

## DIREKTIVER

## KOMMISSIONENS DIREKTIV 2009/9/EF

af 10. februar 2009

## om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler <sup>(1)</sup>, særlig artikel 88, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Alle veterinærlægemidler skal, før de kan markedsføres på EF's marked, tildeles en markedsføringstilladelse af en kompetent myndighed. I den forbindelse skal der indgives en ansøgning, som indeholder oplysninger og dokumenter vedrørende resultaterne af afprøvninger af og forsøg med veterinærlægemidlerne.

(2) Formålet med bilag I til direktiv 2001/82/EF er at fastsætte detaljerede videnskabelige og tekniske forskrifter for den afprøvning af veterinærlægemidler, der danner grundlag for vurderingen af veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og effektivitet. Det indeholder også oplysninger om, hvordan ansøgningsmaterialet skal udformes, og hvad det skal indeholde.

(3) I lyset af den videnskabelige og tekniske udvikling og specielt de nye krav, der er fastsat i de nyere retsfor skrifter, er det nødvendigt at ændre de detaljerede videnskabelige og tekniske krav i bilag I til direktiv 2001/82/EF. Udformningen og indholdet af ansøgningerne om markedsføringstilladelse må forbedres for at lette bedømmelsen og forbedre anvendelsen af visse dele af ansøgningsmaterialet, som er fælles for flere veterinærlægemidler.

(4) For at forenkle de nuværende procedurer for bedømmelse af veterinærvacciner, både i forbindelse med udstedelse af den første markedsføringstilladelse og i forbindelse med senere ændringer heraf som følge af ændringer i fremstillingsprocessen og afprøvning af de enkelte antigener i kombinerede vacciner, bør der for vacciner med flere antigener indføres et nyt system baseret på begrebet Vaccine Antigen Master File (VAMF).

(5) For at muliggøre godkendelse af vacciner mod antigenvarierende vira, således at Fællesskabet hurtigt kan træffe de mest effektive foranstaltninger mod forekomst eller spredning af epizootier, bør begrebet multi-strain-ansøgningsmateriale indføres. Dette vil samtidig sikre, at markedsføringstilladelser udstedes på grundlag af objektive videnskabelige kvalitets-, sikkerheds- og effektivitetskriterier.

(6) Foranstaltningerne i dette direktiv er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

## Artikel 1

Bilag I til direktiv 2001/82/EF erstattes af teksten i bilaget til nærværende direktiv.

## Artikel 2

Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv inden den 6. september 2009. De tilsender straks Kommissionen disse bestemmelser med en sammenligningstabel, som viser sammenhængen mellem de pågældende bestemmelser og dette direktiv.

Disse love og bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

<sup>(1)</sup> EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1.

*Artikel 3*

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

*Artikel 4*

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 10. februar 2009.

*På Kommissionens vegne*

Günter VERHEUGEN

*Næstformand*

---

## BILAG

## »BILAG I

**KEMISKE, FARMACEUTISKE OG ANALYTISKE NORMER, UNDERSØGELSER AF SIKKERHED OG RESTKONCENTRATION, PRÆKLINISKE OG KLINISKE FORSØG I FORBINDELSE MED AFPRØVNING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER**

## INDHOLDSFORTEGNELSE

INDLEDNING OG OVERORDNEDE PRINCIPPER .....	17
AFSNIT I	
KRAV VEDRØRENDE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	18
DEL 1: RESUMÉ AF ANSØGNINGSMATERIALET .....	18
A. ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER .....	18
B. RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL .....	18
C. UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER .....	18
DEL 2: FARMACEUTISKE (FYSISK-KEMISKE, BIOLOGISKE ELLER MIKROBIOLOGISKE) OPLYSNINGER (KVALITET) .....	19
Grundlæggende principper og krav .....	19
A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE .....	20
1. Kvalitativ sammensætning .....	20
2. Almindeligt benyttede betegnelser .....	20
3. Kvantitativ sammensætning .....	20
4. Farmaceutisk udviklingsarbejde .....	21
B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN .....	21
C. KONTROL AF UD GANGSMATERIALER .....	22
1. Generelle krav .....	22
1.1. Virksomme stoffer .....	22
1.1.1. Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer .....	23
1.1.2. Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé .....	24
1.1.3. Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden .....	24
1.2. Hjælpesoffer .....	24
1.3. Lukkemekanismer for beholdere .....	25
1.3.1. Virksomt stof .....	25
1.3.2. Færdigprodukt .....	25
1.4. Stoffer af biologisk oprindelse .....	25
D. KONTROLAFPRØVNINGER, DER GENNEMFØRES MIDT I FREMSTILLINGSPROCESSEN ..	26

E.	KONTROL AF FÆRDIGPRODUKTET	26
1.	Generelle egenskaber ved færdigproduktet	27
2.	Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer	27
3.	Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne	28
4.	Sikkerhedsundersøgelse	28
F.	STABILITETSUNDERSØGELSER	28
1.	Virksomme stoffer	28
2.	Færdigprodukt	28
G.	ANDRE OPLYSNINGER	29
DEL 3:	UNDERSØGELSER VEDRØRENDE SIKKERHED OG RESTSTOFFER	29
A.	Sikkerhedsundersøgelse	29
	KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF UNDERSØGELSER	29
1.	Præcis identifikation af produktet og dets virksomme stof/stoffer	29
2.	Farmakologi	30
2.1.	Farmakodynamik	30
2.2.	Farmakokinetik	30
3.	Toksikologi	30
3.1.	Toksicitet ved enkeltindgift	31
3.2.	Toksicitet ved gentagen indgift	31
3.3.	Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for	32
3.4.	Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet	32
3.4.1.	<i>Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen</i>	32
3.4.2.	<i>Undersøgelse af udviklingstoksicitet</i>	32
3.5.	Genotoksicitet	32
3.6.	Kræftfremkaldende egenskaber	33
3.7.	Undtagelser	33
4.	Andre bestemmelser	33
4.1.	Særlige undersøgelser	33
4.2.	Restkoncentrationers mikrobiologiske egenskaber	33
4.2.1.	<i>Mulig virkning på menneskets tarmflora</i>	33
4.2.2.	<i>Potentielle virkninger på mikroorganismer, som anvendes ved industriel fødevarerforarbejdning</i>	33
4.3.	Iagttagelser på mennesker	33
4.4.	Udvikling af resistens	34
5.	Brugernes sikkerhed	34

	6.	Miljørisikovurdering .....	34
	6.1.	Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer .....	34
	6.2.	Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer .....	34
		KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION .....	34
	B.	Undersøgelser for restkoncentrationer .....	35
		KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF AFPRØVNINGER .....	35
	1.	Indledning .....	35
	2.	Metabolisme og restkinetik .....	36
	2.1.	Farmakokinetik (absorption, fordeling, metabolisme, udskillelse) .....	36
	2.2.	Nedbrydning af restkoncentrationer .....	36
	3.	Metode til analyse af restkoncentration .....	36
		KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION .....	37
	1.	Identifikation af produktet .....	37
DEL 4:		PRÆKLINISKE OG KLINISKE FORSØG .....	38
		KAPITEL I: PRÆKLINISKE KRAV .....	38
	A.	Farmakologi .....	38
	A.1.	Farmakodynamik .....	38
	A.2.	Udvikling af resistens .....	38
	A.3.	Farmakokinetik .....	38
	B.	Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for .....	39
		KAPITEL II: KLINISKE KRAV .....	39
	1.	Generelle principper .....	39
	2.	Udførelse af kliniske forsøg .....	40
		KAPITEL III: OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION .....	40
	1.	Resultater af prækliniske forsøg .....	40
	2.	Resultater af kliniske forsøg .....	41
		AFSNIT II	
		BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER .....	43
DEL 1:		RESUMÉ AF MATERIALET .....	43
	A.	ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER .....	43
	B.	RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL .....	43
	C.	UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER .....	43

DEL 2:	KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE/MIKROBIOLOGISKE OPLYSNINGER (KVALITET) . . .	44
A.	KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE . . . . .	44
1.	Kvalitativ sammensætning . . . . .	44
2.	»Almindeligt benyttede betegnelser« . . . . .	44
3.	Kvantitativ sammensætning . . . . .	45
4.	Produktudvikling . . . . .	45
B.	BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN . . . . .	45
C.	FREMSTILLING OG KONTROL AF UDGANGSMATERIALER . . . . .	45
1.	Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer . . . . .	46
2.	Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé . . . . .	46
2.1.	Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse . . . . .	46
2.2.	Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse . . . . .	47
D.	KONTROLAFPRØVNINGER VED FREMSTILLINGSPROCESSEN . . . . .	47
E.	KONTROLAFPRØVNING AF FÆRDIGPRODUKTET . . . . .	48
1.	Generelle egenskaber ved færdigproduktet . . . . .	48
2.	Identifikation af det/de virksomme stof/stoffer . . . . .	48
3.	Titer eller styrke for partiet . . . . .	48
4.	Identifikation og kvantitativ bestemmelse af adjuvanter . . . . .	48
5.	Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne . . . . .	48
6.	Sikkerhedsundersøgelser . . . . .	48
7.	Sterilitets- og renhedsforsøg . . . . .	48
8.	Restfugtighed . . . . .	49
9.	Inaktivering . . . . .	49
F.	ENSARTETHED MELLEM PARTIER . . . . .	49
G.	STABILITETSUNDERSØGELSER . . . . .	49
H.	ANDRE OPLYSNINGER . . . . .	49
DEL 3:	SIKKERHEDSUNDERSØGELSER . . . . .	49
A.	INDLEDNING OG GENERELLE KRAV . . . . .	49
B.	LABORATORIEFORSØG . . . . .	50
1.	Sikkerhed ved enkeltindgift . . . . .	50
2.	Sikkerhed ved enkeltindgift af overdosis . . . . .	50
3.	Sikkerhed ved gentagen indgift af en dosis . . . . .	50
4.	Undersøgelse af forplantningsevne . . . . .	51
5.	Undersøgelse af immunologiske funktioner . . . . .	51
6.	Særlige bestemmelser for levende vacciner . . . . .	51
6.1.	Spredning af vaccinstammer . . . . .	51
6.2.	Spredning i det vaccinerede dyr . . . . .	51

6.3.	Svækkede vacciners tilbagevenden til virulens	51
6.4.	Vaccinestammens biologiske egenskaber	51
6.5.	Rekombination eller genom resortering af stammer	51
7.	Brugernes sikkerhed	51
8.	Undersøgelse af restkoncentration	52
9.	Interaktion	52
C.	FELTUNDERSØGELSER	52
D.	MILJØRISIKOVURDERING	52
E.	PÅKRÆVET VURDERING VED VETERINÆRLÆGEMIDLER, DER INDEHOLDER ELLER BESTÅR AF GENETISK MODIFICEREDE ORGANISMER	53
DEL 4:	EFFEKTIVITETSFORSLØG	53
	KAPITEL I	53
	1. Generelle principper	53
	2. Udførelse af forsøgene	53
	KAPITEL II	53
	A. Generelle krav	53
	B. Laboratorieforsøg	54
	C. Feltforsøg	54
DEL 5:	OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION	55
	A. INDLEDNING	55
	B. LABORATORIEUNDERSØGELSER	55
	C. FELTUNDERSØGELSER	56
DEL 6:	BIBLIOGRAFISKE OPLYSNINGER	57
AFSNIT III		
	KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGTILLADELSE	57
	1. Generiske veterinærlægemidler	57
	2. Biologiske veterinærlægemidler, der svarer til allerede godkendte veterinærlægemidler	57
	3. Almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin	58
	4. Kombination af veterinærlægemidler	59
	5. Ansøgninger med informeret samtykke	59
	6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder	59
	7. Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse	59
AFSNIT IV		
	KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER	59
	1. IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	60
	2. HOMØOPATISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER	60

## INDLEDNING OG OVERORDNEDE PRINCIPPER

- 1) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 12-13d, skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i dette bilag og den vejledning, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 6 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and content of the Dossier.
- 2) Ved udarbejdelsen af ansøgningsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til den aktuelle veterinærmedicinske viden og de videnskabelige retningslinjer for veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og effektivitet, der offentliggøres af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), og de øvrige farmaceutiske EU-retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen i de forskellige bind af *The rules governing medicinal products in the European Community*.
- 3) For så vidt angår ansøgningsmaterialets (farmaceutiske) punkter om kvalitet (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske prøver) gælder alle relevante monografier, herunder de generelle monografier og de generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé. For så vidt angår ansøgningens punkter om immunologiske veterinærlægemidlers kvalitet, sikkerhed og effektivitet gælder alle relevante monografier, herunder de generelle monografier og de generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé.
- 4) Fremstillingsprocessen skal opfylde kravene i Kommissionens direktiv 91/412/EØF <sup>(1)</sup> om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for veterinærlægemidler og være i overensstemmelse med de principper og retningslinjer om god fremstillingspraksis, der er offentliggjort af Kommissionen i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 4.
- 5) Alle oplysninger af betydning for evalueringen af det pågældende veterinærlægemiddel skal anføres i ansøgningen, hvad enten disse oplysninger er gunstige eller ugunstige for det pågældende lægemiddel. Især bør alle relevante oplysninger om ufuldstændige eller afbrudte afprøvninger eller forsøg vedrørende veterinærlægemidlet anføres.
- 6) Farmakologiske og toksikologiske undersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer og sikkerhed gennemføres i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis (GLP), der er fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF <sup>(2)</sup> og 2004/9/EF <sup>(3)</sup>.
- 7) Medlemsstaterne skal sikre, at alle dyreforsøg gennemføres i overensstemmelse med Rådets direktiv 86/609/EØF <sup>(4)</sup>.
- 8) Af hensyn til vurderingen af forholdet mellem fordele og risici skal alle nye oplysninger, som ikke er indeholdt i den oprindelige ansøgning, og alle oplysninger om veterinærlægemiddelovervågning indgives til den kompetente myndighed. Når der er blevet givet markedsføringstilladelse, skal eventuelle ændringer i oplysningerne i sagen indgives til de kompetente myndigheder i overensstemmelse med kravene i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 <sup>(5)</sup> eller (EF) nr. 1085/2003 <sup>(6)</sup> for så vidt angår veterinærlægemidler, der er godkendt i henhold til artikel 1 i nævnte forordninger.
- 9) Ansøgningsmaterialet skal indeholde en miljørisikovurdering i forbindelse med udsætning i miljøet af veterinærlægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer som defineret i artikel 2 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF <sup>(7)</sup>. Oplysningerne skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 <sup>(8)</sup> under hensyn til de vejledninger, der er offentliggjort af Kommissionen.

<sup>(1)</sup> EFT L 228 af 17.8.1991, s. 70.

<sup>(2)</sup> EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44.

<sup>(3)</sup> EUT L 50 af 20.2.2004, s. 28.

<sup>(4)</sup> EFT L 358 af 18.12.1986, s. 1.

<sup>(5)</sup> EUT L 159 af 27.6.2003, s. 1.

<sup>(6)</sup> EUT L 159 af 27.6.2003, s. 24.

<sup>(7)</sup> EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1.

<sup>(8)</sup> EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.



- 10) I forbindelse med ansøgninger om markedsføringstilladelse til veterinærlægemidler, bestemt til dyrearter og indikationer, der kun repræsenterer mindre markedssegmenter, kan der anvendes en mere fleksibel tilgang. I sådanne tilfælde bør relevante videnskabelige retningslinjer og/eller videnskabelig rådgivning følges.

Dette bilag er inddelt i fire afsnit:

I afsnit I beskrives de standardiserede krav vedrørende veterinærlægemidler bortset fra immunologiske veterinærlægemidler.

I afsnit II beskrives de standardiserede krav vedrørende ansøgninger om immunologiske veterinærlægemidler.

I afsnit III beskrives særlige typer af ansøgningsmateriale vedrørende markedsføringstilladelse og krav.

I afsnit IV beskrives krav til ansøgningsmateriale vedrørende særlige typer af veterinærlægemidler.

#### AFSNIT I

### KRAV VEDRØRENDE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende krav finder anvendelse på veterinærlægemidler bortset fra immunologiske veterinærlægemidler, med mindre andet er angivet i afsnit III.

#### DEL 1: RESUMÉ AF ANSØGNINGSMATERIALET

##### A. ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

Det veterinærlægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved dets navn og navnet på dets virksomme stof(fer) samt styrke og lægemiddelform, administrationsvej og -metode (jf. direktivets artikel 12, stk. 3, litra f)) og beskrivelse af endelig præsentationsmåde, herunder emballage, etikettering og indlægsseddel (jf. direktivets artikel 12, stk. 3, litra l)).

Ansøgerens navn og adresse samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillingsstadier, afprøvning og frigivelse (herunder fremstilleren af færdigproduktet og fremstill(er)e af det/de virksomme stof(fer)) og i givet fald navn og adresse på importøren skal anføres.

Ansøgeren skal angive titler og antal af dokumentationsbind, der forelægges til støtte for ansøgningen, og anføre, hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Ud over de administrative oplysninger skal der vedlægges dokumentation for, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af de pågældende veterinærlægemidler, som defineret i artikel 44, og en liste over lande, hvor der er udstedt tilladelse, kopier af alle resuméer af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 14 som godkendt af medlemsstaterne samt en liste over lande, hvor der er indgivet ansøgning, eller hvor markedsføringstilladelse er blevet nægtet.

##### B. RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til resumé af produktets egenskaber i overensstemmelse med dette direktivs artikel 14.

Der skal fremlægges forslag til teksten på den indre og ydre emballage i overensstemmelse med dette direktivs afsnit V samt til en indlægsseddel, såfremt en sådan kræves i henhold til artikel 61. Derudover skal ansøgeren vedlægge en eller flere prøver eller modeller af den endelige præsentationsmåde for veterinærlægemidlet på mindst ét af EU's officielle sprog. Modellen kan leveres i sort-hvid og elektronisk, hvis der opnået forhåndsgodkendelse fra den kompetente myndighed.

##### C. UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER

I overensstemmelse med artikel 12, stk. 3, skal der indsendes udførlige og kritiske resuméer af resultaterne af farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) prøver, undersøgelser af sikkerhed og restkoncentration, af praktiske og kliniske forsøg og af afprøvninger, der vurderer veterinærlægemidlets potentielle miljörisiko.

De udførlige og kritiske resuméer udarbejdes, så de afspejler den videnskabelige viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives. De skal indeholde en evaluering af de forskellige afprøvninger og forsøg, som udgør ansøgningsmaterialet for markedsføringstilladelse, og skal omfatte alle emner, der er relevante for vurderingen af veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og effektivitet. Resuméerne skal angive udførlige resultater af de indsendte afprøvninger og forsøg og præcise bibliografiske henvisninger.

Alle væsentlige oplysninger skal resumeres i et tillæg, om muligt i tabelform eller grafisk form. De udførlige og kritiske resuméer og tillæggene skal indeholde præcise krydshenvisninger til oplysningerne i den oprindelige dokumentation.

De udførlige og kritiske resuméer skal være underskrevet og dateret, og der skal vedlægges oplysninger om forfatterens uddannelse, efteruddannelse og erhvervs erfaring. Forfatterens erhvervs mæssige forbindelse til ansøgeren skal anføres.

Hvis det virksomme stof indgår i et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i overensstemmelse med kravene i bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF <sup>(1)</sup>, kan det kvalitetsrelaterede generelle resumé i modul 2, punkt 2.3, i nævnte bilag erstatte resuméet vedrørende dokumentation om det virksomme stof eller eventuelt produktet.

Hvis den kompetente myndighed offentligt har bekendtgjort, at de kemiske, farmaceutiske og biologiske/mikrobiologiske oplysninger vedrørende færdigproduktet kun må medtages i materialet i cdt-format (Common Technical Document), kan det udførlige og kritiske resumé af resultaterne af farmaceutiske forsøg fremlægges i det kvalitetsrelaterede generelle resuméformat.

Hvis ansøgningen vedrører en dyreart eller indikationer, der repræsenterer mindre markedssegmenter, kan det kvalitetsrelaterede generelle resuméformat anvendes uden de kompetente myndigheders forhåndsgodkendelse.

## DEL 2: FARMACEUTISKE (FYSISK-KEMISKE, BIOLOGISKE ELLER MIKROBIOLOGISKE) OPLYSNINGER (KVALITET)

### Grundlæggende principper og krav

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra j), første led, skal vedlægges ansøgningen om tilladelse til markedsføring, afgives i overensstemmelse med følgende krav:

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

Alle monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald i en medlemsstats nationale farmakopé, finder anvendelse.

Alle afprøvningsprocedurer skal opfylde kriterierne for analyse og kontrol af udgangsmaterialets og færdigproduktets kvalitet og bør være i overensstemmelse med gældende retningslinjer og krav. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges.

Alle afprøvningsprocedurer skal beskrives udførligt, således at de kan gentages ved den kontrolafprøvning, der foretages på den kompetente myndigheds anmodning; anvendes der særligt udstyr, beskrives dette tilstrækkeligt udførligt, eventuelt vedlagt et diagram. Sammensætningen af laboratoriereagenserne suppleres om fornødent med fremstillingsmetoden. Hvad angår afprøvningsprocedurer, som er medtaget i Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

Hvis det er relevant, skal der anvendes kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé. Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder, skal disse angives og beskrives detaljeret.

<sup>(1)</sup> EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

Hvis det virksomme stof indgår i et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i overensstemmelse med kravene i bilag I til direktiv 2001/83/EF, kan de kemiske, farmaceutiske og biologiske/mikrobiologiske oplysninger i modul 3 i nævnte direktiv erstatte dokumentationen om det virksomme stof eller eventuelt færdigproduktet.

De kemiske, farmaceutiske og biologiske/mikrobiologiske oplysninger om det virksomme stof eller færdigproduktet må kun medtages i materialet i ctd-format, hvis den kompetente myndighed offentligt har bekendtgjort denne mulighed.

Hvis der er tale om en ansøgning, der vedrører en dyreart eller indikationer, der repræsenterer mindre markedssegmenter, kan cdt-formatet anvendes uden de kompetente myndigheders forhåndsgodkendelse.

## A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE

### 1. Kvalitativ sammensætning

Ved »kvalitativ sammensætning« af veterinærlægemidlets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

- de/det virksomme stof(fer)
- hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, adjuvanter, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.
- de stoffer, der indgår i veterinærlægemidlets ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde til dyr, som f.eks. kapsler, gelatinekapsler.

Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om den indre og i givet fald den ydre emballage og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som lægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.

### 2. Almindeligt benyttede betegnelser

Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af veterinærlægemidlernes indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser fastsat i artikel 12, stk. 3, litra c):

- for de indholdsstoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé
- for andre indholdsstoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefalede internationale fællesnavn (INN) samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse for indholdsstoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
- for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de har fået i Rådets direktiv 78/25/EØF <sup>(1)</sup>.

### 3. Kvantitativ sammensætning

3.1. For den »kvantitative sammensætning« af alle virksomme stoffer i veterinærlægemidler er det nødvendigt, afhængigt af dispenseringsformen, at angive masse eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed for hvert af de virksomme stoffer.

<sup>(1)</sup> EFT L 11 af 14.1.1978, s. 18.

Enheder for biologisk aktivitet anvendes for stoffer, som ikke kan defineres kemisk. Hvis WHO har fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes. Hvis der ikke er blevet fastsat nogen international enhed, skal enhederne for biologisk aktivitet udtrykkes på en sådan måde, at der gives entydige oplysninger om stoffernes virkemåde, om muligt under anvendelse af enheder i Den Europæiske Farmakopé.

Når det er muligt, skal der anføres biologisk aktivitet pr. masse- eller volumenenhed. Disse angivelser suppleres:

- for præparater, som kun indeholder en enkelt dosis, med masse eller biologiske enheder for hvert virksomt stof pr. enkelt dosisbeholder under hensyntagen til det kvantum af produktet, der kan udnyttes, eventuelt efter opløsning
- for veterinærlægemidler, der skal indgives dråbevis, med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. dråbe eller i det antal dråber, der svarer til 1 ml eller 1 g af produktet
- for miksturer, emulsioner, granulater og andre dispenseringsformer, der skal indgives i afmålte mængder, med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. afmålt mængde.

3.2. Virksomme stoffer, som er blandinger eller derivater, betegnes kvantitativt ved deres samlede masse, og, såfremt det er nødvendigt eller har betydning, ved massen af den eller de virksomme molekyledele.

3.3. For veterinærlægemidler, der indeholder et virksomt stof, som der for første gang er ansøgt om markedsførings-tilladelse for i en medlemsstat, skal den kvantitative angivelse af et virksomt stof, som er et salt eller hydrat, konsekvent udtrykkes som massen af den aktive enhed (de aktive enheder) i molekylet. Den kvantitative sammensætning af alle senere godkendte veterinærlægemidler i medlemsstaterne skal angives på samme måde, når der er tale om samme virksomme stof.

#### 4. Farmaceutisk udviklingsarbejde

Der skal redegøres for valg af sammensætning, indholdsstoffer, hjælpestofferne påtænkte funktion i færdigproduktet samt af dets indre emballage, eventuel yderligere emballage og ydre emballage. Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om det farmaceutiske udviklingsarbejde. Overdosering i forhold til deklarationen skal angives og begrundes. Det skal godtgøres, at de mikrobiologiske egenskaber (mikrobiologisk renhed og antimikrobiel aktivitet) og brugervejledningen for anvendelsen er egnet til den anvendelse af veterinærlægemidlet, der er angivet i ansøgningsmaterialet vedrørende markedsføringstilladelse.

#### B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, som er involveret i fremstilling og afprøvning.

Den »beskrivelse af fremstillingsmåden«, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra d), skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte:

- en opregning af de forskellige faser i fremstillingen, der gør det muligt at vurdere, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling af dispenseringsformen har kunnet fremkalde uønskede ændringer i indholdsstofferne
- ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre, at færdigproduktet er ensartet

- den faktiske hovedforskrift med kvantitativ angivelse af alle anvendte stoffer, idet mængderne af hjælpestoffer, i det omfang dispenseringsformen gør det nødvendigt, dog kan angives tilnærmelsesvis; produkter, der eventuelt forsvinder under fremstillingsprocessen, skal anføres, ligesom enhver overdosering skal angives og begrundes
- angivelse af de trin i fremstillingsprocessen, hvor der udtages prøver med henblik på proceskontrol og de grænseværdier, der anvendes, når andre data i dokumentationen viser, at sådanne prøver er nødvendige for kvalitetskontrollen af færdigproduktet
- angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen og, eventuelt, et procesvalideringsskema for partier af produktionsstørrelse
- for sterile produkter, til hvilke der benyttes sterilisationsstandarder, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de sterilisationsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.

## C. KONTROL AF UD GANGSMATERIALER

### 1. **Generelle krav**

I dette afsnit forstås ved »udgangsmaterialer« alle veterinærlægemidlets og eventuelt beholderens, herunder lukkemekanismens, indholdsstoffer, således som disse er opregnet ovenfor under afdeling A, punkt 1.

Materialet skal indeholde specifikationer og oplysninger om de afprøvninger, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle partier af udgangsmaterialer.

De rutinemæssige afprøvninger, der foretages på hvert parti af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre undersøgelser end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal dette begrundes ved at bevise, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.

Hvis European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare har udstedt overensstemmelsecertifikat for et udgangsmateriale, virksomt stof eller hjælpestof, udgør dette certifikat henvisningen til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

Hvis der henvises til et overensstemmelsecertifikat, garanterer fremstilleren skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, efter at European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare udstedte overensstemmelsecertifikatet.

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

#### 1.1. *Virksomme stoffer*

Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller produktionsanlæg, som er involveret i fremstilling og afprøvning af et virksomt stof.

Hvis der er tale om et veldefineret virksomt stof, kan fremstilleren af det virksomme stof eller ansøgeren foranledige, at følgende oplysninger afgives direkte til de kompetente myndigheder i et separat dokument som en Active Substance Master File:

- a) en detaljeret beskrivelse af fremstillingsprocessen
- b) en beskrivelse af kvalitetskontrollen under fremstillingen
- c) en beskrivelse af procesvalideringen.

I så fald skal fremstilleren imidlertid forsyne ansøgeren med alle de oplysninger, som er nødvendige, for at denne kan tage ansvaret for veterinærlægemidlet. Fremstilleren skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for ensartethed mellem fabrikationspartierne og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne, uden at underrette ansøgeren herom. Dokumentation og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder og sendes endvidere til ansøgeren, hvis de vedrører ansøgerens del af Active Substance Master File'n.

Desuden indsendes oplysninger om fremstillingsmetoden, kvalitetskontrol og urenheder samt bevis for molekylærstrukturen, hvis der ikke foreligger et overensstemmelsescertifikat for det virksomme stof:

1. Oplysninger om fremstillingsprocessen skal omfatte en beskrivelse af fremstillingsprocessen for det virksomme stof, som for ansøgeren udgør en forpligtelse vedrørende fremstillingen af det virksomme stof. Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det/de virksomme stof(fer) skal opregnes, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der godtgør, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.
2. Oplysninger om kvalitetskontrol skal omfatte afprøvninger (herunder acceptkriterier), der er gennemført i hver kritisk fase, oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvaliderings- og/eller evalueringsundersøgelser. De skal også indeholde valideringsdata for de eventuelle analysemetoder, der er anvendt på det virksomme stof.
3. Oplysninger om urenheder skal angive de forventelige urenheder samt de konstaterede urenheders niveau og art. De skal også indeholde oplysninger om sikkerheden i forbindelse med disse urenheder, hvis det er relevant.
4. For bioteknologiske veterinærlægemidler skal dokumentation for molekylærstrukturen omfatte den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylemasse.

#### 1.1.1. Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer

De generelle og specifikke monografier i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle de virksomme stoffer, der er opført deri.

Med hensyn til anvendelsen af artikel 12, stk. 3, litra i), er det tilstrækkeligt, at indholdsstofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde erstattes beskrivelsen af analysemetoder og -procedurer i hver relevant sektion af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

Hvis en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé ikke er tilstrækkelig til at garantere stoffets kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige specifikationer fra ansøgeren, herunder grænseværdier for specifikke urenheder med validerede prøvningsprocedurer.

De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forsyner disse myndigheder med nærmere oplysninger om den påtalte mangel og de yderligere specifikationer, der er anvendt.

I mangel af en monografi i Den Europæiske Farmakopé for et virksomt stof, og hvis det virksomme stof er beskrevet i en medlemsstats farmakopé, kan denne monografi anvendes.

Når et virksomt stof hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien for et tredjelands farmakopé accepteres, hvis dennes egnethed er godtgjort. I sådanne tilfælde skal ansøgeren indsende en kopi af monografien, eventuelt ledsaget af en oversættelse. Der skal fremlægges data, som godtgør, at monografien er egnet til at kontrollere det virksomme stofs kvalitet.

### 1.1.2. Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé

De indholdsstoffer der ikke er indeholdt i nogen farmakopé, skal beskrives i en monografi, der omfatter følgende afsnit:

- a) indholdsstoffets navn, svarende til kravene under afdeling A, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
- b) definitionen af stoffet i en udformning svarende til den, der anvendes i Den Europæiske Farmakopé, skal være ledsaget af al nødvendig dokumentation, navnlig hvad angår molekylærstrukturen; med hensyn til de stoffer, der kun kan defineres ved deres fremstillingsmåde, må denne være tilstrækkelig udførligt beskrevet til at karakterisere et stof med konstant sammensætning og virkning
- c) metoder til identifikation kan beskrives i form af fuldstændige teknikker, som er anvendt ved produktion af stoffet, og de prøvningsmetoder, der skal anvendes rutinemæssigt
- d) renhedsprøver beskrives i forhold til den enkelte forventelige urenhed og navnlig i forhold til sådanne, som kan have en skadelig virkning, og om nødvendigt til sådanne, som under hensyntagen til sammensætningen af det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, kunne have en ugunstig virkning på lægemidlets stabilitet, eller som kunne forvanske de analytiske resultater
- e) afprøvninger og grænseværdier for at kontrollere parametre, der er relevante for færdigproduktet, som f.eks. partikelstørrelse og sterilitet, beskrives, og metoderne valideres eventuelt
- f) med hensyn til de sammensatte produkter af vegetabilsk eller animalsk oprindelse må der sondres mellem tilfælde, hvor flere farmakologiske virkninger nødvendiggør en kemisk, fysisk eller biologisk kontrol med de vigtigste bestanddele, og tilfælde omfattende produkter, der indeholder en eller flere grupper af stoffer, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet analysemetode kan tillades.

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

### 1.1.3. Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden

Nedennævnte oplysninger vedrørende virksomme stoffer skal, uanset om disse stoffer er opført i farmakopéerne, medtages som et led i den generelle beskrivelse af virksomme stoffer, når de indvirker på veterinærlægemidlets biotilgængelighed:

- krystalform og opløselighed
- partikelstørrelse, eventuelt efter pulverisering
- hydratiseringsgrad
- fordelingsforholdet mellem olie og vand
- pK/pH-værdier.

De første tre led gælder ikke for stoffer, der udelukkende anvendes i opløsning.

### 1.2. Hjælpstoffer

De generelle og specifikke monografier i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle de stoffer, der er opført deri.

Hjælpstoffer skal være i overensstemmelse med kravene i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. Såfremt en sådan monografi ikke findes, kan der henvises til et medlemsstats farmakopé. I mangel af en sådan monografi, kan der henvises til et tredjelands farmakopé. I så fald skal den pågældende monografis egnethed godtgøres. Om nødvendigt skal yderligere afprøvninger til kontrol af parametre som partikelstørrelse, sterilitet og opløsningsmiddelrester supplere monografiens krav. I mangel af en farmakopémonografi skal der foreslås en specifikation, som skal begrundes. Kravene til specifikationer for det virksomme stof, jf. punkt 1.1.2, litra a)-e), skal overholdes. De foreslåede metoder og data til validering heraf skal forelægges.

Farvestoffer, beregnet til veterinærlægemidler, skal overholde kravene i direktiv 78/25/EØF med undtagelse af visse veterinærlægemidler til lokal brug, herunder insekticidhalsbånd og øremærker, hvor anvendelse af andre farvestoffer er begrundet.

Farvestoffer skal opfylde renhedskriterierne i Kommissionens direktiv 95/45/EF (1).

For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i et veterinærlægemiddel for første gang, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både kliniske og ikke-kliniske.

### 1.3. Lukkemekanismer for beholdere

#### 1.3.1. Virksomt stof

Der skal afgives oplysninger om lukkemekanismen på beholdere til det virksomme stof. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af det virksomme stofs fysiske tilstand (flydende, fast).

#### 1.3.2. Færdigprodukt

Der skal afgives oplysninger om lukkemekanismen på beholdere til færdigproduktet. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af veterinærlægemidlets administrationsvej og doseringsformens fysiske tilstand (flydende, fast).

Emballeringsmaterialer skal være i overensstemmelse med kravene i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. Såfremt en sådan monografi ikke findes, kan der henvises til en medlemsstats farmakopé. I mangel af en sådan monografi, kan der henvises til et tredjelands farmakopé. I så fald skal den pågældende monografis egnethed godtgøres.

I mangel af en farmakopémonografi skal der foreslås og begrundes en specifikation for emballeringsmaterialet.

Der skal forelægges videnskabelige data om valg af emballeringsmaterialet og egnetheden heraf.

For nye emballeringsmaterialer, som er i kontakt med produktet, skal der forelægges oplysninger om sammensætning, fremstilling og sikkerhed.

Der skal forelægges specifikationer og ydelsesdata for eventuelle doserings- eller administrationstilbehør, som leveres sammen med veterinærlægemidler.

### 1.4. Stoffer af biologisk oprindelse

Hvor udgangsmaterialer som mikroorganismer, væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod) fra mennesker eller dyr eller bioteknologiske cellekonstruktioner anvendes ved fremstilling af veterinærlægemidler, skal udgangsmaterialets oprindelse og historie beskrives og dokumenteres.

Beskrivelsen af udgangsmaterialet skal omfatte fremstillingsstrategi, rensnings/inaktiveringsprocedurer med dertil hørende validering og alle kontrolprocedurer under fremstillingen til sikring af kvalitet, sikkerhed og ensartethed mellem fabriktionspartierne for færdigproduktet.

Når der anvendes cellebanker, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede efter det antal passager, der er anvendt ved fremstillingen og derudover.

Seedmaterialer, cellebanker, pools af serum og så vidt muligt de udgangsmaterialer, som de stammer fra, skal undersøges for at sikre, at de ikke indeholder fremmede agenser.

(1) EFT L 226 af 22.9.1995, s. 1.



Når der anvendes udgangsmaterialer fra mennesker eller dyr, skal det beskrives, hvilke foranstaltninger der træffes for at forhindre tilstedeværelse af potentielt patogene agenser.

Hvis tilstedeværelsen af potentielt patogene fremmede agenser er uundgåelig, må det pågældende materiale kun anvendes, hvis viderebehandlingen af produktet sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

Der skal fremlægges dokumentation, som godtgør, at seedmaterialer, celleseeds, serumbatches og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som indebærer risiko for overførsel af TSE, er i overensstemmelse med Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler<sup>(1)</sup> samt med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. Der kan anvendes overensstemmelses-certifikater udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé for at godtgøre, at kravene er opfyldt.

#### D. KONTROLAFPRØVNINGER, DER GENNEMFØRES MIDT I FREMSTILLINGSPROCESSEN

Ansøgningsmaterialet skal indeholde nærmere oplysninger om de kontrolprøvninger, der kan gennemføres midt i fremstillingsprocessen med henblik på at sikre fremstillingsprocessens tekniske ensartethed.

Disse afprøvninger er absolut nødvendige for at gøre det muligt at kontrollere, om veterinærlægemidlet er i overensstemmelse med hovedforskriften, når ansøgeren undtagelsesvis fremlægger en analytisk metode til afprøvning af færdigproduktet, der ikke omfatter kvantitativ bestemmelse af alle virksomme stoffer (eller de hjælpestoffer, som er underkastet de samme krav som de virksomme stoffer).

Det samme gør sig gældende, når kvalitetskontrollen af færdigproduktet afhænger af de kontrolafprøvninger, der foretages under fremstillingen, navnlig i de tilfælde, hvor stoffet i det væsentlige defineres ved fremstillingsmåden.

Hvis et mellemprodukt kan opbevares, inden det videreforarbejdes eller sammensættes for første gang, fastsættes en udløbsdato for mellemproduktet på baggrund af oplysninger fra stabilitetsundersøgelser.

#### E. KONTROL AF FÆRDIGPRODUKTET

I forbindelse med kontrol af færdigproduktet forstås ved »et parti af færdigproduktet« alle enheder af en dispenseringsform, som hidrører fra samme oprindelige materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- eller sterilisationsprocesser eller — i tilfælde af en fortløbende fremstillingsproces — samtlige enheder, som er fremstillet i et bestemt tidsrum.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal indeholde en fortegnelse over de prøver, som gennemføres rutinemæssigt for hvert parti af færdigproduktet. Hyppigheden af de prøver, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal anføres. Frigivelsesgrænser skal anføres.

Materialet skal indeholde oplysninger om den kontrolafprøvning, der foretages af færdigproduktet ved frigivelsen. Oplysningerne og dokumentationen gives i overensstemmelse med følgende regler.

Bestemmelserne i de relevante monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé eller i givet fald i en medlemsstats nationale farmakopé skal anvendes på alle deri definerede produkter.

Såfremt der anvendes andre afprøvningsprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i de relevante monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, skal dette begrundes ved at dokumentere, at færdigproduktet, såfremt det er blevet afprøvet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for pågældende dispenseringsform.

<sup>(1)</sup> EUT C 24 af 28.1.2004, s. 6.

## 1. Generelle egenskaber ved færdigproduktet

Visse afprøvninger af de generelle egenskaber ved et produkt skal altid indgå i afprøvningerne af færdigproduktet. Disse afprøvninger omfatter, hvis det er muligt, bestemmelse af gennemsnitsmasse og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske eller mikrobiologiske forsøg, organoleptiske kendetegn, fysiske kendetegn såsom massefylde, pH, brydningsindeks osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde nøje angive standarder og toleranceværdier.

Forsøgsbetingelserne og i givet fald det anvendte apparatur og standarderne beskrives nøjagtigt, såfremt de ikke er anført i Den Europæiske Farmakopé eller i medlemsstaternes farmakopéer; det samme gælder, når de metoder, der er fastsat i disse farmakopéer, ikke finder anvendelse.

Endvidere underkastes faste dispenseringsformer, som skal indgives oralt, undersøgelse in vitro af det/de virksomme stofs/stoffers frigørelse og udløsningshastighed, medmindre andet er begrundet. Sådanne undersøgelser foretages ligeledes ved indgift på anden måde, såfremt de kompetente myndigheder i den pågældende medlemsstat finder det nødvendigt.

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

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

Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i færdigproduktet ikke overstige  $\pm 5\%$  på fremstillingstidspunktet.

På grundlag af stabilitetsundersøgelser skal fremstilleren udarbejde begrundede forslag til de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i færdigproduktet, der skal gælde indtil den fastsatte udløbsdato.

I visse tilfælde med særligt komplekse blandinger, hvor analyse af virksomme stoffer, der er til stede i stort antal eller ringe mængde, vil nødvendiggøre besværlige undersøgelser, der vanskeligt kan gennemføres på hvert produktionsparti, tillades det, at et eller flere virksomme stoffer i færdigproduktet ikke analyseres på den udtrykkelige betingelse, at disse analyser foretages på mellemstadiet i fremstillingen. Denne forenkede fremgangsmåde må ikke udvides til karakteriseringen af de pågældende stoffer. Den suppleres med en metode med kvantitativ evaluering, der gør det muligt for de kompetente myndigheder at efterprøve, om det lægemiddel, der er bragt i omsætning, er i overensstemmelse med specifikationen.

En in vivo eller in vitro biologisk kvantitativ bestemmelse er obligatorisk, såfremt fysisk-kemiske metoder ikke er tilstrækkelige til at give oplysning om produktets kvalitet. En sådan bestemmelse skal så vidt muligt omfatte referencematerialer og statistiske analyser, der gør det muligt at beregne konfidensgrænserne. Når der ikke kan udføres sådanne prøver på færdigproduktet, kan de gennemføres på et mellemstadium så sent som muligt i fremstillingsprocessen.

Hvis der forekommer nedbrydning under fremstillingen af færdigproduktet, skal det højest tilladte niveau for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter umiddelbart efter fremstillingen angives.

Såfremt angivelserne i afdeling B viser en betydelig overdosering af et virksomt stof ved lægemidlets fremstilling, eller hvis holdbarhedsdataene viser, at den kvantitative bestemmelse af det virksomme stof mindskes ved opbevaring, skal beskrivelsen af kontrolafprøvninger for færdigprodukter i givet fald omfatte en kemisk eller om fornødent en toksikologisk-farmakologisk undersøgelse af den ændring, der er sket med dette stof, eventuelt med en karakterisering og/eller analyse af nedbrydningsprodukterne.

### 3. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne

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

### 4. Sikkerhedsundersøgelse

Uafhængigt af de toksikologiske-farmakologiske forsøg, der forelægges sammen med ansøgningen om markedsførings-tilladelse, skal den analytiske dokumentation indeholde oplysninger om sikkerhedsundersøgelse som f.eks. sterilitet og bakterielle endotoksiner, når en sådan kontrol skal foretages rutinemæssigt for at efterprøve produktets kvalitet.

#### F. STABILITETSUNDERSØGELSER

##### 1. Virksomme stoffer

Der skal specificeres en omprøvningsperiode og opbevaringsforhold for det virksomme stof, medmindre dette er omfattet af en monografi i Den Europæiske Farmakopé, og fremstilleren af færdigproduktet gennemfører en fuldstændig afprøvning af det virksomme stof, umiddelbart før det anvendes ved fremstillingen af færdigproduktet.

Der skal forelægges stabilitetsdata, som støtter den angivne omprøvningsperiode og de angivne opbevaringsforhold. Ansøgeren skal forelægge oplysninger om typen af de gennemførte stabilitetsundersøgelser, de anvendte forsøgsplaner, de anvendte analyseprocedurer og valideringen heraf med nøje angivelse af resultaterne. Stabilitetsforpligtelsen med en sammenfatning af forsøgsplanen skal forelægges.

Hvis et overensstemmelsecertifikat for det virksomme stof fra den foreslåede kilde er tilgængeligt og indeholder oplysninger om omprøvningsperiode og opbevaringsforhold, er stabilitetsdataene for det virksomme stof fra den pågældende kilde ikke påkrævet.

##### 2. Færdigprodukt

Der gives en beskrivelse af de undersøgelser, hvorved det har været muligt at bestemme den holdbarhedstid, de opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som ansøgeren har foreslået.

Ansøgeren skal forelægge oplysninger om typen af den gennemførte stabilitetsundersøgelse, de anvendte forsøgsplaner, de anvendte analyseprocedurer og valideringen heraf med nøje angivelse af resultaterne.

For færdigprodukter, som skal opløses eller fortyndes inden indgift, gives detaljerede oplysninger om det opløste/fortyndede produkts foreslåede opbevaringstid og specifikation, støttet af relevante stabilitetsdata.

For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, holdbarhedsdata til dokumentation af produktets holdbarhed efter anbrud, og der angives en specifikation for brug af beholderen.

Såfremt der er mulighed for, at der kan dannes nedbrydningsprodukter i færdigproduktet, skal ansøgeren oplyse dette samt angive metoder til identifikation og afprøvning.

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundes den foreslåede opbevaringstid og, hvis det er relevant, opbevaringstid efter ibrugtagning under de anbefalede opbevaringsforhold og specifikationerne for færdigproduktet ved opbevaringstidens udløb og eventuelt opbevaringstiden efter ibrugtagning under disse anbefalede opbevaringsforhold.

Det højest tilladte niveau for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter ved udløbet af opbevaringstiden skal angives.

En undersøgelse af interaktionen mellem produktet og beholderen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater.

Holdbarhedsforpligtelsen med en sammenfatning af forsøgsplanen skal forelægges.

#### G. ANDRE OPLYSNINGER

Oplysninger om kvaliteten af veterinærlægemidlet, som ikke er omfattet af ovenstående afdelinger, kan medtages i ansøgningsmaterialet.

For forblandinger til foderlægemidler (produkter bestemt til inkorporering i foderlægemidler) skal der forelægges oplysninger om indholdsrate, vejledning om inkorporering, ensartethed i foderstoffer, compatible/egnede foderstoffer, stabilitet i foderstoffer og den foreslåede holdbarhed i foderstoffer. Der skal også forelægges en specifikation for de foderlægemidler, der er fremstillet ved hjælp af disse forblandinger efter den anbefalede brugsanvisning.

#### DEL 3: UNDERSØGELSER VEDRØRENDE SIKKERHED OG RESTSTOFFER

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra j), andet og fjerde led, skal vedlægges ansøgningen om tilladelse til markedsføring, afgives i overensstemmelse med følgende regler:

##### A. Sikkerhedsundersøgelse

#### KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF UNDERSØGELSER

Dokumentationen vedrørende sikkerhed skal fastlægge:

- a) den mulige toksicitet af veterinærlægemidlet og dets eventuelle farlige virkninger eller bivirkninger ved forskriftsmæssig brug til dyr, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til sygdommens alvor
- b) de mulige bivirkninger på mennesket fra rester af veterinærlægemidlet eller stoffet i fødevarer hidrørende fra behandlede dyr samt vanskeligheder forårsaget af disse rester under den industrielle forarbejdning af fødevarer
- c) de mulige risici ved menneskets udsættelse for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret
- d) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.

Alle resultaterne skal være pålidelige og almenlydige. Matematiske og statistiske fremgangsmåder anvendes ved udarbejdelse af forsøgsmetoderne og ved vurdering af resultaterne i det omfang, det er berettiget. Desuden er det nødvendigt at afgive oplysninger om produktets terapeutiske anvendelsesmulighed og om de med dets anvendelse forbundne risici.

Undertiden kan der være behov for at afprøve moderstoffets metabolitter, hvis det er dem, der giver anledning til betænkelighed.

Et hjælpestof, som anvendes på lægemiddelområdet for første gang, skal behandles som et virksomt stof.

#### 1. Præcis identifikation af produktet og dets virksomme stof/stoffer

- internationale fællesbetegnelser (INN)
- IUPAC-navn (International Union of Pure and Applied Chemistry Name)
- CAS-nummer (Chemical Abstract Service)
- terapeutisk, farmakologisk og kemisk klassificering

- synonymer og forkortelser
- strukturformel
- molekylær formel
- molekylvægt
- renhedsgrad
- kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenheder
- beskrivelse af fysiske egenskaber
- smeltepunkt
- kogepunkt
- damptryk
- opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, udtrykt i g/l, med angivelse af temperatur
- massefylde
- refraktionsindeks, rotation osv.
- formulering af produktet.

## 2. Farmakologi

Farmakologiske undersøgelser er af grundlæggende betydning for belysning af mekanismer, der fremkalder veterinærlægemidlets terapeutiske virkninger, og farmakologiske undersøgelser, der gennemføres i forsøgsdyr og dyrearter, som produktet er bestemt for, medtages derfor i del 4.

Farmakologiske undersøgelser kan imidlertid også bidrage til forståelse af toksikologiske fænomener. Hvor et veterinærlægemiddel fremkalder farmakologiske virkninger uden toksisk reaktion, eller ved mindre doser end dem, der er nødvendige for at fremkalde toksicitet, skal de farmakologiske virkninger desuden inddrages i vurderingen af lægemidlets sikkerhed.

Derfor skal sikkerhedsdokumentation altid indledningsvis give detaljerede oplysninger om farmakologiske undersøgelser, der er gennemført på laboratoriedyr, og alle relevante oplysninger vedrørende kliniske undersøgelser af de dyrearter, som produktet er bestemt for.

### 2.1. Farmakodynamik

Oplysninger om det/de virksomme stofs/stoffers virkningsmekanisme skal forelægges sammen med oplysninger om primære og sekundære farmakodynamiske virkninger for at bidrage til forståelsen af eventuelle bivirkninger ved dyreforsøg.

### 2.2. Farmakokinetik

Der skal forelægges data om det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i de arter, der bruges i toksikologiske undersøgelser, herunder disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse. Oplysningerne skal relateres til resultaterne fra farmakologiske og toksikologiske undersøgelser om forholdet mellem dosis og virkning for at bestemme den tilstrækkelige eksponering. En sammenligning med de farmakologiske data fra undersøgelserne vedrørende de arter, som produktet er bestemt for, del 4, kapitel I, afdeling A.2, skal indgå i del 4 for at bestemme relevansen af resultaterne fra toksikologiundersøgelserne om toksicitet for de arter, som produktet er bestemt for.

## 3. Toksikologi

Dokumentation vedrørende toksikologi skal følge den vejledning, som agenturet har udgivet om den generelle afprøvningsprocedure, og vejledningerne for særlige undersøgelser. Vejledningen omfatter:

- 1) grundlæggende afprøvninger for alle nye veterinærlægemidler, som anvendes til fødevarereproducerende dyr for at vurdere sikkerheden ved eventuelle restkoncentrationer i fødevarer
- 2) yderligere afprøvninger, som kan være nødvendige afhængigt af specifikke toksikologiske hensyn, som eksempelvis kan være forbundet med det/de virksomme stofs/stoffers struktur, klasse og virkningsmekanisme
- 3) særlige afprøvninger, som kan bidrage til fortolkningen af data fra grundlæggende eller yderligere afprøvninger.

Undersøgelserne gennemføres med det/de virksomme stof/stoffer, ikke med det formulerede produkt. Såfremt der er brug for undersøgelser af det formulerede produkt, er dette angivet nedenfor.

### 3.1. Toksicitet ved enkeltindgift

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan bruges til at forudsige:

- de mulige virkninger af akut overdosering på den art, produktet er bestemt for
- de mulige virkninger af utilsigtet indgift på mennesker
- doser, som egner sig ved undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift.

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift skal klarlægge stoffets akutte toksiske virkninger og tidsfølgen for virkningernes indtræden og aftagen.

De undersøgelser, der skal gennemføres, udvælges med henblik på at tilvejebringe oplysninger om brugerens sikkerhed — hvis det f.eks. forventes, at brugeren af veterinærlægemidlet udsættes betydeligt gennem indånding eller hudkontakt, skal disse eksponeringsveje undersøges.

### 3.2. Toksicitet ved gentagen indgift

Afprøvningsne af toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise fysiologiske og/eller patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det virksomme stof eller af en kombination af de undersøgte virksomme stoffer og at fastslå betingelserne for deres forekomst i forhold til dosisstørrelse.

For farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærlægemidler, som udelukkende er bestemt til anvendelse på ikke-fødevarereproducerende dyr, er det normalt tilstrækkeligt at undersøge toksicitet ved gentagen indgift på en forsøgsdyrart. Denne undersøgelse kan erstattes af en undersøgelse af det dyr, produktet er bestemt for. Ved valg af indgiftshyppighed og -måde samt undersøgelsens varighed skal der tages hensyn til de anbefalede betingelser for klinisk anvendelse. Forsøgslederen skal begrunde valget af afprøvningernes omfang og varighed samt af dosering.

For stoffer eller veterinærlægemidler, bestemt til anvendelse på fødevarereproducerende dyr, skal der undersøges for toksicitet ved gentagen indgift (90 dage) på en gnaverart og en ikke-gnaverart for at identificere målorganer og toksikologiske endpoints og finde frem til egnede arter samt de dosisniveauer, der eventuelt skal anvendes ved afprøvning af toksicitet.

Forsøgslederen skal begrunde valg af art under hensyntagen til tilgængelig viden om produktets metabolisme i dyr og mennesker. Prøvestoffet skal indgives oralt. Forsøgslederen skal klart anføre og begrunde valg af indgiftsmåde og -hyppighed samt forsøgenes længde.

Det er hensigtsmæssigt at vælge den højeste dosis, således at skadelige virkninger bringes frem. Ved laveste dosisniveau bør der ikke fremkaldes tegn på toksicitet.

Vurderingen af de toksiske virkninger foretages på grundlag af en undersøgelse af adfærd, vækst, blodbillede og funktionsprøver, navnlig sådanne, der angår ekskretionsorganerne, samt på grundlag af obduktionserklæringer ledsaget af de dertil knyttede histologiske undersøgelser. Valget af type og omfang af hver undersøgelsesgruppe er afhængigt af den anvendte dyreart og skal rette sig efter den videnskabelige erkendelses stade.

I tilfælde af nye kombinationer af stoffer, der allerede er kendt og undersøgt efter forskrifterne i dette direktiv, vil afprøvning ved gentagen indgift kunne forenkles på passende måde efter dokumentation fra forsøgslederens side, undtagen i tilfælde, hvor undersøgelsen af toksicitet har påvist potenserende virkninger eller nye toksiske virkninger.

### 3.3. Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for

Der forelægges et resumé om tegn på intolerance iagttaget under undersøgelser — almindeligvis med den færdige formulering — på arter, som produktet er bestemt for, i overensstemmelse med de i del 4, kapitel I, afdeling B, omhandlede krav. De pågældende undersøgelser, dosering, som gav anledning til intolerance, og de pågældende arter og racer skal identificeres. Der afgives endvidere oplysninger om eventuelle uventede fysiologiske forandringer. En fuldstændig rapport om disse undersøgelser skal medtages i del 4.

### 3.4. Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet

#### 3.4.1. Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

Det er undersøgelsens formål at identificere mulig beskadigelse af handyr eller hundyr forplantningsevne eller skadelig virkning på afkommet forårsaget af indgift af det undersøgte veterinærlægemiddel eller stof.

For så vidt angår farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærlægemidler, bestemt til anvendelse på fødevareproducerende dyr, skal undersøgelsen af virkninger på forplantningsevnen gennemføres over flere generationer og være udformet til at afsløre eventuelle virkninger på pattedyrs forplantning. Disse omfatter indvirkninger på fertiliteten hos begge køn, parring, undfangelse, implantation, evne til at gå drægtighedsperioden ud, fødselsforløb, laktation, overlevelse, vækst og afkommets udvikling fra fødsel til fravæning og kønsmodenhed samt senere forplantningsfunktion som voksne individer. Der anvendes mindst tre dosisniveauer. Det er hensigtsmæssigt at vælge den højeste dosis, således at skadelige virkninger bringes frem. Ved laveste dosisniveau bør der ikke fremkaldes tegn på toksicitet.

#### 3.4.2. Undersøgelse af udviklingstoksicitet

For så vidt angår farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærlægemidler, bestemt til anvendelse på fødevareproducerende dyr skal der gennemføres undersøgelser af udviklingstoksicitet. Disse undersøgelser skal være udformet således, at eventuelle bivirkninger for drægtige hunner og for embryo- og fosterudviklingen som følge af hunnens udsættelse, fra implantation over drægtighed til dagen før terminen, opdages. Sådanne bivirkninger omfatter øget toksicitet i forhold til ikke-drægtige hunner, embryondød/fosterdød, ændret fostervækst og strukturelle ændringer af fosteret. En undersøgelse af udviklingstoksicitet hos rotter er påkrævet. Afhængigt af resultaterne kan det være nødvendigt at gennemføre en undersøgelse af en anden art i overensstemmelse med de gældende retningslinjer.

For så vidt angår farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærlægemidler, der ikke er bestemt til anvendelse på fødevareproducerende dyr, skal der gennemføres en undersøgelse af udviklingstoksicitet hos mindst én art, som kan være den art, produktet er bestemt for, hvis produktet er beregnet til hunner, som vil kunne anvendes til avl. Hvis anvendelsen af veterinærlægemidler medfører betydelig eksponering for brugere, gennemføres imidlertid standardundersøgelser af udviklingstoksicitet.

### 3.5. Genotoksicitet

Der skal gennemføres undersøgelser for potentiel genotoksicitet for at afsløre ændringer, som et stof kan forårsage i cellers genetiske materiale. Alle stoffer, som for første gang er bestemt til anvendelse i et veterinærlægemiddel, skal vurderes med henblik på at fastslå deres genotoksiske egenskaber.

Der skal almindeligvis foretages en standardrække af genotoksicitetsforsøg både in vivo og in vitro i overensstemmelse med de gældende retningslinjer på det/de aktive stof/stoffer. I visse tilfælde kan det også være nødvendigt at undersøge en eller flere metabolitter, der forekommer som rester i fødevarer.

### 3.6. *Kræftfremkaldende egenskaber*

Ved afgørelse af, hvorvidt en undersøgelse af kræftfremkaldende egenskaber er påkrævet, skal der tages hensyn til resultaterne af genotoksicitetsundersøgelser, forhold mellem struktur-aktivitet og resultaterne af systemiske toksicitetsforsøg, som kan være relevante for neoplastiske læsioner i undersøgelser for virkninger på længere sigt.

Der skal tages højde for alle toksicitetsmekanismens kendte artsspecificiteter samt eventuelle forskelle med hensyn til metabolisme mellem de undersøgte arter, de arter, produktet er bestemt for, og mennesker.

Såfremt prøvning af de kræftfremkaldende egenskaber er nødvendig, påkræves almindeligvis et toårigt rotteforsøg og et 18 måneders museforsøg. Med behørig videnskabelig begrundelse kan undersøgelser af kræftfremkaldende egenskaber gennemføres med én gnaverart, helst rotter.

### 3.7. *Undtagelser*

Hvis et veterinærlægemiddel er bestemt for lokal brug, skal der foretages undersøgelser af absorption i de dyrearter, produktet er bestemt for. Hvis det påvises, at den systemiske absorption er ubetydelig, kan toksicitetsforsøg ved gentagen indgift, undersøgelserne af toksicitet for forplantningsevnen og af kræftfremkaldende egenskaber undlades, medmindre:

- det må påregnes, at dyret ved normal forskriftsmæssig brug indtager veterinærlægemidlet oralt eller
- det må påregnes, at brugeren ved normal forskriftsmæssig brug udsættes for veterinærlægemidlet ad anden vej end gennem huden
- det virksomme stof eller metabolitterne kan kontaminere fødevarer, der er fremstillet af det behandlede dyr.

## 4. **Andre bestemmelser**

### 4.1. *Særlige undersøgelser*

For særlige grupper af stoffer eller, hvis de virkninger, der er iagttaget under forsøg med gentagen indgift på dyr, omfatter ændringer, som indikerer f.eks. immunotoksicitet, neurotoksicitet eller endokrin dysfunktion, påkræves yderligere afprøvning, f.eks. overfølsomhedsundersøgelser eller forsøket neurotoksicitetsundersøgelser. Afhængigt af produktets art kan det være nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at vurdere mekanismen bag den toksiske virkning eller irritationspotentialitet. Sådanne undersøgelser gennemføres almindeligvis med det endelige præparat.

Ved tilrettelæggelse af undersøgelserne og vurdering af undersøgelsesresultaterne skal der tages hensyn til den videnskabelige erkendelses stadi og de gældende retningslinjer.

### 4.2. *Restkoncentrationers mikrobiologiske egenskaber*

#### 4.2.1. *Mulig virkning på menneskets tarmflora*

De potentielle mikrobiologiske risici, som restkoncentrationer af antimikrobielle forbindelser frembyder for menneskets tarmflora, skal undersøges i overensstemmelse med de gældende retningslinjer.

#### 4.2.2. *Potentielle virkninger på mikroorganismer, som anvendes ved industriel fødevarerforarbejdning*

I visse tilfælde kan det være nødvendigt at foretage forsøg for at bestemme, om mikrobiologisk aktive restkoncentrationer påvirker de teknologiske processer ved industriel forarbejdning af fødevarer.

### 4.3. *Iagttagelser på mennesker*

Der fremlægges oplysninger om, hvorvidt de farmakologisk virksomme stoffer i veterinærlægemidlet anvendes som lægemidler til behandling af mennesker. I bekræftende fald udarbejdes et overblik over alle iagttagne virkninger (herunder bivirkninger) for mennesker samt disses årsag, for så vidt som det er af betydning for vurdering af veterinærlægemidlets sikkerhed, i givet fald belyst med resultater fra offentliggjorte undersøgelser. Hvis indholdsstoffer i veterinærlægemidlet enten ikke, eller ikke længere, anvendes som lægemiddel til behandling af mennesker, skal dette begrundes.



#### 4.4. *Udvikling af resistens*

For så vidt angår veterinærlægemidler skal der afgives oplysninger om potentiel forekomst af resistente bakterier, som har betydning for menneskers sundhed. I den forbindelse er udviklingsmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Hvis det er nødvendigt, skal der foreslås foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

Resistens, som er relevant for produktets kliniske anvendelse, behandles i overensstemmelse med del 4. Hvis det er relevant, skal der angives krydshenvisninger til oplysningerne i del 4.

### 5. **Brugernes sikkerhed**

Dette afsnit skal omfatte en diskussion af de virkninger, der er konstateret i de forudgående afsnit og relatere disse til typen og omfanget af menneskers udsættelse for produktet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.

### 6. **Miljøriskovurdering**

#### 6.1. *Miljøriskovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer*

Der skal foretages en miljøriskovurdering for at vurdere de potentielle skadelige virkninger, som anvendelsen af veterinærlægemidlet kan have for miljøet, og for at identificere risikoen ved sådanne virkninger. I vurderingen skal der også identificeres eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, som kan være nødvendige for at mindske en sådan risiko.

Vurderingen gennemføres normalt i to faser: Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de gældende retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for produktet og det dermed forbundne risikoniveau skal angives, idet der navnlig tages højde for følgende:

- de dyrearter, produktet er bestemt for, og det anbefalede brugsmønster
- indgiftsmåde, især i hvor høj grad produktet forventes at gå direkte ud i økosystemer
- behandlede dyrs eventuelle udskillelse af produktet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet; i sådanne ekskreters nedbrydelighed
- bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

I anden fase gennemføres yderligere specielle undersøgelser af produktets skæbne og virkninger på bestemte økosystemer i overensstemmelse med de gældende retningslinjer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering samt tilgængelige oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i stoffet/stofferne, herunder metabolitter i tilfælde af en identificeret risiko, som er fremkommet under udførelsen af andre forsøg og afprøvninger i medfør af dette direktiv.

#### 6.2. *Miljøriskovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer*

Hvis et veterinærlægemiddel indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, skal ansøgningen desuden ledsages af de dokumenter, som foreskrives i artikel 2 og i del C i direktiv 2001/18/EF.

## **KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION**

Materialet vedrørende sikkerhedsafprøvning skal omfatte følgende:

- et indeks over alle undersøgelser i materialet

- en erklæring, hvori ansøgeren bekræfter, at alle de data, gunstige såvel som ugunstige, som er kendt af ham på indsendelsestidspunktet, er medtaget
- en begrundelse for udeladelse af en type undersøgelse
- en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse
- en diskussion af det bidrag, som en undersøgelse, der går forud for undersøgelser gennemført i overensstemmelse med god laboratoriepraksis i henhold til direktiv 2004/10/EF, kan yde til den samlede risikovurdering.

Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:

- en kopi af forsøgsplanen
- en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant
- en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer
- en beskrivelse og begrundelse af prøvningssystem
- en beskrivelse af de opnåede resultater, der er så udførlig, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning
- eventuelt statistisk analyse af resultaterne
- en diskussion af resultaterne med kommentarer til niveauer med og uden observerede effekter og eventuelle usædvanlige resultater
- en detaljeret beskrivelse og en grundig diskussion af forsøgsresultaterne vedrørende sikkerhed for det virksomme stof og dets relevans for vurdering af potentielle restkoncentrationernes risici for mennesker.

## B. *Undersøgelser for restkoncentrationer*

### KAPITEL I: GENNEMFØRELSE AF AFPRØVNINGER

#### 1. Indledning

Ved anvendelsen af denne forordning gælder definitionerne i Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 <sup>(1)</sup>.

Formålet med at undersøge nedbrydning af restkoncentrationer fra spiseligt væv eller æg, mælk og honning fra behandlede dyr er at fastslå, under hvilke forhold og i hvilken grad restkoncentrationer forbliver i fødevarer hidrørende fra disse dyr. Desuden skal undersøgelserne gøre det muligt at fastsætte en tilbageholdelsestid.

For så vidt angår veterinærlægemidler bestemt for fødevarerproducerende dyr skal undersøgelserne vise:

1. i hvilket omfang og hvor længe restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller dets metabolitter forbliver i spiseligt væv af behandlede dyr eller i mælk, æg og/eller honning hidrørende fra sådanne dyr
2. at der med henblik på forebyggelse af helbredsmæssige risici for forbrugere af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr eller ulemper ved den industrielle forarbejdning af fødevarer kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget
3. at de analysemetoder, der er anvendt i undersøgelsen af restkoncentrationsnedbrydningen, er tilstrækkeligt valideret til at sikre restkoncentrationsdata, som kan danne grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

<sup>(1)</sup> EFT L 224 af 18.8.1990, s. 1.

## 2. Metabolisme og restkinetik

### 2.1. Farmakokinetik (*absorption, fordeling, metabolisme, udskillelse*)

Der skal indsendes et resumé af de farmakokinetiske data med krydshenvisning til de farmakokinetiske undersøgelser af de arter, som produktet er bestemt for, i del 4. Indsendelse af den fuldstændige undersøgelsesrapport er ikke nødvendig.

Formålet med farmakokinetiske undersøgelser vedrørende restkoncentrationer af veterinærlægemidler er at vurdere absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse af produktet i den dyreart, det er bestemt for.

Det endelige produkt eller et præparat, hvis egenskaber er sammenlignelige hermed med hensyn til biotilgængelighed, indgives det dyr, det er bestemt for, i den højeste anbefalede dosering.

Under hensyntagen til indgiftsmåden skal der gives en fyldestgørende beskrivelse af omfanget af absorption af veterinærlægemidlet. Hvis det påvises, at systemisk absorption af produkter til lokal anvendelse er ubetydelig, er der ikke behov for yderligere undersøgelser af restkoncentrationer.

Der gives en beskrivelse af fordelingen af veterinærlægemidlet i det dyr, det er bestemt for; muligheden for plasmaproteinbinding eller overgang til mælk eller æg samt for ophobning af lipofile forbindelser skal indgå i overvejelserne.

Der gives en beskrivelse af udskillelsesvejene for produktet fra det dyr, produktet er bestemt for. De vigtigste metabolitter skal identificeres og karakteriseres.

### 2.2. Nedbrydning af restkoncentrationer

Formålet med disse undersøgelser til måling af restkoncentrationers nedbrydning i det dyr, produktet er bestemt for, efter sidste indgift af veterinærlægemidlet er at gøre det muligt at bestemme tilbageholdelsestiden.

Efter at forsøgsdyret har modtaget den sidste dosis af veterinærlægemidlet, bestemmes mængden af restkoncentrationer et tilstrækkeligt antal gange ved hjælp af validerede analytiske metoder; de tekniske procedurer og de anvendte metoder angives med hensyn til teknisk gennemførelse, pålidelighed og følsomhed.

## 3. Metode til analyse af restkoncentration

De analysemetoder, der er anvendt i undersøgelsen/undersøgelserne af restkoncentrationsnedbrydningen og valideringen heraf, beskrives i detaljer.

Følgende karakteristika beskrives:

- specificitet
- nøjagtighed
- præcision
- detektionsgrænse
- bestemmelsesgrænse
- praktisk gennemførlighed og anvendelighed under normale laboratorievilkår
- modtagelighed for interferens
- restkoncentrationernes stabilitet.

Analysemetodens egnethed vurderes i lyset af den videnskabelige erkendelses stadi og den tekniske viden på det tids-  
punkt, ansøgningen indgives.

Analysemetoden forelægges i et internationalt godkendt format.

## KAPITEL II: FREMLÆGGELSE AF OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

### 1. Identifikation af produktet

Der skal forelægges en identifikation af det/de veterinærlægemidler, som er anvendt i afprøvningen, herunder:

- sammensætning
- resultater af den fysiske og kemiske (styrke og renhed) afprøvning af det relevante parti/partier
- identifikation af partiet
- relation til færdigproduktet
- specifik aktivitet og renhed af radioaktivt mærkede stoffer
- mærkede atomers position i molekylet.

Materialet vedrørende restkoncentrationer skal omfatte følgende:

- et indeks over alle undersøgelser i materialet
- en erklæring, hvori ansøgeren bekræfter, at alle de data, gunstige såvel som ugunstige, som er kendt af ham på  
indsendelsestidspunktet, er medtaget
- en begrundelse for udeladelse af en type undersøgelse
- en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse
- en diskussion af det bidrag, som en undersøgelse, der går forud for god laboratoriepraksis kan yde til den samlede  
risikovurdering
- et forslag til en tilbageholdelsestid.

Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:

- en kopi af forsøgsplanen
- en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant
- en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer
- en beskrivelse af de opnåede resultater, der er så udførlig, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering  
uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning
- eventuelt statistisk analyse af resultaterne
- en diskussion af resultaterne
- en objektiv diskussion af de opnåede resultater og anbefalede tilbageholdelsestider til sikring af, at fødevarer hidrø-  
rende fra behandlede dyr ikke indeholder restkoncentrationer, der kan frembyde risici for mennesker.

## DEL 4: PRÆKLINISKE OG KLINISKE FORSØG

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra j), tredje led, skal vedlægges ansøgninger om tilladelse til markedsføring, afgives i overensstemmelse med følgende regler:

**KAPITEL I: PRÆKLINISKE KRAV**

Formålet med prækliniske undersøgelser er at bestemme produktets farmakologiske aktivitet og tolerance.

**A. Farmakologi****A.1. Farmakodynamik**

De farmakodynamiske virkninger af det/de virksomme stof/stoffer i veterinærlægemidlet skal karakteriseres.

På den ene side skal undersøgelsen på passende måde beskrive den virkningsmekanisme og de farmakologiske virkninger, som ligger til grund for den anbefalede praktiske anvendelse, idet resultaterne udtrykkes i kvantitativ form (kurver over dosis/virkning, tid/virkning eller andet) og, for så vidt det er muligt, sammenlignet med et produkt, hvis virkning er kendt. Hvis et virksomt stof hævdes at have en højere terapeutisk effektivitet, skal forskellen påvises og være statistisk signifikant.

På den anden side skal der afgives en overordnet farmakologisk vurdering af det virksomme stof med særlig henblik på muligheden for sekundære farmakologiske virkninger. I almindelighed skal indvirkninger på de vigtigste kropsfunktioner undersøges.

Det skal også undersøges, hvorledes andre af produktets karakteristika (som f.eks. administrationsvej eller formulering) indvirker på det virksomme stofs farmakologiske aktivitet.

Jo nærmere den anbefalede dosis, kommer på en dosis, der kan fremkalde bivirkninger, jo grundigere skal en sådan undersøgelse være.

Forsøgsteknikken skal, når den ikke er sædvanemæssig, beskrives på en sådan måde, at den kan gentages, og forsøgslederen må påvise dens validitet. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt og, for visse typer af forsøg, med angivelse af statistisk signifikans.

Enhver kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen indgift skal ligeledes undersøges. Undtagelse herfra skal behørigt begrundes.

Faste kombinationer kan være resultatet enten af farmakologiske forudsætninger eller af kliniske indikationer. I første tilfælde skal den farmakodynamiske undersøgelse klart påvise de interaktioner, som gør selve stofkombinationen anbefalelsesværdig til klinisk brug. I andet tilfælde, hvor den videnskabelige motivering for stofkombinationen søges gennem kliniske forsøg, skal det undersøges, om stofkombinationens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og forsøgslederen skal under alle omstændigheder kontrollere omfanget af eventuelle bivirkninger. Hvis en kombination indeholder et nyt virksomt stof, må dette stof først have været genstand for en tilbundsående undersøgelse.

**A.2. Udvikling af resistens**

For så vidt angår veterinærlægemidler kan oplysninger om potentiel forekomst af resistente bakterier af klinisk relevans i visse tilfælde være nødvendige. I den forbindelse er udviklingsmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Ansøgeren skal foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

Hvis det er relevant, skal der angives krydshenvisninger til oplysningerne i del 3.

**A.3. Farmakokinetik**

Med henblik på vurdering af veterinærlægemidlets kliniske sikkerhed og effektivitet er grundlæggende farmakokinetiske oplysninger om nye virksomme stoffer påkrævet.

Målsætningerne for farmakokinetiske undersøgelser af de arter, som produktet er bestemt for, kan inddeles i tre hovedgrupper:

- i) deskriptiv farmakokinetik, der fører til fastlæggelse af grundlæggende parametre
- ii) brug af disse parametre til undersøgelse af forholdet mellem dosering, ændringer i plasma- og vævskoncentration og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger
- iii) eventuelt sammenligning af kinetikken mellem de forskellige arter, som produktet er bestemt for, og udforskning af eventuelle artsforskelle, som har betydning for veterinærlægemidlets sikkerhed og effektivitet hos den art, produktet er bestemt for.

For de dyrearter, som produktet er bestemt for, er farmakokinetiske undersøgelser generelt nødvendige som et supplement til de farmakodynamiske undersøgelser, der understøtter doseringsfastlæggelsen (indgiftsmåde og -sted, dosis, dosisinterval, antal behandlinger osv.). Der kan være behov for yderligere farmakokinetiske undersøgelser for at fastsætte doseringer afpasset efter visse populationsvariabler.

Hvis der er forelagt farmakokinetiske undersøgelser i henhold til del 3, kan der krydshenvises til sådanne undersøgelser.

For nye kombinationer af allerede kendte og efter dette direktivs normer undersøgte stoffer kan farmakokinetiske undersøgelser af faste kombinationer udelades, hvis det påvises, at indgift af de virksomme stoffer som fast kombination ikke ændrer deres farmakokinetiske egenskaber.

Hensigtsmæssige undersøgelser af biotilgængelighed skal gennemføres med henblik på bestemmelse af bioækvivalens:

- ved sammenligning mellem et reformuleret veterinærlægemiddel og et eksisterende lægemiddel
- eventuelt ved sammenligning mellem en ny indgiftsmetode eller -vej og eksisterende metoder eller veje

#### **B. Tolerancen hos den dyreart, produktet er bestemt for**

Veterinærlægemidlets lokale og systemiske tolerance skal undersøges hos de dyrearter, produktet er bestemt for. Formålet med disse undersøgelser er at karakterisere tegn på intolerance og fastsætte en passende sikkerhedsmargin ved den/de anbefalede indgiftsmåde(r). Dette kan opnås ved at øge den terapeutiske dosis og/eller behandlingens varighed. Forsøgsrapporten skal indeholde detaljer vedrørende de forventede farmakologiske virkninger og bivirkninger.

### **KAPITEL II: KLINISKE KRAV**

#### **1. Generelle principper**

Formålet med de kliniske forsøg er at påvise eller dokumentere virkningen af veterinærlægemidlet efter indgift af den anbefalede dosering ved den anbefalede indgiftsmåde og at give oplysninger om indikationer og kontraindikationer hos hver dyreart, alder, race og køn, om produktets anvendelsesmåde samt eventuelle bivirkninger.

Forsøgsresultaterne skal bekræftes ved hjælp af data, som er opnået under normale feltbetingelser.

Medmindre andet er begrundet, skal de kliniske forsøg udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede kliniske forsøg). Resultaterne vedrørende den opnåede virkning bør sammenlignes med resultaterne for de dyrearter, produktet er bestemt for, som har fået et veterinærlægemiddel, der er godkendt i Fællesskabet til samme anvendelsesindikationer hos samme dyreart eller et placebo eller ingen behandling. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal meddeles.

I forbindelse med produktudformning, analyse og evaluering af kliniske forsøg skal de etablerede statistiske principper følges, medmindre andet er begrundet.

For så vidt angår veterinærlægemidler, som fortrinsvis er bestemt til at øge dyrets ydelse, skal der rettes særlig opmærksomhed mod:

- 1) dyrets ydelse
- 2) kvaliteten af animalsk ydelse (organoleptiske, ernæringsmæssige, hygiejniske og teknologiske kvaliteter)
- 3) ernæringsmæssig effektivitet og vækst hos den dyreart, produktet er bestemt for
- 4) almindelig sundhedstilstand hos den dyreart, produktet er bestemt for.

## 2. Udførelse af kliniske forsøg

Alle veterinærkliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en detaljeret forsøgsplan.

Kliniske feltforsøg udføres i overensstemmelse med de etablerede principper om god klinisk praksis, medmindre andet er begrundet.

Inden feltforsøget påbegyndes, skal der indhentes skriftligt og dokumenteret tilsagn fra ejeren af de dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftligt om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udnyttelsen af behandlede dyr til fødevarer. Disse oplysninger skal kontrastsigneres og dateres af dyrets ejer og vedlægges forsøgsdokumentationen.

Medmindre feltforsøget udføres som blindforsøg, finder bestemmelserne i artikel 55, 56 og 57 tilsvarende anvendelse på etikettering af præparater bestemt til brug i feltforsøg med veterinærlægemidler. Ordene »kun til veterinære feltforsøg« skal i alle tilfælde fremstå tydeligt på etiketten på en sådan måde, at påskriften ikke kan fjernes.

## KAPITEL III: OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

Materialet vedrørende effektivitet skal omfatte al præklinisk og klinisk dokumentation og/eller alle forsøgsresultater, uanset om disse er gunstige eller ugunstige for veterinærlægemidlet, således at der kan foretages en objektiv samlet vurdering af forholdet mellem risiko og fordele ved produktet.

### 1. Resultater af prækliniske forsøg

Der fremlægges så vidt muligt oplysninger om resultater af:

- a) forsøg til påvisning af farmakologisk virkning
- b) forsøg til påvisning af de farmakologiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning
- c) forsøg til påvisning af de vigtigste farmakokinetiske profiler
- d) forsøg til påvisning af sikkerheden for det dyr, produktet er bestemt for
- e) forsøg til undersøgelse af resistens.

Såfremt der under forsøgenes gennemførelse findes uventede resultater, skal der fremlægges detaljerede oplysninger herom.

For alle prækliniske forsøg fremlægges desuden følgende oplysninger:

- a) et resumé
- b) en udførlig forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger vedrørende dyrenes art, alder, vægt, køn, antal, race eller stamme, identifikation af dyr, dosis, administrationsvej og doseringsplan

- c) eventuelt statistisk analyse af resultaterne
- d) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf udrages konklusioner vedrørende veterinærlægemidlets sikkerhed og effektivitet.

Hvis en eller flere af disse oplysninger helt eller delvis udelades, skal det begrundes.

## 2. Resultater af kliniske forsøg

Alle oplysninger skal meddeles af hver forsøgsleder; i tilfælde af individuel behandling skrives der journal for observationerne på hvert enkelt individ, mens der ved flokbehandling skrives journal for flokken af dyr.

De givne oplysninger rubriceres på følgende måde:

- a) forsøgslederens navn, adresse, stilling og kvalifikationer
- b) behandlingssted og -dato, ejerens navn og adresse
- c) oplysninger fra den kliniske forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, herunder metoder til randomisering og blindforsøg, samt indgiftsmåde og -plan, dosis, identifikation af forsøgsdyr, arter, racer eller stammer, alder, vægt, køn og fysiologisk status
- d) dyreholds- og fodringsmetoder med oplysning om foderets sammensætning og art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer i foderet
- e) så fuldstændige oplysninger som muligt om dyret, herunder beskrivelse af eventuelle interkurrente sygdommes opståen og forløb
- f) diagnose samt grundlaget, hvorpå diagnosen er stillet
- g) kliniske tegn, om muligt ved brug af traditionelle kriterier
- h) præcis identifikation af formuleringen for det veterinærlægemiddel, der er anvendt til de kliniske forsøg, og de fysiske og kemiske forsøgsresultater for det/de relevante parti(er)
- i) dosering af veterinærlægemidlet, indgiftshyppighed og -måde og eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, der er truffet ved anvendelsen (f.eks. injektionernes varighed)
- j) varighed af behandling og efterfølgende observationsperiode
- k) alle oplysninger om tidligere eller samtidig anvendelse af andre veterinærlægemidler inden for forsøgsperioden bør meddeles, og eventuelle konstaterede interaktioner skal anføres
- l) alle resultater af de kliniske forsøg med en fuldstændig beskrivelse af resultaterne på baggrund af de effektivitetskriterier og endpoints, der er specificeret i den kliniske forsøgsplan, herunder resultater af eventuelle statistiske analyser
- m) alle oplysninger om eventuelle utilsigtede hændelser, hvad enten disse er skadelige eller ikke, samt om de foranstaltninger, der er truffet som følge heraf; forholdet mellem årsag og virkning skal om muligt undersøges
- n) eventuel indvirkning på dyrenes ydelse



- o) virkningerne på kvaliteten af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr, navnlig for så vidt angår veterinærlægemidler, der kan anvendes som produktionsfremmere
- p) konklusioner om sikkerhed og effektivitet for hvert enkelt behandlet dyr eller, hvor der er anvendt flokbehandling, sammenfatning af hyppigheder eller andre relevante variabler.

Hvis en eller flere af oplysningerne under litra a) til p) udelades, skal det begrundes.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlet træffer alle nødvendige foranstaltninger til sikring af, at de originale dokumenter, der har tjent som grundlag for de givne oplysninger, opbevares i mindst fem år efter tilladelsens udløb.

De kliniske observationer, som er gjort under hvert af de kliniske forsøg, skal sammenfattes, idet der gives en oversigt over forsøgene og forsøgsresultaterne med særlig angivelse af:

- a) antallet af behandlede kontroldyr og forsøgsdyr eller grupper af behandlede dyr med angivelse af art, race eller stamme, alder og køn
- b) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
- c) hvorvidt eventuelle kontroldyr:
  - ikke har modtaget behandling eller
  - har fået et placebo eller
  - har fået et andet veterinærlægemiddel, der er godkendt i Fællesskabet for samme anvendelsesindikation hos samme dyreart, som produktet er bestemt for, eller
  - har fået det samme virksomme stof, som er genstand for undersøgelsen, i en anden formulering eller indgivet ad anden vej
- d) hyppigheden af konstaterede bivirkninger
- e) iagttagelser vedrørende eventuel indflydelse på dyrets ydelse
- f) angivelse af, hvilke forsøgsdyr der på grund af deres alder, opdræt og fodring eller deres anvendelse er særligt modtagelige, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand bør tages i betragtning
- g) en statistisk evaluering af resultaterne.

Endelig skal forsøgslederen uddrage generelle konklusioner om veterinærlægemidlets effektivitet og sikkerhed ved forskriftsmæssig brug, herunder især eventuelle oplysninger vedrørende indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt i givet fald konstaterede interaktioner med andre veterinærlægemidler eller fodertilsætningsstoffer samt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse og kliniske symptomer på overdosering, hvis sådanne er konstateret.

Ved faste kombinationsprodukter uddrager forsøgslederen endvidere konklusioner vedrørende produktets sikkerhed og effektivitet sammenlignet med særskilt indgift af de pågældende virksomme stoffer.

## AFSNIT II

**BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER**

Med forbehold af de specifikke krav nedfældet som fællesskabslovgivning for kontrol og udryddelse af specifikke infektionssygdomme hos dyr finder følgende krav anvendelse for immunologiske veterinærlægemidler, dog ikke, hvis disse er beregnet til visse arter eller ved specifikke indikationer, jf. definitionerne i afsnit III og i de relevante vejledninger.

## DEL 1: RESUMÉ AF MATERIALET

## A. ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER

Det immunologiske veterinærlægemiddel, som ansøgningen vedrører, skal identificeres ved navn og navn på det/de virksomme stof/stoffer samt biologisk aktivitet, styrke eller titer, dispenseringsform, eventuel anvendelsesmåde og -vej og beskrivelse af endelig præsentationsmåde, herunder emballage, etikettering og indlægsseddel. Diluenda kan pakkes sammen med vaccinebeholdere eller separat.

Oplysninger om diluenda, som er nødvendige for fremstilling af det endelige vaccinepræparat, skal indgå i materialet. Et immunologisk veterinærlægemiddel anses for at være ét produkt, selv om der kræves mere end et diluendum til at fremstille forskellige præparater af færdigproduktet, som kan indgives ved forskellige indgiftsmåder eller -metoder.

Ansøgerens navn og adresse skal anføres samt navn og adresse på fremstillerne og de steder, der har været involveret i de forskellige fremstillings- og kontrolstadier (herunder fremstillere af færdigproduktet og fremstiller(e) af det/de virksomme stof/stoffer, og i givet fald navn og adresse på importøren.

Ansøgeren skal angive titler og antal af dokumentationsbind, der forelægges til støtte for ansøgningen, og anføre, hvilke prøver der eventuelt også vedlægges.

Ud over de administrative oplysninger skal der vedlægges kopier af dokumentation for, at fremstilleren har tilladelse til fremstilling af de pågældende immunologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 44. Der skal endvidere fremlægges en liste over de organismer, der håndteres på produktionsstedet.

Ansøgeren skal indsende en fortegnelse over lande, hvor der er blevet givet tilladelse, og en fortegnelse over lande, hvor der er ansøgt om eller givet afslag på tilladelse.

## B. RESUMÉ AF PRODUKTEGENSKABER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ansøgeren skal fremlægge et forslag til resumé af produktets egenskaber i overensstemmelse med artikel 14.

Der skal fremlægges forslag til teksten på den indre og ydre emballage i overensstemmelse med dette direktivs afsnit V samt til en indlægsseddel, såfremt en sådan kræves i henhold til artikel 61. Derudover skal ansøgeren vedlægge en eller flere prøver eller modeller af den endelige præsentationsmåde for veterinærlægemidlet på mindst ét af EU's officielle sprog. Modellen kan leveres i sort-hvid og elektronisk, hvis der opnået forhåndsgodkendelse fra den kompetente myndighed.

## C. UDFØRLIGE OG KRITISKE RESUMÉER

De udførlige og kritiske resuméer, der er omhandlet i artikel 12, stk. 3, andet afsnit, skal udarbejdes, så de afspejler den videnskabelige viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives. De skal indeholde en evaluering af de forskellige afprøvninger og forsøg, som udgør ansøgningsmaterialet for markedsføringstilladelse, og skal omfatte alle emner, der er relevante for vurderingen af de immunologiske veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og effektivitet. De skal angive udførlige resultater af de indsendte afprøvninger og forsøg og præcise bibliografiske henvisninger.

Alle væsentlige oplysninger skal resumeres i et tillæg til de udførlige og kritiske resuméer, om muligt i tabelform eller grafisk form. De udførlige og kritiske resuméer skal indeholde præcise krydshenvisninger til oplysningerne i den oprindelige dokumentation.

De udførlige og kritiske resuméer skal være underskrevet og dateret, og der skal vedlægges oplysninger om forfatterens uddannelse, efteruddannelse og erhvervs erfaring. Forfatterens erhvervs mæssige forbindelse til ansøgeren skal anføres.

#### DEL 2: KEMISKE, FARMACEUTISKE OG BIOLOGISKE/MIKROBIOLOGISKE OPLYSNINGER (KVALITET)

Alle prøvningsprocedurer skal være valideret og opfylde de nødvendige kriterier for analyse og kontrol af udgangsmaterialernes og færdigproduktets kvalitet. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Anvendes der særligt udstyr, beskrives dette tilstrækkeligt udførligt, eventuelt vedlagt et diagram. Sammensætningen af laboratoriereagenserne suppleres om fornødent med fremstillingsmetoden.

Hvad angår prøvningsprocedurer, som er medtaget i Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til den pågældende farmakopé.

Hvis der foreligger kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé, skal dette anvendes. Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder, skal disse angives og beskrives detaljeret.

#### A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING AF INDHOLDSSTOFFERNE

##### 1. Kvalitativ sammensætning

Ved »kvalitativ sammensætning« af det immunologiske veterinærlægemiddels indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

- det/de virksomme stof/stoffer
- sammensætning af adjuvanterne
- hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder konserveringsmidler, stabilisatorer, emulgatorer, farvestoffer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, mærkede stoffer osv.
- de stoffer, der indgår i den dispenseringsform, der indgives på dyr.

Disse angivelser suppleres med alle relevante oplysninger om beholderen og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som det immunologiske veterinærlægemiddel anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet. Hvis tilbehøret ikke leveres sammen med det immunologiske veterinærlægemiddel, angives relevante oplysninger om tilbehøret, såfremt dette er nødvendigt for vurderingen af produktet.

##### 2. »Almindeligt benyttede betegnelser«

Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af immunologiske veterinærlægemidlers indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 12, stk. 3, litra c):

- for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, som er obligatorisk for alle sådanne stoffer, med henvisning til den pågældende farmakopé
- for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede internationale fællesnavn samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvorfra de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger
- for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt i direktiv 78/25/EØF.

### 3. Kvantitativ sammensætning

For den »kvantitative sammensætning« af virksomme stoffer i immunologiske veterinærlægemidler er det nødvendigt så vidt muligt at angive antal organismer, specifikt proteinindhold, masse, antal internationale enheder eller biologiske enheder, enten pr. doseringsenhed eller pr. volumenenhed, og for så vidt angår adjuvant og bestanddele i hjælpestoffer angives masse eller volumen for hvert af disse stoffer under behørig hensyntagen til de oplysninger, der er nævnt nedenfor i afdeling B.

Hvis der er fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes.

Enheder for biologisk aktivitet, for hvilke der ikke er offentliggjort data, skal udtrykkes på en sådan måde, at der entydigt gives oplysning om stoffernes aktivitet, f.eks. ved angivelse af den immunologiske virkning, som danner grundlag for fastsættelse af dosis.

### 4. Produktudvikling

Valget af sammensætning, bestanddele og beholder skal forklares og dokumenteres gennem videnskabelige data om produktudvikling. Overdosering i forhold til deklarationen skal angives og begrundes.

#### B. BESKRIVELSE AF FREMSTILLINGSMÅDEN

Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra d), skal vedlægges ansøgningen om tilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

Den skal således mindst omfatte:

- de forskellige faser i fremstillingen (herunder antigenfremstilling og rensningsprocedurer), der gør det muligt at bedømme, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling kan gentages, og vurdere risikoen for bivirkninger på færdigproduktet såsom mikrobiologisk kontaminering; der skal forelægges dokumentation for valideringen af de vigtigste faser i fremstillingsprocessen, og valideringen af den samlede fremstillingsproces dokumenteres ved at forelægge resultaterne af 3 på hinanden følgende partier, som er fremstillet efter den beskrevne metode
- ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre ensartetheden af hvert parti af færdigproduktet
- en fortegnelse over alle stoffer på de respektive anvendelsestrin, herunder dem, som ikke kan genvindes under fremstillingen
- oplysning om opblanding med kvantitative angivelser om alle anvendte stoffer
- angivelse af trin i fremstillingsprocessen, hvor der udtages prøver med henblik på kontrolafprøvning under fremstillingen.

#### C. FREMSTILLING OG KONTROL AF UD GANGSMATERIALER

I dette afsnit forstås ved »udgangsmaterialer« alle bestanddele, som indgår i fremstillingen af det immunologiske veterinærlægemiddel. Kulturmedier bestående af adskillige bestanddele og anvendt til produktion af det virksomme stof betragtes som ét udgangsmateriale. Under alle omstændigheder skal et kulturmedies kvalitative og kvantitative sammensætning angives, såfremt myndighederne anser disse oplysninger for at være relevante for færdigproduktets kvalitet og eventuelle dermed forbundne risici. Hvis der anvendes materialer af animalsk oprindelse til fremstillingen af disse kulturmedier, skal den anvendte dyreart og det anvendte væv angives.

Ansøgningsmaterialet skal omfatte specifikationer og oplysninger om de afprøvninger, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle partier af udgangsmaterialer, og resultaterne for et parti af alle anvendte bestanddele og forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser:

## 1. Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer

Monografierne i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle udgangsmaterialer, der er opført deri.

For de øvrige stoffers vedkommende kan hver medlemsstat foreskrive, at dens nationale farmakopé skal iagttages for de produkter, der fremstilles på dens område.

Med hensyn til anvendelsen af artikel 12, stk. 3, litra i), er det tilstrækkeligt, at indholdsstofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde kan beskrivelse af analysemetoderne erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 78/25/EØF.

De rutinemæssige afprøvninger, der foretages på hvert parti af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre undersøgelser end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.

Dersom en specifikation i en monografi i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé ikke er tilstrækkelig til at garantere stoffets kvalitet, kan de kompetente myndigheder kræve mere hensigtsmæssige specifikationer fra den, der ansøger om markedsføringstilladelsen. De kompetente myndigheder giver de myndigheder, der er ansvarlige for den pågældende farmakopé, underretning herom.

Når udgangsmaterialet hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien for et tredjelands farmakopé accepteres; i sådanne tilfælde skal ansøgeren forelægge en kopi af monografien eventuelt ledsaget af en validering af de prøvningsprocedurer, som er indeholdt i monografien, og eventuelt en oversættelse heraf.

Hvis der anvendes udgangsmaterialer af animalsk oprindelse, skal de overholde de relevante monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé. De afprøvninger og den kontrol, der gennemføres, skal være tilpasset udgangsmaterialet.

Ansøgeren skal afgive dokumentation, som godtgør, at udgangsmaterialerne og fremstillingen af veterinærlægemidlet overholder kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes overensstemmelsescertifikater, udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

## 2. Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé

### 2.1. Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse

Beskrivelsen skal gives i form af en monografi.

Fremstillingen af vaccine skal om muligt være baseret på seed lot-systemer og på etablerede celleseeds. For så vidt angår fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler, som består af sera, skal de producerende dyrs oprindelse, almindelige sundhedstilstand og immunologiske status angives, og udgangsmaterialet skal komme fra definerede pools.

Udgangsmaterialets oprindelse, herunder geografisk område, og historie beskrives og dokumenteres. For gensplejede udgangsmaterialer skal oplysningerne omfatte en beskrivelse af oprindelsesceller eller -stammer, konstruktion af vektor (navn, oprindelse, funktion af replikon, promoter-forstærker og andre regulerende elementer), kontrol af den indførte DNA- eller RNA-sekvens, oligonukleotid-sekvensen af plasmidvektor i cellerne, plasmid brugt til cotransfektion, tilføjede eller fjernede gener, biologiske egenskaber af den endelige konstruktion og udtrykte gener, kopiantal og genetisk stabilitet.

Seedmaterialer, herunder celleseeds og råserum til fremstilling af antiserum, skal afprøves for at fastslå identitet og forekomst af fremmede agenser.

Der fremlægges oplysninger om alle stoffer af biologisk oprindelse, som anvendes under hvert trin af fremstillingen, herunder:

- detaljer om udgangsmaterialet
- detaljer om enhver behandling, rensning og inaktivering samt data vedrørende valideringen af disse processer og kontroller ved fremstillingen
- detaljer om enhver afprøvning vedrørende kontaminering, der skal gennemføres for hvert parti af stoffet.

I tilfælde af påvisning af eller mistanke om forekomst af fremmede agenser, skal det tilsvarende materiale kasseres eller undtagelsesvis kun bruges, hvis der under den videre bearbejdning af produktet er sikkerhed for, at de fjernes og/eller inaktiveres; en sådan fjernelse og/eller inaktivering af fremmede agenser skal dokumenteres.

Når der anvendes celleseeds, skal det dokumenteres, at celleegenskaberne er uændrede op til det højeste antal passager, der er anvendt ved fremstillingen.

For levende svækkede vacciner skal der fremlægges dokumentation for holdbarheden af stammens svækkelseskaraktistika.

Der skal afgives dokumentation, som godtgør, at seedmaterialer, celleseeds, serumbatches og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som indebærer risiko for overførsel af TSE, er i overensstemmelse med Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. Der kan anvendes overensstemmelsescertifikater udstedt af European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé for at godtgøre, at kravene er opfyldt.

Der skal om fornødent fremlægges prøver af det biologiske råmateriale eller reagenser, der anvendes i prøvningen, således at der på de ansvarlige myndigheders foranledning kan gennemføres kontrolforsøg.

## 2.2. *Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse*

Beskrivelsen fremlægges som en monografi under følgende rubrikker:

- udgangsmaterialets betegnelse, svarende til kravene under afdeling A, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer
- beskrivelse af udgangsmaterialet i en form, der svarer til beskrivelse i Den Europæiske Farmakopé
- udgangsmaterialets funktion
- identifikationsmetoder
- eventuelle særlige forholdsregler ved opbevaring og om fornødent udgangsmaterialets opbevaringstid.

## D. KONTROLAFPRØVNINGER VED FREMSTILLINGSPROCESSEN

1. Ansøgningsmaterialet skal indeholde nærmere oplysninger om de kontrolafprøvninger, der kan gennemføres på mellemprodukter med henblik på at efterprøve fremstillingsprocessens og færdigproduktets ensartethed.
2. For inaktiverede eller detoksificerede vacciner skal inaktivering eller detoksificering kontrolleres under hver produktion, snarest muligt efter afslutningen af inaktiverings- eller detoksificeringsprocessen og efter eventuel neutralisation, men før næste trin i fremstillingen.

## E. KONTROLAFPRØVNING AF FÆRDIGPRODUKTET

For alle afprøvninger skal beskrivelsen af fremgangsmåden ved analyse af færdigproduktet være tilstrækkelig udførlig til, at der kan foretages en kvalitetsvurdering.

Materialet skal indeholde oplysninger om den kontrolafprøvning, der foretages af færdigproduktet. Såfremt der anvendes andre prøveprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at færdigproduktet, såfremt det er blevet afprøvet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende dispenseringsform. Ansøgningen om tilladelse til markedsføring skal opregne, hvilke forsøg der er gennemført på et repræsentativt udsnit af prøver af hvert parti af færdigproduktet. Der skal oplyses om hyppigheden af prøver, som ikke gennemføres på hvert parti. Frigivelsesgrænser skal anføres.

Hvis der foreligger kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé, skal dette anvendes. Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder, skal disse angives og beskrives detaljeret.

### 1. Generelle egenskaber ved færdigproduktet

Afprøvninger af generelle egenskaber omfatter om fornødent bestemmelse af gennemsnitsmasse og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske eller kemiske forsøg, fysiske kendetegn såsom massefylde, pH, viskositet osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde nøje angive standarder og toleranceværdier.

### 2. Identifikation af det/de virksomme stof/stoffer

Om nødvendigt gennemføres en særlig prøve til identifikation af stofferne.

### 3. Titer eller styrke for partiet

Der skal foretages en kvantificering af det virksomme stof for hvert parti for at påvise, at hvert parti indeholder den relevante styrke eller titer, således at sikkerheds- og effektivitetskriterier overholdes.

### 4. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af adjuvanter

Mængde og art af adjuvanter og deres bestanddele efterprøves på færdigproduktet, for så vidt som de nødvendige procedurer dertil forefindes.

### 5. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne

For så vidt det er nødvendigt, skal hjælpestofferne i det mindste underkastes identifikationsprøver.

En øvre og en nedre grænseværdi er obligatorisk for konserveringsmidler og en øvre grænseværdi for andre hjælpestoffer, som kan antages at forårsage en ugunstig reaktion.

### 6. Sikkerhedsundersøgelser

Med undtagelse af resultaterne af prøver, som fremlægges i overensstemmelse med del 3 i dette afsnit (Sikkerhedsundersøgelser), fremlægges oplysninger om partisikkerhedsundersøgelser, som fortrinsvis gennemføres som undersøgelse af overdosering på mindst en af de mest modtagelige arter af det dyr, produktet er bestemt for, og mindst ved hjælp af den indgiftsmåde, der frembyder størst risiko. Kravet om rutinemæssig undersøgelse af partiets sikkerhed kan fraviges af hensyn til dyrevelfærd, hvis der er fremstillet et tilstrækkeligt antal på hinanden følgende produktionspartier, som opfylder prøvningskravene.

### 7. Sterilitets- og renhedsforsøg

Der gennemføres passende forsøg til påvisning af, at der ikke forefindes fremmede agenser eller andre stoffer i produktet i overensstemmelse med arten af det immunologiske veterinærlægemiddel og fremstillingsforholdene. Hvis der rutinemæssigt gennemføres færre forsøg for hvert parti end påkrævet i Den Europæiske Farmakopé, skal de gennemførte forsøg være afgørende for overholdelsen af monografien. Det skal godtgøres, at veterinærlægemidlet ville overholde kravene, hvis det blev afprøvet i fuld overensstemmelse med monografien.

## 8. Restfugtighed

Hvert parti af frysetørrede produkter skal afprøves for restfugtighed.

## 9. Inaktivering

For inaktiverede vacciner, gennemføres forsøg til efterprøvning af inaktivering på produktet i salgsbeholderen, medmindre en sådan er gennemført på et sent trin i fremstillingsprocessen.

## F. ENSARTETHED MELLEM PARTIER

For at sikre, at produktkvaliteten er ensartet fra parti til parti og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne, forelægges en fuldstændig rapport over tre på hinanden følgende partier med resultater for alle de afprøvninger, der er foretaget under fremstillingen af færdigproduktet.

## G. STABILITETSUNDERSØGELSER

De oplysninger og den dokumentation, der i henhold til artikel 12, stk. 3, litra f) og i), skal ledsage ansøgningen om tilladelse, gives i overensstemmelse med følgende regler:

Der gives en beskrivelse af de undersøgelser, hvorved den foreslåede udløbsdato er fastlagt. Undersøgelserne baseres altid på fuldtidsundersøgelser, og gennemføres på et tilstrækkeligt antal partier fremstillet i henhold til den beskrevne proces samt på produkter i den endelige salgsbeholder. Undersøgelserne omfatter biologiske og fysisk-kemiske holdbarhedsforsøg.

Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrundes den foreslåede opbevaringstid under de anbefalede opbevaringsforhold.

For produkter, som indgives sammen med foder, oplyses om fornødent om produktets udløbsdato på de forskellige opblandingsstadier under forskriftsmæssig opblanding.

For et færdigprodukt, der skal opløses inden indgift eller indgives med drikkevand, fremlægges oplysninger om udløbsdato for det forskriftsmæssigt opløste produkt. Endvidere fremlægges data, der danner grundlag for den foreslåede udløbsdato for det opløste produkt.

Holdbarhedsoplysninger fra kombinerede produkter kan anvendes som foreløbige data for afledte produkter, der indeholder en eller flere af samme bestanddel.

Den foreslåede opbevaringstid efter ibrugtagning skal begrundes.

Effektiviteten af konserveringssystemer skal påvises.

Det kan være tilstrækkeligt at afgive oplysninger om konserveringsmidlers virkning i andre lignende immunologiske veterinærlægemidler fra samme fremstiller.

## H. ANDRE OPLYSNINGER

Oplysninger om kvaliteten af det immunologiske veterinærlægemiddel, som ikke er omfattet af ovenstående afsnit, kan medtages i materialet.

## DEL 3: SIKKERHEDSUNDERSØGELSER

### A. INDLEDNING OG GENERELLE KRAV

Sikkerhedsundersøgelserne skal vise den mulige risiko, det immunologiske veterinærlægemiddel frembyder ved forskriftsmæssig behandling for dyr, idet disse skal vurderes i forhold til de mulige fordele ved lægemidlet.

For immunologiske veterinærlægemidler, der består af levende organismer, navnlig organismer som kan spredes fra vaccinerede dyr, skal den mulige risiko for uvaccinerede dyr af samme eller andre eventuelt udsatte arter vurderes.



Sikkerhedsundersøgelser udføres på den dyreart, produktet er bestemt for. Den anvendte dosis skal svare til den mængde af midlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og sikkerhedsforsøgene udtages i et eller flere partier, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.

Hvis der er tale om immunologiske veterinærlægemidler, der indeholder en levende organisme, skal dosis ved laboratorieforsøgene i afdeling B.1 og B.2 svare til den mængde af midlet, der indeholder den maksimale titer. Om nødvendigt kan antigenets koncentration tilpasses for at opnå den påkrævede dosis. For inaktiverede vacciner skal den anvendte dosis svare til den forskriftsmæssige mængde ved brug, som indeholder det maksimale antigenindhold, medmindre andet er begrundet.

Sikkerhedsdokumentation anvendes til vurdering af de mulige risici ved menneskers udsættelse for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret.

## B. LABORATORIEFORSØG

### 1. Sikkerhed ved enkeltindgift

Det immunologiske veterinærlægemiddel indgives i forskriftsmæssig dosis og ad den forskriftsmæssige administrationsvej til dyr fra hver art og kategori, som det er bestemt for, herunder dyr af den laveste anbefalede alder. Dyrene observeres og undersøges for systemiske og lokale reaktioner. Undersøgelserne skal i givet fald omfatte detaljeret post mortem-makroskopi og mikroskopi af injektionsstedet. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

Dyrene observeres og undersøges, indtil der ikke længere kan forventes reaktioner, og under alle omstændigheder i mindst 14 dage efter indgift.

Denne undersøgelse kan indgå i undersøgelsen af gentagen indgift, jf. punkt 3, eller udelades, hvis resultaterne af overdosisundersøgelsen i henhold til punkt 2 ikke viste tegn på systemiske eller lokale reaktioner.

### 2. Sikkerhed ved enkeltindgift af overdosis

En overdosisundersøgelse er kun påkrævet ved levende immunologiske veterinærlægemidler.

Der indgives en overdosis af det immunologiske veterinærlægemiddel ad forskriftsmæssig vej til dyr af den mest modtagelige kategori af arter, produktet er bestemt for, medmindre valget af den mest modtagelige af flere lignende administrationsveje er begrundet. Ved immunologiske veterinærlægemidler, der indgives ved injektion, skal der ved valg af dosis og administrationsvej(e) tages højde for den maksimale mængde, som kan indgives på et enkelt injektionssted. Dyrene observeres og undersøges i mindst 14 dage efter indgift for systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

Undersøgelserne skal i givet fald omfatte detaljeret post mortem-makroskopi og mikroskopi af injektionsstedet, hvis dette ikke er gjort i forbindelse med punkt 1.

### 3. Sikkerhed ved gentagen indgift af en dosis

Ved immunologiske veterinærlægemidler, som skal indgives mere end en gang ifølge den grundlæggende vaccinationsplan, kræves en undersøgelse af gentagen indgift af en dosis for at afsløre eventuelle bivirkninger som følge af en sådan indgift. Undersøgelserne gennemføres ved forskriftsmæssig indgift på den mest modtagelige kategori af den art, produktet er bestemt for (som f.eks. visse racer og aldersgrupper).

Dyrene observeres og undersøges i mindst 14 dage efter sidste indgift for systemiske og lokale reaktioner. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

#### 4. Undersøgelse af forplantningsevne

Undersøgelse af forplantningsevne overvejes, hvis resultater af andre undersøgelser giver formodning om, at udgangsmaterialet, som produktet hidrører fra, kan være en potentiel risikofaktor. Forplantningsevnen for handyr og for drægtige og ikke-drægtige hundynd undersøges ved den forskriftsmæssige dosis og den mest modtagelige indgiftsmåde. Endvidere undersøges for skadelige virkninger på afkommet samt for teratogene eller abortfremkaldende virkninger.

Disse undersøgelser kan indgå i de sikkerhedsundersøgelser, der er beskrevet i punkt 1, 2, 3, eller i feltundersøgelserne i afdeling C.

#### 5. Undersøgelse af immunologiske funktioner

For immunologiske veterinærlægemidler, som kan indvirke skadeligt på immunreaktionen hos det vaccinerede dyr eller dets afkom, gennemføres passende undersøgelser af de immunologiske funktioner.

#### 6. Særlige bestemmelser for levende vacciner

##### 6.1. Spredning af vaccinstammer

Der gennemføres undersøgelser af spredning af vaccinstammer fra vaccinerede til uvaccinerede dyr, som produktet er bestemt for, ved anvendelse af den forskriftsmæssige administrationsvej, hvor spredning mest sandsynligt vil forekomme. Det kan endvidere være nødvendigt at undersøge spredning til andre dyrearter end dem, veterinærlægemidlet er bestemt for, og som har stor modtagelighed for levende vaccinstammer.

##### 6.2. Spredning i det vaccinerede dyr

Ekskrementer, urin, mælk, æg, sekret fra mund, næse eller andet undersøges om nødvendigt for tilstedeværelse af organismen. Endvidere kan det være nødvendigt at undersøge spredning af vaccinstammen i kroppen med særlig vægt på steder, hvor de bedste replikationsvilkår findes. For så vidt angår levende vacciner mod zoonoser, jf. definitionen i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2003/99/EF <sup>(1)</sup>, som er beregnet til anvendelse i fødevareproducerende dyr, skal disse undersøgelser især fokusere på organismens nedbrydelighed på injektionsstedet.

##### 6.3. Svækkede vacciners tilbagevenden til virulens

Tilbagevenden til virulens undersøges med master seed. Hvis der ikke findes master seed i tilstrækkelige mængder, undersøges med det laveste passagetal, der anvendes ved fremstillingen. Anvendelse af andre passagetal begrundes. Den første vaccination udføres ved den administrationsvej, hvor tilbagevenden til virulens mest sandsynligt forekommer. Der udføres gentagne passager på de fem grupper af de dyr, produktet er bestemt for, medmindre der foreligger begrundelse for at udføre flere passager, eller organismen forsvinder hurtigere fra forsøgsdyrene. Hvis organismen ikke replikerer tilstrækkeligt, udføres så mange passager på dyrene som muligt.

##### 6.4. Vaccinstammens biologiske egenskaber

Der gennemføres om fornødent andre forsøg med henblik på nøjagtig bestemmelse af vaccinstammens iboende biologiske egenskaber (f.eks. neurotropisme).

##### 6.5. Rekombination eller genom resortering af stammer

Sandsynligheden for rekombination eller genom resortering med felt- eller andre stammer diskuteres.

#### 7. Brugernes sikkerhed

Dette afsnit skal indeholde en diskussion af de virkninger, der er konstateret i de foregående afsnit, som relaterer disse virkninger til typen og omfanget af menneskers udsættelse for produktet med henblik på udformning af hensigtsmæssige advarsler til brugerne og andre risikostyringsforanstaltninger.

<sup>(1)</sup> EUT L 325 af 12.12.2003, s. 31.

### 8. Undersøgelse af restkoncentration

For immunologiske veterinærlægemidler er der normalt ikke behov for undersøgelse af restkoncentrationer. Hvor adjuvanter og/eller konserveringsmidler anvendes ved fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler, skal forekomsten af eventuelle restkoncentrationer i fødevarer imidlertid overvejes. Om fornødent skal virkningerne af sådanne restkoncentrationer undersøges.

Den anbefalede tilbageholdelsestid anføres og drøftes i relation til de undersøgelser for restkoncentrationer, som måtte være gennemført.

### 9. Interaktion

Hvis resuméet af produktets egenskaber indeholder oplysninger om kompatibilitet med andre immunologiske veterinærprodukter, undersøges sikkerheden i forbindelse hermed. Alle andre kendte interaktioner med veterinærlægemidler skal beskrives.

### C. FELTUNDERSØGELSER

Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra laboratorieundersøgelser med supplerende data fra feltundersøgelser gennem anvendelse af partier i overensstemmelse med den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og effektivitet må undersøges i den samme feltundersøgelse.

### D. MILJØRISIKOVURDERING

Formålet med miljørisikovurderingen er at vurdere de potentielle skadelige virkninger, som anvendelsen af produktet kan have for miljøet, og at finde frem til eventuelle forsigtighedsforanstaltninger, som kan være nødvendige for at mindske sådanne risici.

Vurderingen gennemføres normalt i to faser: Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de gældende retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for produktet og det dermed forbundne risikoniveau, idet der navnlig tages højde for følgende:

- de dyrearter, som produktet er bestemt for, og det anbefalede brugsmønster
- indgiftsmåde, især i hvor høj grad produktet forventes at gå direkte ud i økosystemer
- behandlede dyrs eventuelle udskillelse af produktet eller dets virksomme stoffer i miljøet, sådanne ekskreters nedbrydelighed
- bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

For så vidt angår levende vaccinstammer, som kan være zoonotiske, skal risikoen for mennesker vurderes.

Hvis konklusionerne fra første fase indikerer en potentiel miljørisiko ved produktet, skal ansøgeren gå videre til anden fase og evaluere veterinærlægemidlets mulige miljørisici. Om fornødent kan der gennemføres yderligere undersøgelser af produktets virkning (i jord, vand og luft, akvatiske systemer, virkning på andre organismer, som produktet ikke er bestemt for).

#### E. PÅKRÆVET VURDERING VED VETERINÆRLÆGEMIDLER, DER INDEHOLDER ELLER BESTÅR AF GENETISK MODIFICEREDE ORGANISMER

Hvis veterinærlægemidlet indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, skal ansøgningen ledsages af de dokumenter, der foreskrives i artikel 2 og i del C i direktiv 2001/18/EF.

#### DEL 4: EFFEKTIVITETS Forsøg

##### KAPITEL I

###### 1. Generelle principper

Formålet med de forsøg, der er beskrevet i denne del, er at påvise eller bekræfte det immunologiske veterinærlægemiddels effektivitet. Alle oplysninger fra ansøgeren vedrørende produktets egenskaber, virkninger og anvendelse skal understøttes af resultater af specifikke forsøg, som er anført i ansøgningen om markedsføringstilladelse.

###### 2. Udførelse af forsøgene

Alle effektivitetsforsøg udføres i overensstemmelse med en grundigt overvejet og detaljeret forsøgsplan, som skal foreligge i skriftlig form, inden forsøget påbegyndes. Forsøgsdyrenes trivsel skal være genstand for veterinærkontrol og skal indgå fuldt ud i overvejelserne i forbindelse med udarbejdelsen af forsøgsplaner og under hele forsøget.

I forvejen fastsatte, systematiske skrevne procedurer for organisation, gennemførelse, dataindsamling, dokumentation og verifikation vedrørende effektivitetsforsøg er påkrævet.

Feltforsøg udføres i overensstemmelse med etablerede principper for god klinisk praksis, medmindre andet er begrundet.

Inden feltforsøget påbegyndes, skal der indhentes skriftligt og dokumenteret tilsagn fra ejeren af de dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftligt om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udnyttelsen af behandlede dyr til fødevarer. Disse oplysninger skal kontrastsigneres og dateres af dyrets ejer og vedlægges forsøgsdokumentationen.

Medmindre feltforsøget udføres som blindforsøg, finder bestemmelserne i artikel 55, 56 og 57 tilsvarende anvendelse på etikettering af præparater bestemt til brug i feltforsøg med veterinærlægemidler. Ordene »kun til veterinære feltforsøg« skal i alle tilfælde fremstå tydeligt på etiketten på en sådan måde, at påskriften ikke kan fjernes.

##### KAPITEL II

###### A. Generelle krav

1. Valg af antigener eller vaccinstammer begrundes ud fra epizootologiske data.
2. Effektivitetsforsøg, som udføres i laboratoriet, gennemføres som kontrollerede forsøg med ubehandlede kontrol dyr, medmindre dette ikke kan retfærdiggøres af hensyn til dyrevelfærd, og effektiviteten kan påvises på anden måde.

Almindeligvis skal disse laboratorieforsøg understøttes af forsøg, der udføres på feltvilkår, og som omfatter ubehandlede kontrol dyr.

Alle forsøg skal beskrives udførligt, således at de kan gentages ved den kontrolafprøvning, der foretages på den kompetente myndigheds anmodning. Forsøgslederen skal påvise de anvendte teknikkers validitet.

Alle opnåede resultater, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, skal fremlægges.

3. Det immunologiske veterinærlægemiddels effektivitet påvises for hver kategori dyreart, som vaccinen er bestemt for, for hver forskriftsmæssig administrationsvej og under anvendelse af forskriftsmæssig dosering. Der foretages en passende vurdering af indvirkning fra antistoffer, som er erhvervet passivt eller fra moderen. Medmindre andet er begrundet, skal immunitetens indtræden og varighed fastslås og underbygges af data fra forsøg.
4. Effektiviteten af hver af bestanddelene i multivalente og kombinerede immunologiske veterinærlægemidler påvises. Hvis produktet efter forskrifterne anvendes i kombination eller samtidig med et andet veterinærlægemiddel, skal deres forenelighed påvises.
5. Når et produkt indgår i en af ansøgeren anbefalet vaccinationsplan, skal dets igangsættende eller forstærkende virkning eller det immunologiske veterinærlægemiddels bidrag til effektiviteten af planen som helhed påvises.
6. Den anvendte dosis skal svare til den mængde af midlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og effektivitetsforsøgene udtages i et eller flere partier, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.
7. Hvis resuméet af produktets egenskaber indeholder oplysninger om kompatibilitet med andre immunologiske veterinærlægemidler, undersøges sikkerheden i forbindelse hermed. Alle andre kendte interaktioner med andre veterinærlægemidler skal beskrives. Sideløbende eller samtidig anvendelse kan tillades, hvis det understøttes af relevante undersøgelser.
8. For diagnostiske immunologiske veterinærlægemidler, som indgives på dyr, anfører ansøgeren, hvorledes reaktionerne på produktet skal fortolkes.
9. For så vidt angår vacciner, der skal gøre det muligt at sondre mellem vaccinerede og inficerede dyr (markørvacciner), hvor effektivitetoplysningen er baseret på in vitro-diagnostiske forsøg, forelægges tilstrækkelige data om de diagnostiske undersøgelser til, at der kan foretages en tilstrækkelig vurdering af oplysningerne om markøregenskaberne.

#### **B. Laboratorieforsøg**

1. I princippet gennemføres påvisningen af effektivitet under velkontrollerede laboratorieforhold ved belastning efter forskriftsmæssig indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel på det dyr, produktet er bestemt for. Forholdene, under hvilke belastningen finder sted, skal ligge så tæt som muligt på de naturlige betingelser for infektion. Der skal afgives nærmere oplysninger om belastningsstammen og dens relevans.

For så vidt angår levende vacciner skal der anvendes partier, som indeholder den minimale titer eller styrke, medmindre andet er begrundet. For så vidt angår andre produkter skal der anvendes partier, som indeholder det minimale aktive indhold, medmindre andet er begrundet.

2. Den immunologiske reaktion (cellemedieret/humoral, lokale/generelle typer af immunoglobulin), som igangsættes efter indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel ad den forskriftsmæssige administrationsvej på den dyreart, produktet er bestemt for, skal så vidt muligt specificeres og dokumenteres.

#### **C. Feltforsøg**

1. Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra laboratorieforsøg med supplerende data fra feltforsøg gennem anvendelse af partier, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og effektivitet må undersøges i den samme feltundersøgelse.
2. Hvis effektiviteten af produktet ikke kan belyses gennem laboratorieforsøg, kan det tillades, at der alene gennemføres feltforsøg.

## DEL 5: OPLYSNINGER OG DOKUMENTATION

## A. INDLEDNING

Materialet vedrørende undersøgelser af sikkerhed og effektivitet skal omfatte en indledning til afgrænsning af emnet og oplysninger om forsøg, som er udført i overensstemmelse med del 3 og 4, samt et resumé ledsaget af bibliografiske henvisninger til offentliggjort litteratur. Resuméet skal omfatte en objektiv diskussion af alle de opnåede resultater, og på grundlag heraf uddrages konklusionen vedrørende det immunologiske veterinærlægemiddels sikkerhed og effektivitet. Eventuel udeladelse af nogle af de nævnte forsøg oplyses og diskuteres.

## B. LABORATORIEUNDERSØGELSER

For alle undersøgelser gives følgende oplysninger:

1. et resumé
2. navn og adresse på den institution, der udfører undersøgelserne
3. en udførligt beskrevet forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materiel, af forsøgsdyrenes art eller race, kategorier af dyr, deres oprindelse, identifikation og antal, opstaldnings- og fodringsbetingelser (bl.a. angivelse af, om dyrene var fri for specifikke patogener og/eller antistoffer, art og mængde af tilsætningsstoffer til foderet), dosering, metode, plan og datoer for præparatets indgift, beskrivelse af og begrundelse for anvendte statistiske metoder
4. for så vidt angår kontroldyr, om de har fået et placebo præparat eller ikke har været genstand for behandling
5. for så vidt angår behandlede dyr og i det omfang, det er relevant, om de modtog det afprøvede produkt eller et andet produkt, der er godkendt i Fællesskabet
6. alle generelle og individuelle observationer og opnåede resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser), hvad enten de er gunstige eller ugunstige. Oplysningerne fremlægges så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning; rådata fremlægges i tabelform. Til forklaring og eksemplificering kan resultaterne ledsages af gengivelser af optegnelser, mikrofotografier osv.
7. art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger
8. antal dyr, der er udgået af undersøgelserne før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
9. statistisk analyse af resultaterne, når tilrettelæggelsen af forsøgene kræver en sådan, og spredningen af resultaterne
10. indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme
11. alle detaljer om andre veterinærlægemidler, som måtte indgives under gennemførelse af undersøgelsen
12. en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf uddrages konklusioner vedrørende produktets sikkerhed og effektivitet.

## C. FELTUNDERSØGELSER

Oplysninger om feltundersøgelser skal være tilstrækkeligt udførlige til at danne grundlag for en objektiv vurdering og blandt andet omfatte:

1. et resumé
2. forsøgslederens navn, adresse, stilling og kvalifikationer
3. sted og dato for behandlingen, identitetskode, som kan forbindes til dyreejerens navn og adresse
4. udførlige oplysninger om forsøgsplanen med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger om dosering og indgiftsmåde, kategorier af dyr, observationens varighed, serologisk respons og andre undersøgelser af dyrene efter behandlingen
5. hvorvidt kontroldyrene har fået et placeboopræparat eller ikke har været genstand for behandling
6. identifikation af behandlede dyr og kontroldyr (i gruppe eller enkeltvis), såsom art, race eller stamme, alder, vægt, køn, fysiologisk status
7. kort beskrivelse af opdræt og fodring med angivelse af art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer til foderet
8. alle oplysninger om observationer, ydelser og resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser); i tilfælde af individuelle afprøvninger og målinger gives oplysningerne for hvert enkelt individ
9. alle observationer og resultater af undersøgelserne, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, med fyldestgørende angivelse af objektive undersøgelser af aktivitet, som indgår i vurderingen af produktet; de anvendte metoder skal angives tillige med betydningen af eventuelle iagttagne afvigelser
10. indvirkning på dyrenes ydelse
11. antal dyr, der er udgået af undersøgelserne før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse
12. art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger
13. indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme
14. alle oplysninger om tidligere eller samtidig anvendelse af andre veterinærlægemidler før eller samtidigt med det afprøvede produkt eller i observationsperioden; alle konstaterede interaktioner skal anføres
15. en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf uddrages konklusioner vedrørende lægemidlets sikkerhed og effektivitet.

## DEL 6: BIBLIOGRAFISKE OPLYSNINGER

Der gives en udførlig opregning af de bibliografiske henvisninger, der er anført i det under del 1 nævnte resumé, og der forelægges kopier.

## AFSNIT III

## KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGTILLADELSE

## 1. Generiske veterinærlægemidler

Ansøgninger i henhold til artikel 13 (generiske veterinærlægemidler) skal indeholde de data, der er beskrevet i del 1 og 2 i dette bilags afsnit I, en miljørisikovurdering og data til påvisning af, at produktet har samme kvantitative og kvalitative sammensætning af virksomme stoffer og samme dispenseringsform som referencelægemidlet samt data, der viser bioækvivalens med referencelægemidlet. Hvis referenceveterinærlægemidlet er et biologisk lægemiddel, skal kravene i afdeling 2 om tilsvarende biologiske veterinærlægemidler være opfyldt.

For generiske veterinærlægemidler skal de udførlige og kritiske resuméer om sikkerhed og effektivitet især fokusere på følgende elementer:

- Grundene til, at lægemidlet påstås i det væsentlige at svare til et allerede godkendt lægemiddel.
- Et resumé af de urenheder, der findes i partier af det/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og hvis det er relevant af de nedbrydningsprodukter, der opstår under lagring), og som foreslås anvendt i det produkt, der skal markedsføres, samt en evaluering af disse urenheder.
- En evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller en begrundelse for, hvorfor undersøgelserne ikke er blevet foretaget i henhold til gældende retningslinjer.
- Yderligere data bør, hvis det er relevant, forelægges af ansøgeren som dokumentation for sikkerheds- og effektivitetsækvivalensen hvad angår forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof. Disse data skal give bevis for, at der ikke forekommer nogen ændring i andelens farmakokinetiske eller farmadynamiske egenskaber og/eller toksicitet, som kan ændre sikkerheds- eller effektivitetsprofilen.

Enhver påstand i resuméet om produktets egenskaber, som ikke kendes fra eller udledes af egenskaberne ved lægemidlet og/eller dets terapeutiske gruppe, bør behandles i de ikke-kliniske/kliniske oversigter/resuméer og underbygges ved hjælp af offentliggjort litteratur og/eller supplerende undersøgelser.

For så vidt angår veterinærlægemidler, beregnet til intramuskulær, subkutan eller transdermal indgivelse, afgives følgende yderligere data:

- dokumentation for ækvivalent eller afvigende nedbrydning af restkoncentrationer fra indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af restkoncentrationer
- dokumentation for tolerance hos den dyreart, produktet er bestemt for, ved indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af tolerancen hos den pågældende dyreart.

## 2. Biologiske veterinærlægemidler, der svarer til allerede godkendte veterinærlægemidler

Hvis et biologisk veterinærlægemiddel, der svarer til et biologisk referenceveterinærlægemiddel, ikke opfylder betingelserne i definitionen af et generisk lægemiddel, er det i henhold til artikel 13, stk. 4, ikke nok at angive data til del 1 og 2 (farmaceutiske, kemiske og biologiske data), suppleret af data om bioækvivalens og biotilgængelighed. I sådanne tilfælde skal der afgives yderligere oplysninger, især om produktets sikkerhed og effektivitet.



- Det afgøres i det konkrete tilfælde og i overensstemmelse med de relevante videnskabelige retningslinjer, hvilke og hvor mange supplerende data (dvs. toksikologiske og andre sikkerhedsundersøgelser samt kliniske undersøgelser) der skal fremlægges.
- Da der findes mange forskellige biologiske veterinærlægemidler, afgør den kompetente myndighed under hensyntagen til hvert enkelt biologiske veterinærlægemiddels særlige kendetegn, i hvilket omfang der er behov for at kræve bestemte undersøgelser som fastlagt i del 3 og 4.

Lægemiddelagenturet skal vedtage retningslinjer, som indeholder de generelle principper, der skal anvendes, idet der tages hensyn til det pågældende biologiske veterinærlægemiddels kendetegn. Hvis det biologiske referenceveterinærlægemiddel har mere end en indikation, skal effektiviteten og sikkerheden af det biologiske veterinærlægemiddel, der påstås at svare til dette, godtgøres eller om nødvendigt påvises særskilt for hver af de påståede indikationer.

### 3. Almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin

Hvad angår veterinærlægemidler, hvor det/de virksomme stof/stoffer finder »almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin«, jf. artikel 13a, og er effektive og tilstrækkeligt sikre, gælder følgende særlige bestemmelser:

Ansøgeren skal fremlægge del 1 og 2 som beskrevet i dette bilags afsnit I.

Med hensyn til del 3 og 4 skal en udførlig videnskabelig bibliografi omfatte alle sikkerheds- og effektivitetsaspekter.

Følgende særlige regler finder anvendelse for at påvise almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin:

3.1. De faktorer, der skal tages hensyn til for at fastslå almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin for et veterinærlægemiddels indholdsstoffer, er:

- a) den periode, hvor et virksomt stof er blevet anvendt
- b) kvantitative aspekter ved brugen af det virksomme stof
- c) graden af videnskabelig interesse i anvendelse af det virksomme stof (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur) og
- d) kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.

Det kan være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige stoffers almindelige anvendelse inden for veterinærmedicin. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå en almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin af et lægemiddels bestanddele, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som veterinærlægemiddel i Fællesskabet.

3.2 Den dokumentation, som ansøgeren indsender, skal omfatte alle aspekter vedrørende sikkerheds- og/eller effektivitetsvurderingen af produktet, når det anvendes ved den pågældende indikation i den dyreart, produktet er bestemt for, og efter forskrifterne for administrationsvej og dosering. Dokumentationen skal omfatte eller referere til en oversigt over den relevante litteratur, således at der tages hensyn til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringerne i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser. Al dokumentation, både gunstig og ugunstig, skal indgives. Med hensyn til bestemmelserne om almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin er det specielt nødvendigt at påpege, at bibliografisk reference til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføringen, epidemiologiske undersøgelser osv.) og ikke blot data vedrørende forsøg og afprøvninger kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse informationskilder beskrives og begrundes tilfredsstillende i ansøgningen.

- 3.3 Man skal især være opmærksom på manglende information, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises anerkendt sikkerheds- og/eller effektivitetsniveau, skønt der mangler nogle undersøgelser.
- 3.4 De udførlige og kritiske resuméer om sikkerhed og effektivitet skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, hvorvidt det produkt, der er undersøgt, kan anses for at svare til det produkt, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.
- 3.5 Erfaringer efter markedsføring af andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

#### **4. Kombination af veterinærlægemidler**

I forbindelse med ansøgninger i henhold til artikel 13b skal der forelægges materiale, som indeholder del 1, 2, 3 og 4, for kombination af veterinærlægemidler. Det er ikke nødvendigt at forelægge undersøgelser om hvert virksomt stofs sikkerhed og effektivitet. Det skal dog være muligt at medtage oplysninger om de enkelte stoffer i ansøgningen om en fast kombination. Indsendelse af oplysninger om hvert enkelt virksomt stof sammen med de påkrævede undersøgelser af brugersikkerhed, restkoncentrationsnedbrydning og kliniske undersøgelser af det faste kombinationsprodukt kan betragtes som passende begrundelse for udeladelse af oplysninger om kombinationsproduktet af hensyn til dyrevelfærden og for at undgå unødvendige dyreforsøg, medmindre der er en formodet interaktion, som fører til yderligere toksicitet. Der skal i givet fald gives oplysninger om fremstillingssteder og om sikkerhedsevalueringen af de fremmede agenser.

#### **5. Ansøgninger med informeret samtykke**

Ansøgninger i henhold til artikel 13c skal indeholde de oplysninger, der foreskrives i dette bilags afsnit I, del 1, forudsat at indehaveren af markedsføringstilladelsen for det oprindelige veterinærlægemiddel har givet ansøgeren samtykke til at henvise til indholdet i materialets del 2, 3 og 4 for det pågældende produkt. I sådanne tilfælde er det ikke nødvendigt at indsende kvalitets-, sikkerheds- og effektivitetsresuméer eller udførlige og kritiske resuméer.

#### **6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder**

Udstedelsen af markedsføringstilladelsen kan gøres betinget af, at ansøgeren indfører særlige mekanismer, navnlig for så vidt angår veterinærlægemidlets sikkerhed og effektivitet, når ansøgeren, jf. nærværende direktivs artikel 26, stk. 3, kan godtgøre, at han ikke er i stand til at fremlægge omfattende oplysninger om effektiviteten og sikkerheden ved normal forskriftsmæssig brug.

Fastlæggelsen af væsentlige krav til alle de ansøgninger, der er nævnt i denne afdeling, skal følge de retningslinjer, som vedtages af agenturet.

#### **7. Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse**

Kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse er ansøgninger, hvor materialets del 3 og/eller 4 består af sikkerheds- og effektivitetsundersøgelser, udført af ansøgeren, samt bibliografiske henvisninger. Alle andre dele er i overensstemmelse med den struktur, der er beskrevet i dette bilags afsnit I, del 1. Den kompetente myndighed afgør ved en konkret bedømmelse, om det format, der foreslås af ansøgeren, kan accepteres.

#### AFSNIT IV

#### **KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER**

I denne del fastlægges de særlige krav til bestemte veterinærlægemidler, der vedrører egenskaberne for de virksomme stoffer, der findes deri.

## 1. IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

### A. VACCINE ANTIGEN MASTER FILE

For særlige immunologiske veterinærlægemidler og som undtagelse fra bestemmelserne i afsnit II, del 2, afdeling C, om virksomme stoffer indføres begrebet »Vaccine Antigen Master File«.

I dette bilag forstås ved en Vaccine Antigen Master File en selvstændig del af materialet i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse til en vaccine, og den skal indeholde alle relevante oplysninger om kvaliteten af hvert af de virksomme stoffer, som indgår i dette veterinærlægemiddel. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse.

Lægemiddelagenturet vedtager retningslinjer for indsendelse og evaluering af en Vaccine Antigen Master File. Proceduren for indsendelse og evaluering af denne skal følge de retningslinjer, som Kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 6B, Notice to applicants.

### B. MULTI-STRAIN-MATERIALE

For visse immunologiske veterinærlægemidler (mund- og klovesyge, aviær influenza og bluetongue) og som undtagelse fra bestemmelserne i afsnit II, del 2, afdeling C, om virksomme stoffer indføres begrebet multi-strain-materiale.

Multi-strain-materiale er et enkelt ansøgningsmateriale, som indeholder de relevante oplysninger til en unik og grundig videnskabelig vurdering af de forskellige mulige strenge/kombinationer af strenge, som muliggør tilladelse til vacciner mod antigenvarierende vira.

Agenturet vedtager retningslinjer for indsendelse og evaluering af multi-strain-materiale. Proceduren for indsendelse og evaluering af multi-strain materiale skal følge de retningslinjer, som Kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Community*, Volume 6B, Notice to applicants.

## 2. HOMØOPATISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Dette afsnit indeholder særlige bestemmelser om anvendelse af afsnit I, del 2 og 3, på homøopatiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 1, stk. 8.

### Del 2

Bestemmelserne i del 2 finder med følgende ændringer anvendelse på dokumenter, der indgives i henhold til artikel 18 som led i en forenklet registrering af homøopatiske veterinærlægemidler som omhandlet i artikel 17, stk. 1, samt på dokumenter med henblik på godkendelse af andre homøopatiske veterinærlægemidler som omhandlet i artikel 19, stk. 1.

#### a) Terminologi

Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i ansøgningsmaterialet om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med den latinske betegnelse i Den Europæiske Farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé. I givet fald angives det traditionelle navn/de traditionelle navne, som benyttes i hver medlemsstat.

#### b) Kontrol med udgangsmaterialer

Oplysninger og dokumentation vedrørende udgangsmaterialer — dvs. alle de anvendte materialer, herunder råvarer og mellemprodukter indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige homøopatiske veterinærlægemiddel — som vedlægges ansøgningen, skal suppleres med yderligere data om den homøopatiske stamme.

De generelle kvalitetskrav gælder for alle udgangsmaterialer og råvarer samt for de mellemliggende trin af fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige homøopatiske produkt. Såfremt der findes en toksisk bestanddel, skal den kontrolleres, om muligt i den endelige fortynding. Hvis dette imidlertid ikke er muligt pga. en høj fortynding, kontrolleres den toksiske bestanddel på et tidligere trin. Alle trin af fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialer til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i færdigproduktet, skal beskrives fuldt ud.

Sker der fortynding, bør de enkelte trin af fortyndingen foretages efter den homøopatiske fremstillingsmetode som beskrevet i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé, eller, såfremt en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé.

c) *Kontrol af det færdige lægemiddel*

De generelle kvalitetskrav gælder for det homøopatiske færdige veterinærlægemiddel. Eventuelle fravigelser skal begrundes behørigt af ansøgeren.

Der skal foretages identifikation og kvantitativ bestemmelse af alle toksikologisk relevante bestanddele. Hvis det kan godtgøres, at alle toksikologisk relevante bestanddele ikke kan identificeres, og/eller der ikke kan foretages kvantitativ bestemmelse af disse, f.eks. på grund af fortynding i det færdige lægemiddel, skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

d) *Stabilitetsundersøgelsen*

Færdigproduktets stabilitet skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/potenseringsmetoder, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en kvantitativ bestemmelse heraf, kan der anføres stabilitetsdata for dispenseformens formen.

### **Del 3**

Bestemmelserne i del 3 finder anvendelse på den i nærværende direktivs artikel 17, stk. 1, nævnte forenklede registreringsprocedure for homøopatiske veterinærlægemidler med den følgende specifikation, jf. dog bestemmelserne i forordning (EØF) nr. 2377/90 om stoffer i homøopatiske stammer, beregnet til indgift i fødevareproducerende dyrerarter.

Mangler der oplysninger, skal dette begrundes. F.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv om der mangler nogle undersøgelser.»

---