfsins eða efnisins sem verið er að rannsaka.

Þegar um er að ræða lyfjafræðilega virk efni eða dýrallyf sem ætluð eru dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis skal framkvæma rannsóknina á áhrifum á æxlun með æxlunarrannsókn sem nær til fjölda kynslóða og er hönnuð til að greina öll áhrif á æxlun spendýra. Til þeirra teljast áhrif á frjósemi karl- og kvendýra, mökun, getnað, hreiðrun, getu til að viðhalda þungun til fullrar meðgöngu, fæðingu, mjólkurmyndun, lifun, vöxt og þroskun afkvæmis frá fæðingu að fráfærum, kynþroska og síðari æxlunarstarfsemi fullorðna afkvæmisins. Nota skal a.m.k. þrjár skammtastærðir. Velja skal hámarks-skammtinn þannig að hann leiði í ljós skaðleg áhrif. Engin eiturrhif ættu að koma fram vegna minnsta skammts.

3.4.2. Rannsókn á eiturrhifum á þroskun

Þegar um er að ræða lyfjafræðilega virk efni eða dýrallyf ætluð dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis skal gera prófanir á eiturrhifum á þroskun. Þessar prófanir skulu hannaðar til að greina hvers kyns skaðleg áhrif á kvendýr með fangi og á þroskun fósturvísis og fósturs eftir að kvendýrið hefur komist í snertingu við efnið sem um ræðir, alla meðgönguna frá hreiðrun fram að deginum áður en fæðing er áætluð. Slík skaðleg áhrif eru m.a. aukin eiturrhif miðað við það sem greinist hjá kvendýrum sem ekki eru með fangi, dauði fósturvísis/fósturdauði, breytingar á vexti og líkamsbyggingu fósturs. Nauðsynlegt er að gera prófun á eiturrhifum á þroskun í rottum. Hugsanlega er þörf á að gera rannsókn á annarri dýrategund, með hliðsjón af þeim niðurstöðum sem fást, í samræmi við viðteknar leiðbeiningar.

Þegar um er að ræða lyfjafræðilega virk efni eða dýrallyf sem eru ekki ætluð dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis skal rannsaka eiturrhif á þroskun í a.m.k. einni tegund, sem má vera marktægundin, ef lyfið er ætlað kvendýrum sem kunna að verða notuð til undaneldis. Þegar notkun dýrallyfsins myndi á hinn bóginn hafa í för með sér umtalsverð váhrif fyrir notendur skal framkvæma staðlaðar rannsóknir á eiturrhifum.

3.5. Erfðaeiturrhif

Prófanir á hugsanlegum erfðaeiturrhifum skal framkvæma til að leiða í ljós breytingar sem efni getur valdið á erfðafni í frumum. Hvers kyns efni sem ætlað er að vera hluti af dýrallyfi í fyrsta sinn verður fyrst að meta með tilliti til eiginleika er tengjast erfðaeiturrhifum.

Yfirleitt skal framkvæma staðlaða röð prófana á erfðaeiturrhifum virka efnisins eða efnanna í glasi og í lífi, í samræmi við viðteknar leiðbeiningar. Í sumum tilvikum kann einnig að vera nauðsynlegt að prófa eitt eða fleiri umbrotsefni sem koma fyrir sem leifar í matvælum.

3.6. Krabbameinsvaldandi áhrif

Þegar ákveðið er hvort þörf sé á gera prófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum skal taka tillit til niðurstaða prófana á erfðaeiturrhifum, vensla byggingar og virkni og niðurstaða prófana á altækum eiturrhifum sem kunna að skipta máli hvað varðar æxlismein í langtímarannsóknunum.

Taka skal hvers kyns tegundabundna eiturrhifaverkun til athugunar og einnig allan mismun á umbrotum sem kemur fram hjá prófunartegundinni, marktægundinni og mönnum.

Þegar nauðsynlegt er að framkvæma prófun á krabbameinsvaldandi áhrifum er yfirleitt þörf á tveggja ára rannsókn með rottum og 18 mánaða rannsókn með músunum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum má framkvæma með einni nagdýrategund, helst rottum, ef vísindaleg rök eru viðeigandi.

3.7. Undanþágur

Þegar dýrallyf er ætlað til staðbundinnar notkunar skal rannsaka altækt frásög í marktægundinni. Ef sýnt er fram á að altækt gleypni sé óveruleg má sleppa prófunum á eiturrhifum við endurtekna skammta og á krabbameinsvaldandi áhrifum, nema í eftirfarandi tilvikum:

- þegar búast má við að dýrinu verði gefið dýrallyfið um munn miðað við fyrirmælin um skilyrði við notkun, eða
- þegar búast má við því að notandi dýrallyfsins komist í snertingu við það eftir öðrum leiðum en í gegnum húð miðað við fyrirmælin um skilyrði við notkun eða
- þegar virka efnið eða umbrotsefnin kunna að berast í matvæli sem unnin eru úr dýrinu sem hefur verið meðhöndlað með lyfinu.

4. Aðrar kröfur

4.1. Sérstakar rannsóknir

Þegar um er að ræða tiltekna efnahópa eða ef meðal áhrifanna sem koma fram við rannsóknir á endurtekinni skammtagjöf á dýrum eru breytingar sem gefa til kynna t.d. ónæmiseiturrhif, taugaeiturrhif eða innkirtlatruflanir skal gera frekari prófanir, t.d. næmingarrannsóknir eða prófanir á seinkuðum taugaeiturrhifum. Með hliðsjón af eiginleikum lyfsins kann að vera nauðsynlegt að framkvæma viðbóttarrannsóknir til að leggja mat á þá verkun sem er grundvöllur eiturrhifanna eða ertingarmáttarins. Slíkar rannsóknir skal yfirleitt framkvæma á endanlegu samsetningunni.

Við hönnun þessara rannsókna og mat á niðurstöðum úr þeim skal taka mið af vísindabekkingu og viðteknum leiðbeiningum.

4.2. Örverufræðilegir eiginleikar leifa

4.2.1. Möguleg áhrif á þarmaflóru manna

Rannsaka skal möguleika á örverufræðilegri áhættu fyrir þarmaflóru manna vegna leifa af örverueyðandi efnasamböndum í samræmi við viðtekna leiðbeiningar.

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

Í ákveðnum tilvikum kann að vera nauðsynlegt að prófa hvort örverufræðilega virkar leifar geti raskað tæknilegum ferlum í matvælaíðnaði.

4.3. Athuganir á mönnum

Leggja skal fram upplýsingar um hvort lyfjafræðilega virk efni í dýrallyfinu eru notuð sem lyf við lækningar á mönnum; ef svo er skal gera samantekt á öllum áhrifum (þ.m.t. aukaverkunum) sem koma í ljós hjá mönnum og orsökum þeirra, svo fremi að þau hafi þýðingu við mat á öryggi dýrallyfsins, með hliðsjón af birtum heimildum ef við á; ef innihaldsefnin í dýrallyfjunum eru ekki notuð eða eru ekki lengur notuð sem lyf við lækningar á mönnum skal gefa upp ástæðurnar fyrir því.

4.4. Myndun ónæmis

Gögn um mögulega uppkomu ónæmra baktería sem eru mikilvægar vegna heilbrigðis manna eru nauðsynleg hvað dýrallyf varðar. Í þessu sambandi er einkar mikilvægt að líta til þess hvernig slíkt ónæmi myndast. Þegar nauðsyn krefur skal leggja til ráðstafanir til að takmarka myndun ónæmis við fyrirhugaða notkun dýrallyfsins.

Takast skal á við ónæmi sem skiptir máli vegna klínískrar notkunar lyfsins í samræmi við 4. hluta. Þegar við á skal vera millivísun í gögnin sem lýst er í 4. hluta.

5. Öryggi notenda

Í þessum lið skal fjallað um þau áhrif sem komu fram í undanfarandi liðum og tengja þau við gerð og umfang váhrifa á menn vegna lyfsins með það í huga að setja saman viðeigandi varnaðarorð fyrir notendur og gera aðrar ráðstafanir varðandi áhættustjórnun.

6. Mat á umhverfisáhættu

6.1. Mat á umhverfisáhættu af völdum dýrallyfja sem ekki innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim

Framkvæma skal mat á umhverfisáhættu til að leggja mat á möguleg skaðleg áhrif sem notkun dýrallyfsins getur haft á umhverfið og til að greina þá áhættu sem slík áhrif hafa í för með sér. Við slíkt mat skal einnig greina allar varúðarráðstafanir sem kunna að vera nauðsynlegar til að draga úr slíkri áhættu.

Að öllu jöfnu skal matið fara fram í tveimur áföngum. Ætíð skal framkvæma fyrri áfanga matsins. Nákvæmar lýsingar á matinu skulu lagðar fram í samræmi við viðtekna leiðbeiningar. Þar skulu vera upplýsingar um möguleg váhrif á umhverfið af lyfinu og áhættustigið í tengslum við slík váhrif, einkum með tilliti til eftirfarandi atriða:

- marktegundarinnar og þess notkunarmynsturs sem lagt er til,
- aðferð við lyfjagjöf, einkum í hve miklum mæli er líklegt að 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 og þrávirkni í slíkum úrgangsefnum,
- förgun ónotaðra dýrallyfja eða annarra úrgangsefna.

Í öðrum áfanga skal framkvæma frekari sértækar rannsóknir á afdrifum og áhrifum lyfsins á ákveðin vistkerfi, í samræmi við viðteknar leiðbeiningar. Taka skal tillit til umfangs váhrifa á umhverfið af völdum lyfsins, sem og fyrirbyggjandi upplýsinga um eðlisefnafræðilega, lyfjafræðilega og/eða eiturefnafræðilega eiginleika efnisins eða efnanna sem um ræðir, þ.m.t. umbrotsefni ef um er að ræða áhættu sem greind hefur verið við aðrar prófanir og tilraunir sem krafist er samkvæmt þessari tilskipun.

6.2. *Mat á umhverfisáhrættu af völdum dýrallyfja sem ekki innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim*

Ef um er að ræða dýrallyf sem inniheldur erfðabreyttar lífverur eða samanstendur af þeim skulu skjölin sem krafist er skv. 2. gr. og C-hluta tilskipunar 2001/18/EB einnig fylgja umsókninni.

II. kafli

Framsetning upplýsinga og skjala

Málsskjöl öryggisprófana skulu fela í sér eftirfarandi:

- skrá yfir allar rannsóknir sem málsskjölin innihalda,
- yfirlýsingu til staðfestingar á því að með fylgi öll gögn, hagstæð jafnt sem óhagstæð, sem umsækjanda er kunnugt um þegar hann leggur skjölin fram,
- rökstuðning fyrir því ef einhverjum tegundum rannsókna er sleppt,
- útskýringu á því ef annars konar rannsókn er höfð með,
- umfjöllun um þau áhrif sem hvers konar rannsóknir sem eru eldri en rannsóknir framkvæmdar í samræmi við góðar starfsvenjur við rannsóknir samkvæmt tilskipun 2004/10/EB geta haft á áhættumatið í heild sinni.

Hver rannsóknarskýrsla skal innihalda:

- afrit af rannsóknaráætluninni (aðferðarlýsingu),
- yfirlýsingu um að góðum starfsvenjum við rannsóknir sé fylgt, þar sem við á,
- lýsingu á aðferðum, tækjum og efnum sem notuð eru,
- lýsingu á prófunarkerfinu og rökstuðning fyrir vali á því,
- lýsingu á þeim niðurstöðum sem fást, nægilega ítarlega til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýnninn hátt, óháð túlkun höfundar,
- tölfræðilega greiningu á niðurstöðunum, ef við á,
- umfjöllun um niðurstöðurnar með athugasemdum um mörk um merkjanleg áhrif og mörk um engin merkjanleg áhrif og um óvenjulegar niðurstöður, ef einhverjar eru,
- nákvæma lýsingu og ítarlega umfjöllun um niðurstöður rannsóknarinnar á öryggisniði virka efnisins og mikilvægi þessara niðurstaðna þegar meta skal hættuna sem fólki kann að stafa af leifum.

B. PRÓFUN VEGNA LEIFA

I. kafli

Framkvæmd prófana

1. **Inngangur**

Að því er varðar þennan viðauka gilda skilgreiningarnar í reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 ⁽¹³⁾.

Tilgangur þess að rannsaka brotthvarf leifa í ætum vefjum eða eggjum, mjólk og hunangi úr dýrum sem hafa fengið lyfja-meðferð er að ákvarða við hvaða aðstæður og í hvaða magni lyfjaleifar kunna að sitja eftir í matvælum sem framleidd eru úr þessum dýrum. Þar að auki skulu rannsóknirnar gera mögulegt að ákvarða biðtíma til afurðanýtingar.

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

⁽¹³⁾ Stjtið. EB L 224, 2.4.1990, bls. 1.

- 1) í hve miklum mæli og hversu lengi dýralyfjaleifar eða umbrotsefni þeirra sitja eftir í ætum vef dýra sem fengið hafa lyfjameðferð eða í mjólk, eggjum og/ eða hunangi þessara dýra,
- 2) að hægt sé að ákvarða raunhæfan biðtíma til afurðanýtingar sem virða skal við venjulegar aðstæður í dýrarækt til að fyrirbyggja heilsuspillandi áhrif á neytendur afurða af dýrum sem fengið hafa lyfjameðferð eða erfiðleika við iðnaðarvinnslu matvæla,
- 3) að greiningaraðferðin eða -aðferðirnar sem beitt er í rannsókninni á brotthvarfi leifa hafi fengið nægilega gildingu til að hægt sé að treysta því að gögn um leifar sem lögð eru fram séu viðeigandi grundvöllur fyrir biðtíma til afurðanýtingar.

2. Umbrot og lyfjaleifahvörf

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

Leggja skal fram samantekt á lyfjahvarfafræðilegum gögnum með millivísun í lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á marktegundum sem lagðar voru fram í 4. hluta. Ekki er nauðsynlegt að leggja fram rannsóknarskýrsluna í heild sinni.

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

Marktegundinni skal gefinn stærsti ráðlagði skammtur af fullbúna lyfinu, eða samsetningu með sambærilega eiginleika hvað varðar lífaðgengi og fullbúna lyfið.

Lýsa skal magni frásogs dýralyfsins til fullnustu með hliðsjón af aðferð við lyfjagjöf. Ef sýnt er að altækt frásog lyfja til staðbundinnar notkunar í líkamann sé óverulegt er ekki krafist frekari rannsókna á leifum.

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

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

2.2. Brotthvarf leifa

Markmiðið með þessum rannsóknum, sem felast í því að mæla hversu hratt leifarnar hverfa úr markdýrinu eftir síðustu inngjöf lyfsins, er að gera kleift að ákvarða biðtíma til afurðanýtingar.

Þegar tilraunadýrið hefur fengið síðasta skammtinn af dýralyfinu skal ákvarða magn leifa í dýrinu nægilega oft með greiningaraðferðum sem hafa fengið gildingu og lýsa skal tækniðgerðum og áreiðanleika og næmi aðferðanna sem eru notaðar.

3. Aðferð til greiningar á leifum

Greiningaraðferðinni eða -aðferðunum sem beitt er í rannsókninni eða rannsóknunum á brotthvarfi leifa og gildingu hennar eða þeirra skal lýsa á ítarlegan hátt.

Lýsa skal eftirfarandi eiginleikum:

- sérstöðum eiginleikum,
- nákvæmni,
- samkvæmni,
- greiningarmörkum,
- magngreiningarmörkum,
- notagildi og notkunarviði við venjuleg skilyrði á rannsóknarstofu,
- næmi fyrir truflunum,
- stöðugleika leifanna sem sitja eftir.

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

Greiningaraðferðin skal lögð fram á alþjóðlega viðurkenndu sniði.

II. kafli

Framsetning upplýsinga og skjala

1. Auðkenning lyfsins

Láta skal í té auðkenningu dýrallyfsins eða -lyfjanna sem notuð eru í prófuninni, þ.m.t.:

- samsetningu,
- eðlis- og efnafræðilegar (styrk og hreinleika) niðurstöður úr prófum á viðkomandi framleiðslulotu eða lotum,
- auðkenni framleiðslutunnar,
- tengsl við fullbúna lyfið,
- eðlisvirkni og hreinleika geislamerktra efna,
- staðsetningu merktra frumeinda í sameindinni.

Málsskjöl prófana á leifum skulu innihalda:

- skrá yfir allar rannsóknir sem málsskjölin innihalda,
- yfirlýsingu til staðfestingar á því að með fylgi öll gögn, hagstæð jafnt sem óhagstæð, sem umsækjanda er kunnugt um þegar hann leggur skjölin fram,
- rökstuðning fyrir því ef einhverjum tegundum rannsókna er sleppt,
- útskýringu á því ef annars konar rannsókn er höfð með,
- umfjöllun um þau áhrif sem hvers konar rannsóknir sem eru eldri en rannsóknir framkvæmdar í samræmi við góðar starfsvenjur við rannsóknir geta haft á áhættumatið í heild sinni,
- tillögu um biðtíma til afurðanýtingar.

Hver rannsóknarskýrsla skal innihalda:

- afrit af rannsóknaráætluninni (aðferðarlýsingu),
- yfirlýsingu um að góðum starfsvenjum við rannsóknir sé fylgt, þar sem við á,
- lýsingu á aðferðum, tækjum og efnum sem notuð eru,
- lýsingu á þeim niðurstöðum sem fást sem skal vera nægilega ítarleg til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýnni hátt, óháð túlkun höfundar,
- tölfræðilega greiningu á niðurstöðunum, ef við á,
- umfjöllun um niðurstöðurnar,
- hlutlæga umfjöllun um niðurstöðurnar sem fást, og tillögur varðandi nauðsynlegan biðtíma til afurðanýtingar svo hægt sé að tryggja að engar leifar sem gætu verið hættulegar neytendum séu til staðar í matvælum sem unnin eru úr dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð.

4. HLUTI

Forklínískar og klínískar prófanir

Upplýsingar og skjöl, sem fylgja skulu umsóknum um markaðsleyfi samkvæmt þriðja undirlið j-liðar 3. mgr. 12. gr., skulu lögð fram í samræmi við eftirfarandi kröfur.

I. kafli

Forklínískar kröfur

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

A. LÍFLYFJAFRÆÐI

A.1. *Lyfhrifafræði*

Lýsa skal eiginleikum lyfhrifa virka efnisins eða efnanna sem dýrallyfið inniheldur.

Í fyrsta lagi skal lýsa á fullnægjandi hátt þeim verkunarhætti og lyfjafræðilegum áhrifum sem eru grundvöllur fyrir ráðlagðri notkun þess. Niðurstöðum ber að lýsa meginlega (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 þekkta 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.

Í öðru lagi skal láta í té lyfjafræðilegt heildarmat á virka efninu ásamt sérstökum tilvísunum í möguleg annars stigs lyfjafræðileg áhrif. Almennt séð skal rannsaka áhrifin á starfsemi helstu líffæra.

Rannsaka skal öll áhrif annarra eiginleika lyfjanna (t.d. íkomuleiðar eða samsetningar) á lyfjafræðilega virkni virka efnisins.

Rannsóknirnar verða að vera því nákvæmari eftir því sem magn ráðlagðs skammts nálgast magn sem líklegt er til að valda auka-
verkunum.

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

Einnig skal rannsaka allar meginlegar breytingar á viðbrögðum við endurtekna notkun á efninu, nema hægt sé að færa gild rök fyrir því að slíkt sé ekki nauðsynlegt.

Grundvöllur fyrir föstum samsetningum lyfja getur verið af lyfjafræðilegum toga eða ráðist af klínískum vísbendingum. Í fyrsta tilvikinu skulu lyfhrifafræðilegar og/eða lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir sýna fram á þær milliverkanir sem geta gefið blöndunni sjálfri gildi við klíniska notkun. Í seinna tilvikinu, þegar leitað er vísindalegra raka fyrir lyfjablöndunni með meðferðartilraunum, skal rannsóknin leiða í ljós hvort kalla megi fram fyrirhuguð áhrif blöndunnar í dýrum og kanna að lágmarki mikilvægi allra aukaverkana. Ef efnablanda inniheldur nýtt virkt efni verður virka efnið að hafa verið rannsakað áður ofan í kjölinn.

A.2. *Myndun ónæmis*

Gögn um mögulega uppkomu ónæmra lífvera sem hafa klínískt mikilvægi eru nauðsynleg vegna dýrallyfja þegar það á við. Í þessu sambandi er einkar mikilvægt að líta til þess hvernig slíkt ónæmi myndast. Umsækjandi skal leggja til ráðstafanir til að takmarka myndun ónæmis við fyrirhugaða notkun dýrallyfsins.

Þegar við á skal vera millivísun í gögnin sem lýst er í 3. hluta.

A.3. *Lyfjahvarfafræði*

Lyfjahvarfafræðileg grunngögn um nýtt virkt efni eru nauðsynleg í tengslum við mat á klínísku öryggi og verkun dýrallyfsins.

Markmiðum lyfjahvarfafræðilegra rannsókna á marktegundinni má skipta í þrjú meginvið:

- i. lýsandi lyfjahvarfafræði sem leiðir til ákvörðunar grunnfæribreyta,
- ii. notkun þessara færibreyta til að rannsaka sambandið milli skömmtunar, styrks í blóði og vef yfir tíma og lyfjafræðilegra eða meðferðarfræðilegra áhrifa eða eiturrhifa,
- iii. samanburði, þegar við á, á hvarfafræði mismunandi marktegunda og rannsókn mögulegs mismunar milli tegunda sem hefur áhrif á öryggi marktegunda og verkun dýrallyfsins.

Oftast er nauðsynlegt að gera lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á marktegundinni til viðbótar við lyfhrifafræðilegar rannsóknir til stuðnings ákvörðunar á skilvirkri skömmtun (íkomuleið og íkomustaður, skammtastærð, tímabil milli skammta, fjöldi inngjafa, o.s.frv.). Lyfjahvarfafræðilegar aukarannsóknir kunna að vera nauðsynlegar til að ákvarða skömmtun í samræmi við ákveðnar þýðisbreytur.

Þegar lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir hafa verið lagðar fram skv. 3. hluta skal vera millivísun í slíkar rannsóknir.

Þegar um er að ræða nýjar blöndur þekktra efna sem hafa verið rannsakaðar í samræmi við ákvæði þessarar tilskipunar er ekki krafist rannsókna á lyfjahvörfum föstu lyfjablöndunnar ef hægt er að sýna fram á að eiginleikar virku efnanna breytist ekki, að því er lyfjahvörf varðar, séu þau gefin í fastri lyfjablöndu.

Rannsaka skal lífaðgengi á viðeigandi hátt til að ákvarða lífjafngildi:

- þegar ný samsetning dýrallyfs er borin saman við þá sem fyrir er,
- þegar nauðsynlegt er að bera nýja aðferð við lyfjagjöf eða íkomuleið saman við viðtekna aðferð.

B. ÞOL HJÁ MARKTEGUNDINNI

Staðbundið og altækt þol gegn dýrallyfinu skal rannsakað í marktegundinni. Markmið þessara rannsókna er að lýsa eiginleikum óþols og ákvarða viðeigandi öryggismörk þegar notuð er ráðlögð íkomuleið eða íkomuleiðir. Þessu er hægt að ná fram með því að auka lækningaskammtinn og/eða lengd meðferðarinnar. Í skýrslunni um tilraunirnar skulu koma fram ítarlegar upplýsingar um öll lyfjafræðileg áhrif sem búið er við og allar aukaverkanir.

II. kafli

Klínískar kröfur

1. Almennar meginreglur

Markmið klínískra tilrauna er að sýna fram á eða færa sönnur á áhrif dýrallyfsins eftir inngjöf samkvæmt tillögðu skömmtuninni eftir tillögðu íkomuleiðinni og tilgreina ábendingar og frábendingar eftir tegund, aldri, kyni og kynferði, leiðbeiningar um notkun þess og einnig allar aukaverkanir sem það kann að hafa í för með sér.

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

Við klínískar tilraunir skal nota samanburðarhópa dýra (klínískar samanburðarprófanir) nema rök séu færð fyrir öðru. Niðurstöður varðandi verkun skulu bornar saman við niðurstöður fengnar úr marktegundunum sem meðhöndlaðar hafa verið með dýrallyfi sem leyft er í Bandalaginu fyrir sömu ábendingar til notkunar í sömu marktegundum, eða fengið lyfleysu eða enga meðhöndlun. Skýra skal frá öllum niðurstöðum sem fást, jafnt jákvæðum sem neikvæðum.

Beita skal viðteknum tölfræðilegum meginreglum við hönnun rannsóknaráætlunar, við greiningu og mat á klínískum tilraunum, nema rök séu færð fyrir öðru.

Þegar um er að ræða dýrallyf sem eingöngu er ætlað að auka afurðasemi skal sérstaklega taka tillit til:

- 1) magns afurða dýrsins,
- 2) gæða dýraafurðanna (eiginleika er varða skynmat, næringu, hreinlæti og tæknilega þætti),
- 3) næringargetu og vöxt marktegundarinnar,
- 4) almenns heilbrigðisástands marktegundarinnar.

2. Framkvæmd klínískra prófana

Við allar klínískar prófanir á dýrum skal fylgja ítarlegri rannsóknaráætlun.

Klínískar prófanir á vettvangi skulu gerðar í samræmi við viðteknar meginreglur er gilda um góðar klínískar starfsvenjur, nema rök séu færð fyrir öðru.

Áður en vettvangsprófun af nokkru tagi hefst skal eigandi dýranna, sem á að nota í tilrauninni, 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 vera meðal gagnanna um prófunina, meðáritað og dagsett af eiganda dýranna.

Ef vettvangsprófunin er ekki blind tilraun skulu ákvæði 55., 56. og 57. gr. gilda á hliðstæðan hátt um merkingu samsetninga sem nota á í dýralæknisfræðilegum vettvangsprófunum. Orðin „Einungis til dýralæknisfræðilegra vettvangsprófana“ skulu ávallt birtast á áberandi og óafmáanlegan hátt á merkimiðanum.

III. kafli

Upplýsingar og skjöl

Málsskjölin er varða verkun skulu innihalda öll forklínísk og klínísk gögn og/eða niðurstöður prófana, hvort sem þær eru dýralyfjunum í hag eða ekki, til að gera mögulegt að leggja hlutlægt heildarmat á samband áhættu og ávinnings í tengslum við lyfið.

1. Niðurstöður forklínískra prófana

Þegar kostur gefst skal ávallt veita upplýsingar um niðurstöður úr:

- a) prófunum sem sýna fram á lyfjafræðilegri virkni,

- b) prófunum sem sýna fram á lyfhrifafræðilegu verkunina sem er grundvöllur lækningaverkunarinnar,
- c) prófunum sem sýna fram á helstu lyfjahvarfafræðilegu einkennin,
- d) prófunum sem sýna fram á öryggi markdýrsins,
- e) prófunum sem gerðar eru til að rannsaka ónæmi.

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

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

- a) samantekt,
- b) ítarlega rannsóknaráætlun ásamt lýsingu á aðferðum, búnaði og efnum sem eru notuð, upplýsingar um tegund, aldur, þyngd, kynferði, fjölda, kyn eða stofn dýra, auðkenningu dýra, skammta, íkomuleið og skipulagningu lyfjagjafar;
- c) tölfræðilega greiningu á niðurstöðunum, ef við á,
- d) hlutlæga umfjöllun um niðurstöðurnar sem fást og, í framhaldi af henni, ályktanir um verkun og öryggi dýrallyfsins.

Ef einhverjum þessara gagna er sleppt að einhverju eða öllu leyti skal það rökstutt.

2. Niðurstöður klínískra prófana

Hver rannsakandi um sig skal afhenda allar upplýsingar á aðskildum skýrslublöðum þegar um einstaklingsmeðferð er að ræða en á sameiginlegum skýrslublöðum þegar um hópmeðferð er að ræða.

Upplýsingarnar skulu settar fram á eftirfarandi hátt:

- a) nafn, heimilisfang, starf og tilskilin menntun og hæfi rannsakandans sem stjórnar tilrauninni,
- b) hvar og hvenær meðferð á sér stað; nafn og heimilisfang eiganda dýranna;
- c) einstök atriði rannsóknaráætlunar klínísku prófunarinnar ásamt lýsingum á þeim aðferðum sem eru notaðar, þ.m.t. aðferðum við slembiröðun og blindun, einstök atriði eins og íkomuleið, lyfjagjafaráætlun, skammtur, auðkenning til-raunadýra, tegundar, kynja eða stofna, aldurs, þyngdar, kynferðis og líkamsástands þeirra,
- d) aðferð við umsjón og fæðun dýra og upplýsingar um samsetningu fæðurs og um eiginleika og magn allra fæðuraufefna,
- e) sjúkdómssaga (eins ítarleg og unnt er), þ.m.t. tilvik allra viðbótarsjúkdóma og hversu lengi þeir voruðu,
- f) sjúkdómsgreining og aðferðir við framkvæmd hennar,
- g) klínísk einkenni, samkvæmt hefðbundnum viðmiðunum ef unnt er,
- h) nákvæm greining á samsetningu dýrallyfsins sem notað er í klínísku prófuninni og eðlis- og efnafræðilegar prófunar-niðurstöður fyrir þá lotu eða lotur sem eiga í hlut,
- i) stærðir dýrallyfjaskammta, aðferð við lyfjagjöf, íkomuleið og tíðni inngjafar og varúðarráðstafanir við lyfjagjöf, ef einhverjar eru (hversu langan tíma stungugjöf varir o.s.frv.),
- j) tímalengd meðferðar og athugunartímabilsins eftir hana,
- k) allar upplýsingar varðandi önnur dýrallyf sem hafa verið gefin á rannsóknartímanum, annaðhvort áður eða á sama tíma og prófunarlyfið og, í seinna tilvikinu, upplýsingar um milliverkanir sem vart verður við,
- l) allar niðurstöður úr klínísku prófununum, með ítarlegum lýsingum á niðurstöðunum á grundvelli viðmiða um verkun og endapunkta sem tilgreindir eru í rannsóknaráætlun klínísku prófunarinnar, að meðtöldum niðurstöðum tölfræðilegra greininga ef við á,
- m) allar upplýsingar um óvænt atvik sem áttu sér stað, hvort sem þau voru skaðleg eða ekki, og ráðstafanir sem gerðar voru vegna þeirra, og samband orsaka og afleiðinga skal rannsakað ef unnt er,
- n) áhrif á afurðasemi dýrs, ef við á,

- o) áhrif á gæði matvæla sem fengin eru úr dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð, einkum þegar um er að ræða dýrallyf sem ætluð eru til að auka afurðasemi,
- p) ályktun um öryggi og verkun í hverju tilviki fyrir sig eða samantekt á tíðni og öðrum viðeigandi breytum þegar um er að ræða sértæka fjöldameðferð.

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 frumskjölin, sem gögnin sem lögð eru fram byggjast á, séu geymd í fimm ár hið minnsta eftir að leyfið fyrir dýrallyfinu rennur út.

Gera skal samantekt um þær klínísku athuganir sem gerðar voru í hverri klínískri prófun og niðurstöður úr þeim og setja fram í yfirliti yfir prófanimar þar sem einkum kemur fram:

- a) fjöldi samanburðardýra og tilraunadýra í einstaklings- eða hópmeðferð, sundurliðað eftir tegund, kyni eða stofni, aldri og kynferði,
- b) fjöldi dýra sem voru tekin úr tilraununum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því,
- c) þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau:
 - fengu enga meðferð,
 - fengu lyfleysu eða
 - fengu annað dýrallyf sem leyft er í Bandalaginu fyrir sömu ábendingu til notkunar í sömu marktegund eða
 - fengu sama virka efnið sem verið var að rannsaka, í annarri samsetningu eða eftir annarri íkomuleið,
- d) tíðni aukaverkana sem komu í ljós,
- e) athugasemdir um áhrif á afurðasemi dýra, ef við á,
- f) upplýsingar um tilraunadýr sem kunna að vera í áhættuhópum vegna aldurs, vegna þess hvernig þau eru alin eða föðruð eða vegna þess hvernig á að nota þau, eða dýr sem taka þarf sérstakt tillit til vegna lífeðlisfræðilegs ástands eða sjúkdómsástands,
- g) tölfræðileg greining á niðurstöðunum.

Að lokum skal rannsakandi setja fram almennar ályktanir um verkun og öryggi dýrallyfsins við fyrirhuguð notkunarskilyrði, þá einkum upplýsingar um ábendingar og frábendingar, skammtastærðir og meðallengd meðferðar og, þegar við á, allar milli-verkanir við önnur dýrallyf eða fôðuraufefni sem og sérstakar varúðarráðstafanir sem gera þarf við meðferð og klínísk ein-kenni ofskömmtnar, þegar þeirra verður vart.

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.

II. BÁLKUR

Kröfur sem gilda um ónæmislyf fyrir dýr

Með fyrirvara um sértæku kröfurnar sem mælt er fyrir um í löggjöf Bandalagsins varðandi eftirlit með tilteknum smitandi dýrasjúkdómum og útrýmingu þeirra skulu eftirfarandi kröfur gilda um ónæmisfræðileg dýrallyf nema þegar lyfin eru ætluð ákveðnum dýrategundum eða fyrir tilteknar ábendingar eins og skilgreint er í III. bálki og viðeigandi leiðbeiningum.

1. HLUÐI

Samantekt um málsskjölin

A. STJÓRNSÝSLUUPPLÝSINGAR

Tilgreina skal heiti ónæmisfræðilega dýrallyfsins sem umsóknin fjallar um svo og heiti virka efnisins eða efnanna ásamt lífvirkni, styrkleika eða titri, lyfjaformi, aðferð við gjöf og íkomuleið, ef við á, og lýsingu á endanlegri framsetningu lyfsins, þ.m.t. umbúðir, merkingar og fylgiseðill. Þynningarefni má setja í umbúðir með bóluefnaglösunum eða í sér umbúðir.

Upplýsingar um þynningarefni sem nauðsynleg eru við gerð endanlega bóluafnisins skulu fylgja með í málsskjölunum. Ónæmisfræðilegt dýralyf telst eitt lyf jafnvel þótt þörf sé á fleiri en einu þynningarefni til að hægt sé að tilreiða mismunandi blöndur fullbúna lyfsins, sem kann að vera til inngjafar eftir ólíkum íkomuleiðum eða með ólíkum aðferðum.

Tilgreina skal nafn og heimilisfang umsækjanda, svo og nafn og heimilisfang framleiðanda og staði þar sem mismunandi stig framleiðslunnar og eftirlits fara fram (þ.m.t. framleiðandi fullbúna 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 lögð eru fram umsókninni til stuðnings og geta þess hvaða sýnishorn fylgja með, ef um slíkt er að ræða.

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

Umsækjandi skal leggja fram skrá yfir lönd þar sem leyfi hefur verið veitt, og skrá yfir lönd þar sem umsókn hefur verið lögð fram eða synjað.

B. SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS, MERKINGAR OG FYLGISEÐILL

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

Leggja skal fram tillögu að texta fyrir merkingu innri og ystu umbúða í samræmi við V. bálk þessarar tilskipunar, ásamt fylgiseðli þegar hans er krafist skv. 61. gr. Að auki skal umsækjandinn leggja fram eitt eða fleiri sýnishorn eða eftirlíkingar af endanlegri framsetningu dýralyfsins, á a.m.k. einu opinberu tungumáli Evrópusambandsins, og eftirlíkingin má vera gerð í svarthvítu og á rafrænu formi hafi undanfarandi samkomulag verið gert um slíkt við lögbæra yfirvaldið.

C. ÍTARLEGAR OG GAGNRÝNAR SAMANTEKTIR

Hver ítarleg og gagnrýnin samantekt, eins og um getur í annarri undirgrein 3. mgr. 12. gr., skal gerð í ljósi þeirrar vísindapekkingar sem er fyrir hendi á þeim tíma sem umsóknin er lögð fram. Samantektin skal innihalda mat á hinum ýmsu prófunum og tilraunum sem mynda málsskjöl markaðsleyfisins og í henni skal fjalla um öll atriði er varða mat á gæðum, öryggi og verkun ónæmisfræðilega dýralyfsins. Þar skulu einnig koma fram ítarlegar niðurstöður prófana og tilrauna sem lagðar hafa verið fram og nákvæmar bókræðilegar tilvísanir.

Í viðbæti skal vera samantekt á öllum helstu gögnum, jafnan í formi taflna og línurita þegar unnt er. Ítarlegu og gagnrýnu samantektirnar skulu innihalda nákvæmar millivísanir í upplýsingar sem er að finna í aðalskjölunum.

Ítarlegu og gagnrýnu samantektirnar skulu undirritaðar og dagsettar og upplýsingar um menntun höfundar, starfsþjálfun og reynslu skulu fylgja. Gera skal grein fyrir faglegum tengslum höfundar við umsækjandann.

2. HLUTI

Efnafræðilegar, lyfjagerðarfræðilegar og líffræðilegar/örverufræðilegar upplýsingar (gæði)

Öll prófunarferli skulu samræmast nauðsynlegum viðmiðum um greiningu og eftirlit með gæðum upphafsefnanna og fullbúna lyfsins og vera aðferðir sem hafa fengið gildingu. Leggja skal fram niðurstöðurnar úr gildingarrannsóknunum. Lýsa skal öllum sérstökum tækjum og búnaði sem kann að vera notaður á nægilega ítarlegan hátt og mögulega láta teikningu fylgja. Með forskrift prófefnanna sem eru notuð á rannsóknarstofunum 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 tilvitnun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað þessarar lýsingar.

Nota skal efnafræðileg og líffræðileg viðmiðunarefni Evrópsku lyfjaskrárinnar, ef þau eru fyrir hendi. Ef notaðar eru aðrar viðmiðunarefnablöndur og staðlar skal tilgreina þau og lýsa á ítarlegan hátt.

A. UPPLÝSINGAR UM EIGINDLEGA OG MEGINDLEGA ÞÆTTI INNIHALDSEFNANNA

1. Eigindlegar upplýsingar

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

- virka efninu eða efnunum,
- innihaldsefnum ónæmisglæðanna,

- innihaldsefni eða -efnum hjálparefnanna, hvert sem magn þeirra eða eðli er, þ.m.t. rotvarnarefni, stöðgarar, fleytiefni, litunarefni, bragðefni, ilmefni, merkiefni o.s.frv.
- innihaldsefnum lyfjaformsins sem gefa á dýrum.

Þessum upplýsingum skulu fylgja allar viðeigandi upplýsingar um ílátid og, þar sem við á, hvernig því er lokað, ásamt upplýsingum um búnað sem ónæmislyfið fyrir dýr er notað eða gefið með og afhentur verður með lyfinu. Ef tækið er ekki afhent með ónæmislyfinu fyrir dýr skal láta í té viðeigandi upplýsingar um tækið þegar það er nauðsynlegt til að hægt sé að leggja mat á lyfið.

2. „Hefðbundin notkun á hugtökum“

„Hefðbundin notkun á hugtökum“ við lýsingu á innihaldsefnum ónæmislyfja fyrir dýr þýðir hér, þrátt fyrir beitingu annarra ákvæða c-liðar 3. mgr. 12. gr.:

- þegar um er að ræða innihaldsefni sem eru nefnd í Evrópsku lyfjaskránni eða, að öðrum kosti, í lyfjaskrá eins aðildarríkjanna, aðalheitið í viðkomandi lýsingu efnis, sem verður þá skyldubundið fyrir öll slík efni, ásamt tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá,
- þegar um önnur efni er að ræða, alþjóðlega samheitið, sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin leggur til, e.t.v. ásamt öðru samheiti eða, séu slík heiti ekki til, nákvæmt vísindaheiti, og lýsa skal efnum sem bera hvorki alþjóðlegt samheiti né nákvæmt vísindaheiti með yfirlýsingu um hvernig og úr hverju þau eru gerð auk annarra atriða sem máli skipta eftir því sem við á,
- þegar um litunarefni er að ræða, E-númer sem litarefnum voru gefin í tilskipun 78/25/EEC.

3. Meginlegar upplýsingar

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

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

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

4. Þróun lyfsins

Leggja skal fram skýringu að því er varðar samsetningu, efnisþætti og ílát og styðja hana vísindalegum gögnum um þróun lyfsins. Greina skal frá yfirmagni og rökstyðja það.

B. LÝSING Á FRAMLEIÐSLUAÐFERÐ

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

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

- hin ýmsu framleiðslustig (þ.m.t. framleiðslu ónæmisvakans og hreinsunarferlin) þannig að hægt sé að leggja mat á samantarðarnákvæmni framleiðsluferlisins og hættuna á skaðlegum áhrifum á fullbúnu lyfin, eins og t.d. örverumengun, og sýna skal fram á gildingu mikilvægra stiga í framleiðsluferlinu og framleiðsluferlisins í heild sinni með því að leggja fram niðurstöður úr þremur samfelldum lotum sem framleiddar eru með aðferðinni sem hér er lýst,
- þegar um samfellda framleiðslu er að ræða, nákvæmar upplýsingar um varúðarráðstafanir sem eru gerðar til að tryggja einsleitni og samkvæmni hvers framleiðslulotu hins fullbúna lyfs,
- lista yfir öll efni og þrepin þar sem þau eru notuð, að meðtöldum þeim sem ekki er hægt að endurheimta við framleiðslu,
- upplýsingar um blöndun ásamt meginlegu upplýsingunum um öll efni sem eru notuð,

— yfirlýsingu um á hvaða stigum framleiðslunnar sýni eru tekin vegna ferliseftirlits.

C. FRAMLEIÐSLA OG EFTIRLIT MEÐ UPPHAFSEFNUM

Í þessari málsgrein merkir „upphafsefni“ alla efnisþætti sem eru notaðir við framleiðslu ónæmislyfsins fyrir dýr. Ræktunarmiðlar sem samanstanda af nokkrum efnisþáttum sem notaðir eru í framleiðslu virka efnisins skulu teljast eitt upphafsefni. Engu að síður skal greina frá eigindlegri og megindlegri samsetningu slíkra ræktunarmiðla að svo miklu leyti sem yfirvöld telja að slíkar upplýsingar tengist gæðum fullbúna lyfsins og hvers konar áhættu sem kann að vera til staðar. Ef efni úr dýraríkinu eru notuð til að framleiða þessa ræktunarmiðla skal tilgreina dýrategundina og vefinn sem notaður er.

Málsskjölin skulu innihalda gæðalýsingarnar, upplýsingar um prófanirnar sem gerðar skulu til gæðastýringar á öllum lotum upphafsefna og niðurstöður fyrir lotu allra efnisþátta sem notaðir eru, og skulu lögð fram í samræmi við eftirfarandi ákvæði.

1. Upphafsefni sem eru skráð í lyfjaskrá

Lýsingar efna í Evrópsku lyfjaskránni skulu gilda fyrir öll upphafsefni sem eru 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 i-lið 3. mgr. 12. gr. Þegar svo ber við getur ítarleg tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað lýsingar á greiningaraðferðum.

Litunarefni skulu í öllum tilvikum fullnægja kröfum samkvæmt tilskipun 78/25/EEC.

Venjubundnar prófanir sem eru gerðar á öllum framleiðslulotum upphafsefna skulu vera þær sömu og eru tilgreindar í umsókninni um markaðsleyfið. Ef notaðar eru aðrar prófanir en tilgreindar eru í lyfjaskránni skal sýna fram á að upphafsefnin standist gæðakröfumar í þeirri lyfjaskrá.

Sé ástæða til að ætla að gæðalýsing eða önnur ákvæði í lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis nægi ekki til að tryggja gæði efnisins geta lögbær yfirvöld beðið þann sem sækir um markaðsleyfið um gæðalýsingar sem eiga betur við. Yfirvöldunum sem bera ábyrgð á viðkomandi lyfjaskrá skal tilkynnt um hina meintu vankanta.

Ef upphafsefni er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né lyfjaskrá aðildarríkis er hægt að fallast á samræmi þess við lýsingu efnisins í lyfjaskrá þriðja lands, og þegar svo er skal umsækjandinn leggja fram afrit af lýsingu efnisins ásamt, þar sem þess er þörf, gildingu prófunaraðferðanna sem tilgreindar eru í lýsingu efnisins ásamt þýðingu, eftir því sem við á.

Þegar upphafsefni úr dýraríkinu eru notuð skulu þau samræmast viðkomandi lýsingum efnanna, þ.m.t. almennum lýsingum og almennum köflum Evrópsku lyfjaskrárinnar. Prófanirnar og eftirlitið sem framkvæmt er skulu vera viðeigandi fyrir upphafsefnin.

Umsækjandinn skal leggja fram gögn sem sýna fram á að upphafsefnin og framleiðsla dýrallyfjanna samræmist kröfunum í leiðbeiningunum um að draga sem framast er kostur úr hættu á að smitvaldur svampheilakvilla í dýrum berist með manna- og dýrallyfjum og samræmist einnig kröfum samsvarandi lýsingar efnisins í Evrópsku lyfjaskránni. Nota má hæfisvottorð sem Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar gefur út, með tilvísun í viðeigandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni, til að sýna fram á að farið sé að ákvæðum.

2. Upphafsefni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá

2.1. Upphafsefni af líffræðilegum uppruna

Lýsingin skal vera í formi lýsingar efnis.

Þegar þess er kostur skal framleiðsla bóluafnis byggjast á frumulotukerfi og viðurkenndum frumusáningarefnum. Við framleiðslu á ónæmislyfi fyrir dýr sem samanstendur af sermi skal tilgreina uppruna, almennt heilsufar og ónæmisástand dýra sem gefa það af sér og nota skal skilgreinda blöndu upprunaefna.

Lýsa skal og skjalfesta uppruna (þ. á m. landfræðilegan) og ferli upphafsefnanna. Þegar upphafsefni eru búin til með erfðatækni skal bæta við upplýsingarnar t.d. lýsingu á upprunafrumum eða -stofnum, uppbyggingu tjáningarferju (heiti, uppruni, hlutverk eftirmyndunareiningar, efliröð stýrils og aðrir stjórnhættir), stýringu á basaröðum fyrir DNA eða RNA sem er skotið inn í ferjuna, fákirniröðum 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. frumusáningarefnum 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. Í upplýsingunum skal koma fram:

- nákvæm lýsing á uppruna efnisins,
- nákvæm lýsing á allri meðhöndlun, hreinsun og óvirkjun sem beitt er og gögn um gildingu þessara ferla og eftirlit meðan á framleiðslu stendur,
- nákvæm lýsing á öllum mengunarprófunum sem eru gerðar á öllum framleiðslulutum efnisins.

Finnist aðskotaefni eða grunur er um að þau séu til staðar skal henda viðkomandi efni eða nota í algjörum undantekningar-tilvikum og þá einungis þegar tryggt er að áframhaldandi vinnsla lyfsins eyði aðskotaefnunum og/eða geri þau óvirk, og sýna verður fram á að aðskotaefnunum hafi verið eytt eða þau gerð óvirk.

Þegar notuð eru frumusáningarefni skal sýna fram á að eiginleikar frumna hafi haldist óbreyttir fram að lokaþrepi umsáningar í framleiðslunni.

Þegar bóluafni er lifandi og veiklað skal sýna fram á stöðugleika veiklunareiginleika sáningarefnisins.

Leggja skal fram gögn sem sýna fram á að sáningarefnin, frumusáningarefnin, sermislotur, og önnur efni úr dýrategundum sem skipta máli við miðlun smitandi svampheilakvilla, samræmist leiðbeiningum sem miða að því að draga sem framast er kostur úr hættu á að smitvaldur svampheilakvilla í dýrum berist með manna- og dýrallyfjum og einnig samsvarandi lýsingu efnanna í Evrópsku lyfjaskránni. Nota má hæfissvottorð sem gefin eru út af Evrópuskrifstofu um gæði lyfja og heilsuverndar, með tilvísun í viðeigandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni, til að sýna fram á að farið sé að ákvæðum.

Ef þess er krafist skal leggja fram sýni af líffræðilega upphafsefninu eða prófefnunum sem eru notuð í prófunaraðferðunum til að lögbæra yfirvaldið geti látið gera prófanir vegna eftirlits.

2.2. *Upphafsefni sem eru ekki af lífrænum uppruna*

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

- heiti upphafsefnisins, sem uppfyllir kröfurnar í 2. lið A-þáttar, að viðbættum vöru- eða vísindaheitum,
- lýsing á upphafsefninu sem er sett fram á sambærilegan hátt og þegar efni er lýst í Evrópsku lyfjaskránni,
- hlutverk upphafsefnisins,
- sanngreiningaraðferðir,
- sérstakar varúðarráðstafanir sem kunna að vera nauðsynlegar við geymslu upphafsefnis, auk geymslupols, ef þurfa þykir.

D. SAMANBURÐARPRÓFANIR Í FRAMLEIÐSLUFERLINU

- 1) Málsskjölin skulu innihalda upplýsingar um samanburðarprófanir sem framkvæmdar eru á millivörum í framleiðslu í því skyni að tryggja samræmi í framleiðsluferlinu og fullbúna lyfinu.
- 2) Þegar um er að ræða óvirkjuð eða afeitruð bóluafni skal prófa óvirkjun eða afeitrun í hverri framleiðslulotu eins fljótt og auðið er að loknu óvirkjunar- eða afeitrunarferlinu og að lokinni hlutleysingu, ef um slíkt er að ræða, og áður en næsta framleiðsluþrep á sér stað.

E. SAMANBURÐARPRÓFANIR Á LYFINU FULLBÚNU

Í öllum prófunum skal lýsa aðferðum við greiningu á fullbúna lyfinu á nægilega ítarlegan hátt til að hægt sé að leggja mat á gæði.

Málsskjölin skulu innihalda upplýsingar um samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu. Þegar til eru viðeigandi lýsingar efna en notaðar eru aðrar prófunaraðferðir og önnur mörk en getið er í lýsingu efnanna í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, þá í lyfjaskrá aðildarríkis, skal leggja fram sönnun fyrir því að fullbúna lyfið stæðist gæðakröfur lyfjaskrárinnar fyrir viðkomandi lyfjaform væri það prófað í samræmi við þessar lýsingar efnanna. Í umsókninni um markaðsleyfi skal telja upp þær prófanir sem eru gerðar á dæmigerðum sýnum úr hverri framleiðslulotu fullbúins lyfs. Tíðni þeirra prófana sem eru ekki gerðar á hverri framleiðslulotu skal getið. Tilgreina skal leyfileg mörk við lokasamþykkt.

Nota skal efnafræðileg og líffræðileg viðmiðunarefni Evrópsku lyfjaskrárinnar, ef þau eru fyrir hendi. Ef notaðar eru aðrar viðmiðunarefnablöndur og staðlar skal tilgreina þau og lýsa á ítarlegan hátt.

1. Almennir eiginleikar fullbúins lyfs

Þegar við á skulu þessar prófanir á almennum eiginleikum taka til ákvörðunar á meðalmassa og hámarksfrávikum, vélrænna, eðlis- eða efnafræðilegra prófana, eðliseiginleika svo sem eðlismassa, sýrustigs, seigju o.s.frv. Umsækjandi skal í hverju tilviki fyrir sig greina frá gæðalýsingum, með viðeigandi öryggismörkum, fyrir hvern þessara eiginleika.

2. Sanngreining á virka efni eða efnunum

Þegar þörf krefur skal gera sérstaka sanngreiningarprófun.

3. Títur eða styrkur lotu

Framkvæma skal magnákvörðun á virka efni í hverri lotu til að sýna að í hverri lotu verði nægilegur styrkur eða títur til að tryggja öryggi hennar og verkun.

4. Sanngreining og magngreining ónæmisglæða

Sannprófa skal magn og eðli ónæmisglæðisins og efnispátta hans í fullbúna lyfinu að svo miklu leyti sem til eru prófunaraðferðir til þess.

5. Sanngreining og magngreining efnispátta hjálparefnis

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

Skylt skal vera að gera prófun á efri og neðri mörkum rotvarnarefna. Skylt skal vera að gera prófun á efri mörkum annarra efnispátta hjálparefna sem líkleg eru til að hafa aukaverkun í för með sér.

6. Öryggisprófanir

Að frátöldum niðurstöðum úr prófunum, sem lagðar eru fram í samræmi við 3. hlutann í þessum bálki (öryggisprófanir), skal leggja fram upplýsingar um öryggisprófanir á lotunum. Þessar prófanir skulu helst vera rannsóknir á ofskömmtun sem eru gerðar á a.m.k. einni af næmstu markdýrategundunum og a.m.k. eftir þeirri íkomuleið sem hefur mesta áhættu í för með sér. Venjubundnar öryggisprófanir á lotum má fella niður af ástæðum er varða velferð dýra þegar nægilega margar samfelldar lotur hafa verið framleiddar og sýnt hefur verið fram á að þær standast prófunina.

7. 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 eðli ónæmislyfsins fyrir dýr, aðferðin og skilyrðin við framleiðslu. Ef færri prófanir eru venjulega framkvæmdar á hverri lotu en kveðið er á um í viðkomandi Evrópskri lyfjaskrá skulu prófanirnar sem framkvæmdar eru teljast afgerandi fyrir samkvæmni við lýsingu efnisins. Láta skal í té sönnun fyrir því að ónæmisfræðilega dýralyfið myndi standast kröfurnar ef það væri prófað að fullu í samræmi við lýsingu efnisins.

8. Afgangsraki

Í hverri framleiðslulotu frostþurrkaðra lyfja skal kanna hvort afgangsraki sé til staðar.

9. Óvirkjun

Þegar um er að ræða óvirkjuð bóluefni skal gera prófun á lyfinu í endanlega ílátinu til að sannreyna óvirkjun nema slík prófun hafi farið fram einhvern tíma á síðari stigum framleiðsluferilsins.

F. SAMRÆMI MILLI FRAMLEIÐSLULOTNA

Til að tryggja samræmi í gæðum lyfsins frá einni lotu til annarrar, og til að sýna fram á að farið sé að gæðalýsingum, skal leggja fram tæmandi rannsóknaráætlun fyrir þrjár samfelldar lotur þar sem fram koma niðurstöður úr öllum prófunum sem gerðar voru við framleiðsluna og á fullbúna lyfinu.

G. STÖÐUGLEIKAPRÓFANIR

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

Lýsa skal prófununum sem hafa verið gerðar til að renna stoðum undir geymsluþolstímann sem umsækjandi leggur til. Þessar prófanir skulu ávallt vera rannsóknir í rauntíma; þær skulu framkvæmdar á nægilegum fjölda framleiðslulotna sem framleiddar eru í samræmi við það framleiðsluferli sem lýst er og á lyfjum sem geymd eru í neytendaumbúðum og skulu fela í sér líffræðilegar og eðlisefnafræðilegar stöðugleikaprófanir.

Ályktanirnar skulu fela í sér niðurstöðurnar úr greiningum sem renna stoðum undir fyrirhugað geymsluþol við allar fyrirhugaðar geymsluaðstæður.

Þegar lyf eru gefin í fôðri 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 lokatilbúningi fullbúins lyfs áður en það er gefið inn eða ef það er gefið inn í drykkjarvatni er krafist upplýsinga um fyrirhugað geymsluþol lyfsins eftir lokatilbúning eins og mælt er til. Leggja skal fram gögn til stuðnings fyrirhuguðu geymsluþoli lyfsins eftir lokatilbúning.

Nota má gögn um stöðugleika, sem fást fyrir samsett lyf, sem bráðabirgðagögn fyrir afleidd lyf sem innihalda einn eða fleiri af sömu efnisþáttunum.

Fyrirhugað geymsluþol lyfs sem er í notkun skal rökstutt.

Sýna skal fram á verkun rotvarnaraðferðar.

Nægilegt kann að vera að láta í té upplýsingar um verkun rotvarnarefna í öðrum samsvarandi ónæmislyfjum fyrir dýr frá sama framleiðanda.

H. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Upplýsingar varðandi gæði ónæmislyfsins fyrir dýr sem ekki komu fram í fyrri liðum geta verið hluti af málsskjölunum.

3. HLUTI

Öryggisprófanir

A. INNGANGUR OG ALMENNAR KRÖFUR

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 lífverum, einkum lífverum sem geta dreifst með bólusettingum dýrum, skal meta áhættuna fyrir óbólusett dýr af sömu tegund eða öðrum tegundum sem gætu komist í snertingu við þær.

Öryggisrannsóknir skulu gerðar á marktegundinni. Skammturinn sem á að nota skal vera það magn lyfsins sem notendum er ráðlagt að taka og lotan sem notuð er við öryggistilraunir skal koma úr lotu eða lotum sem framleiddar eru samkvæmt framleiðsluferlinu sem lýst er í 2. hluta umsóknarinnar.

Ef um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr sem inniheldur lifandi lífveru skal skammturinn sem á að nota í prófuninni á rannsóknarstofu, eins og lýst er í þáttum B.1 og B.2, vera það magn lyfsins sem inniheldur hæsta mögulega títra. Ef nauðsyn krefur má stilla styrk ónæmisvakans til að ná nauðsynlegum skammti. Þegar um er að ræða óvirkjuð bóluefni skal skammturinn sem notaður er vera það ráðlagða notkunarmagn sem inniheldur hámarks magn af ónæmisvaka, nema rök séu færð fyrir öðru.

Nota skal öryggisgögn til að leggja mat á mögulega áhættu á að menn komist í snertingu við dýralyfið, t.d. þegar dýrinu er gefið lyfið.

B. PRÓFANIR Á RANNSÓKNARSTOFU

1. Öryggi við gjöf á einum skammti

Ónæmislyfið fyrir dýr skal gefið, í ráðlögðum skammti og eftir sérhverri ráðlagðri íkomuleið, dýrum af öllum tegundum og í öllum flokkum sem það er ætlað, þ.m.t. yngstu dýrum sem mega fá það. Fylgst skal með dýrunum og þau skoðuð vegna allra ummerkja um altækar eða staðbundnar svaranir. Þegar við á skal gera ítarlegar stórsæjar og smásæjar rannsóknir á inndælingarstað við krufningu. Aðrar hlutlægar viðmiðanir, svo sem endaþarmshiti og mælingar á afurðasemi, skulu skráðar.

Fylgst skal með dýrunum og þau skoðuð þar til ekki má búast við meiri svörunum, en í öllum tilvikum skal fylgst með dýrunum og þau skoðuð í minnst fjórtán daga eftir lyfjagjöf.

Þessi rannsókn getur verið hluti af skyldubundnu rannsókninni með endurteknum skammti skv. 3. lið eða henni má sleppa ef ekki koma í ljós merki um altækar eða staðbundnar svaranir í niðurstöðunni úr rannsókninni á of stórum skammti sem er skyldubundin skv. 2. lið.

2. Öryggi við gjöf á of stórum skammti einu sinni

Einungis þarf að prófa lifandi ónæmislyf fyrir dýr með tilliti til ofskömmtnar.

Of stór skammtur af ónæmislyfi fyrir dýr skal gefinn dýrum úr næmstu flokkum marktegundarinnar eftir sérhverri ráðlagðri íkomuleið, eða ráðlögðum íkomuleiðum, nema hægt sé að réttlæta val á þeim næmstu af nokkrum svipuðum íkomuleiðum. Þegar um er að ræða ónæmislyf sem gefin eru með innsprautun skal val á skammtastærðum og íkomuleið(um) taka mið af hámarksrúmmálinu sem hægt er að gefa inn á hvaða staka inndælingarstað sem er. Fylgst skal með dýrunum og þau skoðuð vegna allra ummerkja um altækar eða staðbundnar svaranir í minnst 14 daga eftir inngjöf. Aðrar viðmiðanir, svo sem endaþarmshiti og mælingar á afurðasemi, skulu skráðar.

Þegar við á skal gera ítarlegar stórsæjar og smásæjar rannsóknir á inndælingarstað við krufningu ef slíkt hefur ekki farið fram skv. 1. lið.

3. Öryggi við endurtekna gjöf á einum skammti

Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr sem gefa á inn oftari en einu sinni, sem hluta af grunnáætlun til bólusetningar, er skyldubundið að gera rannsókn með endurtekinni gjöf á einum skammti til að leiða í ljós hvers kyns aukaverkanir sem slík inngjöf getur haft í för með sér. Þessar prófanir skal gera á næmstu flokkum marktegundarinnar (t.d. tilteknum kynjum, aldursflokkum) og nota sérhverja ráðlagða íkomuleið.

Fylgst skal með dýrunum og þau skoðuð vegna allra ummerkja um altækar eða staðbundnar svaranir í minnst 14 daga eftir síðustu inngjöf. Aðrar hlutlægar viðmiðanir, svo sem endaþarmshiti og mælingar á afurðasemi, skulu skráðar.

4. Rannsókn á æxlunargetu

Íhuga þarf hvort rannsaka skuli æxlunarhæfni ef gögn gefa til kynna að upphafsefnið, sem lyfið er unnið úr, kunni að vera áhættuþáttur. Rannsaka skal æxlunarhæfni karldýra og kvendýra, með fangi og án þess, og skal nota ráðlagðan skammt og næmstu íkomuleiðina. Að auki skal rannsaka skaðleg áhrif á afkvæmi og verkanir sem geta valdið vansköpun og fósturláti.

Þessar rannsóknir geta verið hluti af öryggisrannsóknum þeim sem lýst er í 1., 2. og 3. lið eða af vettvangsrannsóknunum sem kveðið er á um í C-þætti.

5. Rannsókn á ónæmisvirkni

Geti ónæmislyfið fyrir dýr haft aukaverkanir á ónæmissvörunina hjá bólusetta dýrinu eða afkvæmi þess skal gera viðeigandi próf til að meta ónæmisvirknina.

6. Sérstakar kröfur er varða lifandi bóluefni

6.1. Útbreiðsla bóluefnisstofnsins

Rannsaka skal hvort bólusetningarstofninn berist frá bólusettingum markdýrum til óbólusettum markdýra og nota við það þá ráðlögðu íkomuleið sem er líklegust til að slíkt gerist. Að auki þarf ef til vill að rannsaka útbreiðslu til annarra dýrategunda en marktegunda sem gætu verið mjög næmar fyrir lifandi bólusetningarstofnum.

6.2. Dreifing í bólusetta dýrinu

Rannsaka skal hvort lífveran finnist í saur, þvagi, mjólk, eggjum, seyti úr munni, nefi eða í öðrum seytum, eins og við á. Að auki kann að vera nauðsynlegt að rannsaka dreifingu bólusetningarstofnsins í líkamanum, einkum á þeim stöðum þar sem aðstæður til fjölgunar lífverunnar eru bestar. Þegar um er að ræða lifandi bóluefni gegn sjúkdómum sem berst milli manna og dýra í skilningi tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2003/99/EB⁽¹⁴⁾ til notkunar í dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis skal við þessar rannsóknir einkum taka tillit til þráfestu lífverunnar við inndælingarstaðinn.

6.3. Endurnýjun meinvirkni í veikluðum bóluefnum

Endurnýjun meinvirkni skal rannsökuð með frumsáningarstofninum. Ef frumsáningarstofninn er ekki fáanlegur í nægilegu magni skal rannsaka þá sáningu sem notuð er til framleiðslunnar sem hefur lægstu umsáningartöluna. Röskstyðja skal notkun á öðrum umsáningarkosti. Við fyrstu bólusetningu skal nota þá íkomuleið þar sem líklegast er að bóluefnið verði aftur meinvirkt. Gera skal raðumsáningar (e. *serial passage*) í markdýrum með fimm dýrahópum nema rök séu fyrir því að umsá oftast eða ef lífveran hverfur áður úr tilraunadýrunum. Þegar lífveran getur ekki fjölgað sér nægilega skal umsá eins oft og unnt er í marktegundinni.

6.4. Líffræðilegir eiginleikar bóluefnisstofns

Nauðsynlegt kann að vera að gera aðrar prófanir til að ákvarða eins nákvæmlega og unnt er þá líffræðilegu eiginleika sem búa í bólusetningarstofninum (t.d. hvort þau eru taugasækín).

6.5. Endurröðun eða endursamröðun í genamengi bólusetningarstofna

Fjalla skal um líkur á endurröðun eða endursamröðun í genamengi bólusetningarstofns við stofna sem fyrir eru á svæðinu eða aðra stofna.

7. Öryggi notenda

Í þessum lið skal fjallað um þau áhrif sem komu fram í undanfarandi liðum, þar sem tengja skal þessi áhrif við gerð og umfang váhrifa á menn vegna lyfsins með það í huga að setja saman viðeigandi varnaðarorð fyrir notendur og gera aðrar ráðstafanir varðandi áhættustjórnun.

8. Rannsóknir á lyfjaleifum

Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr er venjulega ekki þörf á að rannsaka leifar. Þó skal athuga hvort leifar kunna að verða eftir í matvælum þegar ónæmisglæðar og/eða rotvarnarefni eru notuð við framleiðslu ónæmislyfja fyrir dýr. Ef þörf krefur skal kanna verkun þessara leifa.

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

9. Milliverkanir

Ef yfirlýsing um samrýmanleika við önnur ónæmislyf fyrir dýr liggur fyrir í samantekt á eiginleikum lyfsins skal rannsaka öryggi þeirra tengsla. Lýsa skal öllum öðrum þekktum milliverkunum við dýrallyf.

C. VETTVANGSRANNSÓKNIR

Við niðurstöður úr rannsóknum sem gerðar eru á rannsóknarstofum skal bæta gögnum úr vettvangsrannsóknum með því að nota lotur í samræmi við framleiðsluferlið eins og því er lýst í markaðsleyfisumsókninni, nema hægt sé að réttlæta annað. Hægt er að rannsaka bæði öryggi og verkun í sömu vettvangsrannsóknunum.

D. MAT Á UMHVERFISÁHÆTTU

Markmiðið með mati á umhverfisáhættu er að meta hvort notkun lyfsins geti haft skaðleg áhrif á umhverfið og tilgreina hvaða varúðarráðstafanir þurfi að gera til að draga úr þeim.

Að öllu jöfnu skal matið fara fram í tveimur áföngum. Ætíð skal framkvæma fyrri áfanga matsins. Nákvæmar lýsingar á matinu skulu lagðar fram í samræmi við viðteknar leiðbeiningar. Þar skulu vera upplýsingar um möguleg váhrif á umhverfið af lyfinu og áhættustigið í tengslum við slík váhrif, einkum með tilliti til eftirfarandi atriða:

- marktegundarinnar og þess notkunarmynsturs sem lagt er til,
- aðferð við lyfjagjöf, einkum í hve miklum mæli er líklegt að lyfið komist beint út í vistkerfið,

⁽¹⁴⁾ Stjtið. ESB L 325, 12.12.2003, bls. 31.

- hvort verið geti að dýrin sem fá lyfjameðferð skilji lyfið eða virk efni þess út í umhverfið og þrávirkni í slíkum úrgangsefnum,
- förgun ónotaðra lyfja eða lyfjaúrgangs.

Þegar um er að ræða lifandi bóluvefnisstofna sem geta valdið sjúkdómi sem berst milli manna og dýra skal leggja mat á áhættuna sem mönnum stafar af þeim.

Gefi niðurstöður úr fyrsta áfanga til kynna að lyfið geti haft váhrif á umhverfið skal umsækjandi hefja næsta áfanga og meta hugsanlega áhættu sem umhverfinu gæti stafað af dýrallyfinu. Ef þörf krefur skal athuga nánar áhrif lyfsins (á jarðveg, vatn, loft, lagarkerfi, lífverur utan markhóps).

E. NAUDSYNLEGT MAT Á ÁHÆTTU AF VÖLDUM DÝRALYFJA SEM INNIHALDA ERFÐABREYTTAR LÍFVERUR EÐA SAMANSTANDA AF ÞEIM

Þegar um er að ræða dýrallyf sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim skulu umsókninni einnig fylgja skjölin sem krafist er skv. 2. gr. og C-hluta tilskipunar 2001/18/EB.

4. HLUTI

Prófanir á verkun

I. kafli

1. Almennar meginreglur

Markmiðið með þeim tilraunum 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 af niðurstöðum úr sérstökum tilraunum sem eru tilgreindar í umsókninni um markaðsleyfi.

2. Framkvæmd tilrauna

Allar tilraunir með tilliti til verkunar skulu gerðar í samræmi við yfirvegaða og ítarlega rannsóknaráætlun sem liggja skal fyrir á skriflegu formi áður en tilraunin hefst. Dýralæknir skal hafa eftirlit með velferð prófunardýranna og taka skal fullt tillit til hennar við vinnslu rannsóknaráætlun tilraunar og alla framkvæmd tilraunarinnar.

Krafist er fyrir fram ákveðinna, kerfisbundinna, skriflegra verklagsreglna um skipulagningu, framkvæmd, gagnasöfnun, skjalfestingu og sannprófun tilrauna er varða verkun.

Vettvangsprófanir skulu gerðar í samræmi við viðteknar meginreglur er gilda um góðar klínískar starfsvenjur, nema rök séu færð fyrir öðru.

Áður en vettvangsprófun af nokkru tagi hefst skal eigandi dýranna, sem á að nota í tilrauninni, veita upplýst samþykki sitt og skal það skjalfest. Einkum skal veita eiganda dýranna skriflegar upplýsingar um hvaða afleiðingar þátttaka í tilrauninni hefur að því er varðar síðari förgun dýra sem hafa fengið lyfjameðferð eða neyslu afurða þeirra. Afrit af þessari tilkynningu skal vera meðal gagnanna um tilraunina, meðáritað og dagsett af eiganda dýranna.

Ef vettvangsprófunin er ekki blind tilraun skulu ákvæði 55., 56. og 57. gr. gilda á hliðstæðan hátt um merkingu samsetninga sem nota á í dýralæknisfræðilegum vettvangsprófunum. Orðin „Einungis til dýralæknisfræðilegra vettvangsprófana“ skulu ávallt birtast á áberandi og óafmáanlegan hátt á merkimiðanum.

II. kafli

A. ALMENNAR KRÖFUR

1. Val á ónæmisvökum eða bólusetningarstofnum skal rökstutt með dýrafarsóttargögnum.
2. Tilraunir er tengjast verkun og eru framkvæmdar á rannsóknarstofu skulu vera samanburðartilraunir þar sem til samanburðar eru notuð dýr sem ekki hafa verið meðhöndluð, nema slíkt sé ekki réttlætanlegt með tilliti til velferðar dýra og hægt sé að sýna fram á verkun með öðrum hætti.

Að öllu jöfnu skulu þessar rannsóknarstofutilraunir studdar með tilraunum sem framkvæmdar eru við vettvangsaðstæður þar sem notuð eru samanburðardýr sem ekki hafa verið meðhöndluð.

Öllum tilraunum skal lýst á nógu ítarlegan hátt til að hægt sé að endurtaka þær í samanburðartilraunum sem gerðar eru að beiðni lögbæru yfirvaldanna. Rannsakandinn skal sýna fram á gildi allrar þeirrar tækni sem beitt er.

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

3. Sýna skal fram á verkun ónæmislyfs fyrir dýr fyrir sérhvern flokk marktegunda sem mælt er með að fái bólusetningu, fyrir sérhverja ráðlagða íkomuleið og samkvæmt fyrirhugaðri bólusetningaráætlun. Meta skal á viðunandi hátt áhrif mótefna sem hafa fengist á óvirkan hátt eða koma frá móður á verkun bóluefnis. Sýna skal fram á hvenær ónæmi tekur að hrífa og hversu lengi það varar og styðja það með gögnum úr tilraunum, nema hægt sé að réttlæta annað.
4. Sýna skal fram á verkun hvers efnispáttar í fleirgildum og samsettum ónæmislyfjum fyrir dýr. Ef mælt er með því að lyfið sé gefið inn í samsetningu við eða á sama tíma og önnur dýrallyf skal sýna fram á að þau séu samrýmanleg.
5. Þegar lyf er hluti af bólusetningaráætlun sem umsækjandi mælir með skal sýna fram á að ónæmislyfið fyrir dýr setji af stað eða auki verkun eða stuðli að árangri áætlunarinnar í heild.
6. Skammturinn sem á að nota skal vera það magn lyfsins sem ráðlagt er að nota og lotan sem notuð er við verkunartilraunir skal koma úr lotu eða lotum sem framleiddar eru samkvæmt framleiðsluferlinu sem lýst er í 2. hluta umsóknarinnar.
7. Ef yfirlýsing um samrýmanleika við önnur ónæmislyf liggur fyrir í samantekt á eiginleikum lyfsins skal rannsaka verkun tengslanna. Lýsa skal öllum öðrum þekktum milliverkunum við hvers kyns önnur dýrallyf. Leyfa má samhliða eða samtímis notkun ef viðeigandi rannsóknir liggja fyrir því til stuðnings.
8. Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr sem eru notuð til sjúkdómsgreininga og gefin dýrum skal umsækjandi tilgreina hvernig á að túlka svaranir við lyfinu.
9. Þegar um er að ræða bóluefni sem ætlað er að greina á milli bólusettra og sýktra dýra (merkibóluefni), þar sem upplýsingar um verkun eru byggðar á greiningarprófunum sem gerðar eru í glasi, skal láta í té nægileg gögn um greiningarprófanirnar til að hægt sé að leggja viðeigandi mat á fullyrðingarnar er lúta að merkingareiginleikum.

B. PRÓFANIR Á RANNSÓKNARSTOFU

1. Jafnan ber að sýna fram á verkun með áreiti við vel stýrðar aðstæður á rannsóknarstofu eftir að markdýrinu hefur verið gefið ónæmislyfið fyrir dýr við ráðlögð notkunarskilyrði. Þær aðstæður sem áreitið fer fram við skulu vera eins líkar náttúrulegum sýkingaraðstæðum og framarlega er unnt. Láta skal í té upplýsingar um áreitisstofninn og gildi hans.

Þegar um er að ræða lifandi bóluefni skal nota lotur sem innihalda lágmarkstítur eða- styrk, nema hægt sé að færa rök fyrir öðru. Þegar um er að ræða önnur lyf skal nota lotur sem innihalda lágmarksmagn af virka innihaldsefninu, nema hægt sé að færa rök fyrir öðru.

2. Ef unnt er skal tilgreina og skjalfesta ónæmishvörfin (frumubundnir eða vessabundnir, staðbundnir eða almennir flokkar ónæmisglóbúlíns) sem hefjast eftir að markdýrinu hefur verið gefið ónæmislyf fyrir dýr eftir ráðlagðri íkomuleið.

C. VETTVANGSPRÓFANIR

1. Við niðurstöður úr prófunum sem gerðar eru á rannsóknarstofu skal bæta við gögnum úr vettvangsprófunum með því að nota lotur sem eru dæmigerðar fyrir framleiðsluferlið eins og því er lýst í markaðsleyfisumsókninni, nema hægt sé að færa rök fyrir öðru. Hægt er að rannsaka bæði öryggi og verkun í sömu vettvangsrannsókninni.
2. Sé ekki hægt að sýna fram á verkun með prófunum á rannsóknarstofu má fallast á að vettvangsprófanir nægi.

5. HLUTI

Upplýsingar og skjöl

A. INNGANGUR

Málsskjöl er lúta að öryggi og verkun skulu innihalda inngang þar sem viðfangsefnið er skilgreint og prófanir, sem hafa verið gerðar í samræmi við 3. og 4. hluta, tilgreindar, ásamt samantekt, með tilvísunum í birtar heimildir. Í samantektinni skal fjallað á hlutlægan hátt um allar niðurstöður sem fást og í framhaldi af því skal álykta um öryggi og verkun ónæmislyfsins fyrir dýr. Ef einhverjum prófunum eða tilraunum er sleppt skal þess getið og fjallað um það.

B. RANNSÓKNIR Á RANNSÓKNARSTOFU

Leggja skal fram eftirfarandi upplýsingar um allar rannsóknir:

- 1) samantekt,
- 2) nafn þeirrar stofnunar sem framkvæmdi rannsóknirnar,
- 3) ítarlega rannsóknaráætlun tilraunar með lýsingu á þeim aðferðum, tækjum og efnum sem notuð eru, upplýsingar s.s. tegund eða kyn dýra, um flokka dýra, uppruna þeirra, auðkenni og fjölda, aðbúnað og fôðrun (meðal annars skal gera grein fyrir því hvort dýrin voru laus við ákveðin smitefni og/eða tiltekin mótefni og eðli og magni allra aukefna í fôðrinu), skammtastærð, íkomuleið, áætlun og dagsetningar fyrir lyfjagjöf, auk lýsingar á þeim tölfræðiaðferðum sem notaðar eru og rökstuðnings fyrir þeim,
- 4) þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau fengu lyfleysu eða enga lyfjameðferð,
- 5) þegar um meðhöndluð dýr er að ræða og þegar við á, hvort þau hafi fengið prófunarlyfið eða annað lyf sem er leyft er í Bandalaginu,
- 6) allar almennar og einstaklingsbundnar athuganir og niðurstöður (með meðalgildum og staðalfrávikum), hagstæðar jafnt sem óhagstæðar. Lýsa skal gögnunum nægilega ítarlega til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýninn hátt og óháð túlkun höfundar. Önnur gögn skal setja fram á töfluformi. Eftirmyndir af skrá, örmýndum o.s.frv. geta fylgt niðurstöðunum til upplýsingar og útskýringar,
- 7) eðli, tíðni og tímalengd aukaverkana sem greindust,
- 8) fjöldi dýra sem voru tekin úr rannsóknunum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því,
- 9) tölfræðileg greining á niðurstöðum, þegar þess er krafist í prófunaráætluninni, og dreifni gagna,
- 10) tilvik allra viðbótarsjúkdóma og hversu lengi þeir vöruðu,
- 11) allar upplýsingar um dýralyf (önnur en lyfið sem verið er að rannsaka) sem nauðsynlegt var að gefa meðan á rannsókninni stóð,
- 12) hlutlæga umfjöllun um niðurstöðurnar sem fást og, í framhaldi af henni, ályktanir um öryggi og verkun lyfsins.

C. VETTIVANGSRANNSÓKNIR

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

- 1) Samantekt,
- 2) nafn, heimilisfang, starf og tilskilin menntun og hæfi yfirrannsakanda,
- 3) inngjafarstaður og dagsetning inngjafar, auðkenniskóði sem hægt er að tengja við nafn og heimilisfang eiganda dýrsins eða dýranna,
- 4) upplýsingar um rannsóknaráætlun prófunarinnar ásamt lýsingu á þeim aðferðum, tækjum og efnum sem eru notuð, upplýsingar s.s. íkomuleiðin, lyfjagjafaráætlunin, skammturinn, um flokka dýra, athugunartímabilið, sermisvörunin og aðrar rannsóknir á dýrunum eftir lyfjagjöf,
- 5) þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau fengu lyfleysu eða enga lyfjameðferð,
- 6) tilgreining dýranna sem fengu lyfjameðferð og samanburðardýranna (fyrir hópinn eða hvert einstakt dýr, eftir því sem við á), t.d. tegundir, kyn eða stofnar, aldur, þyngd, kynferði og líkamsástand,
- 7) stutt lýsing á aðferð við ræktun og fôðrun þar sem greint er frá eðli og magni allra aukefna sem kunna að vera í fôðrinu,
- 8) allar upplýsingar um athuganir, afurðasemi og niðurstöður (með meðalgildum og staðalfrávikum); gögn um einstaklinga ef gerðar eru prófanir og mælingar á einstaklingum,
- 9) allar athuganir og niðurstöður úr rannsóknunum, hagstæðar jafnt sem óhagstæðar, og tæmandi yfirlýsing um þær athuganir og niðurstöður úr hlutlægum prófunum á virkinni sem þarf til að meta lyfið; tilgreina skal þær aðferðir sem notaðar voru og útskýra þýðingu allra frávíka í niðurstöðum, ef einhver voru,

- 10) áhrif á afurðasemi dýranna,
- 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) tilvik allra viðbótarsjúkdóma og hversu lengi þeir vöruðu,
- 14) allar upplýsingar um dýrallyf (önnur en lyfið sem verið er að rannsaka) sem gefin voru annaðhvort á undan eða á sama tíma og prófunarlyfið 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.

6. HLUTI

Bókfræðilegar tilvísanir

Gera skal ítarlega skrá yfir allar bókfræðilegu tilvísanirnar sem fram koma í samantektinni sem um getur í 1. hluta.

III. BÁLKUR

Kröfur tengdar sértækum markaðsleyfisumsóknum

1. Samheitaðýrallyf

Umsóknir sem gerðar eru á grundvelli 13. gr. (samheitaðýrallyf) skulu innihalda gögnin sem um getur í 1. og 2. hluta í I bálki þessa viðauka ásamt mati á umhverfisáhættu og gögnum sem sýna fram á að lyfið sé með sömu eigindlegu og megin-dlegu samsetningu að því er varðar virk innihaldsefni og á sama lyfjaformi og samanburðarlyfið, og gögnum sem sýna fram á lífjafngildi lyfsins og samanburðarlyfsins. Þegar frumlyf fyrir dýr er líffræðilegt lyf skal uppfylla kröfur um upplýsingar eins og kveðið er á um í 2. þætti um samsvarandi líffræðileg dýrallyf.

Þegar um er að ræða samheitaðýrallyf skulu ítarlegu og gagnrýnu samantektirnar um öryggi og verkun einkum beinast að eftirfarandi þáttum:

- rökunum fyrir því að lyfið sé í meginatriðum eins og lyf sem hefur þegar verið leyft,
- samantekt yfir óhreinindi í framleiðslulotum virka efnisins eða efnanna, svo og í fullbúna lyfinu (og, ef við á, yfir niðurbrot lyfja við geymslu), sem tilgreint er að verði í lyfinu sem á að markaðssetja, ásamt mati á þessum óhreinindum,
- mati á lífjafngildisrannsóknnum eða rökstuðningi fyrir því að slíkar rannsóknir voru ekki gerðar, með tilvísun í viðteknar leiðbeiningar,
- viðbótargögnum frá umsækjanda, ef við á, til að sýna fram á jafngildi öryggis- og verkunareiginleika mismunandi salta, estra eða afleiða virks efnis sem er leyft, og þessi gögn skulu innihalda sannanir fyrir því að engin breyting hafi orðið á lyfjahvarfafræðilegum eða lyfhrifaegum eiginleikum lækni meðferðarlega hlutans og/eða á eiturhrifum, sem gætu haft áhrif á öryggis-/verkunarsniðið.

Fjalla skal um allar fullyrðingar í samantektinni á eiginleikum lyfs, sem eru ekki þekktar eða verða ekki leiddar af eiginleikum lyfsins og/eða lyfjaflokki þess, í óklínisku eða klínisku yfirlitunum eða samantektunum og styðja þær vísunum í birt rit og/eða frekari rannsóknir.

Þegar um er að ræða samheitaðýrallyf sem ætluð eru til inngjafar í vöðva, undir eða í gegnum húð, skal láta í té eftirfarandi viðbótargögn:

- gögn sem sýna fram á jafngilt eða mismunandi brotthvarf leifa við inngjafarstaðinn sem hægt er að styðja með við-eigandi rannsóknnum á eyðingu leifa,
- gögn sem sýna fram á þol í markdýrinu við inngjafarstaðinn sem hægt er að styðja með viðeigandi rannsóknnum á þoli í markdýrum.

2. Samsvarandi líffræðileg dýrallyf

Þegar líffræðilegt dýrallyf sem er samsvarandi líffræðilegu samanburðardýrallyfi uppfyllir ekki skilyrðin samkvæmt skilgreiningunni á samheitalyfi í samræmi við 4. mgr. 13. gr. skulu upplýsingar sem leggja á fram ekki takmarkast við 1. og 2. hluta (lyfjagerðarfræðileg, efnafræðileg og líffræðileg gögn) og studd gögnum um lífjafngildi og lífaðgengi. Í slíkum tilvikum skal leggja fram viðbótargögn, einkum er varða öryggi og verkun lyfsins.

- Tegund og umfang viðbótargagnanna (þ.e. eiturefnafræðilegra og annarra öryggisrannsókna og viðeigandi klínískra rannsókna) skal ráðast af hverju tilviki fyrir sig í samræmi við viðkomandi, vísindalegar viðmiðunarreglur.
- Vegna fjölbreytileika líffræðilegra dýrallyfja skal lögð á yfirvaldið ákvarða nauðsynlegar rannsóknir sem getið er um í 3. og 4. hluta og taka tillit til sérstakra eiginleika hvers líffræðilegs dýrallyfs fyrir sig.

Meginreglunum sem á að beita skal lýst í leiðbeiningum sem Lyfjastofnun Evrópu skal samþykkja að teknu tilliti til eiginleika líffræðilegra dýrallyfsins sem um er að ræða. Ef líffræðilega samanburðardýrallyfið tengist fleiri en einni ábendingu skal rökstyðja verkun og öryggi líffræðilegra dýrallyfsins sem fullýrt er að samsvari því eða, ef nauðsyn krefur, sýna sérstaklega fram á öryggi þess og verkun fyrir hverja ábendingu sem fullýrt er um.

3. Hefð fyrir notkun til dýralækninga

Eftirfarandi sértækar reglur skulu gilda um dýrallyf með virku efni eða efnum sem hefð er fyrir að nota til dýralækninga, eins og um getur í 13. gr. a, með viðurkenndri verkun og viðunandi öryggi.

Umsækjandinn skal leggja fram 1. og 2. hluta eins og fram kemur í I. bálki þessa viðauka.

Vegna 3. og 4. hluta skal leggja fram ítarlegar tilvísanir í fræðirit að því er varðar allar hliðar öryggis og verkunar.

Eftirfarandi sértækar reglur skulu gilda þegar sýna skal fram á að um hefð fyrir notkun til dýralækninga sé að ræða:

3.1. Taka skal tillit til eftirfarandi þátta þegar staðfesta þarf að hefð sé fyrir notkun innihaldsefna í dýrallyfjum til dýralækninga:

- a) þess tíma sem virkt efni hefur verið notað,
- b) meginðlegra þátta sem varða notkun virka efnisins,
- c) vísindalegs áhuga á notkun virka efnisins (sem endurspeglast í birtum vísindaskrifum),
- d) samkvæmni í vísindalegu mati.

Hugsast getur að mislangan tíma þurfi til að staðfesta að hefð sé fyrir notkun hinna ýmsu efna. Í öllum tilvikum skal sá tími sem þarf til að staðfesta að hefð sé fyrir notkun innihaldsefnis lyfs ekki vera skemmri en tíu ár frá því að efnið var fyrst notað sem dýrallyf á kerfisbundinn og skjalfestan hátt í Bandalaginu.

- 3.2. Í gögnunum sem umsækjandinn leggur fram skal fjallað um allar hliðar öryggis- og/eða verkunarmatsins á lyfinu sem ætlað er fyrir ábendinguna sem lögð er til í marktegundinni með þeirri íkomuleið og skömmtun sem lögð er til. Þau skulu fela í sér rýni á viðkomandi heimildum eða vísa til hennar og taka ber tillit til rannsókna bæði fyrir og eftir markaðssetningu og til birtra vísindaskrifa sem varða þá reynslu sem fengist hefur með faraldsfræðirannsóknum, einkum rannsóknum á sviði samanburðarfaraldsfræði. Leggja skal fram allar skjalfestar upplýsingar, hvort sem þær eru hagstæðar eða óhagstæðar. Með tilliti til ákvæðanna um hefð fyrir notkun til dýralækninga er sérstaklega brýnt að skýra að bókfræðilegar tilvísanir í annars konar sönnunargögn (rannsóknir að lokinni markaðssetningu, faraldsfræðirannsóknir o.s.frv.), en ekki aðeins prófanir og rannsóknir, geti talist fullgild sönnun um öryggi og verkun lyfs ef umsækjandi skýrir og rökstyður notkun þessara upplýsinga á fullnægjandi hátt.
- 3.3. Sérstaklega skal hugað að því hvort einhverjar upplýsingar skortir og færa verður rök fyrir því að tekist hafi að sýna fram á viðunandi öryggi og/eða verkun þótt sumar rannsóknir vanti.
- 3.4. Í ítarlegu og gagnrýnu samantektunum á öryggi og verkun verður að koma fram skýring á mikilvægi allra gagna sem hafa verið lögð fram og varða lyf sem er annað en það sem ætlunin er að markaðssetja. Kveða skal upp úrskurð um það hvort rannsakaða lyfið geti talist samsvarandi því lyfi sem sótt er um markaðsleyfi fyrir þrátt fyrir þann mun sem er á þeim.
- 3.5. Reynsla eftir markaðssetningu annarra lyfja sem innihalda sömu innihaldsefni er sérstaklega þýðingarmikil og umsækjendur skulu leggja sérstaka áherslu á þann þátt.

4. Samsett dýralyf

Þegar um er að ræða umsóknir sem byggðar eru á 13. gr. b skal leggja fram málsskjöl með 1., 2., 3. og 4. hluta fyrir samsetta dýralyfið. Ekki er nauðsynlegt að leggja fram rannsóknir á öryggi og verkun hvers virks efnis fyrir sig. Engu að síður skal vera mögulegt að láta í té upplýsingar um hvert efni fyrir sig í umsókn um fasta samsetningu. Framlagning gagna um hvert virkt efni um sig, ásamt nauðsynlegum rannsóknum á öryggi notenda, eyðingu leifa og klínískum rannsóknum á lyfjum með fastri samsetningu, getur talist viðeigandi grundvöllur fyrir því að láta ógert að afhenda gögn um samsetta lyfið af ástæðum er varða velferð dýra og ónauðsynlegar prófanir á dýrum, nema grunur leiki á milliverkun sem leiðir til aukinna eiturhrifa. Ef við á skal leggja fram upplýsingar um framleiðslustaði og um öryggismat varðandi aðskotaefni.

5. Umsóknir með upplýstu samþykki

Umsóknir sem byggjast á 13. gr. c skulu innihalda gögnin sem lýst er í 1. hluta 1. bálks þessa viðauka, að því tilskildu að handhafi markaðsleyfisins fyrir upprunalega dýralyfinu hafi gefið samþykki sitt fyrir því að vísað sé til innihalds 2., 3. og 4. hluta málsskjala lyfsins. Í slíku tilviki þarf ekki að leggja fram ítarlegar og gagnrýnar samantektir að því er varðar gæði, öryggi og verkun.

6. Umsóknarskjöl þegar um er að ræða undantekningartilvik

Markaðsleyfi má veita með fyrirvara um ákveðnar sértækar skuldbindingar þar sem umsækjanda er skylt að koma á tilteknum ferlum, einkum að því er varðar öryggi og verkun dýralyfisins þegar umsækjandi getur sýnt fram á að hann sé ófær um að láta í té ítarleg gögn um virkni og öryggi við eðlilegar notkunaraðstæður, eins og kveðið er á um í 3. mgr. 26. gr. þessarar tilskipunar.

Um greiningu á grunnkröfum fyrir hvers kyns notkun sem getið er í þessum lið skulu gilda viðmiðunarreglur sem Lyfjastofnun Evrópu skal samþykkja.

7. Blandaðar umsóknir um markaðsleyfi

Blandaðar umsóknir um markaðsleyfi eru umsóknir þar sem 3. og/eða 4. hluti málsskjálanna samanstendur af rannsóknum á öryggi og verkun sem umsækjandi framkvæmir auk bókfræðilegra tilvísana. Allar aðrir hlutar eru í samræmi við þá fyrirmynd sem kemur fram í I. hluta I. bálks þessa viðauka. Lögbæra yfirvaldið skal í hverju tilviki skera úr um það hvort unnt er að samþykkja það snið sem umsækjandinn leggur til.

IV. BÁLKUR

Kröfur tengdar markaðsleyfisumsóknum er varða tiltekin dýralyf

Í þessum hluta er mælt fyrir um sértækar kröfur fyrir tilgreind dýralyf í tengslum við eðli virka efnisins sem þau innihalda.

1. Ónæmislyf fyrir dýr

A. GRUNNSKJAL FYRIR ÓNÆMISVAKA Í BÓLUEFNI

Hugtakið „grunnskjal fyrir ónæmisvaka í bólu efni“ er innleitt fyrir ákveðin ónæmisfræðileg dýralyf, þrátt fyrir C-þátt 2. hluta II. bálks um virk efni.

Í þessum viðauka merkir grunnskjal fyrir ónæmisvaka í bólu efni sjálfstæðan hluta umsóknargagna með markaðsleyfi fyrir bólu efni og inniheldur allar viðkomandi upplýsingar um gæði hvers virks efnis sem er hluti af þessu dýralyfi. Þessi sjálfstæði hluti getur verið sameiginlegur fyrir eitt eða fleiri eingild og/eða samsett bólu efni frá sama umsækjanda eða markaðsleyfishafa.

Lyfjastofnun Evrópu skal samþykkja vísindalegar leiðbeiningar um framlagningu og mat á grunnskjali fyrir ónæmisvaka í bólu efni. Við framlagningar- og matsferli grunnskjals fyrir ónæmisvaka í bólu efni skal fylgja þeim leiðbeiningum sem framkvæmdastjórnin birti í „The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 6B, Notice to Applicants“, (Reglur um lyf í Evrópusambandinu, 6. bindi, Tilkynning til umsækjenda).

B. MÁLSSKJÖL FYRIR MARGA STOFNA

Hugtakið „málsskjöl fyrir marga stofna“ er innleitt til notkunar vegna tiltekinna ónæmislyfja fyrir dýr (gin- og klaufaveiki, fugla-ínflúensa og blátunga), þrátt fyrir C-þátt 2. hluta II. bálks um virk efni.

Málsskjöl fyrir marga stofna merkir ein málsskjöl sem innihalda viðeigandi upplýsingar um sérstakt og ítarlegt vísindalegt mat á mismunandi möguleikum á stofnum/samsetningum stofna sem gerir mögulegt að heimila bólu efni gegn veirum með mismunandi ónæmisvökum.

Lyfjastofnun Evrópu skal samþykkja vísindalegar leiðbeiningar um framlagningu og mat á málsskjölum fyrir marga stofna. Við framlagningar- og matsferli málsskjala fyrir marga stofna skal fylgja þeim leiðbeiningum sem framkvæmdastjórnin birti í „*The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants“ (Reglur um lyf í Evrópu-sambandinu, 6. bindi B, Tilkygning til umsækjenda).

2. Smáskammtadýrallyf

Í þessum lið eru sett fram sérákvæði um beitingu 2. og 3. hluta I. bálks vegna smáskammtadýrallyfja samkvæmt skilgreiningu í 8. mgr. 1. gr.

2. HLUTI

Ákvæði 2. hluta skulu gilda fyrir gögn sem eru lögð fram í samræmi við 18. gr. þegar smáskammtadýrallyf, sem um getur í 17. gr. (1. mgr.), eru skráð með einfaldaðri skráningu, svo og fyrir skjöl vegna leyfisveitingar fyrir önnur smáskammtadýrallyf sem um getur í 19. gr. (1. mgr.) með eftirfarandi breytingum.

a) Hugtakanotkun

Latneska heitið á smáskammtalyfjastofninum sem lýst er í umsóknargögnum varðandi markaðsleyfið skal vera í samræmi við latneska heitið í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef það liggur ekki fyrir þar, í opinberri lyfjaskrá aðildarríkis. Hefðbundið eða hefðbundin heiti sem eru notuð í hverju aðildarríki skulu koma fram eftir því sem við á.

b) Eftirlit með upphafsefnum

Viðbótargögn um smáskammtalyfjastofninn skulu fylgja þeim upplýsingum og gögnum um upphafsefnin sem fylgja umsókninni, þ.e. öll efni sem eru notuð og verða hluti af fullbúna smáskammtadýrallyfinu, þ.m.t. hráefni og milliefni fram að lokabýrningu.

Almennar gæðakröfur gilda um öll upphafs- og hráefni, sem og um millistig framleiðsluferlisins fram að lokabýrningu, sem verða hluti af fullbúna smáskammtallyfinu. Þegar eitraður efnispáttur er til staðar skal hafa eftirlit með honum eftir lokabýrninguna, ef hægt er. Ef slíkt er hins vegar ekki mögulegt vegna mikillar þýrningar skal yfirleitt hafa eftirlit með eitraða efnispættinum fyrr í ferlinu. Lýsa skal nákvæmlega hverju þrepi í framleiðsluferlinu frá upphafsefnunum og til lokabýrningarinnar sem á að verða hluti af fullbúna lyfinu.

Ef efni eru þýnt skulu þýrningarþrepi framkvæmd í samræmi við framleiðsluaðferðir smáskammtallyfja sem mælt er fyrir um í viðkomandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða, liggja hún ekki fyrir þar, í opinberri lyfjaskrá aðildarríkis.

c) Samanburðarþófanir á fullbúna lyfinu

Almennar gæðakröfur skulu gilda um fullbúin smáskammtadýrallyf Umsækjandinn skal rökstyðja allar undantekningar á viðeigandi hátt

Öll innihaldsefni, sem hafa eiturefnafræðilega þýðingu, skulu sanngreind og magngreind. Ef færa má fyrir því rök að sanngreiningu og/eða magngreiningu allra innihaldsefna sem hafa eiturefnafræðilega þýðingu verði ekki við komið, t.d. vegna þýrningar þeirra í fullbúna lyfinu, skal sýna fram á gæðin með heildargildingu framleiðslu- og þýrningarferlisins.

d) Stöðugleikaprófanir

Sýna verður fram á stöðugleika fullbúna lyfsins. Að öllu jöfnu er unnt að heimfæra gögn um stöðugleika smáskammtalyfjastofnanna yfir á þýrningar þeirra eða virkniaukningu. Ef hvorki er unnt að koma við sanngreiningu né magngreiningu á virka efninu vegna þýrningarstigsins má hafa hliðsjón af gögnum um stöðugleika lyfjaformsins.

3. HLUTI

Ákvæði 3. hluta skulu gilda um einfaldaða skráningu smáskammtadýrallyfja sem um getur í 1. mgr. 17. gr. þessarar tilskipunar með eftirfarandi gæðalýsingu, með fyrirvara um ákvæði reglugerðar (EBE) nr. 2377/90 sem gilda um efni sem finna má í smáskammtalyfjastofnum ætluðum til inngjafar til dýrategunda sem gefa af sér afurðir til manneldis.

Ef einhverjar upplýsingar vantar skal færa rök fyrir því að þær liggja ekki fyrir, t.d. skal færa rök fyrir því að sýnt hafi verið fram á viðunandi öryggi þótt niðurstöður sumra rannsókna liggja ekki fyrir.

III. VIÐAUKI

SKRÁ YFIR SKYLDUR SEM UM GETUR Í 1. MGR. 136. GR.

- 1) skylda umsækjanda að leggja fram réttar upplýsingar og skjöl eins og um getur í 4. mgr. 6. gr.,
- 2) skylda að leggja fram, í umsókn sem er lögð fram í samræmi við 62. gr., þau gögn sem um getur í b-lið 2. mgr. þeirrar greinar,
- 3) skylda að fara að skilyrðunum sem um getur í 23. og 25. gr.,
- 4) skylda að fara að þeim skilyrðum sem fram koma í markaðsleyfi dýrallyfs, eins og um getur í 1. mgr. 36. gr.,
- 5) skylda að innleiða nauðsynlegar breytingar á skilmálum markaðsleyfisins til að taka mið af framförum á sviði tækni og vísinda og til að unnt sé að framleiða dýrallyfin og hafa eftirlit með þeim með almennt viðurkenndum, vísindalegum aðferðum, eins og kveðið er á um í 3. mgr. 58. gr.,
- 6) skylda að halda samantektinni á eiginleikum lyfs, fylgiseðli og merkingum uppfærðum í samræmi við nýjustu vísindabekkingu, eins og kveðið er á um í 4. mgr. 58. gr.,
- 7) skylda að skrá í vörugagnagrunninn þær dagsetningar þegar leyfð dýrallyf þeirra eru sett á markað og upplýsingar um tiltekileika hvers dýrallyfs í hverju viðkomandi aðildarríki og, eftir því sem við á, dagsetningar tímabundinnar niðurfellingar eða afturköllunar viðkomandi markaðsleyfa, sem og gögn sem varða sölumagn lyfsins eins og kveðið er á um í 6. mgr. og 11. mgr. 58. gr., í þeirri röð,
- 8) skylda að leggja fram, innan tímamarka sem sett eru að beiðni lögbærs yfirvalds eða Lyfjastofnunar Evrópu, gögn sem sýna fram á að sambandið milli ávinnings og áhættu hafi haldist jákvætt, eins og kveðið er á um í 9. mgr. 58. gr.,
- 9) skylda að afhenda allar nýjar upplýsingar sem gætu kallað á breytingar á skilmálum markaðsleyfisins, að tilkynna um hvers kyns bönn eða takmarkanir af hálfu lögbærra yfirvalda í löndum þar sem dýrallyfið er sett á markað, eða að afhenda allar upplýsingar sem geta haft áhrif á mat á ávinningi og áhættu af notkun viðkomandi lyfs, eins og um getur í 10. mgr. 58. gr.,
- 10) skylda að setja dýrallyfið á markað í samræmi við samantektina á eiginleikum lyfsins og merkingarnar og fylgiseðilinn samkvæmt markaðsleyfinu,
- 11) skylda að skrá og tilkynna um grun um meintilvik sem grunur er um sem tengjast dýrallyfjum þeirra, í samræmi við 2. mgr. 76. gr.,
- 12) skylda að safna tilteknum gögnum um lyfjagát til viðbótar við þau gögn sem talin eru upp í 2. mgr. 73. gr. og að framkvæma eftirlitsrannsóknir eftir markaðssetningu í samræmi við 3. mgr. 76. gr.,
- 13) skylda að sjá til þess að opinberar yfirlýsingar sem varða upplýsingar um áhyggjuefni sem varða lyfjagát séu settar fram á hlutlægan hátt og séu ekki blekkjandi og að tilkynna Lyfjastofnun Evrópu um þær eins og kveðið er á um í 11. mgr. 77. gr.,
- 14) skylda að starfrækja lyfjagátarkerfi til að uppfylla verkefni á sviði lyfjagátar, þ.m.t. viðhald á grunnskjali lyfjagátarkerfis í samræmi við 77. gr.,
- 15) skylda að leggja fram, að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu, afrit af grunnskjali eða skjölum lyfjagátarkerfisins, eins og kveðið er á um í 6. mgr. 79. gr.,
- 16) skylda að koma í framkvæmd stjórnun ræsimerkjaferlisins og að skrá niðurstöður og útkomur úr því ferli í samræmi við 1. og 2. mgr. 81. gr.,
- 17) skylda að afhenda Lyfjastofnun Evrópu allar fyrirliggjandi upplýsingar sem tengjast málskoti vegna hagsmuna Sambandsins eins og um getur í 3. mgr. 82. gr.

IV. VIÐAUKI

SAMSVÖRUNARTAFLA

Tilskipun 2001/82/EB	Þessi reglugerð
1. gr.	4. gr.
1. mgr. 2. gr.	1. mgr. 2. gr.
2. mgr. 2. gr.	3. gr.
3. mgr. 2. gr.	2., 3. og 4. mgr. 2. gr.
3. gr.	4. mgr. 2. gr.
2. mgr. 4. gr.	6. mgr. 5. gr.
5. gr.	5. gr.
Annar málslíður 1. mgr. 5. gr.	3. mgr. 38. gr.
2. mgr. 5. gr.	1. mgr. 58. gr.
1. og 2. mgr. 6. gr.	3. mgr. 8. gr.
3. mgr. 6. gr.	4. mgr. 8. gr.
7. gr.	116. gr.
8. gr.	116. gr.
Þriðji málslíður 8. gr.	
9. gr.	9. gr.
10. gr.	112. gr.
11. gr.	113., 114. og 115. gr.
12. gr.	8. gr.
1. mgr. 13. gr.	18. gr.
2. mgr. 13. gr.	8. og 9. mgr. 4. gr.
3. og 4. mgr. 13. gr.	19. gr.
5. mgr. 13. gr.	38., 39. og 40. gr.
6. mgr. 13. gr.	41. gr.
13. gr. a	22. gr.
13. gr. b	20. gr.
13. gr. c	21. gr.

Tilskipun 2001/82/EB	Þessi reglugerð
14. gr.	35. gr.
16. gr.	85. gr.
17. gr.	86. gr.
18. gr.	87. gr.
19. gr.	85. gr.
20. gr.	85. gr.
1. mgr. 21. gr.	47. gr.
2. mgr. 21. gr.	46. gr.
22. gr.	48. gr.
23. gr.	28. og 29. gr.
24. gr.	30. gr.
25. gr.	33. gr.
3. mgr. 26. gr.	25. og 26. gr.
27. gr.	58. gr.
27. gr. a	6. mgr. 58. gr.
27. gr. b	60. gr.
28. gr.	2. mgr. 5. gr.
30. gr.	37. gr.
31. gr.	142. og 143. gr.
32. gr.	49. og 52. gr.
33. gr.	54. gr.
35. gr.	82. gr.
36. gr.	83. gr.
37. gr.	84. gr.
38. gr.	84. gr.
39. gr.	60. gr.
40. gr.	129. gr.
44. gr.	88. gr.
45. gr.	89. gr.
46. gr.	90. gr.

Tilskipun 2001/82/EB	Þessi reglugerð
47. gr.	90. gr.
48. gr.	92. gr.
49. gr.	90. gr.
50. gr.	93. og 96. gr.
50. gr. a	95. gr.
51. gr.	89. gr.
52. gr.	97. gr.
53. gr.	97. gr.
55. gr.	97. gr.
56. gr.	97. gr.
58. gr.	10. og 11. gr.
59. gr.	12. gr.
60. gr.	4. mgr. 11. gr.
61. gr.	14. gr.
64. gr.	16. gr.
65. gr.	99. og 100. gr.
66. gr.	103. gr.
67. gr.	34. gr.
68. gr.	103. gr.
69. gr.	108. gr.
70. gr.	111. gr.
71. gr.	110. gr.
72. gr.	73. gr.
73. gr.	73. og 74. gr.
74. gr.	78. gr.
75. gr.	77. gr.
76. gr.	79. gr.
2. mgr. 78. gr.	130. gr.

Tilskipun 2001/82/EB	Þessi reglugerð
80. gr.	123. gr.
81. gr.	127. gr.
82. gr.	128. gr.
83. gr.	129. og 130. gr.
84. gr.	134. gr.
1. og 2. mgr. 85. gr.	133. gr.
3. mgr. 85. gr.	119. og 120. gr.
87. gr.	2. mgr. 79. gr.
88. gr.	146. gr.
89. gr.	145. gr.
90. gr.	137. gr.
93. gr.	98. gr.
95. gr.	2. mgr. 9. gr.
95. gr. a	117. gr.