

## DIREKTIV

## KOMMISSIONENS DIREKTIV 2009/9/EG

av den 10 februari 2009

## om ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION HAR ANTAGIT  
DETTA DIREKTIV

med beaktande av fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel<sup>(1)</sup>, särskilt artikel 88, och

av följande skäl:

- (1) Ett veterinärmedicinskt läkemedel får släppas ut på Europeiska gemenskapens marknad endast om godkännande för försäljning har beviljats av en behörig myndighet. En ansökan om godkännande ska innehålla uppgifter och dokument som visar resultaten av undersökningar och prövningar av läkemedlet.
- (2) Syftet med bilaga I till direktiv 2001/82/EG är att fastställa detaljerade vetenskapliga och tekniska krav för studier av veterinärmedicinska läkemedel, som bör iaktas vid bedömning av det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Den innehåller också anvisningar för ansökans utformning och innehåll.
- (3) De detaljerade vetenskapliga och tekniska kraven i bilaga I till direktiv 2001/82/EG behöver anpassas med hänsyn till vetenskapliga och tekniska framsteg och särskilt med hänsyn till de krav som fastställs i nyare lagstiftning. Utformningen av och innehållet i ansökan om godkännande för försäljning bör förbättras för att förenkla bedömningen och för att möjliggöra en bättre användning av de delar i dokumentationen som är gemensamma för flera läkemedel.
- (4) För att förenkla de nuvarande förfarandena för bedömning av veterinärmedicinska vacciner, både i samband

med att de beviljas ett första godkännande för försäljning och vid senare ändringar av detta som en följd av förändringar i framställningsprocessen och prövning av individuella antigener i kombinerade vacciner, bör ett nytt system baserat på begreppet master file (Vaccine Antigen Master File, VAMF) införas för vacciner som innehåller flera antigener.

- (5) För att möjliggöra godkännanden av vacciner mot virus med varierande antigena egenskaper så att gemenskapen snabbt kan vidta de effektivaste åtgärderna mot utbrott och spridning av epizootier, bör begreppet dokumentation för flera stammar införas. Detta är en garanti för att godkännanden för försäljning beviljas på grundval av objektiva vetenskapliga kriterier avseende kvalitet, säkerhet och effekt.
- (6) De åtgärder som föreskrivs i detta direktiv är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

#### Artikel 1

Bilaga I till direktiv 2001/82/EG ska ersättas med bilagan till detta beslut.

#### Artikel 2

Medlemsstaterna ska senast den 6 september 2009 sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De ska till kommissionen genast överlämna texten till dessa bestämmelser tillsammans med en jämförelsetabell över dessa bestämmelser och bestämmelserna i direktivet.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser ska de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen ska göras ska varje medlemsstat själv utfärda.

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

*Artikel 3*

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

*Artikel 4*

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 10 februari 2009.

*På kommissionens vägnar*

Günter VERHEUGEN

*Vice ordförande*

---

## BILAGA

## "BILAGA I

**KEMISKA, FARMACEUTISKA OCH ANALYTISKA STANDARDER, SÄKERHETSSTUDIER OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER, PREKLINISKA STUDIER OCH KLINISKA PRÖVNINGAR VID UNDERSÖKNING AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL**

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

|  |    |
|--|----|
| INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER .....   | 17 |
| AVDELNING I  |    |
| KRAV FÖR VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL UTOM IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL .....          | 18 |
| DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN .....   | 18 |
| A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER .....  | 18 |
| B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL .....   | 18 |
| C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR .....   | 18 |
| DEL 2: FARMACEUTISKA (FYSIKALISK-KEMISKA, BIOLOGISKA ELLER MIKROBIOLOGISKA) UPPGIFTER (KVALITET) ..... | 19 |
| Grundläggande principer och krav .....   | 19 |
| A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA .....                                     | 20 |
| 1. Kvalitativa uppgifter .....   | 20 |
| 2. Gångse terminologi .....  | 20 |
| 3. Kvantitativa uppgifter .....  | 20 |
| 4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete .....   | 21 |
| B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN .....   | 21 |
| C. KONTROLL AV STARTMATERIALET .....   | 22 |
| 1. Allmänna krav .....   | 22 |
| 1.1. Aktiva substanser .....   | 22 |
| 1.1.1. Aktiva substanser som är upptagna i farmakopéer .....   | 23 |
| 1.1.2. Aktiva substanser som inte är upptagna i någon farmakopé .....                                  | 24 |
| 1.1.3. Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten .....                         | 24 |
| 1.2. Hjälpmännen .....   | 24 |
| 1.3. Behållare och förslutning .....   | 25 |
| 1.3.1. Aktiv substans .....  | 25 |
| 1.3.2. Slutprodukt .....   | 25 |
| 1.4. Substanser av biologiskt ursprung .....   | 25 |
| D. KONTROLL AV INTERMEDIAT UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN .....  | 26 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| E.     | KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN . . . . .   | 26 |
| 1.     | Allmänna egenskaper hos slutprodukten . . . . .   | 27 |
| 2.     | Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser . . . . .                               | 27 |
| 3.     | Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen . . . . .                              | 28 |
| 4.     | Säkerhetsstudier . . . . .  | 28 |
| F.     | HÅLLBARHETSTEST . . . . .   | 28 |
| 1.     | Aktiva substanser . . . . .   | 28 |
| 2.     | Slutprodukt . . . . .   | 28 |
| G.     | ÖVRIG INFORMATION . . . . .   | 29 |
| DEL 3: | UNDERSÖKNINGAR AV SÄKERHETEN OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER . . . . .                         | 29 |
| A.     | Säkerhetsstudier . . . . .  | 29 |
|        | KAPITEL I: UTFÖRANDE AV STUDIERNA . . . . .   | 29 |
| 1.     | Detaljerad beskrivning av produkten och dess aktiva substans eller substanser . . . . .       | 29 |
| 2.     | Farmakologi . . . . .   | 30 |
| 2.1.   | Farmakodynamik . . . . .  | 30 |
| 2.2.   | Farmakokinetik . . . . .  | 30 |
| 3.     | Toxikologi . . . . .  | 30 |
| 3.1.   | Toxicitet vid engångsdos . . . . .  | 31 |
| 3.2.   | Toxicitet vid upprepad dosering . . . . .   | 31 |
| 3.3.   | Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för . . . . .                               | 32 |
| 3.4.   | Reproduktionstoxicitet (även utvecklingstoxicitet) . . . . .                                  | 32 |
| 3.4.1. | <i>Studie av reproduktionseffekter</i> . . . . .  | 32 |
| 3.4.2. | <i>Studie av utvecklingstoxicitet</i> . . . . .   | 32 |
| 3.5.   | Genotoxicitet . . . . .   | 32 |
| 3.6.   | Carcinogenicitet . . . . .  | 33 |
| 3.7.   | Undantag . . . . .  | 33 |
| 4.     | Övriga krav . . . . .   | 33 |
| 4.1.   | Särskilda studier . . . . .   | 33 |
| 4.2.   | Restsubstansernas mikrobiologiska egenskaper . . . . .  | 33 |
| 4.2.1. | <i>Potentiella effekter på människans tarmflora</i> . . . . .                                 | 33 |
| 4.2.2. | <i>Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin</i> . . . . . | 33 |
| 4.3.   | Observationer på människa . . . . .   | 33 |
| 4.4.   | Utveckling av resistens . . . . .   | 34 |
| 5.     | Användarsäkerhet . . . . .  | 34 |

|        |      |  |    |
|--------|------|--|----|
|        | 6.   | Miljöriskbedömning .....   | 34 |
|        | 6.1. | Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ..... | 34 |
|        | 6.2. | Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer .....      | 34 |
|        |      | KAPITEL II REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR .....   | 34 |
|        | B.   | Kontroll av rests substanser .....   | 35 |
|        |      | KAPITEL I UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA .....  | 35 |
|        | 1.   | Inledning .....  | 35 |
|        | 2.   | Metabolism och rests substanskinetik .....   | 36 |
|        | 2.1. | Farmakokinetik (absorption, distribution, metabolism, utsöndring) .....  | 36 |
|        | 2.2. | Reduktion av rests substanser .....  | 36 |
|        | 3.   | Analysmetod för rests substanser .....   | 36 |
|        |      | KAPITEL II REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR .....   | 37 |
|        | 1.   | Identifiering av produkten .....   | 37 |
| DEL 4: |      | PREKLINISKA OCH KLINISKA PRÖVNINGAR .....  | 38 |
|        |      | KAPITEL I: PREKLINISKA KRAV .....  | 38 |
|        | A.   | Farmakologi .....  | 38 |
|        | A.1. | Farmakodynamik .....   | 38 |
|        | A.2. | Utveckling av resistens .....  | 38 |
|        | A.3. | Farmakokinetik .....   | 38 |
|        | B.   | Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för .....  | 39 |
|        |      | KAPITEL II: KLINISKA KRAV .....  | 39 |
|        | 1.   | Allmänna principer .....   | 39 |
|        | 2.   | Utförande av kliniska provningar .....   | 40 |
|        |      | KAPITEL III: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT .....  | 40 |
|        | 1.   | Resultat av prekliniska provningar .....   | 40 |
|        | 2.   | Resultat av kliniska provningar .....  | 41 |
|        |      | AVDELNING II   |    |
|        |      | KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL .....   | 43 |
| DEL 1: |      | SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN .....  | 43 |
|        | A.   | ADMINISTRATIVA UPPGIFTER .....   | 43 |
|        | B.   | PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL .....  | 43 |
|        | C.   | DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR .....  | 43 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| DEL 2: | KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK/MIKROBIOLOGISK INFORMATION (KVALITET) . . . . . | 44 |
| A.     | KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA . . . . .                | 44 |
| 1.     | Kvalitativa uppgifter . . . . .  | 44 |
| 2.     | Gångse terminologi . . . . .   | 44 |
| 3.     | Kvantitativa uppgifter . . . . .   | 45 |
| 4.     | Produktutveckling . . . . .  | 45 |
| B.     | BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN . . . . .                                      | 45 |
| C.     | PRODUKTION OCH KONTROLL AV STARTMATERIALET . . . . .                               | 45 |
| 1.     | Startmaterial som är upptagna i farmakopéer . . . . .                              | 46 |
| 2.     | Startmaterial som inte är upptagna i en farmakopé . . . . .                        | 46 |
| 2.1.   | Startmaterial av biologiskt ursprung . . . . .                                     | 46 |
| 2.2.   | Startmaterial av icke-biologiskt ursprung . . . . .                                | 47 |
| D.     | KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN . . . . .                                  | 47 |
| E.     | KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN . . . . .  | 48 |
| 1.     | Allmänna egenskaper hos slutprodukten . . . . .                                    | 48 |
| 2.     | Identifiering av den eller de aktiva substanserna . . . . .                        | 48 |
| 3.     | Titer eller styrka för tillverkningsatsen . . . . .                                | 48 |
| 4.     | Identifiering och haltbestämning av adjuvans . . . . .                             | 48 |
| 5.     | Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen . . . . .                   | 48 |
| 6.     | Säkerhetsstudier . . . . .   | 48 |
| 7.     | Kontroll av sterilitet och renhet . . . . .  | 48 |
| 8.     | Kvarvarande fuktighet . . . . .  | 49 |
| 9.     | Inaktivering . . . . .   | 49 |
| F.     | REPRODUCERBARHET HOS TILLVERKNINGSSATSERNA . . . . .                               | 49 |
| G.     | HÅLLBARHETSTESTER . . . . .  | 49 |
| H.     | ÖVRIG INFORMATION . . . . .  | 49 |
| DEL 3: | SÄKERHETSSTUDIER . . . . .   | 49 |
| A.     | INLEDNING OCH ALLMÄNNA KRAV . . . . .  | 49 |
| B.     | LABORATORIEFÖRSÖK . . . . .  | 50 |
| 1.     | Säkerhet vid administrering av en dos . . . . .                                    | 50 |
| 2.     | Säkerhet vid administrering av en överdos . . . . .                                | 50 |
| 3.     | Säkerhet vid upprepad administrering av en dos . . . . .                           | 50 |
| 4.     | Undersökning av fortplantningsförmågan . . . . .                                   | 51 |
| 5.     | Undersökning av immunfunktionerna . . . . .  | 51 |
| 6.     | Särskilda krav för levande vaccin . . . . .  | 51 |
| 6.1.   | Spridning av vaccinstammen . . . . .   | 51 |
| 6.2.   | Spridning i det vaccinerade djuret . . . . .                                       | 51 |

|               |  |    |
|---------------|--|----|
| 6.3.          | Reversion till virulens hos försvagade vaccin  | 51 |
| 6.4.          | Vaccinstammens biologiska egenskaper   | 51 |
| 6.5.          | Rekombinering eller genomreassortering hos vaccinstammar   | 51 |
| 7.            | Användarsäkerhet   | 51 |
| 8.            | Studier av rests substanser  | 52 |
| 9.            | Interaktioner  | 52 |
| C.            | FÄLTSTUDIER  | 52 |
| D.            | MILJÖRISKBEDÖMNING   | 52 |
| E.            | ERFORDERLIG BEDÖMNING AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER ELLER BESTÅR AV GENETISKT MODIFIERADE ORGANISMER | 53 |
| DEL 4:        | UNDERSÖKNINGAR AV EFFEKT   | 53 |
|               | KAPITEL I  | 53 |
|               | 1. Allmänna principer  | 53 |
|               | 2. Genomförande av provningarna  | 53 |
|               | KAPITEL II   | 53 |
|               | A. Allmänna krav   | 53 |
|               | B. Laboratorieundersökningar   | 54 |
|               | C. Fältstudier   | 54 |
| DEL 5:        | SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT   | 55 |
|               | A. INLEDNING   | 55 |
|               | B. LABORATORIESTUDIER  | 55 |
|               | C. FÄLTSTUDIER   | 56 |
| DEL 6:        | LITTERATURHÄNVISNINGAR   | 57 |
| AVDELNING III |  |    |
|               | KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL  | 57 |
|               | 1. Generiska veterinärmedicinska läkemedel   | 57 |
|               | 2. Jämförbara biologiska veterinärmedicinska läkemedel   | 57 |
|               | 3. Väletablerad veterinärmedicinsk användning  | 58 |
|               | 4. Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel   | 59 |
|               | 5. Ansökningar med informerat samtycke   | 59 |
|               | 6. Dokumentation vid ansökningar i speciella fall  | 59 |
|               | 7. Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning  | 59 |
| AVDELNING IV  |  |    |
|               | KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER                    | 59 |
|               | 1. IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL   | 60 |
|               | 2. HOMEOPATIKA AVSEDDA FÖR DJUR  | 60 |

## INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. De särskilda uppgifter och handlingar som ska bifogas en ansökan om godkännande för försäljning enligt artiklarna 12–13d ska redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och med beaktande av den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier (ej översatt till svenska).
2. Vid sammanställandet av ansökan om godkännande för försäljning ska sökanden också ta hänsyn till aktuell veterinärmedicinsk kunskap och de vetenskapliga riktlinjer om veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt som Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *myndigheten*) har utfärdat samt övriga EU-riktlinjer om läkemedel som kommissionen utfärdat i de olika band som ingår i *The rules governing medicinal products in the European Union* (ej översatt till svenska).
3. När det gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla relevanta monografier tillämpliga, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, på den (farmaceutiska) del i dokumentationen som rör kvalitet (fysikalisk-kemiska, biologiska och mikrobiologiska undersökningar). När det gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla relevanta monografier tillämpliga, både allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, på de delar i dokumentationen som rör kvalitet, säkerhet och effekt.
4. Tillverkningsmetoden ska uppfylla kraven i kommissionens direktiv 91/412/EEG <sup>(1)</sup> om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed avseende veterinärmedicinska läkemedel och överensstämma med de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som kommissionen har utfärdat i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 4 (ej översatt till svenska).
5. Alla upplysningar som är av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga ska ingå i ansökan, oberoende av om de är fördelaktiga eller ofördelaktiga för produkten. Det är särskilt viktigt att ange alla relevanta omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda undersökningar eller prövningar, som har samband med det veterinärmedicinska läkemedlet.
6. Farmakologiska och toxikologiska undersökningar, kontroll av rests substanser och säkerhetsstudier ska utföras enligt bestämmelser om god laboratorie sed i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG <sup>(2)</sup> och Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG <sup>(3)</sup>.
7. Medlemsstaterna ska också se till att alla djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG <sup>(4)</sup>.
8. För att risk/nyttaförhållandet ska kunna bevakas ska all ny information som inte finns i den ursprungliga ansökan och all säkerhetsinformation lämnas till den behöriga myndigheten. Efter att ett godkännande för försäljning har beviljats ska alla ändringar av dokumentationen lämnas till de behöriga myndigheterna i enlighet med kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 <sup>(5)</sup> respektive (EG) nr 1085/2003 <sup>(6)</sup> när det gäller veterinärmedicinska läkemedel som godkänts i enlighet med artikel 1 i dessa förordningar.
9. Dokumentationen ska innehålla en miljöriskbedömning med avseende på utsläpp av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG <sup>(7)</sup>. Informationen ska redovisas i enlighet med bestämmelserna i direktiv 2001/18/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 <sup>(8)</sup>, med beaktande av de vägledningar som kommissionen har offentliggjort.

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

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

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

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

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

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

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

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



10. För ansökningar om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel avsedda för djurarter och terapeutiska indikationer som svarar för en liten del av marknaden får ett mer flexibelt förfarande tillämpas. I dessa fall bör det tas hänsyn till relevanta vetenskapliga riktlinjer och/eller vetenskaplig rådgivning.

Denna bilaga är indelad i fyra avdelningar:

I avdelning I beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

I avdelning II beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

I avdelning III beskrivs olika typer av dokumentation och krav avseende godkännande för försäljning.

I avdelning IV beskrivs dokumentationskraven för specifika typer av veterinärmedicinska läkemedel.

#### AVDELNING I

### KRAV FÖR VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL UTOM IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Följande krav ska gälla för veterinärmedicinska läkemedel utom immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, om inte annat anges i avdelning III.

#### DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

##### A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Det veterinärmedicinska läkemedel som ansökan gäller ska identifieras med namn och namn på aktiv(a) substans(er) samt styrka och läkemedelsform, administreringsväg och administreringsätt (se artikel 12.3 f i direktivet) och en beskrivning av den slutliga produktutformningen, inklusive förpackning, märkning och bipacksedel (se artikel 12.3 l i direktivet).

Sökandens namn och adress ska anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkning, testning och frisläppning (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna) och i förekommande fall importörens namn och adress.

Sökanden ska ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och titlarna på dessa samt vilka produktprover som i förekommande fall har bifogats.

Till de administrativa uppgifterna ska en handling bifogas som styrker att tillverkaren har tillverkningstillstånd för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen enligt artikel 44, tillsammans med en förteckning över de länder där tillverkningstillstånd har beviljats, kopior av samtliga sammanfattningar av produktens egenskaper (produktresuméer) i enlighet med artikel 14 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in eller avslagits.

##### B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Sökanden ska föreslå en sammanfattning av produktens egenskaper (produktresumé), i enlighet med artikel 14 i detta direktiv.

Sökanden ska tillhandahålla ett förslag till märkning på läkemedelsbehållaren och den yttre förpackningen i enlighet med avdelning V i detta direktiv, tillsammans med en bipacksedel om en sådan krävs enligt artikel 61. Dessutom ska sökanden tillhandahålla ett eller flera prover på eller modeller av den slutliga utformningen av det veterinärmedicinska läkemedlet på minst ett av Europeiska unionens officiella språk. Modellen får tillhandahållas i svart-vitt och på elektronisk väg om den behöriga myndigheten har lämnat ett förhandsmedgivande.

##### C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

I enlighet med artikel 12.3 ska det lämnas detaljerade och kritiska sammanfattningar av resultaten av farmaceutiska undersökningar (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska), säkerhetsstudier, kontroll av rests substanser, prekliniska studier och kliniska prövningar samt av undersökningar för att utvärdera ett läkemedels eventuella miljörisker.

Varje detaljerad och kritisk sammanfattning ska utarbetas på grundval av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan. Den ska innehålla en utvärdering av de olika försök eller undersökningar som utgör dokumentationen för godkännande för försäljning, och behandla alla frågor som är relevanta för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Den ska innehålla en detaljerad beskrivning av resultaten av de försök och prövningar som rapporterats, med fullständiga bibliografiska hänvisningar.

Samtliga viktiga uppgifter ska sammanfattas i en bilaga som om möjligt ska vara utformad som en grafisk presentation eller tabeller. De detaljerade och kritiska sammanfattningarna samt bilagorna ska innehålla exakta korshänvisningar till de upplysningar som finns i huvuddokumentationen.

De detaljerade och kritiska sammanfattningarna ska undertecknas och dateras, och information om författarens utbildningsbakgrund, yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet ska bifogas. Författarens yrkesmässiga förhållande till sökanden ska anges.

Om den aktiva substansen ingår i ett humanläkemedel som har godkänts i enlighet med kraven i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG<sup>(1)</sup> får det övergripande kvalitetssammandrag som föreskrivs i modul 2 punkt 2.3 i den bilagan ersätta sammanfattningen av dokumentationen om den aktiva substansen respektive produkten.

Om den behöriga myndigheten har meddelat att kemisk, farmaceutisk och biologisk/mikrobiologisk information om slutprodukten endast får ingå i dokumentationen i CTD-format, får den detaljerade och kritiska sammanfattningen av resultaten av de farmaceutiska undersökningarna lämnas i det format som används för det övergripande kvalitetssammandraget.

För ansökningar rörande djurarter och terapeutiska indikationer som svarar för en liten del av marknaden får det format som används för det övergripande kvalitetssammandraget användas utan förhandsmedgivande från den behöriga myndigheten.

## DEL 2: FARMACEUTISKA (FYSIKALISK-KEMISKA, BIOLOGISKA ELLER MIKROBIOLOGISKA) UPPGIFTER (KVALITET)

### Grundläggande principer och krav

De uppgifter och de dokument som enligt artikel 12.3 j första strecksatsen ska åtfölja ansökan om godkännande för försäljning ska uppfylla nedanstående krav.

De farmaceutiska (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska) uppgifterna ska, när det gäller den eller de aktiva substanserna och det färdiga veterinärmedicinska läkemedlet, innehålla information om tillverkningsmetoden, beskrivning och egenskaper, kvalitetsstyrning och kvalitetskrav, hållbarhet samt en beskrivning av det veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning, utveckling och utformning.

Alla monografier, inklusive allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé ska tillämpas.

Samtliga undersökningsmetoder ska uppfylla kriterierna för analys och kontroll av startmaterialens och slutprodukts kvalitet och beakta fastställda riktlinjer och krav. Resultaten av valideringarna ska tillhandahållas.

Samtliga undersökningsmetoder ska beskrivas tillräckligt ingående för att kontrollundersökningar ska kunna utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning ska beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, eventuellt med figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken ska vid behov kompletteras med framställningsmetoden. Vid undersökningsmetoder som ingår i Europeisk farmakopé eller i någon medlemsstats farmakopé får denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

I förekommande fall ska kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén användas. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de anges och beskrivas utförligt.

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

När den aktiva substansen ingår i ett humanläkemedel som har godkänts i enlighet med kraven i bilaga I till direktiv 2001/83/EG får de kemiska, farmaceutiska och biologiska/mikrobiologiska uppgifter som föreskrivs i modul 3 i direktivet ersätta dokumentationen om den aktiva substansen respektive slutprodukten.

De kemiska, farmaceutiska och biologiska/mikrobiologiska uppgifterna om den aktiva substansen eller slutprodukten får ingå i dokumentationen i CTD-format endast om den behöriga myndigheten offentligt har medgett detta.

Vid en ansökan rörande djurarter och terapeutiska indikationer som svarar för en liten del av marknaden får CTD-formatet användas utan förhandsmedgivande från den behöriga myndigheten.

## A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

### 1. Kvalitativa uppgifter

Med *kvalitativa uppgifter* om läkemedlets samtliga beståndsdelar ska avses beteckningen på eller beskrivning av

- den eller de aktiva substanserna,
- hjälpämnen, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen,
- de beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till djur som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlets hölje, t.ex. kapslar och gelatinkapslar.

Dessa uppgifter ska kompletteras med alla relevanta uppgifter om läkemedelsbehållaren och eventuellt sekundärförpackningen, och, i tillämpliga fall, om dess förslutningsanordning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av läkemedlet och som tillhandahålls tillsammans med läkemedlet.

### 2. Gängse terminologi

Med den gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i veterinärmedicinska läkemedel ska, utan hinder av övriga bestämmelser i artikel 12.3 c, avses

- för beståndsdelar som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats farmakopé: den beteckning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,
- för andra beståndsdelar: det internationella generiska namn (INN) som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen (WHO), eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning ska utgångsmaterialet och framställningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,
- för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats genom rådets direktiv 78/25/EEG<sup>(1)</sup>.

### 3. Kvantitativa uppgifter

3.1 Vad gäller kvantitativa uppgifter om de aktiva substanserna i ett veterinärmedicinskt läkemedel ska det, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans anges massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per mass- eller volymenhet.

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

Enheter för biologisk aktivitet ska användas för substanser som inte kan definieras kemiskt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats av WHO ska den användas. Om ingen internationell enhet har definierats ska enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att de ger otvetydiga upplysningar om substansernas aktivitet, detta genom att enheterna i Europeiska farmakopén används i tillämpliga fall.

Biologisk aktivitet ska i möjligaste mån anges i mass- eller volymenheter. Denna information ska kompletteras enligt följande:

- I fråga om endosberedningar: med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som enhetsbehållaren innehåller, med hänsyn tagen till den tillgängliga volymen av produkten, i förekommande fall efter färdigställande.
- I fråga om veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att ges droppvis: med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som ingår per droppe eller i det antal droppar som motsvarar 1 ml eller 1 g av beredningen.
- I fråga om siraper, emulsioner, granulat och andra beredningsformer som är avsedda att tillföras i uppmätta mängder: med massa eller antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans per uppmätt mängd.

3.2 Aktiva substanser som föreligger i form av föreningar eller derivat ska anges kvantitativt genom totalvikten och, om det är nödvändigt eller relevant, genom massan av den aktiva delen eller delarna av molekylén.

3.3 För veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken en ansökan om godkännande för försäljning görs för första gången i någon medlemsstat, ska den kvantitativa uppgiften, om den aktiva substansen är ett salt eller ett hydrat, konsekvent uttryckas genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylén. För alla veterinärmedicinska läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna ska den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.

#### 4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

Det ska ges en förklaring till valet av sammansättning, beståndsdelar, läkemedelsbehållare, eventuell ytterligare förpackning och eventuell yttre förpackning, samt en förklaring av hjälpämnenas avsedda funktion i slutprodukten och tillverkningsmetoden för slutprodukten. Förklaringen ska stödjas med vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Översättning ska anges och motiveras. Det ska styrkas att de mikrobiologiska egenskaperna (mikrobiologisk renhet och antimikrobiell aktivitet) och bruksanvisningarna är lämpliga för den avsedda användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som anges i ansökan om godkännande för försäljning.

#### B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

Information om namn, adress och ansvarsområde ska tillhandahållas för varje tillverkare och tillverkningsställe som tillverkar och utför analys av produkterna.

Den beskrivning av tillverkningsmetoden som ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12.3 d ska utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

Den ska därför omfatta minst följande:

- Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av läkemedelsformen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.
- Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att säkerställa att slutprodukten är homogen.

- Förteckningen över innehållsämnen med kvantitativa mängder för alla substanser som används, varvid dock endast ungefärliga mängder behövs uppges i fråga om hjälpämnen, i den mån läkemedelsformen kräver sådana. Varje substans som kan försvinna under tillverkningsprocessens gång ska omnämnas. Varje översättning ska anges och motiveras.
- Uppgifter om på vilka stadier i tillverkningen prover tas för processkontroll och vilka gränsvärden som tillämpas, när andra uppgifter i den dokumentation som ingår i ansökan visar att sådan kontroll är nödvändig som ett led i kvalitetskontrollen av slutprodukten.
- Valideringsstudier av tillverkningsprocessen och i tillämpliga fall ett processvalideringsschema för tillverkningssatser av produktionsskala.
- För sterila produkter, vid användning av steriliseringsmetoder som inte anges i någon farmakopé: detaljerad beskrivning av steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

## C. KONTROLL AV STARTMATERIALET

### 1. Allmänna krav

I detta avsnitt avses med startmaterial alla beståndsdelar som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet och vid behov i den behållare inklusive förslutningsanordning som avses i avsnitt A punkt 1.

Dokumentationen ska innehålla specifikationer och information om den kvalitetskontroll som ska göras av alla tillverkningssatser av startmaterial.

Den rutinmässiga kontrollen av varje tillverkningsats av startmaterial ska göras på det sätt som har angetts i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra tester än de som nämns i en farmakopé görs, ska det styrkas att startmaterialen uppfyller kvalitetskraven i den farmakopén.

Om Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård (EDQM) har utfärdat ett certifikat om tillämplighet för ett startmaterial, en aktiv substans eller ett hjälpämne, utgör detta certifikat en hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén.

Om det hänvisas till ett certifikat om tillämplighet ska tillverkaren lämna en skriftlig försäkran till sökanden om att tillverkningsprocessen inte har ändrats sedan certifikatet beviljades av EDQM.

Det ska lämnas analyscertifikat för startmaterialet som bevis på överensstämmelse med den angivna specifikationen.

#### 1.1 Aktiva substanser

Information om namn, adress och ansvarsområde ska tillhandahållas för varje tillverkare och tillverkningsställe som tillverkar och utför analyser av en aktiv substans.

Om den aktiva substansen är väldefinierad får tillverkaren eller sökanden genom tillverkarens försorg lämna följande information direkt till de behöriga myndigheterna i ett separat dokument i form av en master file för den aktiva substansen:

- a) En utförlig beskrivning av tillverkningsprocessen.
- b) En beskrivning av kvalitetskontrollen under tillverkningen.
- c) En beskrivning av processvalideringen.

I detta fall ska tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att sökanden ska kunna ansvara för det veterinärmedicinska läkemedlet. Tillverkaren ska skriftligen inför sökanden förbinda sig att se till att tillverknings-satsernas egenskaper inte varierar samt att inte förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring ska lämnas till de behöriga myndigheterna, och även till sökanden om de berör dennes del av master file för den aktiva substansen.

Dessutom ska information om tillverkningsmetod, kvalitetskontroll och föroreningar samt belägg för angiven molekylstruktur tillhandahållas om det saknas certifikat om tillämplighet för den aktiva substansen:

1. Informationen om tillverkningsprocessen ska innehålla en beskrivning av hur den aktiva substansen tillverkas, som ska utgöra ett åtagande från sökandens sida när det gäller tillverkningen av den aktiva substansen. Alla material som används för att tillverka den eller de aktiva substanserna ska förtecknas med angivelse av var i processen de olika materialen används. Det ska lämnas information om materialens kvalitet och kontrollen av dem. Det ska lämnas information som visar att materialen uppfyller de kvalitetskrav som är tillämpliga för det avsedda ändamålet.
2. Informationen om kvalitetskontroll ska omfatta tester (inkl. godkännandekriterier) för varje kritiskt steg, information om intermediatens kvalitet och kontrollen av dem samt processvalideringsstudier och/eller utvärderingsstudier beroende på vad som är tillämpligt. I förekommande fall ska informationen också innehålla valideringsdata för de analysmetoder som tillämpats på den aktiva substansen.
3. Informationen om föroreningar ska ange förutsebara föroreningar samt de påvisade föroreningarnas nivå och art. Den ska också innehålla information om säkerheten avseende föroreningarna, i förekommande fall.
4. För biotekniska veterinärmedicinska läkemedel ska dokumentationen för molekylstrukturen innehålla en schematisk aminosyrasekvens och relativ molekylmassa.

#### 1.1.1 Aktiva substanser som är upptagna i farmakopéer

De allmänna och särskilda monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla aktiva substanser som förekommer där.

Beståndsdelar som uppfyller kraven i Europeiska farmakopén eller farmakopén i någon medlemsstat ska anses uppfylla kraven i artikel 12.3 i. I sådana fall ska beskrivningen av analysmetoderna och analysförfarandena ersättas i varje tillämpligt avsnitt med en hänvisning till aktuell farmakopé.

Om specifikationen i monografin i Europeiska farmakopén eller en medlemsstats farmakopé inte är tillräcklig för att säkerställa substansens kvalitet, får den behöriga myndigheten begära in kompletterande information från sökanden rörande specifikationer, t.ex. gränsvärden för specifika föroreningar med validerade analysmetoder.

De behöriga myndigheterna ska informera de myndigheter som ansvarar för den aktuella farmakopén. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska till de myndigheter som ansvarar för denna farmakopé lämna närmare information om de påtalade bristerna och om de ytterligare specifikationer som tillämpas.

Om det för en aktiv substans saknas monografi i Europeiska farmakopén och om den aktiva substansen beskrivs i en medlemsstats farmakopé, får den monografin tillämpas.

Om en aktiv substans varken finns beskriven i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, får överensstämmelse med monografin i ett tredjelands farmakopé godtas, om dess tillämplighet styrks. I sådana fall ska sökanden lämna en kopia av monografin och vid behov en översättning av den. Det ska styrkas att monografin ger tillräckliga garantier för en tillfredsställande kontroll av den aktiva substansens kvalitet.

### 1.1.2 Aktiva substanser som inte är upptagna i någon farmakopé

Beståndsdelar som inte är upptagna i någon farmakopé ska beskrivas i form av en monografi som omfattar följande delar:

- a) Namnet på beståndsdelan enligt anvisningarna i avsnitt A punkt 2 ska kompletteras med uppgifter om eventuella handelsnamn eller vetenskapliga synonymer.
- b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i Europeiska farmakopén, ska åtföljas av erforderlig dokumentation, särskilt om molekylstrukturen. Om substanserna endast kan beskrivas med hjälp av tillverkningsmetoden, ska beskrivningen vara tillräckligt utförlig för att beskriva en substans som är konstant med avseende på såväl sammansättning som effekt.
- c) Identifieringsmetoder, som får redovisas i form av en fullständig redogörelse för hur substansen framställs och i form av undersökningar som bör utföras rutinmässigt.
- d) Undersökningar av renhet, som ska beskrivas i relation till varje enskild förutsebar förorening, särskilt sådana som kan ha en skadlig effekt och vid behov sådana som, med hänsyn till den kombination av substanser som avses i ansökan om godkännande för försäljning, kan ha en negativ inverkan på läkemedlets stabilitet eller förvansa analysresultaten.
- e) Tester och gränsvärden för att kontrollera parametrar som är relevanta för slutprodukten, t.ex. partikelstorlek och sterilitet; dessa ska beskrivas och metoderna ska valideras om det är motiverat.
- f) När det gäller komplexa substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung ska åtskillnad göras mellan de fall då ett flertal farmakologiska effekter gör det nödvändigt att kontrollera huvudbeståndsdelarna i kemiskt, fysikaliskt eller biologiskt avseende och de fall då substanserna innehåller en eller flera grupper av huvudbeståndsdelar med likartad verkan och en övergripande analysmetod kan accepteras.

Dessa uppgifter ska visa att de föreslagna analysmetoderna är tillräckliga för att kontrollera kvaliteten på den aktiva substansen från den angivna substansstillverkaren.

### 1.1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

Följande information om de aktiva substanserna, vare sig de finns upptagna i farmakopéerna eller inte, ska ingå som en del av den allmänna beskrivningen av de aktiva substanserna, om det veterinärmedicinska läkemedlets biotillgänglighet är beroende av dessa förhållanden:

- Kristallform och löslighetskoefficienter.
- Partikelstorlek, i tillämpliga fall efter pulvrisering.
- Hydratiseringsgrad.
- Fördelningskoefficient olja/vatten.
- pK- och pH-värden.

De tre första strecksatserna ska inte tillämpas på substanser som uteslutande används i lösningar.

### 1.2 Hjälpmännen

De allmänna och särskilda monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla substanser som förekommer där.

Hjälpmännen ska uppfylla kraven i tillämplig monografi i Europeiska farmakopén. Om en sådan monografi saknas får det göras en hänvisning till en medlemsstats farmakopé. Om en sådan monografi saknas får det göras en hänvisning till ett tredjelands farmakopé. I detta fall ska det styrkas att monografen är tillämplig. Vid behov ska kraven i monografen kompletteras med tester för att kontrollera parametrar som partikelstorlek, sterilitet och lösningsmedelsrester. Om det saknas en farmakopémonografi ska en specifikation föreslås och motiveras. Kraven på specifikationer för den aktiva substansen enligt avsnitt 1.1.2 a–e ska följas. De föreslagna metoderna och valideringsdata till stöd för dem ska redovisas.

Färgämnen som ska ingå i veterinärmedicinska läkemedel ska uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG, utom för vissa veterinärmedicinska läkemedel för utvärtes bruk, t.ex. loppbandsband och öronmärken, om det är befogat att använda andra färgämnen.

Färgämnen ska uppfylla renhetskraven enligt kommissionens direktiv 95/45/EG <sup>(1)</sup>.

För nya hjälpämnen, dvs. ett eller flera hjälpämnen som används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller med en ny administreringsväg, ska det lämnas dokumentation om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar till underbyggande säkerhetsdata, både icke-kliniska och kliniska.

### 1.3 Behållare och förslutning

#### 1.3.1 Aktiv substans

Det ska lämnas information om behållaren för den aktiva substansen och dess förslutning. Hur omfattande informationen ska vara beror på den aktiva substansens fysikaliska form (flytande eller fast).

#### 1.3.2 Slutprodukt

Det ska lämnas information om behållaren för slutprodukten och dess förslutning. Hur omfattande informationen ska vara beror på det veterinärmedicinska läkemedlets administreringsväg och beredningsformen (flytande eller fast).

Förpackningsmaterial ska uppfylla kraven i tillämplig monografi i Europeiska farmakopén. Om en sådan monografi saknas får det göras en hänvisning till en medlemsstats farmakopé. Om en sådan monografi saknas får det göras en hänvisning till ett tredjelands farmakopé. I sådana fall ska det styrkas att monografien är tillämplig.

Om det saknas en farmakopémonografi ska en specifikation föreslås och motiveras för förpackningsmaterialet.

Det ska tillhandahållas vetenskapliga uppgifter om valet av förpackningsmaterial och dess lämplighet.

För nya förpackningsmaterial som kommer i kontakt med produkten ska det lämnas information om sammansättning, tillverkning och säkerhet.

Specifikationer och i tillämpliga fall uppgifter om prestanda ska lämnas för doserings- eller administreringshjälpmedel som levereras med det veterinärmedicinska läkemedlet.

### 1.4 Substanser av biologiskt ursprung

Om utgångsmaterial som mikroorganismer, vävnader av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung, celler eller vätskor (även blod) av humant eller animaliskt ursprung och biotekniskt modifierade celler används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel ska startmaterialens ursprung och bakgrundshistoria beskrivas och dokumenteras.

I beskrivningen av startmaterialen ska följande ingå: tillverkningsmetoderna, metoder för rening och inaktivering inklusive validering av dessa, samt alla metoder för kontroll av pågående tillverkningsprocesser som är avsedda att säkerställa slutproduktens kvalitet, säkerhet och oföränderlighet från en tillverkningsbatch till en annan.

Om cellbanker används ska det kunna visas att cellernas egenskaper inte förändrats vid den passagenivå då de används i produktionen och därefter.

Ympmaterial, cellbanker och pooler för serum och, såvitt möjligt, utgångsmaterialen som de utvunnits ur ska undersökas med avseende på eventuella främmande agens.

<sup>(1)</sup> EGT L 226, 22.9.1995, s. 1.



Om startmaterial av animaliskt eller humant ursprung används ska åtgärder för att säkerställa att materialet är fritt från potentiellt sjukdomsalstrande agens beskrivas.

Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet får detta endast användas om en senare process säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket ska styrkas genom validering.

Det ska lämnas dokumentation som styrker att ympmaterial, ympceller (cell seeds), serumsatser och andra material av animaliskt ursprung som har betydelse för spridning av TSE överensstämmer med riktlinjedokumentet 'Vägledning om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur' <sup>(1)</sup> och med motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om tillämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas som bevis på överensstämmelse.

#### D. KONTROLL AV INTERMEDIAT UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

Dokumentationen ska innehålla uppgifter om de kontroller som kan göras av intermediet under tillverkningsprocessens gång i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om produktens tekniska egenskaper.

Dessa kontroller är väsentliga för att säkerställa att det veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning överensstämmer med deklarationen, när en sökande undantagsvis föreslår en analysmetod för kontroll av slutprodukten som inte omfattar haltbestämning av samtliga aktiva substanser (eller en kvantitativ bestämning av samtliga hjälpämnen som omfattas av samma krav som de aktiva substanserna).

Detsamma gäller när kontrollen av slutprodukten är beroende av processkontrollen, särskilt i de fall då substansen huvudsakligen definieras genom tillverkningsättet.

Om ett intermediet får lagras före vidare bearbetning eller montering, ska dess hållbarhetstid fastställas på grundval av data från hållbarhetsstudier.

#### E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

Vid kontrollen av slutprodukten ska en tillverkningsats av denna omfatta samtliga enheter av en läkemedelsform som har producerats av samma ursprungliga mängd material och som har genomgått samma serier av produktions- och/eller steriliseringsprocesser eller, i fråga om en kontinuerlig produktionsprocess, alla de enheter som har tillverkats under en viss tidsperiod.

I ansökan om godkännande för försäljning ska alla undersökningar som utförs rutinmässigt på varje sats av slutprodukten uppges. För de undersökningar som inte utförs rutinmässigt ska frekvensen uppges. Frisläppningsgränser ska anges.

Dokumentationen ska omfatta uppgifter om de kontroller som ska göras av slutprodukten vid frisläppning. De ska redovisas enligt följande krav:

Bestämmelserna i relevanta monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé ska tillämpas på samtliga produkter som definieras där.

Om man använder andra testmetoder eller gränsvärden än dem som nämns i de relevanta monografierna och allmänna kapitlen i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, ska det motiveras genom bevis för att slutprodukten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade testats enligt de monografier som återfinns där.

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

## 1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten

Vissa undersökningar av en produkts allmänna egenskaper ska alltid ingå i kontrollen av slutprodukten. Dessa undersökningar ska i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa med största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska eller mikrobiologiska tester, organoleptiska egenskaper och fysikaliska egenskaper såsom densitet, pH och brytningsindex. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange de normer och toleransgränser som gäller i varje särskilt fall.

Förhållandena vid undersökningen, i förekommande fall den använda utrustningen och apparaturen samt standarderna ska beskrivas med exakta detaljuppgifter om sådana inte återfinns i Europeiska farmakopén eller medlemsstaternas farmakopéer. Detsamma ska gälla om de metoder som föreskrivs i dessa farmakopéer inte kan tillämpas.

Dessutom ska fasta läkemedelsformer som ska administreras oralt underkastas *in vitro*-studier beträffande den eller de aktiva substansernas frisättnings- och upplösningshastighet, om inte annat kan motiveras. Sådana studier ska även utföras för läkemedel med andra administreringsvägar, om de behöriga myndigheterna i medlemsstaten i fråga anser att det är nödvändigt.

## 2. Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser

Identifieringen och haltbestämningen av den eller de aktiva substanserna ska utföras antingen på ett representativt prov från tillverkningsplatsen eller genom att ett antal doseringsenheter analyseras individuellt.

Högsta tillåtna avvikelse för halten aktiv substans i slutprodukten får inte överstiga  $\pm 5\%$  vid tillverkningstillfället, såvida inte något godtagbart motiv kan anges för en större avvikelse.

På grundval av hållbarhetstesterna ska tillverkaren lämna ett underbyggt förslag till högsta tillåtna avvikelse för halten av den aktiva substansen i slutprodukten fram till slutet av den föreslagna hållbarhetstiden.

I vissa fall med särskilt komplexa blandningar, där en haltbestämning av aktiva substanser som ingår i stort antal eller föreligger i ringa mängd skulle kräva mycket komplicerade undersökningar, något som skulle vara svårt att genomföra för alla tillverkningsstater, får haltbestämning av en eller flera aktiva substanser i slutprodukten utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana analyser utförs på mellansteg i tillverkningsprocessen. Detta förenklade tillvägagångssätt får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågakvarande substanser. Det ska kompletteras med en metod för kvantitativ bestämning som möjliggör för den behöriga myndigheten att försäkra sig om att läkemedlets sammansättning överensstämmer med den uppgivna specifikationen efter att det har börjat säljas.

En biologisk haltbestämning *in vivo* eller *in vitro* ska vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder är otillräckliga för att ge nödvändiga upplysningar om produktens kvalitet. En sådan haltbestämning ska i samtliga fall då detta är möjligt kompletteras med referensmaterial och en statistisk analys som möjliggör en beräkning av felmarginalen för resultatet. Om dessa undersökningar inte kan utföras på slutprodukten får de genomföras på ett tidigare stadium så sent som möjligt under tillverkningsprocessen.

Om det sker en nedbrytning vid tillverkning av slutprodukten, ska man ange den högsta godtagbara nivån, enskilt och totalt, för nedbrytningsprodukter omedelbart efter tillverkning.

Om uppgifterna enligt avsnitt B visar att en betydande översättning av en aktiv substans görs vid tillverkningen av läkemedlet, eller om hållbarhetsdata visar att halten aktiv substans minskar vid förvaring, ska beskrivningen av kontrollmetoden för slutprodukten i tillämpliga fall innefatta den kemiska och vid behov den toxikologisk-farmakologiska utredningen av de förändringar som ifrågakvarande substans har undergått, samt om möjligt en karakterisering och/eller haltbestämning av nedbrytningsprodukterna.

### 3. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

Ett identifieringstest och en kontroll vid högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatorisk för varje enskilt antimikrobiellt konserveringsmedel och varje hjälpämne som kan antas påverka den aktiva substansens biotillgänglighet, såvida inte biotillgängligheten kan garanteras genom andra lämpliga undersökningar. En identitetsbestämning och en kontroll vid högsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatorisk för antioxidanter och hjälpämnen som kan antas påverka fysiologiska funktioner negativt, och en kontroll vid lägsta tillåtna gränsvärde för antioxidanter vid frissättning.

### 4. Säkerhetsstudier

Oberoende av de toxikologisk-farmakologiska undersökningar som redovisas tillsammans med ansökan om godkännande för försäljning ska de analytiska uppgifterna innefatta dokumentation om säkerhetsstudier, t.ex. beträffande sterilitet och bakteriella endotoxiner, i de fall då sådana studier måste utföras rutinmässigt för att säkerställa produktens kvalitet.

## F. HÅLLBARHETSTEST

### 1. Aktiva substanser

Tiden för omanalys samt förvaringsbetingelserna för den aktiva substansen ska anges, utom när den aktiva substansen behandlas i en monografi i Europeiska farmakopén och tillverkaren av slutprodukten gör en fullständig omanalys av den aktiva substansen omedelbart innan den används för tillverkning av slutprodukten.

Tiden för omanalys och förvaringsbetingelserna ska fastställas på grundval av hållbarhetsdata. Man ska redovisa typen av hållbarhetsstudier, protokoll, analysmetoder och validering av dem och lämna en noggrann redogörelse för resultaten. Hållbarhetsåtagandet och en sammanfattning av protokollet ska lämnas.

Om det finns ett certifikat om tillämplighet för aktiv substans från den föreslagna substansstillverkaren som anger godkänd tidsperiod för omanalys och förvaringsbetingelser, behövs det inga hållbarhetsdata för den aktiva substansen från substansstillverkaren.

### 2. Slutprodukt

En redogörelse ska lämnas för de undersökningar enligt vilka hållbarhetstiden, de rekommenderade förvaringsförhållandena och de specifikationer vid utgången av hållbarhetstiden som sökanden föreslår har fastställts.

Man ska redovisa typen av hållbarhetsstudier, protokoll, analysmetoder och validering av dem och lämna en noggrann redogörelse för resultaten.

Om en slutprodukt behöver färdigställas eller spädas ut före administrering krävs det uppgifter om hållbarhetstiden och en specifikation för den färdigställda/utspädda produkten med stöd av relevanta hållbarhetsdata.

I fråga om flerdosbehållare ska det i förekommande fall lämnas hållbarhetsdata som stöder hållbarhetstiden för produkten i bruten förpackning, och en specifikation för användning ska fastställas.

Om slutprodukten kan ge upphov till nedbrytningsprodukter ska sökanden deklarerat dessa och anvisa metoder för identifiering och analys.

Slutsatserna ska innefatta de analysresultat som ligger till grund för beräkningen av hållbarhetstiden, och i tillämpliga fall användningstiden, under de rekommenderade förvaringsförhållandena och specifikationerna för slutprodukten vid utgången av hållbarhetstiden, och i tillämpliga fall användningstiden, under samma rekommenderade förvaringsförhållandena.

Den högsta godtagbara nivån, enskilt och totalt, för nedbrytningsprodukter vid utgången av hållbarhetstiden ska anges.

En studie av interaktionen mellan läkemedlet och behållaren ska redovisas om det anses föreligga risk för en sådan interaktion, särskilt i fråga om injektionspreparat.

Hållbarhetsåtagandet och en sammanfattning av protokollet ska lämnas.

#### G. ÖVRIG INFORMATION

Sådan information om det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte omfattas av de föregående avsnitten får införas i dokumentationen.

För medicinska förblandningar (produkter som är avsedda för inblandning i foderläkemedel) ska information lämnas om inblandning, anvisningar för inblandning, homogenitet i foder, kompatibilitet/lämpligt foder, hållbarhet i foder och rekommenderad hållbarhetstid i foder. Det ska också lämnas en specifikation för foderläkemedel som tillverkats med hjälp av dessa förblandningar i enlighet med de rekommenderade bruksanvisningarna.

#### DEL 3: UNDERSÖKNINGAR AV SÄKERHETEN OCH KONTROLL AV RESTSUBSTANSER

De uppgifter och de dokument som enligt artikel 12.3 j andra och fjärde strecksatserna ska åtfölja ansökan om godkännande för försäljning ska uppfylla nedanstående krav.

#### A. Säkerhetsstudier

##### KAPITEL I: UTFÖRANDE AV STUDIerna

Av dokumentationen om läkemedlets säkerhet ska följande framgå:

- a) Den potentiella toxiciteten hos det veterinärmedicinska läkemedlet och de eventuella farliga eller oönskade effekter som kan uppträda när det används på djur enligt föreskrift. Dessa ska bedömas med hänsyn till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som ska behandlas.
- b) De potentiellt skadliga effekter på människor som kan orsakas av restmängder av det veterinärmedicinska läkemedlet eller av läkemedelssubstansen i livsmedel som härrör från behandlade djur och de problem som dessa restsubstanter kan orsaka inom livsmedelsindustrin.
- c) De risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur.
- d) De risker för miljön som kan uppstå då det veterinärmedicinska läkemedlet används.

Alla resultat ska vara tillförlitliga och allmängiltiga. När så är lämpligt ska matematiska och statistiska metoder användas vid planeringen av försöken och utvärderingen av resultaten. Dessutom ska det lämnas information om läkemedlets användbarhet vid sjukdomsbehandling och om de risker som är förenade med användningen av det.

I vissa fall kan det vara nödvändigt att undersöka den ursprungliga föreningens metaboliter om det är detta slag av restsubstanter som ger anledning till oro.

Ett hjälpämne som för första gången används farmaceutiskt ska behandlas som en aktiv substans.

#### 1. Detaljerad beskrivning av produkten och dess aktiva substans eller substanser

- Internationellt generiskt namn (INN).
- IUPAC-namn (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).
- CAS-nummer (*Chemical Abstract Service*).
- Terapeutisk, farmakologisk och kemisk klassificering.

- Synonymer och förkortningar.
- Strukturformel.
- Molekylformel.
- Molekylvikt.
- Grad av föroreningar.
- Föroreningarnas art och mängd.
- Beskrivning av fysikaliska egenskaper.
- Smältpunkt.
- Kokpunkt.
- Ångtryck.
- Löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur.
- Densitet.
- Brytningsindex, rotation m.m.
- Produktformulering.

## 2. Farmakologi

Farmakologiska studier är av grundläggande betydelse för att klargöra genom vilka mekanismer det veterinärmedicinska läkemedlet utövar sin effekt vid behandling och därför ska farmakologiska studier som utförts på försöksdjur och på den avsedda djurarten ingå i del 4.

Farmakologiska studier kan dock även bidra till förståelsen av toxikologiska fenomen. Om ett veterinärmedicinskt läkemedel ger farmakologiska effekter utan toxisk respons eller vid lägre doser än vad som krävs för att framkalla toxicitet ska dessutom dessa farmakologiska effekter beaktas vid bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet.

Dokumentationen om läkemedlets säkerhet ska därför alltid inledas med en detaljerad redogörelse för de farmakologiska undersökningar som företagits på försöksdjur samt för alla relevanta observationer under de kliniska studierna på den djurart som läkemedlet är avsett för.

### 2.1 Farmakodynamik

Information ska lämnas om den eller de aktiva substansernas verkningsmekanism, tillsammans med information om primär och sekundär farmakodynamisk effekt som bidrag till förståelsen av eventuella biverkningar vid djurförsök.

### 2.2 Farmakokinetik

Uppgifter ska lämnas om de förändringar den aktiva substansen och dess metaboliter genomgår i de arter som används vid toxikologiska studier, omfattande absorption, distribution, metabolism och utsöndring. Uppgifterna ska relatera till resultaten av förhållandet dos/effekt från farmakologiska och toxikologiska studier, så att adekvat exponering kan fastställas. Det ska i del 4 ingå en jämförelse med de farmakokinetiska uppgifterna från studierna på den djurart som läkemedlet är avsett för (del 4 kapitel I avsnitt A.2), så att det kan fastställas om resultaten av de toxikologiska studierna är relevanta för den djurart som läkemedlet är avsett för.

## 3. Toxikologi

Dokumentationen om toxikologi ska följa den vägledning som myndigheten har offentliggjort om allmänna undersökningsmetoder och riktlinjer för särskilda studier. Vägledningen omfattar

1. grundläggande undersökningar som krävs för alla nya veterinärmedicinska läkemedel avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur, för att säkerheten i fråga om restsubstanser i livsmedel ska kunna bedömas,
2. kompletterande undersökningar som kan behövas beroende på särskilda toxikologiska risker, t.ex. avseende den eller de aktiva substansernas struktur, klass och verkningsätt,
3. särskilda undersökningar som kan vara till hjälp vid tolkning av uppgifter från de grundläggande och kompletterande undersökningarna.

Studierna ska göras med den eller de aktiva substanserna, inte med den formulerade produkten. Om det krävs studier med den formulerade produkten anges det nedan.

### 3.1 Toxicitet vid engångsdos

Studier av toxicitet vid engångsdos kan användas för att förutsäga

- de möjliga effekterna av akut överdosering hos den djurart som läkemedlet är avsett för,
- de möjliga effekterna av oavsiktlig administrering till människa,
- lämpliga doser vid studier av upprepad dosering.

Studier av toxicitet vid engångsdos ska påvisa substansens akuta toxiska effekter och efter vilka tidsintervall dessa effekter inträder respektive avklingar.

Studierna ska väljas ut med hänsyn till syftet att få fram information om användarsäkerhet. Om det t.ex. kan förutses att den som använder läkemedlet kommer att exponeras i betydande utsträckning, till exempel genom inandning eller hudkontakt, ska dessa administreringsvägar undersökas.

### 3.2 Toxicitet vid upprepad dosering

Undersökningarna av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa de fysiologiska och/eller patologiska förändringar som kan framkallas genom upprepad administrering av den aktiva substansen eller den kombination av aktiva substanser som är föremål för undersökning och att fastställa sambandet mellan dessa förändringar och doseringen.

Då det gäller farmakologiskt aktiva substanser eller veterinärmedicinska läkemedel som uteslutande är avsedda att användas på icke livsmedelsproducerande djur ska det normalt vara tillräckligt att undersöka toxiciteten vid upprepad dosering på ett slag av försöksdjur. En sådan studie kan ersättas med en studie som utförs på den djurart som läkemedlet är avsett för. Valet av doseringsfrekvens, administreringsväg och längd för studien ska göras med beaktande av de föreslagna kliniska användningsbetingelserna. Försöksledaren ska ange sin motivering för försökens omfattning och tidslängd samt för vald dosering.

När det gäller substanser eller läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det göras en undersökning av toxicitet vid upprepad dosering (90 dagar) på en gnagarart och en icke-gnagarart för att identifiera målorgan och toxikologiska resultatmått, och i förekommande fall lämplig djurart och doseringsnivå vid undersökning av kronisk toxicitet.

Försöksledaren ska ange sin motivering för valet av djurarter med beaktande av tillgänglig kunskap om produktens metabolism hos djur och människor. Testsubstansen ska administreras oralt. Försöksledaren ska klart ange och motivera administreringsväg och doseringsfrekvens samt försökstidens längd.

Den högsta dosen bör normalt sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar ska framträda. Den lägsta doseringsnivån bör inte ge upphov till någon påvisbar toxicitet.

Utvärderingen av de toxiska effekterna ska grundas på observationer av beteende och tillväxt samt hematologiska och fysiologiska undersökningar, särskilt sådana som berör utsöndringsorganen, och dessutom på obduktionsrapporter och tillhörande histologiska data. Valet och omfattningen av varje grupp av undersökningar ska anpassas till den djurart som används och den aktuella vetenskapliga kunskapen.

När det gäller nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna i detta direktiv får studierna av toxiciteten vid upprepad dosering, med undantag av de fall där undersökningarna har visat förekomst av potentiering eller nya toxiska effekter, modifieras på lämpligt sätt av försöksledaren, som ska redovisa skälen för en sådan åtgärd.

### 3.3 Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för

Det ska lämnas en sammanfattning av de eventuella tecken på intolerans som har iakttagits under studier, normalt med den slutliga formuleringen, på den djurart som läkemedlet är avsett för i enlighet med föreskrifterna i del 4 kapitel I avsnitt B. Det ska anges vilka studier det gäller, vid vilken dosering intoleransen uppträdde och hos vilka djurarter och raser. Upplysningar ska också lämnas om oväntade fysiologiska förändringar. De fullständiga rapporterna från dessa studier ska ingå i del 4.

### 3.4 Reproduktionstoxicitet (även utvecklingstoxicitet)

#### 3.4.1 Studie av reproduktionseffekter

Syftet med detta slag av studier är att utreda eventuella störningar av hanlig eller honlig fortplantningsförmåga eller skadliga effekter på avkomman som uppkommer genom tillförsel av de veterinärmedicinska läkemedel eller substanser som undersöks.

Då det gäller farmakologiskt aktiva substanser eller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska studien av reproduktionseffekterna genomföras som en flergenerationsstudie, i syfte att upptäcka eventuella effekter på reproduktionen hos däggdjur. Dessa kan vara effekter på hanlig eller honlig fertilitet, parning, befruktning, implantation, förmåga att vidmakthålla dräktighet, förlossning, laktation, överlevnad, avkommans tillväxt och utveckling från födsel till och med avvänjning, könsmognad och avkommans fortplantningsförmåga som vuxet djur. Minst tre doseringsnivåer ska användas. Den högsta dosen bör sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar ska framträda. Den lägsta doseringsnivån bör inte ge upphov till någon påvisbar toxicitet.

#### 3.4.2 Studie av utvecklingstoxicitet

När det gäller farmakologiskt aktiva substanser eller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det göras undersökningar av utvecklingstoxiciteten. Dessa undersökningar ska syfta till att upptäcka eventuella ogynnsamma effekter på den dräktiga honan och på embryots och fostrets utveckling efter honans exponering, från implantationen genom dräktigheten fram till dagen före beräknad födsel. Dessa ogynnsamma effekter omfattar ökad toxicitet i förhållande till den som påvisats hos icke-dräktiga honor, embryo- och fosterdöd, ändrad fostertillväxt samt strukturella förändringar hos fostret. Det ska göras en undersökning av utvecklingstoxicitet hos rättor. Beroende på resultaten kan det vara nödvändigt att genomföra en studie på en annan djurart, i enlighet med fastställda riktlinjer.

När det gäller farmakologiskt aktiva substanser eller veterinärmedicinska läkemedel som inte är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det genomföras en studie av utvecklingstoxicitet på minst en djurart, som kan vara den djurart som läkemedlet är avsett för, om produkten är avsedd att användas på hondjur som kan komma att användas för avel. Om användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet leder till att användarna exponeras i betydande utsträckning ska det dock genomföras standardstudier av utvecklingstoxicitet.

### 3.5 Genotoxicitet

Det ska göras undersökningar av genotoxisk potential för att upptäcka de förändringar som en substans kan orsaka i det genetiska materialet hos celler. En genotoxicitetsprovning är obligatorisk för varje substans som är avsedd att användas för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel.

Det ska normalt genomföras ett standardbatteri av genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo* på den eller de aktiva substanserna i enlighet med fastställda riktlinjer. I vissa fall kan det också vara nödvändigt att undersöka en eller flera metaboliter som förekommer som rests substanser i livsmedel.

### 3.6 Carcinogenicitet

Beslutet om huruvida det är nödvändigt att utföra carcinogenicitetstester ska fattas med hänsyn till resultaten av genotoxicitetstester, struktur-aktivitetssamband och resultaten av undersökningar av systemisk toxicitet som kan vara relevanta för neoplastiska skador i långtidsstudier.

Det ska tas hänsyn till varje känd artspecifitet i toxicitetsmekanismen och till alla skillnader i metabolism mellan försöksdjurarterna, de djurarter läkemedlet är avsett för och människor.

Om carcinogenicitetstester måste göras krävs det normalt en tvåårig studie på råttor och en 18-månadersstudie på mus. Om det är vetenskapligt berättigat kan carcinogenicitetsstudierna utföras på en gnagarart, företrädesvis råttor.

### 3.7 Undantag

Om ett veterinärmedicinskt läkemedel är avsett för utvärtes bruk ska den systemiska absorptionen undersökas hos den djurart som läkemedlet är avsett för. Om det kan visas att den systemiska absorptionen är försumbar kan undersökningarna av toxicitet vid upprepad dosering, toxiska effekter på fortplantningsförmågan och carcinogenicitet utelämnas, såvida inte

- det kan förväntas att djuret intar det veterinärmedicinska läkemedlet oralt då detta används på föreskrivet sätt,
- det kan förväntas att användaren vid avsedd användning exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet på annat sätt än via huden, eller
- den aktiva substansen eller metaboliterna kan tränga in i livsmedel som härrör från det behandlade djuret.

## 4. Övriga krav

### 4.1 Särskilda studier

För vissa grupper av substanser eller om det under studierna vid upprepad dosering hos djur har iakttagits förändringar som visar på t.ex. immunotoxicitet, neurotoxicitet eller endokrin dysfunktion, ska det krävas ytterligare tester, t.ex. sensibiliseringsstudier eller tester av fördröjd neurotoxicitet. Det kan behövas ytterligare studier för att bedöma mekanismerna bakom de toxiska effekterna eller irritationspotentialen, beroende på produktens beskaffenhet. Dessa studier ska normalt göras med den slutliga formuleringen.

Utformningen av studierna och utvärderingen av resultaten ska göras med beaktande av aktuell vetenskaplig kunskap och fastställda riktlinjer.

### 4.2 Restsubstansernas mikrobiologiska egenskaper

#### 4.2.1 Potentiella effekter på människans tarmflora

De mikrobiologiska risker som rester av antimikrobiella föreningar kan medföra för människans tarmflora ska undersökas i enlighet med fastställda riktlinjer.

#### 4.2.2 Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin

I vissa fall kan det vara nödvändigt att utföra undersökningar för att fastställa om mikrobiologiskt aktiva rester kan inverka på tekniska processer inom livsmedelsindustrin.

### 4.3 Observationer på människa

Det ska lämnas information om huruvida de farmakologiskt aktiva substanserna i det veterinärmedicinska läkemedlet används som humanläkemedel. Om så är fallet ska det göras en sammanställning av samtliga effekter (även biverkningar) som iakttagits på människa och om orsakerna till dessa, i den utsträckning som detta kan vara av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet, i förekommande fall tillsammans med resultaten av publicerade studier. Om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet inte används, eller inte längre används, som humanläkemedel ska orsakerna till detta anges.



#### 4.4 Utveckling av resistens

I fråga om veterinärmedicinska läkemedel ska det lämnas uppgifter om möjlig uppkomst av resistent bakterier som har betydelse för människors hälsa. Av särskild vikt är de mekanismer som styr utvecklingen av en sådan resistens. Vid behov ska det föreslås åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

Resistens som är relevant för produktens kliniska användning ska behandlas i enlighet med del 4. När det är motiverat ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del 4.

#### 5. Användarsäkerhet

Detta avsnitt ska omfatta en diskussion om de verkningar som konstaterats i de tidigare avsnitten och relatera detta till typen och omfattningen av människors exponering för produkten, för att man ska kunna utarbeta varningar till användarna och vidta andra riskhanteringsåtgärder.

#### 6. Miljöriskbedömning

##### 6.1 Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

Det ska göras en miljöriskbedömning för att fastställa de potentiellt skadliga effekter på miljön som användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra och för att identifiera risken för sådana effekter. Bedömningen ska också identifiera försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.

Denna bedömning ska normalt utföras i två etapper. Den första etappen ska alltid genomföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med vedertagna riktlinjer. Man ska ange miljöns potentiella exponering för produkten och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av

- avsedd djurart och föreslaget användningssätt,
- administreringsätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemen,
- den utsöndring som kan komma att ske av produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats och produktens (substansernas, metaboliternas) beständighet i sådana exkret,
- oskadliggörande av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller andra avfallsprodukter.

I den andra etappen ska ytterligare specifika undersökningar av produktens verkningar på vissa ekosystem göras, i enlighet med fastställda riktlinjer. Det ska tas hänsyn till omfattningen av miljöexponeringen och till den information om substansens eller substansernas fysikaliska, kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper, inklusive metaboliter i händelse av en identifierad risk, som framkommit under de övriga undersökningar och prövningar som krävs enligt detta direktiv.

##### 6.2 Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

Om ett veterinärmedicinskt läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG.

## KAPITEL II: REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

Följande ska ingå i dokumentationen om säkerhetsstudierna:

- En förteckning över alla studier som ingår i dokumentationen.

- En bekräftelse på att alla uppgifter som sökanden kände till vid tiden för ansökan, oavsett om den beviljats eller ej, har medtagits.
- Skälen till att en typ av studie har utelämnats.
- En förklaring till varför en alternativ typ av studie har medtagits.
- En diskussion om hur en studie som föregår de studier som genomförs i enlighet med god laboratoriesed enligt direktiv 2004/10/EG kan bidra till den övergripande riskbedömningen.

Varje studierapport ska innehålla

- en kopia av studieplanen (protokollet),
- i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,
- en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
- en beskrivning och motivering av testsystemet,
- en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,
- en statistisk resultatanalys vid behov,
- en diskussion om resultaten, med kommentarer om effektnivå och icke-effektnivå, och om eventuella ovanliga resultat,
- en detaljerad beskrivning och en ingående diskussion av resultaten av studien av den aktiva substansens säkerhetsprofil och dennas relevans vid utvärderingen av de potentiella risker som rests substanserna kan medföra för människor.

## **B. Kontroll av rests substanser**

### **KAPITEL I: UTFÖRANDE AV UNDERSÖKNINGARNA**

#### **1. Inledning**

I denna bilaga ska definitionerna i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 <sup>(1)</sup> gälla.

Syftet med studierna av reduktion av rests substanser från ätlig vävnad eller i ägg, mjölk och honung från behandlade djur är att fastställa i vilken omfattning och under vilka förutsättningar rests substanser kan finnas kvar i livsmedel som framställts av dessa djur. Dessutom ska studierna göra det möjligt att fastställa en karenstid.

När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det av dokumentationen om rests substanser framgå

1. i vilken utsträckning och hur länge rests substanser av det veterinärmedicinska läkemedlet eller metaboliter av detta finns kvar i ätlig vävnad från det behandlade djuret eller i mjölk, ägg eller honung från djuret,
2. att det är möjligt att fastställa realistiska karenstider som kan iaktas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion, så att det går att undanröja eventuella hälsorisker vid konsumtion av livsmedel från behandlade djur och problem inom livsmedelsindustrin,
3. att den eller de analysmetoder som används i studien av reduktionen av rests substanser är tillräckligt validerade för att resthaltsdata ska kunna tjäna som underlag för fastställande av karenstiden.

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

## 2. Metabolism och restsubstanskinetik

### 2.1 Farmakokinetik (*absorption, distribution, metabolism, utsöndring*)

Det ska lämnas en sammanfattning av de farmakokinetiska uppgifterna, med korshänvisning till de farmakokinetiska studierna enligt del 4 på den djurart läkemedlet är avsett för. Det är inte nödvändigt att lämna in en fullständig studierapport.

Syftet med farmakokinetiska studier med avseende på restsubstanser av veterinärmedicinska läkemedel är att utvärdera produktens absorption, distribution, metabolism och utsöndring hos den djurart som produkten är avsedd för.

Slutprodukten, eller en formulering som har jämförbara egenskaper med avseende på biotillgänglighet, ska administreras till den djurart som läkemedlet är avsett för i högsta rekommenderade dos.

Omfattningen av det veterinärmedicinska läkemedlets absorption ska beskrivas fullständigt med beaktande av administrerings sättet. Om det kan visas att den systemiska absorptionen av läkemedel för utvärtens bruk är försumbar krävs ingen ytterligare kontroll av restsubstanser.

Det veterinärmedicinska läkemedlets distribution i den djurart som läkemedlet är avsett för ska beskrivas. Möjligheten till plasmaproteinbindning eller övergång till mjölk eller ägg och till ackumulering av lipofila föreningar ska beaktas.

Vägarna för utsöndring av produkten från det djur som läkemedlet är avsett för ska beskrivas. De viktigaste metaboliterna ska identifieras och beskrivas.

### 2.2 Reduktion av restsubstanser

Syftet med detta slag av studier, som mäter den hastighet med vilken restsubstanserna reduceras i det djur som läkemedlet är avsett för efter den sista administreringen av läkemedlet, är att göra det möjligt att fastställa karenstider.

Efter att försöksdjuret har fått den sista dosen av det veterinärmedicinska läkemedlet ska de befintliga restmängderna bestämmas med validerade analysmetoder tillräckligt många gånger. De tekniska metoderna och deras tillförlitlighet och känslighet ska anges.

## 3. Analysmetod för restsubstanser

Analysmetoderna vid studier av reduktion av restsubstanser och valideringen av dem ska beskrivas ingående.

Följande utmärkande drag ska beskrivas:

- Specificitet.
- Noggrannhet.
- Precision.
- Gräns för påvisande.
- Kvantifieringsgräns.
- Genomförbarhet och tillämplighet vid normala laboratorieförhållanden.
- Känslighet för störningar.
- Restsubstansernas stabilitet.

Den föreslagna analysmetodens lämplighet ska bedömas i ljuset av aktuell vetenskaplig och teknisk kunskap vid tiden för ansökan.

Analysmetoden ska presenteras i ett internationellt vedertaget format.

## KAPITEL II: REDOVISNING AV SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH HANDLINGAR

### 1. Identifiering av produkten

Det eller de veterinärmedicinska läkemedel som används i testerna ska identifieras med angivande av

- sammansättning,
- resultat av fysikaliska och kemiska (styrka och renhet) tester för den eller de relevanta tillverkningsvatserna,
- identifikationsuppgifter för tillverkningsvatserna,
- förhållande till den slutliga produkten,
- specifik aktivitet och radioaktiv renhet hos märkta substanser,
- de märkta atomernas position i molekylen.

Följande ska ingå i dokumentationen om kontroll av rests substanser:

- En förteckning över alla studier som ingår i dokumentationen.
- En bekräftelse på att alla uppgifter som sökanden kände till vid tiden för ansökan, oavsett om den beviljats eller ej, har medtagits.
- Skälen till att en typ av studie har utelämnats.
- En förklaring till varför en alternativ typ av studie har medtagits.
- En diskussion om hur en studie som föregår de studier som genomförs i enlighet med god laboratoriesed kan bidra till den övergripande riskbedömningen.
- Ett förslag till karenstid.

Varje studierapport ska innehålla

- en kopia av studieplanen (protokollet),
- i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,
- en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
- en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,
- en statistisk resultatanalys vid behov,
- en diskussion av resultaten,
- en objektiv diskussion om resultaten, och förslag på de karenstider som behövs för att säkerställa att rests substanser som kan utgöra en fara för konsumenten inte finns i livsmedel som härrör från behandlade djur.

**DEL 4: PREKLINISKA OCH KLINISKA PRÖVNINGAR**

De uppgifter och de dokument som enligt artikel 12.3 j tredje strecksatsen ska åtfölja ansökningar om godkännande för försäljning ska uppfylla nedanstående krav.

**KAPITEL I: PREKLINISKA KRAV**

Prekliniska studier krävs för att fastställa produktens farmakologiska aktivitet och tolerans.

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

De farmakodynamiska effekterna hos den eller de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet ska beskrivas.

För det första ska den verkningsmekanism och de farmakologiska effekter som den rekommenderade praktiska användningen grundar sig på beskrivas på ett tillfredsställande sätt. Resultaten ska uttryckas kvantitativt (med användning av t.ex. dos-effektkurvor eller tid-effektkurvor) och om möjligt i jämförelse med en substans med välkänd effekt. När effekten uppges vara starkare för en aktiv substans ska skillnaden påvisas och det ska visas att den är statistiskt signifikant.

För det andra ska det lämnas en allmän farmakologisk beskrivning av den aktiva substansen med särskild hänsyn till möjliga sekundära farmakologiska effekter. I allmänhet ska effekterna på de viktigaste kroppsfunktionerna undersökas.

Alla effekter som produktens egenskaper (t.ex. administreringsväg eller formulering) har på den aktiva substansens farmakologiska aktivitet ska undersökas.

Dessa undersökningar ska göras mer ingående om den rekommenderade dosen närmar sig den som kan väntas ge biverkningar.

Försökstekniken ska, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och försöksledaren ska styrka dess tillämplighet. De experimentella resultaten ska läggas fram på ett överskådligt sätt, och statistisk signifikans ska anges för vissa slag av försök.

Om inte goda skäl för motsatsen kan anföras, ska det också göras en undersökning för att fastställa om upprepad tillförelse av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

Fasta kombinationer av läkemedel kan vara berättigade antingen på farmakologiska grunder eller på grund av kliniska indikationer. I det första fallet ska de farmakodynamiska och/eller farmakokinetiska studierna påvisa interaktioner som skulle kunna göra kombinationen användbar för kliniskt bruk. I det senare fallet, när man eftersträvar ett vetenskapligt berättigande för kombinationen genom kliniska försök, ska det av undersökningen framgå om de effekter som förväntas från kombinationen kan påvisas i djur, och åtminstone ska betydelsen av eventuella biverkningar undersökas. Om en ny aktiv substans ingår i kombinationen ska denna först ha undersökts grundligt.

**A.2 Utveckling av resistens**

Uppgifter om uppkomst av kliniskt relevanta resistent organismer kan vara nödvändiga när det gäller veterinärmedicinska läkemedel. Av särskild vikt är de mekanismer som styr utvecklingen av en sådan resistens. Sökanden ska föreslå åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

I förekommande fall ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del 3.

**A.3 Farmakokinetik**

Det krävs grundläggande farmakokinetisk information om en ny aktiv substans vid bedömning av det veterinärmedicinska läkemedlets kliniska säkerhet och effekt.

Målen för farmakokinetiska studier med den djurart läkemedlet är avsett för kan delas upp i tre huvudområden:

- i) Deskriptiv farmakokinetik som leder till fastställande av grundläggande parametrar.
- ii) Användning av dessa parametrar för att undersöka förhållandena mellan doseringsföreskrifter, koncentration i plasma och vävnader över tiden och de farmakologiska, terapeutiska eller toxiska effekterna.
- iii) I förekommande fall jämförelse av kinetiken mellan olika djurarter som läkemedlet är avsett för och undersökning av eventuella artskillnader som har betydelse för det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt på den djurart som läkemedlet är avsett för.

Det behövs i regel farmakokinetiska studier på den djurart läkemedlet är avsett för som ett komplement till de farmakodynamiska studierna och för att upprätta dose ringsföreskrifter (administreringsväg och administreringsställe, dos, doseringsintervall, antal administreringar osv.). Det kan krävas ytterligare farmakokinetiska studier för att anpassa doseringsföreskrifterna till vissa populationsvariabler.

Om det har genomförts farmakokinetiska studier enligt del 3 kan det göras korshänvisningar till dessa studier.

När det gäller nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna krävs inga farmakokinetiska studier av den fasta kombinationen, om det kan visas att de aktiva substansernas farmakokinetiska egenskaper inte förändras då de administreras i en fast kombination.

Lämpliga biotillgänglighetsstudier ska företas för att fastställa bioekvivalens

- när ett veterinärmedicinskt läkemedel med ny formulering jämförs med det redan existerande läkemedlet,
- om det är nödvändigt för att jämföra ett nytt administreringsätt eller en ny administreringsväg med en vedertagen metod.

## **B. Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för**

Det veterinärmedicinska läkemedlets lokala och systemiska tolerans ska undersökas i de djurarter läkemedlet är avsett för. Syftet med dessa studier är att beskriva tecken på intolerans och fastställa en adekvat säkerhetsmarginal vid användning av den eller de rekommenderade administreringsvägarna. Detta kan uppnås genom en ökning av behandlingsdosen och/eller behandlingstiden. Prövningsrapporten ska innehålla detaljer om alla väntade farmakologiska effekter och alla biverkningar.

## **KAPITEL II: KLINISKA KRAV**

### **1. Allmänna principer**

Syftet med kliniska prövningar är att påvisa eller dokumentera det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter att det administrerats enligt de föreslagna doseringsföreskrifterna via rekommenderad administreringsväg, att ange indikationer och kontraindikationer för det med hänsyn till djurart, ålder, ras och kön, att utforma bruksanvisningar och att ange eventuella biverkningar.

Experimentella data ska bekräftas av data som erhållits under normala förhållanden.

Om inte undantag från detta kan motiveras ska kliniska prövningar utföras med en kontrollgrupp djur (kontrollerade kliniska prövningar). Resultaten avseende effekten bör jämföras med resultaten för de djurarter som läkemedlet är avsett för och som har behandlats med ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i gemenskapen för samma indikationer och för användning på samma djurart eller med ett placebo-preparat, eller som inte har fått någon behandling. Samtliga erhållna resultat, såväl positiva som negativa, ska rapporteras.

Etablerade statistiska principer ska användas vid utformning av protokoll, analys och utvärdering av kliniska prövningar, om inte undantag från detta kan motiveras.

När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som i första hand är avsedda att verka prestationshöjande ska särskild uppmärksamhet ägnas åt

1. avkastningen av husdjursproduktionen,
2. animalieprodukternas kvalitet (organoleptiska, näringsmässiga, hygieniska och tekniska kvaliteter),
3. näringsmässig effektivitet och tillväxten hos den djurart läkemedlet är avsett för,
4. allmän hälsostatus hos den djurart läkemedlet är avsett för.

## 2. Utförande av kliniska prövningar

Alla veterinärmedicinska kliniska försök ska utföras enligt ett detaljerat prövningsprotokoll.

Fältstudier ska utföras i enlighet med principerna för god klinisk sed, om inte annat kan motiveras.

Ingen fältstudie får påbörjas utan att ägaren till de djur som ska användas vid prövningen efter att ha fått fullständig information har lämnat sitt medgivande, vilket ska dokumenteras. Särskilt ska djurägaren skriftligt informeras om vilka följder djurens deltagande i prövningen får för bortskaffningen av djuren eller för möjligheterna att använda behandlade djur för livsmedelsproduktion. En kopia av detta meddelande, kontraserat av djurägaren med angivande av datum ska ingå i dokumentationen för prövningen.

Såvida inte fältstudien genomförs som en blindad studie ska bestämmelserna i artiklarna 55, 56 och 57 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogt på formuleringar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska fältstudier. I samtliga fall ska texten 'får endast användas vid veterinärmedicinska fältstudier' förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

## KAPITEL III: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

Dokumentationen om läkemedlets effekt ska omfatta all preklinisk och klinisk dokumentation och/eller prövningsresultat, oberoende av om de är gynnsamma eller ogynnsamma för de veterinärmedicinska läkemedlen, för att möjliggöra en objektiv övergripande bedömning av risk/nyttaförhållandet för produkten.

### 1. Resultat av prekliniska prövningar

Så vitt möjligt ska uppgifter lämnas om resultaten av

- a) försök som påvisar farmakologiska effekter,
- b) försök som påvisar de farmakodynamiska mekanismer som ligger till grund för den terapeutiska effekten,
- c) försök som visar den huvudsakliga farmakokinetiska profilen,
- d) försök som visar säkerheten för den djurart som läkemedlet är avsett för,
- e) försök för att undersöka resistens.

Om oväntade resultat uppträder under prövningarna ska dessa redovisas ingående.

Dessutom ska följande uppgifter lämnas i alla prekliniska studier:

- a) En sammanfattning.
- b) Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om bl.a. djurart, ålder, vikt, kön, antal, djurens ras eller stam och identitet, dosering, administreringsväg och tidsplan för administreringen.

- c) En statistisk resultatanalys, när detta är motiverat.
- d) En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet.

Om någon av dessa uppgifter utelämnas helt eller delvis ska det motiveras.

## 2. Resultat av kliniska prövningar

Samtliga uppgifter ska lämnas av varje prövare, vid individuell behandling i individuella journaler och vid kollektiv behandling i kollektiva journaler.

Uppgifter ska lämnas enligt följande:

- a) Den ansvarige prövarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
- b) Tid och plats för behandlingen samt djurägarens namn och adress.
- c) Uppgifter i de kliniska prövningsprotokollen som beskriver de metoder som använts, även randomiseringsmetoder och metoder för blindförsök, samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, identifikationsuppgifter för försöksdjuren, djurart, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.
- d) Djurhållnings- och utfodringsmetoder med uppgift om fodersammansättningen och typ och mängd för eventuella fodertillsatser.
- e) Anamnes (så fullständig som möjligt), eventuella tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
- f) Diagnos och de diagnostiska metoder som använts.
- g) Kliniska tecken, om möjligt enligt konventionella kriterier.
- h) Detaljerad beskrivning av den veterinärmedicinska läkemedelsformulering som använts vid den kliniska prövningen och resultaten av de fysikaliska och kemiska testerna för den eller de relevanta tillverkningsstatserna.
- i) Doseringen av det veterinärmedicinska läkemedlet, administreringsätt, administreringsväg och administreringsfrekvens och eventuella försiktighetsåtgärder som vidtagits under administreringen (t.ex. hastigheten vid injicering).
- j) Behandlingstidens och den efterföljande observationsperiodens längd.
- k) Alla uppgifter om andra veterinärmedicinska läkemedel som administrerats under observationstiden, antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten och, i det senare fallet, uppgifter om vilka interaktioner som observerats.
- l) Alla resultat av de kliniska prövningarna, med fullständig beskrivning av resultaten mot bakgrund av de kriterier om effekt och resultatmätt som anges i det kliniska prövningsprotokollet, och i förekommande fall inklusive resultaten av de statistiska analyserna.
- m) Samtliga uppgifter om eventuella oavsedda händelser, skadliga eller ej, och om eventuella åtgärder som har vidtagits till följd av dessa. Förhållandet orsak-verkan ska om möjligt undersökas.
- n) Eventuell effekt på djurens produktivitet.



- o) Effekter på kvaliteten hos de livsmedel som härrör från behandlade djur, särskilt när prövningen gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas som prestationshöjande medel.
- p) En slutsats om säkerhet och effekt i varje enskilt fall eller om det gäller en specifik massbehandling, en kortfattad redovisning av frekvens eller andra lämpliga variabler.

Om en eller flera av punkterna a till p utelämnas, ska detta motiveras.

Innehavaren av godkännandet för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet ska vidta alla åtgärder som krävs för att säkerställa att de originaldokument som ligger till grund för inlämnade data bevaras under minst fem år efter att godkännandet för försäljning för produkten har upphört att gälla.

De kliniska iakttagelserna vid varje klinisk prövning ska redovisas kortfattat i en sammanfattning av försöken och deras resultat, varvid följande särskilt ska anges:

- a) Antalet kontrolldjur och försöksdjur, individuellt eller kollektivt behandlade, med uppdelning efter djurart, ras eller stam, ålder och kön.
- b) Antal djur som i förtid avskildes från prövningarna och skälen till detta.
- c) I fråga om djur i kontrollgruppen, uppgift om de
- inte fick någon behandling,
  - fick ett placebopreparat,
  - fick ett annat veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i gemenskapen för samma indikation och för användning på samma djurart,
  - fick den prövade aktiva substansen i en annan formulering eller via en annan administreringsväg.
- d) De iakttagna biverkningarnas frekvens.
- e) I förekommande fall iakttagelser om effekter på djurens produktivitet.
- f) Uppgifter om försöksdjur som kan löpa större risker på grund av ålder, uppfödning- eller utfodringsmetod eller den användning de är avsedda för eller djur vars fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskild uppmärksamhet.
- g) En statistisk utvärdering av resultaten.

Slutligen ska prövaren dra allmänna slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet under de föreslagna användningsförhållandena och ska särskilt lämna eventuell information om indikationer och kontraindikationer, dosering och genomsnittlig behandlingstid samt i förekommande fall om observerade interaktioner med andra veterinärmedicinska läkemedel eller med fodertillsatser samt om eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som bör vidtas under behandlingen och om kliniska symptom på överdosering, om sådana konstaterats.

När det gäller fasta kombinationsprodukter ska prövaren även dra slutsatser om produktens säkerhet och effekt jämfört med separat administrering av de aktiva substanser som ingår i kombinationen.

## AVDELNING II

**KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL**

Utan att det påverkar de särskilda kraven i gemenskapslagstiftningen beträffande bekämpning och utrotning av särskilda infektionssjukdomar hos djur ska följande krav gälla för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, utom när produkterna är avsedda att användas på vissa djurarter eller vid specifika indikationer, så som de definieras i avdelning III och i tillämpliga riktlinjer.

## DEL 1: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN

## A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som ansökan gäller ska identifieras med namn och namn på aktiv(a) substans(er) samt biologisk aktivitet, styrka eller titer, läkemedelsform, administreringsväg och i tillämpliga fall administreringsätt, och en beskrivning av produktens utformning, t.ex. förpackning, märkning och bipacksedel. Spädningsvätska kan förpackas tillsammans med vaccinbehållare eller separerat.

Dokumentationen ska innehålla information om spädningsvätska som behövs för beredningen av det slutliga vaccinet. Ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel betraktas som en produkt även när det krävs mer än en spädningsvätska för att framställa olika beredningar av slutprodukten, som kan ha olika administreringsvägar och administreringsätt.

Sökandens namn och adress ska anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkning och kontroll (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna) och i förekommande fall importörens namn och adress.

Sökanden ska ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och titlarna på dessa samt vilka produktprover som i förekommande fall har bifogats.

Till de administrativa uppgifterna ska bifogas kopior av en handling som styrker att tillverkaren har tillverkningstillstånd för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt artikel 44. Dessutom ska en förteckning lämnas över de organismer som hanteras på produktionsanläggningen.

Sökanden ska lämna en förteckning över de länder där godkännande har beviljats, och en förteckning över de länder där en ansökan har gjorts eller avslagits.

## B. PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Sökanden ska föreslå en sammanfattning av produktens egenskaper (produktresumé) i enlighet med artikel 14.

Sökanden ska tillhandahålla ett förslag till märkning på läkemedelsbehållaren och den yttre förpackningen i enlighet med avdelning V i detta direktiv, tillsammans med en bipacksedel om en sådan krävs enligt artikel 61. Dessutom ska sökanden tillhandahålla ett eller flera prover på eller modeller av den slutliga utformningen av det veterinärmedicinska läkemedlet på minst ett av Europeiska unionens officiella språk. Modellen får tillhandahållas i svart-vitt och på elektronisk väg om den behöriga myndigheten har lämnat ett förhandsmedgivande.

## C. DETALJERADE OCH KRITISKA SAMMANFATTNINGAR

Varje detaljerad och kritisk sammanfattning som avses i artikel 12.3 andra stycket ska utarbetas på grundval av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan. Den ska innehålla en utvärdering av de olika försök och undersökningar som utgör dokumentationen för godkännande för försäljning, och behandla alla frågor som är relevanta för bedömningen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt. Den ska innehålla en detaljerad beskrivning av resultaten av de försök och prövningar som rapporterats, med fullständiga bibliografiska hänvisningar.

Samtliga viktiga uppgifter ska sammanfattas i en bilaga till de detaljerade och kritiska sammanfattningarna, såvitt möjligt i form av en grafisk presentation eller tabeller. De detaljerade och kritiska sammanfattningarna ska innehålla noggranna korshänvisningar till de upplysningar som finns i huvuddokumentationen.

De detaljerade och kritiska sammanfattningarna ska undertecknas och dateras, och information om författarens utbildningsbakgrund, yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet ska bifogas. Författarens yrkesmässiga förhållande till sökanden ska anges.

#### DEL 2: KEMISK, FARMACEUTISK OCH BIOLOGISK/MIKROBIOLOGISK INFORMATION (KVALITET)

Samtliga undersökningsmetoder ska uppfylla de erforderliga kriterierna för analys och kontroll av startmaterialens och slutprodukternas kvalitet och vara validerade. Resultaten av valideringarna ska tillhandahållas. Eventuell särskild apparatur och utrustning ska beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, om möjligt åtföljt av figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken ska vid behov kompletteras med tillverkningsmetoden.

Vid undersökningsmetoder som ingår i Europeisk farmakopé eller i någon medlemsstats farmakopé får denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

#### A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

##### 1. Kvalitativa uppgifter

Med kvalitativa uppgifter om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets samtliga beståndsdelar ska avses beteckningen på eller beskrivning av

- den eller de aktiva substanserna,
- adjuvansämnenas beståndsdelar,
- hjälpämnenas beståndsdelar, oavsett art eller mängd, däribland konserveringsmedel, stabilisatorer, emulgatorer, färgämnen, smakämnen, aromämnen, markörer osv.,
- beståndsdelarna i den läkemedelsform som är avsedd att administreras till djur.

Dessa uppgifter ska kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och i förekommande fall om dess förslutningsanordning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet och som levereras tillsammans med produkten. Om tillbehöret inte levereras tillsammans med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska det lämnas relevanta upplysningar om tillbehöret, om det behövs för att bedöma produkten.

##### 2. Gängse terminologi

Med den gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska, oavsett övriga bestämmelser i artikel 12.3 c, avses:

- för substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i någon medlemsstats farmakopé: huvudtiteln i monografin, som ska vara obligatorisk för alla substanser av detta slag, tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,
- för andra substanser: det internationella generiska namn som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen, eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning ska utgångsmaterialet och tillverkningsstället beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,
- för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats i direktiv 78/25/EEG.

### 3. Kvantitativa uppgifter

Vad gäller kvantitativa uppgifter om de aktiva substanserna i ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel är det nödvändigt att i möjligaste mån ange antalet organismer, specifikt proteininnehåll, massa, antalet internationella enheter (IE) eller enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per volymenhet för varje aktiv substans samt, för adjuvans och hjälpämnen, massa eller volym för vart och ett av dem med beaktande av vad som föreskrivs i avsnitt B.

Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats ska denna användas.

Enheter för biologisk aktivitet för vilka uppgifter saknas i publicerat material ska uttryckas på ett sådant sätt att det ger otvetydiga upplysningar om substansernas aktivitet, t.ex. genom att man anger de immunologiska effekter som ligger till grund för metoden för att bestämma doseringen.

### 4. Produktutveckling

Det ska ges en förklaring till valet av sammansättning, beståndsdelar och behållare med stöd av vetenskapliga uppgifter från produktutvecklingen. Översättning ska anges och motiveras.

#### B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

Den beskrivning av tillverkningsmetoden som ska ingå i ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12.3 d ska utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

Av denna anledning ska den minst omfatta

- de olika stegen i tillverkningsprocessen (även antigenframställning och reningsmetoder) så att det går att bedöma reproducerbarheten och risken för ogynnsamma effekter på slutprodukterna, som t.ex. mikrobiologisk kontaminering; valideringen av de viktigaste faserna i tillverkningen ska dokumenteras och valideringen av tillverkningen som helhet ska dokumenteras med resultaten av tre på varandra följande satsar som framställts med den beskrivna metoden,
- vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att se till att varje sats av slutprodukten är homogen och att de olika tillverkningssatserna har identiska egenskaper,
- en uppräkningslista av alla substanser i de olika stadierna där de används, inklusive de substanser som inte kan återvinnas under tillverkningsprocessen,
- fullständiga uppgifter om blandningen med mängduppgifter för alla använda substanser,
- uppgifter om de steg i tillverkningen där prover tas för kontroller under tillverkningen.

#### C. PRODUKTION OCH KONTROLL AV STARTMATERIALET

I detta avsnitt avses med startmaterial alla beståndsdelar som används vid produktionen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet. De odlingssubstrat bestående av flera beståndsdelar som används för att producera den aktiva substansen ska betraktas som ett enda startmaterial. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av odlingssubstrat ska dock redovisas, i den mån myndigheterna anser att denna information är relevant för slutprodukten kvalitet och eventuella risker som kan uppstå. Om material av animaliskt ursprung används för beredning av dessa odlingssubstrat ska djurart och vävnad anges.

Dokumentationen ska innehålla specifikationer av alla använda beståndsdelar, information om de tester som görs för kvalitetskontrollen av varje tillverkningsats av startmaterial och resultaten för en sats, och den ska lämnas i enlighet med följande bestämmelser.

## 1. Startmaterial som är upptagna i farmakopéer

Monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla startmaterial som förekommer där.

Beträffande övriga substanser får varje medlemsstat i fråga om produkter som framställs inom dess territorium kräva att de ska motsvara kraven i den nationella farmakopén.

Beståndsdelar som uppfyller kraven i Europeiska farmakopén eller farmakopén i någon medlemsstat ska anses uppfylla kraven i artikel 12.3 i. I sådana fall får beskrivningen av analysmetoderna ersättas med en utförlig hänvisning till aktuell farmakopé.

Färgämnen ska alltid uppfylla kraven i rådets direktiv 78/25/EEG.

Den rutinmässiga kontrollen av varje tillverkningsstap av startmaterial ska göras på det sätt som har angetts i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra tester än de som nämns i farmakopén utförs, ska det styrkas att startmaterialen uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.

Om specifikationerna eller de övriga bestämmelserna i en monografi i Europeiska farmakopén eller en medlemsstats farmakopé kanske inte är tillräckliga för att säkerställa substansens kvalitet, får de behöriga myndigheterna kräva mer relevanta specifikationer från innehavaren av godkännandet för försäljning. De brister som anses föreligga ska rapporteras till de myndigheter som ansvarar för den aktuella farmakopén.

Om ett startmaterial varken finns beskrivet i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé, får det godtas att materialet motsvarar kraven i ett tredjelands farmakopé. I sådana fall ska sökanden lämna in en kopia av monografin och vid behov valideringen av de testmetoder som nämns i monografin, samt en översättning i tillämpliga fall.

När startmaterial av animaliskt ursprung används ska de vara förenliga med de tillämpliga monografierna, inklusive allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén. Testerna och kontrollerna ska vara anpassade för startmaterialet.

Sökanden ska lämna dokumentation som styrker att startmaterialet och tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet uppfyller kraven i riktlinjedokumentet 'Vägledning om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur' och kraven i motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om tillämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas som bevis på överensstämmelse.

## 2. Startmaterial som inte är upptagna i en farmakopé

### 2.1 Startmaterial av biologiskt ursprung

Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi.

Produktionen av vaccin ska i möjligaste mån baseras på ett system för ympmaterial (seed lot system) och på etablerade ympceller (cell seeds). Vid produktion av immunologiska veterinärmedicinska produkter som består av serum ska de producerande djurens ursprung, allmänna hälsostatus och immunologiska status anges, och väl definierade pooler för utgångsmaterialet ska användas.

Startmaterialens ursprung, även geografiskt, och bakgrundshistoria ska beskrivas och dokumenteras. När det gäller gentekniskt framställda startmaterial ska informationen bl.a. omfatta en beskrivning av utgångsceller eller utgångsstammar, expressionsvektorns konstruktion (namn, ursprung, replikonfunktion, promotor och andra styrelement), kontroll av den DNA- eller RNA-sekvens som slutinpassats, oligonukleotidsekvenser för plasmidvektorn i cellerna, den plasmid som använts för kotransfektion, tillförda eller avlägsnade gener, slutkonstruktionens biologiska egenskaper och exprimerade gener, antal kopior och genetisk stabilitet.

Ympmaterial, inklusive ympceller (cell seeds) och råserum för antiserumproduktion ska kontrolleras i fråga om identitet och främmande agens.

Det ska lämnas information om samtliga substanser av biologiskt ursprung som används på varje stadium av tillverkningsprocessen. Informationen ska innehålla

- uppgifter om råvarukällan,
- uppgifter om eventuell förädling, rening eller inaktivering med upplysningar om valideringen av dessa processer och om kontroller under tillverkningen,
- uppgifter om de eventuella kontamineringsprov som utförs på varje sats av substansen.

Om det upptäcks eller misstänks att främmande agens förekommer ska det material som berörs kasseras eller endast användas i absoluta undantagsfall då ytterligare behandling av produkten kan säkerställa att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras. Det ska styrkas att en sådan eliminering och/eller inaktivering av dessa främmande agens har skett.

Då ympceller (cell seeds) används ska det styrkas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade fram till och med den högsta passagenivån i produktionen.

I fråga om levande försvagade vacciner ska stabiliteten av ympmaterialets försvagade egenskaper styrkas.

Det ska lämnas dokumentation som styrker att ympmaterial, ympceller (cell seeds), serumsatser och andra material av animaliskt ursprung som har betydelse för spridningen av TSE överensstämmer med riktlinjedokumentet 'Vägledning om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur' och med motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om tillämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, kan användas som bevis på överensstämmelse.

Om så krävs ska det lämnas prover på det biologiska startmaterialet eller de reagens som används i testmetoderna, så att den behöriga myndigheten ges möjlighet att låta utföra kontrollprovningar.

## 2.2 Startmaterial av icke-biologiskt ursprung

Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi med följande rubriker:

- Namnet på startmaterialet enligt anvisningarna i avsnitt A punkt 2, samt uppgift om eventuella handelsnamn eller vetenskapliga synonymer.
- Beskrivning av startmaterialet, med en utformning som liknar den som tillämpas i Europeiska farmakopén.
- Startmaterialets funktion.
- Identifieringsmetoder.
- Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid förvaring av ett startmaterial och vid behov längsta förvaringstid.

## D. KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

1. Dokumentationen ska innehålla uppgifter om kontrollerna av intermediet i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om slutprodukten.
2. När det gäller inaktiverade eller avgiftade vacciner ska inaktiveringen eller avgiftningen kontrolleras vid varje tillverkningstillfälle så snart som möjligt efter inaktiverings- eller avgiftningsprocessen, och efter eventuell neutralisering men före nästa produktionsfas.

## E. KONTROLL AV SLUTPRODUKTEN

För alla slag av undersökningar ska beskrivningen av teknikerna för analysen av slutprodukten vara så detaljerad att en kvalitetsbedömning kan göras.

Dokumentationen ska omfatta uppgifter om de kontroller som ska göras av slutprodukten. När det finns tillämpliga monografier ska man, om man använder andra testmetoder och gränsvärden än dem som nämns i monografierna i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, lämna bevisning för att slutprodukten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade undersökts enligt de monografier som återfinns där. I ansökan om godkännande för försäljning ska det lämnas en förteckning över alla undersökningar som utförs på representativa prover av varje sats av slutprodukten. För de undersökningar som inte utförs på varje tillverkningsats ska frekvensen anges. Frisläppningsgränser ska anges.

Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

### 1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten

Undersökningarna av allmänna egenskaper ska i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa och största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska eller kemiska tester och fysikaliska egenskaper som densitet, pH och viskositet. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange de specifikationer och toleransgränser som gäller i varje enskilt fall.

### 2. Identifiering av den eller de aktiva substanserna

Vid behov ska också ett särskilt identifieringstest utföras.

### 3. Titer eller styrka för tillverkningsatsen

En kvantifiering av den aktiva substansen ska göras på varje tillverkningsats för att visa att varje sats innehåller den styrka eller titer som garanterar satsens säkerhet och effekt.

### 4. Identifiering och haltbestämning av adjuvans

I den utsträckning lämpliga undersökningsmetoder finns ska adjuvansens och dess beståndsdelars art och mängd kontrolleras i slutprodukten.

### 5. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

Om möjligt ska hjälpämnena åtminstone underkastas identitetsbestämningar.

En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatorisk för konserveringsmedel. En kontroll på det högsta tillåtna gränsvärdet ska vara obligatorisk för varje annat hjälpämne som kan antas ge biverkningar.

### 6. Säkerhetsstudier

Oberoende av resultaten av undersökningar som inrapporterats enligt del 3 i denna avdelning (Säkerhetsstudier) ska det lämnas upplysningar om säkerhetsstudier av tillverkningsatser. Dessa undersökningar ska lämpligen vara överdoseringsstudier som utförts på åtminstone en av de känsligaste djurarter läkemedlet är avsett för och minst via den rekommenderade administreringsväg som innebär det största risktagandet. Av djurskyddsskäl kan det ges undantag från rutinmässiga säkerhetsstudier av tillverkningsatser, när tillräckligt många på varandra följande satser har framställts och konstaterats uppfylla undersökningskraven.

### 7. Kontroll av sterilitet och renhet

Lämpliga undersökningar för att styrka frånvaro av kontaminering från främmande agens eller andra substanser ska utföras och vara anpassade till det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets art och tillverkningsmetoden och tillverkningsbetingelserna. Om det rutinmässigt görs färre undersökningar än vad som krävs enligt Europeiska farmakopén ska de genomförda undersökningarna kunna ge avgörande besked om att kraven i monografin uppfylls. Det ska lämnas bevis för att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle uppfylla kraven om det genomgick en fullständig undersökning i enlighet med monografin.

## 8. Kvarvarande fuktighet

Varje sats av en frystorkad produkt ska kontrolleras med avseende på kvarvarande fuktighet.

## 9. Inaktivering

När det gäller inaktiverade vacciner ska en kontrollundersökning av inaktiveringen utföras på produkten i dess slutliga behållare, om den inte har utförts på ett sent stadium i tillverkningen.

## F. REPRODUCERBARHET HOS TILLVERKNINGSSATSERNA

För att säkerställa att produktens kvalitet inte varierar mellan tillverkningssatserna och för att styrka att produkten motsvarar specifikationerna ska ett fullständigt protokoll lämnas för tre på varandra följande satser med resultaten av alla de kontroller som gjorts under tillverkningen och av slutprodukten.

## G. HÅLLBARHETSTESTER

De uppgifter och den dokumentation som enligt artikel 12.3 f och 12.3 i ska åtfölja ansökan om godkännande för försäljning ska uppfylla följande krav.

Det ska lämnas en redogörelse av de undersökningar som utförts för att styrka den hållbarhetstid som föreslås av sökanden. Dessa undersökningar ska alltid vara realtidsundersökningar. De ska utföras på ett tillräckligt stort antal satser som tillverkats med den beskrivna tillverkningsprocessen och på produkter som förvaras i sina slutliga behållare. I dessa undersökningar ska ingå biologiska och fysikalisk-kemiska hållbarhetstester.

I redovisningen av slutsatserna ska analysresultaten ingå och de ska stödja den föreslagna hållbarhetstiden vid alla föreslagna förvaringsförhållanden.

När det gäller produkter som administreras uppblandade i fodret ska det också lämnas erforderlig information om produktens hållbarhetstid i olika uppblandningsstadier, om blandningen sker enligt tillverkarens anvisningar.

Om en slutprodukt behöver färdigställas innan den administreras, eller om den administreras i dricksvatten, ska upplysningar lämnas om den föreslagna hållbarhetstiden för produkten efter att den färdigställts enligt anvisningarna. Det ska lämnas uppgifter till stöd för den föreslagna hållbarhetstiden för den färdigställda produkten.

Hållbarhetsdata från kombinationsprodukter får användas som preliminära data för derivat som innehåller en eller flera likadana beståndsdelar.

Den föreslagna användningstiden ska motiveras.

Effektiviteten hos eventuella konserveringssystem ska styrkas.

Det får anses tillräckligt att lämna information om konserveringsmedlens effekt i andra liknande immunologiska veterinärmedicinska läkemedel från samma tillverkare.

## H. ÖVRIG INFORMATION

Sådan information om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte omfattas av de föregående avsnitten får införas i dokumentationen.

## DEL 3: SÄKERHETSSTUDIER

### A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA KRAV

Säkerhetsstudierna ska visa vilka risker med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet som kan uppstå vid den föreslagna användningen på djur. Dessa risker ska utvärderas i relation till produktens potentiella värde.

Då immunologiska veterinärmedicinska läkemedel består av levande organismer, särskilt sådana som kan spridas av vaccinerade djur, ska en bedömning göras av den potentiella risken för ovaccinerade djur av samma art eller för en annan djurart som kan komma att exponeras.



Säkerhetsstudierna ska utföras på den djurart läkemedlet är avsett för. Den dosering som ska användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid säkerhetsstudier ska tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.

För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en levande organism ska den dosering som ska användas vid laboratorieförsöken som beskrivs i avsnitten B.1 och B.2 vara den mängd av produkten som innehåller den högsta titern. Vid behov får antigenets koncentration justeras så att man uppnår den erforderliga doseringen. För inaktiverade vacciner ska den dosering som ska användas vara den mängd som föreslås som rekommenderad dos och som har den högsta antigenhalten, om inte undantag från detta kan motiveras.

Säkerhetsdokumentationen ska användas vid bedömning av de risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur.

## B. LABORATORIEFÖRSÖK

### 1. Säkerhet vid administrering av en dos

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras i rekommenderad dos och via varje rekommenderad administreringsväg till djur av samtliga arter och kategorier som det är avsett att användas på. Djuren ska observeras och undersökas med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. I tillämpliga fall ska även detaljerade makroskopiska och mikroskopiska post mortem-undersökningar av injektionsstället ingå. Andra objektiva kriterier ska registreras, t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

Djuren ska observeras och undersökas tills inga reaktioner längre kan förväntas, dock i samtliga fall under minst fjorton dagar efter administreringen.

Denna studie kan ingå i den studie vid upprepad dosering som krävs enligt punkt 3 eller utelämnas om resultaten av den studie av överdosering som krävs enligt punkt 2 inte visar att det finns tecken på systemiska och lokala reaktioner.

### 2. Säkerhet vid administrering av en överdos

Bara levande immunologiska veterinärmedicinska läkemedel behöver testas med avseende på överdosering.

En överdos av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras via varje rekommenderad administreringsväg till djur som tillhör den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för, om inte administrering via den känsligaste av flera liknande administreringsvägar kan motiveras. För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som injiceras ska doserna och administreringsvägarna väljas med hänsyn till den största mängd som kan administreras på ett enda injektionsställe. Djuren ska observeras och undersökas under minst fjorton dagar efter administreringen med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. Andra kriterier ska registreras, t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

I tillämpliga fall ska även detaljerade makroskopiska och mikroskopiska post mortem-undersökningar av injektionsstället ingå, om detta inte har gjorts enligt punkt 1.

### 3. Säkerhet vid upprepad administrering av en dos

För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som ska administreras mer än en gång, som ett led i det allmänna vaccinationsprogrammet, ska det krävas en studie av upprepad administrering av en dos för att upptäcka eventuella biverkningar som orsakas av sådan administrering. Sådana undersökningar ska utföras på den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för (t.ex. vissa raser eller åldersgrupper) via rekommenderad administreringsväg.

Djuren ska observeras och undersökas under minst fjorton dagar efter den sista administreringen med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. Andra objektiva kriterier ska registreras, t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

#### 4. Undersökning av fortplantningsförmågan

Undersökning av fortplantningsförmågan ska övervägas om det finns uppgifter som tyder på att det startmaterial som används vid framställning av produkten kan utgöra en riskfaktor. Hannars samt icke-dräktiga och dräktiga honors fortplantningsförmåga ska undersökas vid rekommenderad dosering och via den känsligaste administreringsvägen. Dessutom ska skadliga effekter på avkomman, samt även teratogena och abortframkallande effekter, undersökas.

Dessa studier kan ingå som en del av de säkerhetsstudier som beskrivs i punkterna 1, 2 och 3 eller som en del av de fältstudier som föreskrivs i avsnitt C.

#### 5. Undersökning av immunfunktionerna

Om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle kunna påverka det vaccinerade djurets eller dess avkommas immunsvaret negativt, ska lämpliga undersökningar av immunfunktionerna utföras.

#### 6. Särskilda krav för levande vaccin

##### 6.1 Spridning av vaccinstammen

Spridning av vaccinstammen från vaccinerade till ovaccinerade djur av den djurart som läkemedlet är avsett för ska undersökas med avseende på den administreringsväg som mest sannolikt kan medföra spridning. Dessutom kan det vara nödvändigt att undersöka spridning till djurarter som läkemedlet inte är avsett för men som kan vara mycket mottagliga för en levande vaccinstam.

##### 6.2 Spridning i det vaccinerade djuret

Fekalier, urin, mjölk, ägg samt orala, nasala och övriga sekret ska undersökas i syfte att spåra eventuell förekomst av organismen. Dessutom kan det krävas studier av vaccinstammens spridning i kroppen med särskilt avseende på de replikationsställen som organismen föredrar. För levande vaccin mot zoonoser i den mening som avses i Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/99/EG<sup>(1)</sup> som ska användas på livsmedelsproducerande djur ska man i dessa studier särskilt beakta organismens beständighet på injektionsstället.

##### 6.3 Reversion till virulens hos försvagade vaccin

Reversion till virulens ska undersökas på ursprungsmaterialet (master seed). Om ursprungsmaterialet inte är tillgängligt i den mängd som krävs ska man undersöka det ympmaterial som undergått minst antal passager och som används vid tillverkning. Val av ett högre antal passager ska motiveras. Den inledande vaccineringen ska ske via den administreringsväg som mest sannolikt medför reversion till virulens. Flera på varandra följande passager ska göras på fem djurgrupper av den djurart som läkemedlet är avsett för, såvida det inte kan visas att det är motiverat att göra fler passager eller om organismen försvinner från försöksdjuren tidigare. Om organismen inte förmår reproducera sig i tillräcklig utsträckning ska så många passager som möjligt företas på den djurart som läkemedlet är avsett för.

##### 6.4 Vaccinstammens biologiska egenskaper

Andra undersökningar kan vara nödvändiga för att så noggrant som möjligt fastställa vaccinstammens inneboende biologiska egenskaper (t.ex. neurotropism).

##### 6.5 Rekombinering eller genomreassortering hos vaccinstammar

Möjligheten till rekombinering eller genomreassortering med fältstammar och andra stammar ska behandlas.

#### 7. Användarsäkerhet

Detta avsnitt ska omfatta en diskussion om de verkningar som konstaterats i de tidigare avsnitten och relatera dessa verkningar till typen och omfattningen av människors exponering för produkten, för att man ska kunna utarbeta varningar till användarna och vidta andra riskhanteringsåtgärder.

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

## 8. Studier av restsubstanser

I fråga om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är det normalt inte nödvändigt att företa studier med avseende på restsubstanser. Om adjuvans och/eller konserveringsmedel används vid framställningen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska dock möjligheten av att restsubstanser finns kvar i livsmedel beaktas. Vid behov ska sådana restsubstansers verkan undersökas.

Ett förslag till karenstid ska lämnas och dennas lämplighet ska bedömas mot bakgrund av de eventuella restsubstansstudier som har genomförts.

## 9. Interaktioner

Om det anges i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) att produkten är förenlig med andra immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska detta sambands säkerhet undersökas. Eventuella andra kända interaktioner med veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas.

## C. FÄLTSTUDIER

Resultaten av laboratoriestudierna ska kompletteras med stödande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras, med användning av tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma fältstudie.

## D. MILJÖRISKBEDÖMNING

Syftet med miljöriskbedömningen är att fastställa de skadliga effekter på miljön som användningen av produkten kan medföra och att identifiera förebyggande åtgärder som kan vara nödvändiga för att minska sådana risker.

Denna bedömning ska normalt utföras i två etapper. Den första etappen ska alltid genomföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med vedertagna riktlinjer. Man ska ange miljöns potentiella exponering för produkten och hur stor risk en sådan exponering utgör, med beaktande av

- avsedd djurart och föreslaget användningssätt,
- administreringsätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemet,
- den utsöndring som kan komma att ske av produkten och dess aktiva substanser i miljön genom de djur som behandlats och produktens beständighet i sådana exkret,
- bortskaffande av oanvända produkter eller avfallsprodukter.

När det gäller levande vaccinstammar som kan orsaka zoonoser ska det göras en bedömning av risken för människor.

Om de slutsatser som den första etappen leder fram till visar att en miljöexponering kan komma att ske av produkten ska sökanden fortsätta med den andra etappen och bedöma den risk för miljön som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra. Vid behov ska ytterligare undersökningar göras om produktens miljöpåverkan (på mark, vatten, luft, akvatiska system och organismer som läkemedlet inte är avsett för).

#### E. ERFORDERLIG BEDÖMNING AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER ELLER BESTÅR AV GENETISKT MODIFIERADE ORGANISMER

Om veterinärmedicinska läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG.

#### DEL 4: UNDERSÖKNINGAR AV EFFEKT

##### KAPITEL I

###### 1. Allmänna principer

Syftet med de undersökningar som beskrivs i denna del är att påvisa eller bekräfta det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt. Allt som sökanden hävdar i fråga om produktens egenskaper, effekt och användningsområde ska kunna styrkas fullt ut av resultaten av särskilda prövningar som ingår i ansökan om godkännande för försäljning.

###### 2. Genomförande av prövningarna

Alla effektprövningar ska utföras i enlighet med ett grundligt genomtänkt och detaljerat protokoll som ska redovisas skriftligt innan prövningen påbörjas. Försöksdjurens välbefinnande ska övervakas av veterinär och beaktas fullt ut varje gång ett prövningsprotokoll utarbetas och under hela den tid prövningen pågår.

I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder ska krävas för organisation, genomförande, datainsamling, dokumentation och kontroll av effektprövningarna.

Fältstudier ska utföras i enlighet med principerna för god klinisk sed, om inte annat är motiverat.

Ingen fältstudie får påbörjas utan att ägaren till de djur som ska användas vid prövningen efter att ha fått fullständig information har lämnat sitt medgivande, vilket ska dokumenteras. Särskilt ska djurägaren skriftligt informeras om vilka följder djurens deltagande i prövningen får för bortskaffningen av djuren eller för möjligheterna att använda behandlade djur för livsmedelsproduktion. En kopia av detta meddelande, kontrasierat av djurägaren med angivande av datum ska ingå i dokumentationen för prövningen.

Såvida inte fältstudien genomförs som en blindad studie ska bestämmelserna i artiklarna 55, 56 och 57 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogt på formuleringar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska fältstudier. I samtliga fall ska texten 'får endast användas vid veterinärmedicinska fältstudier' förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

##### KAPITEL II

###### A. Allmänna krav

1. Valet av antigener eller vaccinstammar ska vara motiverat med stöd av epizootiska data.
2. Laboratorieundersökningar av läkemedlets effekt ska vara kontrollerade prövningar i vilka en kontrollgrupp med obehandlade djur ingår, utom om detta av djurskyddsskäl inte kan motiveras och effekten kan styrkas på annat sätt.

Normalt ska sådana laboratorieundersökningar stödjas av fältförsök som också omfattar en kontrollgrupp med obehandlade djur.

Alla försök ska beskrivas så ingående att de kan upprepas vid kontrollerade prövningar på begäran av de behöriga myndigheterna. Försöksledaren ska validera alla tekniker som används.

Samtliga resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma, ska redovisas.

3. Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt ska styrkas för varje kategori av varje djurart som läkemedlet är avsett för och för vilken vaccination rekommenderas samt via varje rekommenderad administreringsväg med den föreslagna tidsplanen för administreringen. En tillfredsställande bedömning ska i förekommande fall göras av den påverkan passivt förvärvade och från moder till foster överförda antikroppar kan utöva på vaccinets effekt. Om inte undantag från detta kan motiveras ska etablering och varaktighet av immunitet styrkas med hjälp av prövningsdata.
4. Effekten hos varje beståndsdel i multivalenta och kombinerade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska styrkas. Om det rekommenderas att produkten administreras i kombination eller samtidigt med ett annat veterinärmedicinskt läkemedel ska det kunna styrkas att läkemedlen är kompatibla.
5. Om produkten ingår i ett vaccinationsprogram som rekommenderas av sökanden ska denne alltid styrka det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets promotor- eller boostereffekt eller dess bidrag till det sammantagna vaccinationsprogrammets effekt.
6. Den dosering som ska användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid undersökning av effekten ska tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.
7. Om det anges i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) att produkten är förenlig med andra immunologiska läkemedel ska detta sambands effekt undersökas. Eventuella andra kända interaktioner med veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas. Samtidig användning kan tillåtas med stöd av tillämpliga studier.
8. När det gäller immunologiska veterinärmedicinska diagnostika som ska administreras till djur ska sökanden ange hur reaktionerna på produkten ska tolkas.
9. Om det rör sig om vacciner som är avsedda att möjliggöra en distinktion mellan vaccinerade och infekterade djur (markörvacciner), och om påståendena om effekt är beroende av diagnostiska *in vitro*-tester, ska tillräckliga data om dessa diagnostiska tester lämnas för att möjliggöra en korrekt bedömning av påståendena om marköregenskaper.

#### B. Laboratorieundersökningar

1. Normalt ska påvisande av effekt ske under väl kontrollerade laboratorieförhållanden genom provokationstest efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till den djurart som läkemedlet är avsett för under rekommenderade användningsbetingelser. Förhållandena vid provokationstestet ska i möjligaste mån efterlikna de naturliga infektionsbetingelserna. Stammen som används vid provokationstestet och dess relevans ska beskrivas ingående.

För levande vaccin ska tillverkningssatser som innehåller den lägsta titern eller styrkan användas, om inte annat kan motiveras. För andra produkter ska tillverkningssatser med lägst aktivt innehåll användas, om inte annat kan motiveras.

2. Om möjligt ska man specificera och dokumentera den immunmekanism (cellförmedlad/humoral, lokal/allmänna immunglobulinklasser) som sätts igång efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till djur som det är avsett för via den rekommenderade administreringsvägen.

#### C. Fältstudier

1. Resultaten av laboratorieundersökningarna ska kompletteras med stödjande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras, med användning av tillverkningssatser som är representativa för den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma fältstudie.
2. Om effekten inte kan stödjas genom laboratorieundersökningar, kan resultat som uteslutande uppnåtts vid fältstudier godtas.

## DEL 5: SÄRSKILDA UPPGIFTER OCH DOKUMENT

## A. INLEDNING

I dokumentationen om läkemedlets säkerhet och effekt ska det ingå en inledning som definierar ämnet och anger vilka försök som har utförts enligt delarna 3 och 4 samt en sammanfattning med detaljerade hänvisningar till publicerad litteratur. Sammanfattningen ska omfatta en objektiv diskussion av samtliga resultat och utmytna i ett slutomdöme om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt. Om något av de angivna försöken eller prövningarna har utelämnats ska detta påpekas och motiveras.

## B. LABORATORIESTUDIER

Följande uppgifter ska lämnas om alla studier:

1. En sammanfattning.
2. Namnet på det organ som utförde studierna.
3. Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om bl.a. djurens art eller ras, djurkategorier, varifrån de anskaffats, identifikationsuppgifter och antal, förvarings- och utfodringsbetingelser (bl.a. med uppgift om huruvida de var fria från eventuellt angivna antigener och/eller antikroppar, art och mängd av eventuella fodertillsatser), dos, administreringsväg och tidsplan med datum för administreringen samt en beskrivning och motivering av de använda statistiska metoderna.
4. I de fall en kontrollgrupp inkluderats, uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebo preparat eller ingen behandling.
5. I fråga om behandlade djur i förekommande fall uppgifter om huruvida de fick testprodukten eller en annan produkt som är godkänd i gemenskapen.
6. Samtliga allmänna och enskilda observationer och resultat (med medelvärden och standardavvikelser), såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem. Obearbetade data ska presenteras i tabellform. Till resultaten kan som förklaring eller illustration fogas reproduktioner av registreringar och mikrofotografier osv.
7. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
8. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
9. En statistisk resultatanalys, när försöksprogrammet motiverar detta, samt datavarians.
10. Eventuella tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
11. Fullständiga uppgifter om veterinärmedicinska läkemedel (vid sidan av det undersökta) som behövde administreras under studietiden.
12. En objektiv diskussion av resultaten som utmytnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

### C. FÄLTSTUDIER

Upplysningarna om fältstudierna ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning. Följande ska ingå:

1. En sammanfattning.
2. Försöksledarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
3. Tid och plats för administreringen, identitetskod som kan kopplas till djurägarens namn och adress.
4. Uppgifter i prövningsprotokollet som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, djurkategorier, observationstidens längd, serologisk respons och andra undersökningar som utfördes på djuren efter avslutad administrering.
5. Uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebo preparat eller ingen behandling.
6. Identifikationsuppgifter för de behandlade djuren samt för djuren i kontrollgruppen (kollektiva eller individuella, beroende på vad som är tillämpligt), t.ex. djurarter, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.
7. En kort beskrivning av uppfödning- och utfodringsmetoderna med uppgift om typ och mängd av eventuella fodertillsatser.
8. Fullständiga upplysningar om observationer, prestationer och resultat (med medeltal och standardavvikelse). Individuella uppgifter ska anges om tester eller mätningar har utförts på enskilda djur.
9. Samtliga observationer som gjorts och samtliga resultat från studierna, såväl gynnsamma som ogynnsamma, med en fullständig redogörelse för observationerna och resultaten från de objektiva aktivitetstest som krävs för att utvärdera produkten. De tekniker som använts ska specificeras och signifikansen av eventuella resultatvariationer klargöras.
10. Påverkan på djurens produktivitet.
11. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
12. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
13. Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
14. Fullständiga uppgifter om veterinärmedicinska läkemedel (vid sidan av det undersökta) som administrerades antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten eller under observationsperioden. Uppgifter om eventuella interaktioner.
15. En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

## DEL 6: LITTERATURHÄNVISNINGAR

De litteraturhänvisningar som upptas i den sammanfattning som nämns i del 1 ska innehålla fullständiga uppgifter och kopior ska tillhandahållas.

## AVDELNING III

**KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL****1. Generiska veterinärmedicinska läkemedel**

Ansökningar på grundval av artikel 13 (generiska veterinärmedicinska läkemedel) ska innehålla de uppgifter som avses i avdelning I delarna 1 och 2 i denna bilaga tillsammans med en miljöriskbedömning, uppgifter som visar att produkten har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som referensläkemedlet och uppgifter som visar att produkten är bioekvivalent med referensläkemedlet. Om det veterinärmedicinska referensläkemedlet är ett biologiskt läkemedel ska dokumentationskraven i avsnitt 2 för biologiska veterinärmedicinska läkemedel uppfyllas.

När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel ska de detaljerade och kritiska sammanfattningarna om säkerhet och effekt särskilt inriktas på följande aspekter:

- Grund för att åberopa jämförbarhet.
- Resumé av föroreningar i tillverkningsstanser av den eller de aktiva substanser och det färdiga läkemedel (samt i förekommande fall av nedbrytningsprodukter som kan bildas under förvaring) som ska utgöra det saluförda läkemedlet, samt en bedömning av dessa föroreningar.
- En utvärdering av studierna om bioekvivalens eller en motivering till varför studierna inte har genomförts i enlighet med fastställda riktlinjer.
- I tillämpliga fall ska sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter som ger belägg för jämförbar säkerhet och effekt hos salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans. Dessa uppgifter ska styrka att det inte föreligger några förändringar av den terapeutiska komponentens farmakokinetiska eller farmakodynamiska egenskaper och/eller av toxiciteten som skulle kunna påverka säkerhets- eller effektprofilen.

Varje påstående i sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) som inte redan är känt eller kan härledas ur läkemedlets egenskaper och/eller den terapeutiska grupp det tillhör bör diskuteras i de icke-kliniska/kliniska sammanfattningarna och underbyggas med hänvisningar till publicerad litteratur och/eller kompletterande studier.

När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att administreras intramuskulärt, subkutant eller transdermalt, ska följande kompletterande uppgifter lämnas:

- Belägg för likvärdig eller avvikande reduktion av rests substanser från administreringsstället eventuellt med stöd av lämpliga studier av reduktion av rests substanser.
- Belägg för toleransen hos den djurart som läkemedlet är avsett för vid administreringsstället, eventuellt med stöd av lämpliga toleransstudier på djurarten.

**2. Jämförbara biologiska veterinärmedicinska läkemedel**

Om ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel ska den information som krävs enligt artikel 13.4 inte inskränka sig till delarna 1 och 2 (farmaceutiska, kemiska och biologiska uppgifter) samt kompletterande uppgifter om bioekvivalens och biotillgänglighet. I sådana fall ska ytterligare uppgifter lämnas, särskilt om produktens säkerhet och effekt.



- Vilken typ och hur mycket extra information som krävs (dvs. toxikologiska och andra studier av säkerheten samt tillämpliga kliniska studier) ska fastställas från fall till fall i enlighet med tillämpliga vetenskapliga riktlinjer.
- På grund av att biologiska veterinärmedicinska läkemedel är en så heterogen grupp ska den behöriga myndigheten ange vilka studier i delarna 3 och 4 som krävs, varvid hänsyn ska tas till varje enskilt läkemedels särskilda egenskaper.

De allmänna principer som ska tillämpas ska finnas i de riktlinjer som myndigheten ska anta, där det berörda biologiska veterinärmedicinska läkemedlets egenskaper ska beaktas. Om det biologiska veterinärmedicinska referensläkemedlet gäller för flera indikationer, ska effekt och säkerhet när det gäller det påstått likvärdiga biologiska veterinärmedicinska läkemedlet kunna styrkas eller vid behov beläggas separat för varje angiven indikation.

### 3. Väletablerad veterinärmedicinsk användning

Om det veterinärmedicinska läkemedlets aktiva substans eller substanser har 'en väletablerad medicinsk användning' i enlighet med artikel 13a med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsmarginal, ska följande regler gälla.

Sökanden ska lämna in delarna 1 och 2 som beskrivs i avdelning I i denna bilaga.

När det gäller delarna 3 och 4 ska en utförlig vetenskaplig litteraturförteckning anknyta till alla aspekter avseende säkerhet och effekt.

Följande särskilda regler ska tillämpas för att påvisa en väletablerad veterinärmedicinsk användning:

3.1 För att det ska gå att fastställa att beståndsdelarna i ett veterinärmedicinskt läkemedel har väletablerad veterinärmedicinsk användning ska följande faktorer beaktas:

- a) Den tid en aktiv substans har använts.
- b) Kvantitativa aspekter på användningen av den aktiva substansen.
- c) Vetenskapligt intresse för användningen av den aktiva substansen (vilket ska återspeglas i den publicerade vetenskapliga litteraturen).
- d) Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.

Det kan krävas olika tidsperioder för att styrka att det rör sig om substanser med väletablerad användning. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i en veterinärmedicinsk produkt ska anses vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med att den första systematiska användningen av substansen inom gemenskapen har dokumenterats.

3.2 Den dokumentation som sökanden lämnar ska täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen av produkten för den föreslagna indikationen hos den djurart läkemedlet är avsett för, vid föreslagna administrering och dosering. Den ska omfatta eller hänvisa till en översiktsartikel avseende den relevanta litteraturen, med hänsyn tagen till studier som genomförs innan och efter att produkten släppts ut på marknaden, och publicerad vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska studier, framför allt jämförande epidemiologiska studier. All dokumentation ska lämnas, oberoende av om den gagnar ansökan eller inte. Beträffande bestämmelserna om väletablerad medicinsk användning är det särskilt nödvändigt att klargöra att en bibliografisk hänvisning till andra styrkande källor (studier efter att produkten släppts ut på marknaden, epidemiologiska studier osv.), och inte bara till undersökningar och prövningar, kan utgöra tillräckligt bevis för produktens säkerhet och effekt, om sökanden på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor använts.

- 3.3 Om vissa uppgifter saknas, ska detta påpekas särskilt. Dessutom ska man motivera varför man anser sig kunna styrka godtagbar säkerhet och/eller effekt trots att vissa studier saknas.
- 3.4 I de detaljerade och kritiska sammanfattningarna om säkerhet och effekt ska det finnas en förklaring till att inlämnade uppgifter som rör en annan produkt än den som ska släppas ut på marknaden är relevanta. Det ska göras en bedömning av om den undersökta produkten trots förekommande skillnader kan anses vara jämförbar med den produkt som ansökan om godkännande för försäljning gäller.
- 3.5 Erfarenheterna av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför sökandena ska ägna detta särskild uppmärksamhet.

#### 4. Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel

Vid ansökningar på grundval av artikel 13b ska dokumentation som omfattar delarna 1, 2, 3 och 4 tillhandahållas för det veterinärmedicinska kombinationsläkemedlet. Det ska inte vara nödvändigt att tillhandahålla studier av säkerhet och effekt för varje enskild aktiv substans. Dock ska det vara möjligt att lämna information om de enskilda substanserna i ansökan för en fast kombination. Inlämning av uppgifter om varje enskild aktiv substans, tillsammans med erforderliga studier av användarsäkerheten, studier av reduktion av restsubstanser och kliniska studier av den fasta kombinationsprodukten, kan godtas som motivering för att utelämna uppgifter om kombinationsprodukten med hänvisning till djurskydd och för att undvika onödiga djurförsök, om det inte finns misstanke om interaktion som leder till ökad toxicitet. I tillämpliga fall ska information om tillverkningsställen och om säkerhetsbedömningen av främmande agens tillhandahållas.

#### 5. Ansökningar med informerat samtycke

Ansökningar på grundval av artikel 13c ska innehålla de uppgifter som beskrivs i avdelning I del 1 i denna bilaga, under förutsättning att innehavaren av godkännandet för försäljning av det ursprungliga veterinärmedicinska läkemedlet har samtyckt till att sökanden hänvisar till innehållet i delarna 2, 3 och 4 i dokumentationen om den produkten. I detta fall är det inte nödvändigt att lämna detaljerade och kritiska sammanfattningar om kvalitet, säkerhet och effekt.

#### 6. Dokumentation vid ansökningar i speciella fall

Godkännande för försäljning får beviljas på villkor att sökanden inför särskilda förfaranden, särskilt i fråga om det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt, enligt artikel 26.3 i detta direktiv, när sökanden kan visa att man inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser.

De grundläggande kraven för alla ansökningar som nämns i detta avsnitt bör fastställas i riktlinjer som myndigheten ska anta.

#### 7. Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning

Typblandade ansökningar om godkännande för försäljning är ansökningar där del(arna) 3 och/eller 4 i ansökan innehåller studier av säkerhet och effekt som sökanden utfört samt litteraturhänvisningar. Alla övriga delar ska överensstämma med den struktur som beskrivs i avdelning I del 1 i denna bilaga. Den behöriga myndigheten ska från fall till fall bestämma om den uppläggning sökanden föreslår kan godtas.

### AVDELNING IV

#### KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER

I denna del fastställs särskilda krav för vissa läkemedel beroende på de aktiva substanser som ingår i dem.

## 1. IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

### A. VACCINE ANTIGEN MASTER FILE

Begreppet Vaccine Antigen Master File (VAMF) införs för särskilda immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, genom undantag från bestämmelserna i avdelning II del 2 avsnitt C om aktiva substanser.

Med VAMF menas i denna bilaga en fristående del av ansökan om godkännande för försäljning av ett vaccin, som innehåller all relevant information om kvaliteten hos var och en av de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet. Den fristående delen kan vara gemensam för ett eller flera monovalenta och/eller kombinerade vaccin från en sökande eller en innehavare av godkännande för försäljning.

Myndigheten ska anta vetenskapliga riktlinjer för inlämning och utvärdering av VAMF. Förfarandet för inlämning och utvärdering av VAMF ska följa den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants (ej översatt till svenska).

### B. DOKUMENTATION FÖR FLERA STAMMAR

Begreppet dokumentation för flera stammar införs för vissa immunologiska veterinärmedicinska läkemedel (mot mul- och klövsjuka, aviär influensa och blåtunga) genom undantag från bestämmelserna i avdelning II del 2 avsnitt C om aktiva substanser.

Med dokumentation för flera stammar avses en enda dokumentation som innehåller relevanta uppgifter för en unik och noggrann bedömning av olika tänkbara stammar och kombinationer av stammar som gör det möjligt att godkänna vacciner mot virus med varierande antigena egenskaper.

Myndigheten ska anta vetenskapliga riktlinjer för inlämning och utvärdering av dokumentation för flera stammar. Förfarandet för inlämning och utvärdering av dokumentation för flera stammar ska följa den vägledning som kommissionen har offentliggjort i *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants (ej översatt till svenska).

## 2. HOMEOPATIKA AVSEDDA FÖR DJUR

Detta avsnitt innehåller särskilda bestämmelser om hur avdelning I delarna 2 och 3 ska tillämpas på homeopatika avsedda för djur enligt definitionen i artikel 1.8.

### Del 2

Bestämmelserna i del 2 ska gälla för dokument som lämnats in i enlighet med artikel 18 vid sådan förenklad registrering av homeopatika för djur som avses i artikel 17.1 liksom för dokument för godkännande av andra homeopatika avsedda för djur enligt artikel 19.1, med följande anpassningar.

#### a) *Termval*

Den latinska benämningen på den homeopatiska stamprodukt som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning ska överensstämma med den latinska beteckningen i Europeiska farmakopén, eller om sådan saknas, med en officiell farmakopé i en medlemsstat. I förekommande fall ska traditionella namn som används i medlemsstaterna tillhandahållas.

#### b) *Kontroll av startmaterial*

De uppgifter och den dokumentation, dvs. allt använt material inklusive råmaterial och intermediet fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i färdiga homeopatika avsedda för djur, som åtföljer ansökan ska kompletteras med extra information om den homeopatiska stamprodukten.

De allmänna kvalitetskraven ska gälla såväl alla start- och råmaterial som mellanliggande tillverkningssteg fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i den färdiga homeopatiska produkten. Vid förekomst av toxiska komponenter ska detta om möjligt kontrolleras i den slutliga utspädningsprodukten. Om detta är omöjligt p.g.a. för hög utspädning ska den toxiska komponenten normalt kontrolleras på ett tidigare stadium. Varje steg i tillverkningsprocessen, från startmaterial till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i slutprodukten, ska beskrivas ingående.

Om spädningsmoment ingår ska dessa moment utföras enligt de homeopatiska tillverkningsmetoder som fastställs i den relevanta monografin i Europeiska farmakopén eller om sådan saknas, enligt en medlemsstats officiella farmakopé.

c) *Kontroll av det färdiga läkemedlet*

De allmänna kvalitetskraven ska gälla för färdiga homeopatika avsedda för djur. Alla undantag ska vara vederbörligen motiverade av sökanden.

Alla toxikologiskt relevanta beståndsdelar ska identifieras och haltbestämmas. Om det finns en rimlig motivering till att alla de toxikologiskt relevanta beståndsdelarna inte går att identifiera eller haltbestämma, t.ex. på grund av utspädningsgraden i det färdiga läkemedlet, ska kvaliteten styrkas genom en fullständig validering av tillverknings- och utspädningsförfarandet.

d) *Hållbarhetstester*

Slutproduktens hållbarhet ska styrkas. Hållbarhetsdata om homeopatiska stamprodukter gäller som regel även efter utspädning och potensering. Om det inte går att identifiera eller haltbestämma den aktiva substansen på grund av spädningsgraden kan hållbarhetsdata för läkemedelsformen beaktas.

### **Del 3**

Bestämmelserna i del 3 ska gälla för den förenklade registreringen av homeopatika avsedda för djur som avses i artikel 17.1 i detta direktiv med följande specifikation, utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i förordning (EEG) nr 2377/90 om substanser som ingår i stambredningar avsedda att administreras till livsmedelsproducerande djurarter.

Om vissa uppgifter saknas ska detta motiveras. Det krävs t.ex. en motivering när sökanden anser sig ha styrkt en godtagbar säkerhetsnivå trots att vissa studier saknas.”

---