

KOMMISSIONENS DELEGERADE FÖRORDNING (EU) 2021/805
av den 8 mars 2021
om ändring av bilaga II till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/6 av den 11 december 2018 om veterinärmedicinska läkemedel och om upphävande av direktiv 2001/82/EG ⁽¹⁾, särskilt artikel 146.2, och

av följande skäl:

- (1) Det är lämpligt att väsentligt uppdatera kraven i bilaga II till förordning (EU) 2019/6, till vilken dokumentationskraven i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG ⁽²⁾ överfördes, eftersom dessa dokumentationskrav inte uppdaterades i förordningen när direktivet upphävdes. Dokumentationskraven i bilaga I till direktiv 2001/82/EG uppdaterades senast 2009. Bilaga II bör därför ändras för att ta hänsyn till den vetenskapliga utvecklingen sedan 2009, inbegripet internationell vägledning från *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* (VICH), Världshälsoorganisationen (WHO) och standarder från Organisationen för ekonomiskt samarbete och utveckling (OECD).
- (2) Det är också lämpligt att fastställa krav för biologiska veterinärmedicinska läkemedel och läkemedel för ny veterinärmedicinsk terapi som införs som nya kategorier av veterinärmedicinska läkemedel genom förordning (EU) 2019/6. För dessa produkter bör särskilda tekniska krav som ska läggas fram vid ansökan om godkännande för försäljning fastställas.
- (3) Eftersom antimikrobiell resistens mot läkemedel är ett växande hälsoproblem i unionen och i hela världen infördes genom förordning (EU) 2019/6 särskilda rättsliga bestämmelser som syftar till att begränsa risken för utveckling av antimikrobiell resistens mot läkemedel. Det är därför lämpligt att införa särskilda tekniska krav för antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel.
- (4) I enlighet med artikel 153.3 i förordning (EU) 2019/6 bör den här förordningen tillämpas från och med den 28 januari 2022.
- (5) Förordning (EU) 2019/6 bör därför ändras i enlighet med detta.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Bilaga II till förordning (EU) 2019/6 ska ersättas med texten i bilagan till den här förordningen.

Artikel 2

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

Den ska tillämpas från och med den 28 januari 2022.

⁽¹⁾ EUT L 4, 7.1.2019, s. 43.

⁽²⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 1).

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 8 mars 2021.

På kommissionens vägnar
Ursula VON DER LEYEN
Ordförande

BILAGA

"BILAGA II

KRAV SOM AVSES I ARTIKEL 8.1 b

Innehållsförteckning

AVSNITT I ALLMÄNNA PRINCIPER OCH KRAV	11
I.1 Allmänna principer	11
I.2 Krav avseende dokumentationens sammansättning	11
I.2.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen	11
I.2.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)	12
I.2.3 Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)	13
I.2.4 Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)	13
I.2.5 Detaljerade krav för olika typer av veterinärmedicinska läkemedel eller dokumentation avseende godkännande för försäljning	14
AVSNITT II KRAV FÖR ANDRA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL ÄN BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL	14
II.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen	14
II.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)	14
II.2A Produktbeskrivning	14
II.2A1 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning	14
II.2A2 Produktutveckling	16
II.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden	16
II.2C Produktion och kontroll av utgångsmaterialet	16
II.2C1 Aktiva substanser	17
II.2C1.1 Aktiva substanser som är förtecknade i farmakopéer	18
II.2C1.2 Aktiva substanser som inte är förtecknade i någon farmakopé	18
II.2C1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten	18
II.2C2 Hjälpmännen	19
II.2C3 Förpackning (behållare och förslutningar)	19
II.2C3.1 Aktiv substans	19
II.2C3.2 Slutprodukt	19
II.2C4 Substanser av biologiskt ursprung	20
II.2D Kontrolltester som utförs på isolerade intermediat under tillverkningsprocessen	20
II.2E Kontrolltester av slutprodukten	20
II.2E1 Allmänna egenskaper hos slutprodukten	21
II.2E2 Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser	21
II.2E3 Identifiering och haltbestämning av hjälpmännen	21
II.2E4 Mikrobiologiska kontroller	21
II.2E5 Satsernas enhetlighet	21
II.2E6 Övriga kontroller	22

II.2F	Hållbarhetstest	22
II.2F1	Aktiva substanser	22
II.2F2	Slutprodukt	22
II.2G	Övriga upplysningar	23
II.3	Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)	23
II.3A	Säkerhetstester	23
II.3A1	Detaljerad identifiering av läkemedlet och dess aktiva substanser	24
II.3A2	Farmakologi	24
II.3A2.1	Farmakodynamik	24
II.3A2.2	Farmakokinetik	25
II.3A3	Toxikologi	25
II.3A4	Övriga krav	26
II.3A4.1	Särskilda studier	26
II.3A4.2	Observationer på människa	26
II.3A4.3	Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för människor	27
II.3A5	Användarsäkerhet	27
II.3A6	Miljöriskbedömning	27
II.3B	Tester av resthalter	28
II.3B1	Identifiering av läkemedlet	28
II.3B2	Reduktion av resthalter (metabolism och resthaltskinetik)	28
II.3B3	Analysmetod för resthalter	29
II.4	Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)	29
II.4A	Prekliniska studier	29
II.4A1	Farmakologi	29
II.4A.1.1	Farmakodynamik	29
II.4A.1.2	Farmakokinetik	29
II.4A2	Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för djur	30
II.4A3	Dosbestämning och bekräftelse	30
II.4A4	Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för	30
II.4B	Kliniska prövningar	31
II.4B1	Allmänna principer	31
II.4B2	Dokumentation	31
II.4AB2.1	Resultat av prekliniska studier	31
II.4AB2.2	Resultat av kliniska prövningar	32

AVSNITT III KRAV FÖR BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL	32
AVSNITT IIIa KRAV FÖR ANDRA BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL ÄN IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL	33
IIIa.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen	33
IIIa.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)	33
IIIa.2A Produktbeskrivning	33
IIIa.2A1 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning	33
IIIa.2A2 Produktutveckling	34
IIIa.2A3 Karakterisering	34
IIIa.2A3.1 Klarläggande av struktur och andra egenskaper	34
IIIa.2A3.2 Föroreningar	35
IIIa.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden	35
IIIa.2C Produktion och kontroll av utgångsmaterialet	35
IIIa.2C1 Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer	36
IIIa.2C2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé	36
IIIa.2C2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung	36
IIIa.2C2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung	37
IIIa.2D Kontrolltester under tillverkningsprocessen	37
IIIa.2E Kontrolltester av slutprodukten	38
IIIa.2E1 Specifikation av slutprodukten	38
IIIa.2E2 Metodbeskrivningar och validering av frisläppningstester	38
IIIa.2E3 Referensstandarder och referensmaterial	39
IIIa.2F Satsernas enhetlighet	39
IIIa.2F1 Aktiv substans	39
IIIa.2F2 Slutprodukt	39
IIIa.2G Hållbarhetstester	39
IIIa.2H Övriga upplysningar	40
IIIa.3 Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)	40
IIIa.3A Säkerhetstester	41
IIIa.3A1 Detaljerad identifiering av läkemedlet och dess aktiva substanser	41
IIIa.3A2 Farmakologi	41
IIIa.3A2.1 Farmakodynamik	42
IIIa.3A2.2 Farmakokinetik	42
IIIa.3A3 Toxikologi	42
IIIa.3A3.1 Toxicitet vid engångsdos	42
IIIa.3A3.2 Toxicitet vid upprepad dosering	42

IIIa.3A3.3	Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för	43
IIIa.3A3.4	Reproduktionstoxicitet inklusive utvecklingstoxicitet	43
IIIa.3A3.5	Genotoxicitet	43
IIIa.3A3.6	Carcinogenicitet	43
IIIa.3A3.7	Undantag	43
IIIa.3A4	Övriga krav	44
IIIa.3A4.1	Särskilda studier	44
IIIa.3A4.2	Observationer på människa	44
IIIa.3A4.3	Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för människor	44
IIIa.3A5	Användarsäkerhet	45
IIIa.3A6	Miljöriskbedömning	45
IIIa.3A6.1	Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer	45
IIIa.3A6.2	Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer	45
IIIa.3B	Tester av resthalter	46
IIIa.3B1	Identifiering av läkemedlet	46
IIIa.3B2	Reduktion av resthalter	46
IIIa.3B3	Analysmetod för resthalter	46
IIIa.4	Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)	47
IIIa.4A	Prekliniska studier	47
IIIa.4A1	Farmakologi	47
IIIa.4A1.1	Farmakodynamik	47
IIIa.4A1.2	Farmakokinetik	47
IIIa.4A2	Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för djur	48
IIIa.4A3	Dosbestämning och bekräftelse	48
IIIa.4A4	Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för	48
IIIa.4B	Kliniska prövningar	48
IIIa.4B1	Allmänna principer	48
IIIa.4B2	Dokumentation	49
IIIa.4B2.1	Resultat av prekliniska studier	49
IIIa.4B2.2	Resultat av kliniska prövningar	49

AVSNITT IIIb KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL	50
IIIb.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen	50
IIIb.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk och mikrobiologisk information)	50
IIIb.2A Produktbeskrivning	50
IIIb.2A1 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning	50
IIIb.2A2 Produktutveckling	51
IIIb.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden	52
IIIb.2C Produktion och kontroll av utgångsmaterialet	52
IIIb.2C1 Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer	53
IIIb.2C2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé	53
IIIb.2C2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung	53
IIIb.2C2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung	54
IIIb.2D Kontrolltester under tillverkningsprocessen	54
IIIb.2E Kontrolltester av slutprodukten	55
IIIb.2F Satsernas enhetlighet	56
IIIb.2G Hållbarhetstester	56
IIIb.2H Övriga upplysningar	57
IIIb.3 Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)	57
IIIb.3A Allmänna krav	57
IIIb.3B Prekliniska studier	58
IIIb.3C Kliniska prövningar	60
IIIb.3D Miljöriskbedömning	60
IIIb.3E Erforderlig bedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer	61
IIIb.3F Tester av resthalter som ska ingå i de prekliniska studierna	61
IIIb.4 Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)	61
IIIb.4A Allmänna krav	61
IIIb.4B Prekliniska studier	62
IIIb.4C Kliniska prövningar	63
AVSNITT IV KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL	64
IV.1 Ansökningar som gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel	64
IV.2 Ansökningar som gäller veterinärmedicinska hybridläkemedel	65
IV.3 Ansökningar som gäller veterinärmedicinska kombinationsläkemedel	66
IV.4 Ansökningar som bygger på informerat samtycke	66
IV.5 Ansökningar som bygger på bibliografiska data	66
IV.6 Ansökningar som gäller en begränsad marknad	68
IV.7 Ansökningar i undantagsfall	68

AVSNITT V	KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL	68
V.1	Veterinärmedicinska läkemedel för nya terapier	68
V.1.1	Allmänna krav	68
V.1.2	Kvalitetskrav	69
V.1.3	Säkerhetskrav	70
V.1.4	Krav på effekt	70
V.1.5	Särskilda uppgiftskrav för särskilda typer av läkemedel för ny terapi	70
V.1.5.1	Principer	70
V.1.5.2	Veterinärmedicinska läkemedel för genterapi	70
V.1.5.3	Veterinärmedicinska läkemedel för regenerativ medicin, vävnadsteknik och cellterapi	71
V.1.5.4	Veterinärmedicinskt läkemedel som är särskilt utformat för fagterapi	72
V.1.5.5	Veterinärmedicinskt läkemedel som framställts genom nanoteknik	72
V.1.5.6	Produkter för RNA-antisenseterapi och RNA-interferensterapi	73
V.2	Vaccine Antigen Master File	74
V.3	Dokumentation för flera stammar (multi-strain dossier)	75
V.4	Plattformsteknik för vacciner	75
V.5	Godkända homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel	76

AVSNITT I

ALLMÄNNA PRINCIPER OCH KRAV

I.1 Allmänna principer

- I.1.1 Den dokumentation som åtföljer en ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med artiklarna 8 och 18–25 ska redovisas enligt kraven i denna bilaga och ska beakta de vägledande dokument som kommissionen offentliggjort och de krav avseende elektroniskt format som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.
- I.1.2 Vid sammanställningen av dokumentationen för ansökan om godkännande för försäljning ska den sökande också beakta den mest aktuella veterinärmedicinska kunskapen och de vetenskapliga riktlinjer om veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.
- I.1.3 För veterinärmedicinska läkemedel gäller alla relevanta monografier i Europeiska farmakopén, inklusive allmänna monografier och de allmänna kapitlen, för berörda delar av dokumentationen.
- I.1.4 Tillverkningsprocesserna för den eller de aktiva substanserna och slutprodukten ska följa god tillverkningssed.
- I.1.5 All information som är av betydelse för utvärderingen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga, såväl gynnsam som ogynnsam för läkemedlet, ska ingå i ansökan. I synnerhet ska alla relevanta detaljer i samband med ofullständiga eller inte slutförda studier eller provningar rörande det veterinärmedicinska läkemedlet anges.
- I.1.6 Farmakologiska, toxikologiska, resthaltsrelaterade och prekliniska studier ska utföras i enlighet med bestämmelserna om god laboratoriesed (GLP) i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG ⁽¹⁾ och 2004/9/EG ⁽²⁾.
- I.1.7 Alla djurförsök ska genomföras med beaktande av principerna i direktiv 2010/63/EU, oavsett var försöken genomförs.
- I.1.8 Miljöriskbedömningen med avseende på utsläpp av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i direktiv 2001/18/EG ska ingå i dokumentationen som ett separat dokument. Informationen ska redovisas i enlighet med bestämmelserna i direktiv 2001/18/EG, med beaktande av vägledning som kommissionen offentliggjort.
- I.1.9 Den sökande ska i del 1 av dokumentationen för en ansökan om godkännande för försäljning bekräfta att alla inlämnade uppgifter som rör det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt, inklusive offentligt tillgängliga uppgifter, inte omfattas av skydd av teknisk dokumentation.

I.2 Krav avseende dokumentationens sammansättning

Dokumentationen för en ansökan om godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska bestå av följande delar:

I.2.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen

Del 1 ska innehålla administrativa uppgifter enligt bilaga I enligt följande:

- a) Del 1A: punkterna 1–4 och 6.1–6.4.
- b) Del 1B: Punkt 5.
- c) Del 1C: punkt 6.5.

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG av den 11 februari 2004 om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen (EUT L 50, 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG av den 11 februari 2004 om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP) (EUT L 50, 20.2.2004, s. 28).

När det gäller del 1B punkt 5.1, jämförd med artikel 35.1 l, ska en ansökan med förslag till klassificering av ett veterinärmedicinskt läkemedel som 'receptfritt' innehålla en granskning av läkemedlets egenskaper för att motivera att en sådan klassificering är lämplig med hänsyn till säkerheten för de djur som läkemedlet är avsett för respektive inte avsett för, folkhälsan och miljösäkerheten, i enlighet med kriterierna i artikel 34.3 a–g.

Varje expertrapport ska utarbetas på grundval av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan. Den ska innehålla en utvärdering av de olika tester och provningar som utgör dokumentationen för godkännande för försäljning, och ska behandla alla aspekter som är relevanta för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Den ska innehålla detaljerade resultat från de tester och provningar som lämnas in, med fullständiga litteraturhänvisningar. Kopior av den litteratur det hänvisas till ska tillhandahållas.

Expertrapporterna ska undertecknas och dateras av dessa rapporters författare, och information om författarens utbildning, vidareutbildning och erfarenhet ska bifogas. Författarens yrkesmässiga förhållande till sökanden ska anges.

Expertrapporterna och tilläggen ska innehålla exakta och tydliga korshänvisningar till informationen i den tekniska dokumentationen.

Om del 2 redovisas med hjälp av formatet för gemensamt tekniskt dokumentet (CTD-format) ska den övergripande kvalitetssammanfattningen (QOS) användas för expertrapporten om kvalitet.

För delarna 3 och 4 ska expertrapporten också innehålla en sammanfattning i tabellform av all teknisk dokumentation och alla relevanta uppgifter som lämnas in.

1.2.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)

- 1) Uppgifter om den farmaceutiska kvaliteten (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk) ska för den eller de aktiva substanserna och för det färdiga veterinärmedicinska läkemedlet innehålla information om tillverkningsmetod, karakterisering och egenskaper, kvalitetsstyrning och kvalitetskrav, hållbarhet samt en beskrivning av det veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning, utveckling och utformning.
- 2) Alla monografier, inklusive särskilda monografier, allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, är tillämpliga. För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är alla monografier, inklusive särskilda monografier, allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, tillämpliga om inte annat motiveras. Om det inte finns någon monografi i Europeiska farmakopén får monografin i en medlemsstats farmakopé användas. Om en substans varken finns beskriven i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats farmakopé, får överensstämmelse med monografin i ett tredjelands farmakopé godtas om dess lämplighet kan styrkas. I sådana fall ska sökanden lämna in en kopia av monografin och när så är lämpligt en översättning av den. Det ska styrkas att monografin ger tillräckliga garantier för en tillfredsställande kontroll av den aktiva substansens kvalitet.
- 3) Om andra tester än de som nämns i farmakopén används, ska användningen av sådana tester motiveras genom belägg för att materialen, om de testas i enlighet med farmakopén, skulle uppfylla kvalitetskraven i den relevanta farmakopémonografin.
- 4) Alla testförfaranden för analys och kvalitetskontroll ska ta i beaktande fastställda vägledningar och krav. Resultaten av valideringsstudier ska tillhandahållas. Samtliga testförfaranden ska beskrivas tillräckligt ingående för att de ska kunna upprepas i kontrolltester som utförs på begäran av den behöriga myndigheten, och för att kunna bedömas ordentligt av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning som kan komma att användas ska beskrivas i tillräcklig detalj och vid behov åtföljas av en figur. Sammansättningen av laboratoriereagenserna ska vid behov kompletteras med framställningsmetoden. Vid testförfaranden som ingår i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats farmakopé får denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den berörda farmakopén.

- 5) Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.
- 6) Uppgifter om den farmaceutiska kvaliteten (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk) för den aktiva substansen och/eller slutprodukten får ingå i dokumentationen i CTD-format.
- 7) För biologiska veterinärmedicinska läkemedel, inklusive immunologiska medel, ska information om lösningsmedel som behövs för att framställa slutprodukten (beredningen) ingå i dokumentationen. Ett biologiskt veterinärmedicinskt läkemedel betraktas som en produkt även om mer än ett lösningsmedel krävs så att olika beredningar av slutprodukten kan framställas, som kan ha olika administreringsvägar och administrerings sätt. Lösningsmedel som levereras med biologiska veterinärmedicinska läkemedel får förpackas tillsammans med den aktiva substansens behållare eller separat.
- 8) I enlighet med direktiv 2010/63/EU och den europeiska konventionen om skydd av ryggradsdjur som används för försöksändamål och andra vetenskapliga ändamål ska tester utföras på ett sådant sätt att så få djur som möjligt används och minsta möjliga smärta, lidande, ångest eller bestående men orsakas. Om det finns tillgängligt ska ett alternativt *in vitro*-test användas om detta leder till att användningen av djur ersätts eller minskas, eller minskat lidande.

I.2.3 **Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)**

- 1) Dokumentation om säkerhetsstudier ska innehålla följande delar:
 - a) En sammanfattning av de tester som utförts i överensstämmelse med denna del, med detaljerade hänvisningar till offentliggjord litteratur som innehåller en objektiv diskussion om alla erhållna resultat. Om något av de förtecknade testerna eller prövningarna har utelämnats och en alternativ typ av studie innefattats ska detta anges och diskuteras.
 - b) Ett intyg om överensstämmelse med god laboratorysed vid prekliniska studier, i tillämpliga fall, tillsammans med en diskussion om vad en icke-GLP-studie kan bidra med till den övergripande riskbedömningen och motivering av status som icke-GLP.
- 2) Dokumentation ska innehålla följande delar:
 - a) En förteckning över alla studier och prövningar som ingår i dokumentationen.
 - b) Skälen till att en typ av studie eller prövning har utelämnats.
 - c) En förklaring till varför en alternativ typ av studie eller prövning har medtagits.
 - d) En diskussion om vad en icke-GLP-studie eller -prövning kan bidra med till den övergripande riskbedömningen och motivering av status som icke-GLP.

I.2.4 **Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)**

- 1) Dokumentation om effekt ska omfatta all preklinisk och klinisk dokumentation, såväl gynnsam som ogynnsam för de veterinärmedicinska läkemedlen, i syfte att möjliggöra en objektiv övergripande bedömning av nytta/risikförhållandet för läkemedlet.
- 2) Dokumentation om effektstudier ska innehålla följande delar:
 - a) En sammanfattning av de tester som utförts i överensstämmelse med denna del, med detaljerade hänvisningar till offentliggjord litteratur som innehåller en objektiv diskussion om alla erhållna resultat. Om något av de förtecknade testerna eller prövningarna har utelämnats och en alternativ typ av studie innefattats ska detta anges och diskuteras.
 - b) Ett intyg om överensstämmelse med god laboratorysed vid prekliniska studier, i tillämpliga fall, tillsammans med en diskussion om vad en icke-GLP-studie kan bidra med till den övergripande riskbedömningen och motivering av status som icke-GLP.
- 3) Dokumentation ska innehålla följande delar:
 - a) En förteckning över alla studier som ingår i dokumentationen.
 - b) Skälen till att en typ av studie har utelämnats.
 - c) En förklaring till varför en alternativ typ av studie har medtagits.

- 4) Syftet med de prövningar som beskrivs i denna del är att styrka det veterinärmedicinska läkemedlets effekt. Allt som sökanden hävdar i fråga om läkemedlets egenskaper, effekt och användningsområde ska kunna styrkas fullt ut av resultaten av särskilda prövningar som ingår i ansökan om godkännande för försäljning.
- 5) Alla effektprovningar 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.
- 6) Kliniska prövningar (fältstudier) ska genomföras i enlighet med principerna för god klinisk sed, om inte annat motiveras.
- 7) Ingen fältstudie får påbörjas utan att ett informerat samtycke från ägaren till de djur som ska användas vid prövningen har erhållits och dokumenterats. I synnerhet ska djurägaren skriftligen informeras om vilka följder djurens deltagande i prövningen får för bortskaffningen av de behandlade djuren eller för användandet av behandlade djur för livsmedelsproduktion.

1.2.5 Detaljerade krav för olika typer av veterinärmedicinska läkemedel eller dokumentation avseende godkännande för försäljning

- 1) Detaljerade krav för olika typer av veterinärmedicinska läkemedel eller särskilda typer av dokumentation avseende godkännande för försäljning anges i följande avsnitt i denna bilaga:
 - a) I avsnitt II beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller andra veterinärmedicinska läkemedel än biologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - b) I avsnitt III beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller biologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - i) I avsnitt IIIa beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller andra biologiska veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - ii) I avsnitt IIIb beskrivs standardkraven för ansökningar som gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - c) I avsnitt IV beskrivs dokumentationskraven för särskilda typer av dokumentation avseende godkännande för försäljning.
 - d) I avsnitt V beskrivs dokumentationskraven för specifika typer av veterinärmedicinska läkemedel.

AVSNITT II

KRAV FÖR ANDRA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL ÄN BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Följande detaljerade krav ska gälla för andra veterinärmedicinska läkemedel än biologiska veterinärmedicinska läkemedel, om inte annat anges i avsnitt IV.

II.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen

Se avsnitt I.

II.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)

II.2A Produktbeskrivning

II.2A1 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

- 1) Med kvalitativ sammansättning av läkemedlets samtliga beståndsdelar ska avses beteckningen på eller beskrivning av
 - a) den eller de aktiva substanserna,

- b) hjälpämnen, hjälpämnenas beståndsdelar, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen,
 - c) andra beståndsdelar, avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till djur, som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlets hölje, t.ex. kapslar, gelatinkapslar och intraruminalinlägg,
 - d) alla relevanta uppgifter om läkemedelsbehållaren och eventuellt yttre förpackning, och, i tillämpliga fall, dess förslutning samt detaljer om de tillhör som krävs vid användningen eller administreringen av det veterinärmedicinska läkemedlet och som tillhandahålls tillsammans med läkemedlet.
- 2) Med den gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i veterinärmedicinska läkemedel avses, utan hinder av andra bestämmelser i artikel 8, följande:
- a) För substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats nationella farmakopé, den benämning som används i huvudtiteln i monografin i fråga tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé.
 - b) för andra substanser: 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;
 - c) Beståndsdelar som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig beteckning ska beskrivas genom en redogörelse för utgångsmaterialet och framställningssättet, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer.
 - d) För färgämnen, deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG.
- 3) Vad gäller den kvantitativa sammansättningen av alla aktiva substanser och hjälpämnen i ett veterinärmedicinskt läkemedel är det nödvändigt att, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans och hjälpämne ange massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenheter eller per mass- eller volymenhet.
- 4) Enheter för biologisk aktivitet ska användas för substanser som inte kan definieras kemiskt. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats ska denna 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 genom att enheterna i Europeiska farmakopén används där så är tillämpligt.
- 5) Den kvantitativa sammansättningen ska kompletteras med följande:
- a) 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 läkemedlet, i förekommande fall efter färdigställande.
 - b) 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.
 - c) I fråga om läkemedelsformer som är avsedda att ges i uppmätta mängder: med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans per uppmätt mängd.
- 6) Aktiva substanser som förekommer i form av föreningar eller derivat ska beskrivas kvantitativt genom den totala massan och, om det är nödvändigt eller relevant, genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylerna.
- 7) För veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken en ansökan om godkännande för försäljning görs för första gången i unionen, ska det kvantitativa angivandet av en aktiv substans, som är ett salt eller ett hydrat, konsekvent uttryckas genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylerna. För alla veterinärmedicinska läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna ska den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.

II.2A2 Produktutveckling

- 1) En förklaring ska lämnas om valet av sammansättning, beståndsdelar, förpackning, hjälpämnenas avsedda funktion i slutprodukten och tillverkningsmetoden, inklusive en motivering av valet av metod och detaljerade uppgifter om steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska metoder som används för slutprodukten. Förklaringen ska stödjas av vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Eventuell översättning ska anges och motiveras. Det ska bevisas att de mikrobiologiska egenskaperna (mikrobiologisk renhet och antimikrobiell aktivitet) och bruksanvisningarna är lämpliga för den avsedda användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som anges i dokumentationen för ansökan om godkännande för försäljning.
- 2) En studie av interaktionen mellan slutprodukten och läkemedelsbehållaren ska lämnas in om en risk för en sådan interaktion anses möjlig, särskilt i fråga om injektionsberedningar.
- 3) De föreslagna förpackningsstorlekarna ska motiveras i förhållande till föreslagen administreringsväg, dosering och djurslag som läkemedlet är avsett för, särskilt när det gäller antimikrobiella (aktiva) substanser.
- 4) Om ett doseringstillbehör tillhandahålls tillsammans med slutprodukten ska dosens eller dosernas noggrannhet styrkas.
- 5) Om det rekommenderas att ett åtföljande test används tillsammans med slutprodukten (dvs. ett diagnostiskt test) ska relevant information om testet tillhandahållas.
- 6) För veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att blandas i foder ska information lämnas om inblandningsgrad, inblandningsanvisningar, homogenitet i foder och kompatibilitet/lämpligt foder.

II.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden

- 1) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som åtföljer ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 8 ska utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.
- 2) Den ska därför omfatta minst följande:
 - a) Den faktiska formeln för tillverkning för den eller de föreslagna kommersiella satsstorlekarna, med kvantitativa uppgifter om alla använda substanser. Alla substanser som kan försvinna under tillverkningen ska anges. Eventuell översättning ska anges.
 - b) En berättande beskrivning av de olika stegen i tillverkningen med information om driftsförhållanden i processen, åtföljt av ett processflödesschema.
 - c) Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som vidtagits för att säkerställa att slutprodukten är homogen. Information om hur en sats definieras ska tillhandahållas (t.ex. uttryckt i form av en tidsperiod eller en produktmängd; får uttryckas som intervall).
 - d) En förteckning över kontroller under processen, inklusive det tillverkningsstadium där de utförs och acceptanskriterier.
 - e) Valideringsstudier av tillverkningsprocessen och i tillämpliga fall ett processvalideringsschema för satser av produktionsstorlek.
 - f) För sterila produkter, vid användning av steriliseringsmetoder som inte anges i någon farmakopé, en detaljerad beskrivning av steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

II.2C Produktion och kontroll av utgångsmaterialet

- 1) I denna punkt avses med utgångsmaterial aktiva substanser, hjälpämnen och förpackningar (läkemedelsbehållare med sin förslutning och, i förekommande fall, yttre förpackning och eventuella doseringstillbehör som tillhandahålls tillsammans med det veterinärmedicinska läkemedlet).
- 2) Dokumentationen ska innehålla specifikationer och information om de tester som ska utföras för kvalitetskontrollen av alla satser av utgångsmaterial.
- 3) Rutintester av utgångsmaterial ska utföras på samma sätt som anges i dokumentationen.

- 4) Om Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård (EDQM) har utfärdat ett certifikat om lämplighet för ett utgångsmaterial, en aktiv substans eller ett hjälpämne, utgör detta certifikat hänvisningen till relevant monografi i Europeiska farmakopén.
- 5) Om det hänvisas till ett certifikat om lämplighet ska tillverkaren lämna en skriftlig försäkran till sökanden om att tillverkningsprocessen inte har ändrats sedan certifikatet om lämplighet beviljades av EDQM. Om fältet 'tillträde' (*box of access*) i certifikatet är ifyllt och undertecknat, ska detta krav anses vara uppfyllt utan att det behövs någon ytterligare försäkran.
- 6) Analyscertifikat ska lämnas för utgångsmaterialen för att styrka överensstämmelse med den angivna specifikationen.

II.2C1 Aktiva substanser

- 1) De uppgifter som krävs ska lämnas in på ett av de tre sätt som anges i punkterna 2–4.
- 2) Följande uppgifter ska lämnas in:
 - a) Information om den aktiva substansens identitet och struktur och en förteckning över dess fysikalisk-kemiska och andra relevanta egenskaper, särskilt fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka den aktiva substansens säkerhet och effekt. Om av betydelse ska beläggen för molekylstruktur innehålla den schematiska aminosyrasekvensen och relativ molekylmassa.
 - b) Information om tillverkningsprocessen, vilket ska inkludera en beskrivning av hur den aktiva substansen tillverkas och utgöra ett åtagande från sökandens sida när det gäller tillverkningen av den aktiva substansen. Alla material som behövs för att tillverka den eller de aktiva substanserna ska förtecknas med angivelse av var i processen varje material används. Information om kontrollen av materialen och deras kvalitet ska tillhandahållas. Information som styrker att materialen uppfyller de standarder som är lämpliga för deras avsedda användning ska tillhandahållas.
 - c) Information om kvalitetskontroll som ska omfatta tester (inkl. acceptanskriterier) som utförs vid varje kritiskt steg, information om intermediatens kvalitet och kontrollen av dem samt processvalideringsstudier och/eller utvärderingsstudier beroende på vad som är tillämpligt. I tillämpliga fall ska informationen också innehålla valideringsuppgifter för de analysmetoder som tillämpas på den aktiva substansen.
 - d) Information om föroreningar som ska ange förutsebara föroreningar samt de konstaterade föroreningarnas nivåer och beskaffenhet. Den ska också innehålla information om dessa föroreningars säkerhet, i förekommande fall.

3) Master file för aktiv substans

För en icke-biologisk aktiv substans får sökanden se till att tillverkaren av den aktiva substansen lämnar den information som anges i punkt 2 direkt till de behöriga myndigheterna i form av en master file för aktiv substans. I detta fall ska tillverkaren av den aktiva substansen förse sökanden med alla uppgifter (sökandens del av en master file för aktiv substans) som kan vara nödvändiga för att sökanden ska kunna ansvara för det veterinärmedicinska läkemedlet. En kopia av de uppgifter som tillverkaren av den aktiva substansen lämnar till sökanden ska ingå i dokumentationen för läkemedlet. Tillverkaren av den aktiva substansen ska skriftligen bekräfta för sökanden sitt åtagande att säkerställa satsernas enhetlighet och att inte förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden.

4) Certifikat om lämplighet utfärdat av EDQM

Ett certifikat om lämplighet och eventuella ytterligare uppgifter som är relevanta för beredningsformen och som inte omfattas av certifikatet om lämplighet ska tillhandahållas.

II.2C1.1 Aktiva substanser som är förtecknade i farmakopéer

- 1) Aktiva substanser som uppfyller kraven i Europeiska farmakopén eller, om det inte finns någon monografi i Europeiska farmakopén, i en medlemsstats farmakopé ska anses i tillräcklig grad överensstämma med artikel 8. I sådana fall ska beskrivningen av analysmetoderna och analysförfarandena i varje tillämpligt avsnitt ersättas med en lämplig hänvisning till farmakopén i fråga.
- 2) I de fall en specifikation i en monografi i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats nationella farmakopé inte är tillräcklig för att säkerställa substansens kvalitet, får de behöriga myndigheterna begära lämpligare specifikationer från sökanden, t.ex. acceptanskriterier för specifika föroreningar med validerade testförfaranden.
- 3) De behöriga myndigheterna ska informera de myndigheter som ansvarar för farmakopén i fråga. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska förse myndigheterna för den farmakopén med detaljer om de uppgifter som uppgetts vara otillräckliga och de ytterligare specifikationer som tillämpats.

II.2C1.2 Aktiva substanser som inte är förtecknade i någon farmakopé

- 1) Aktiva substanser som inte är förtecknade i någon farmakopé ska beskrivas i form av en monografi med följande rubriker:
 - a) Namnet på beståndsdelen enligt kraven i del II.2A1 punkt 2 ska kompletteras med eventuella handelsmässiga eller vetenskapliga synonymer.
 - b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i Europeiska farmakopén, ska åtföljas av alla nödvändiga förklaringar och belägg, 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 får beskrivas i form av en fullständig redogörelse för hur substansen framställs och i form av tester som bör utföras rutinmässigt.
 - d) Tester av renhet 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, kan ha en negativ inverkan på läkemedlets hållbarhet eller förvansa analysresultaten.
 - e) Tester och acceptanskriterier för kontroll av parametrar som är relevanta för slutprodukten, t.ex. sterilitet, 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 aktivitet och en övergripande analysmetod kan accepteras.
- 2) Dessa uppgifter ska styrka att den föreslagna uppsättningen testförfaranden är tillräcklig för att kontrollera kvaliteten på den aktiva substansen från den angivna källan.

II.2C1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

Följande uppgifter om de aktiva substanserna ska ingå som en del av den allmänna beskrivningen av de aktiva substanserna, om det veterinärmedicinska läkemedlets biotillgänglighet är beroende av dem:

- a) Kristallform och löslighet.
- b) Partikelstorlek.
- c) Hydratiseringsgrad.

d) Fördelningskoefficient olja/vatten.

e) pK- och pH-värden.

Leden a–c är inte tillämpliga på substanser som uteslutande används i lösningar.

II.2C2 Hjälpämnen

- 1) Hjälpämnen som uppfyller kraven i Europeiska farmakopén eller, om det inte finns någon monografi i Europeiska farmakopén, i en medlemsstats farmakopé ska anses i tillräcklig grad överensstämma med artikel 8. I sådana fall ska beskrivningen av analysmetoderna och analysförfarandena i varje tillämpligt avsnitt ersättas med en lämplig hänvisning till farmakopén i fråga. Vid behov ska kraven i monografin kompletteras med ytterligare tester för att kontrollera parametrar som partikelstorlek, sterilitet och/eller resthalter av lösningsmedel.
- 2) Om en farmakopémonografi saknas ska en specifikation föreslås och motiveras. Kraven på specifikationer för den aktiva substansen enligt del II.2C1.2.1 leden a–e ska följas. De föreslagna metoderna och valideringsuppgifter till stöd för dem ska redovisas.
- 3) En försäkran ska lämnas in som bekräftar att färgämnen som ska ingå i veterinärmedicinska läkemedel uppfyller kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG ⁽³⁾, utom i de fall ansökan om godkännande för försäljning gäller vissa veterinärmedicinska läkemedel för utvärtes bruk, t.ex. medicinska halsband och öronbrickor.
- 4) En försäkran ska lämnas in som bekräftar att de färgämnen som använts uppfyller renhetskriterierna i kommissionens förordning (EU) nr 231/2012 ⁽⁴⁾.
- 5) För nya hjälpämnen, dvs. hjälpämnen som i unionen används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller med en ny administreringsväg, ska uppgifter om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar som stöder både kliniska och icke-kliniska säkerhetsuppgifter, tillhandahållas. För färgämnen ska försäkringarna om överensstämmelse enligt punkterna 3 och 4 anses vara tillräckliga.

II.2C3 Förpackning (behållare och förslutningar)

II.2C3.1 Aktiv substans

- 1) Information om den aktiva substansens behållare och dess förslutning, inklusive identiteten och specifikationer för varje läkemedelsbehållare, ska lämnas. Hur omfattande informationen ska vara beror på den aktiva substansens fysikaliska form (flytande eller fast).
- 2) Om ett certifikat om lämplighet för den aktiva substansen från den föreslagna källan lämnas in och specificerar en behållare och dess förslutning, får den detaljerade informationen om dessa för den aktiva substansen från den källan ersättas med en hänvisning till det giltiga certifikatet om lämplighet.
- 3) Om en master file för aktiv substans från den föreslagna källan lämnas in och specificerar en behållare och dess förslutning, får den detaljerade informationen om dessa för den aktiva substansen från den källan ersättas med en hänvisning till denna master file för aktiv substans.

II.2C3.2 Slutprodukt

- 1) Information om behållaren och dess förslutning och eventuella tillbehör till slutprodukten, inklusive identiteten och specifikationer för varje läkemedelsbehållare, ska ges. Hur omfattande informationen ska vara beror på det veterinärmedicinska läkemedlets administreringsväg och beredningsformens fysikaliska form (flytande eller fast).

⁽³⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG av den 23 april 2009 om färgämnen som får tillsättas läkemedel (EUT L 109, 30.4.2009, s. 10).

⁽⁴⁾ Kommissionens förordning (EU) nr 231/2012 av den 9 mars 2012 om fastställande av specifikationer för de livsmedelstillsatser som förtecknas i bilagorna II och III till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1333/2008 (EUT L 83, 22.3.2012, s. 1).

- 2) Om det saknas en farmakopémonografi ska en specifikation föreslås och motiveras för förpackningsmaterialet.
- 3) För förpackningsmaterial som i unionen används för första gången och som kommer i kontakt med produkten ska uppgifter om deras sammansättning, tillverkning och säkerhet redovisas.

II.2C4 **Substanser av biologiskt ursprung**

- 1) Information om källa, bearbetning, egenskaper och kontroll för alla material av biologiskt ursprung (mänskligt, animalt, vegetabiliskt eller mikroorganiskt) som används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel ska tillhandahållas, inklusive säkerhetsuppgifter om virus, i enlighet med relevanta riktlinjer.
- 2) Dokumentation ska lämnas som styrker att material med ursprung i djurslag som har betydelse för spridningen av transmissibla spongiforma encefalopatii (TSE) överensstämmer med vägledningen om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur, samt med motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om lämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas för att styrka överensstämmelse.

II.2D **Kontrolltester som utförs på isolerade intermediat under tillverkningsprocessen**

- 1) I detta avsnitt avses med isolerat intermediat ett delvis bearbetat material som får lagras under en viss tid och som ska genomgå ytterligare bearbetning innan det blir slutprodukt.
- 2) En specifikation ska fastställas för varje intermediat och analysmetoderna ska beskrivas och valideras, i tillämpliga fall.
- 3) Information om intermediatets behållare ska lämnas om den skiljer sig från slutproduktens.
- 4) Hållbarhetstid och förvaringsförhållanden för intermediatet ska fastställas på grundval av uppgifter från hållbarhetsstudier.

II.2E **Kontrolltester av slutprodukten**

- 1) Vid kontrollen av slutprodukten omfattar en sats av en slutprodukt samtliga enheter av en läkemedelsform som har tillverkats från samma ursprungliga mängd material och som har genomgått samma serier av tillverknings- och/eller steriliseringsprocesser. I fråga om en kontinuerlig tillverkningsprocess, får storleken på satsen uttryckas i form av en tidsperiod eller en produktmängd, och får uttryckas som intervall.
- 2) De tester som utförs på slutprodukten ska förtecknas. En motivering till den föreslagna specifikationen ska lämnas. Frekvensen av de tester som inte utförs rutinmässigt ska uppges och motiveras. Acceptanskriterier för frisläppning ska anges.
- 3) Dokumentationen ska innehålla uppgifter om kontrolltester av slutprodukten vid frisläppning och deras validering. De ska lämnas in i enlighet med följande krav:
- 4) Om andra testförfaranden eller acceptanskriterier än dem som nämns i de relevanta monografierna och allmänna kapitlen i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, ska dessa förfaranden och kriterier 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.

II.2E1 Allmänna egenskaper hos slutprodukten

- 1) Vissa tester av ett läkemedels allmänna egenskaper ska alltid ingå bland testerna av slutprodukten. Dessa tester ska i tillämpliga fall avse kontrollen av genomsnittlig massa/volym och största tillåtna avvikelser, mekaniska och fysikaliska tester, visuellt utseende, fysikaliska egenskaper såsom pH eller partikelstorlek. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange de standarder och acceptanskriterier som gäller.
- 2) Förhållandena vid testerna, i tillämpliga fall, den använda utrustningen och apparaturen samt standarderna ska beskrivas i tillräcklig detalj om de inte återfinns i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats farmakopé. Detsamma ska gälla om de metoder som föreskrivs i dessa farmakopéer inte är tillämpliga.

II.2E2 Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser

- 1) Identifiering och haltbestämning av den eller de aktiva substanserna ska utföras antingen på ett representativt prov från tillverkningsplatsen eller på ett antal individuellt analyserade dosenheter.
- 2) Största tillåtna avvikelse för halten av den aktiva substansen i slutprodukten får inte överstiga $\pm 5\%$ vid tillverkningsstillfället, såvida inte någon godtagbar motivering kan lämnas.
- 3) I vissa fall med särskilt komplexa blandningar, där en haltbestämning av aktiva substanser som ingår i stort antal eller föreligger i mycket små mängder skulle kräva en mycket komplicerad undersökning svår att genomföra för varje tillverkningsplats, får haltbestämningen av en eller flera aktiva substanser i slutprodukten utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana haltbestämningar utförs vid mellanliggande steg i tillverkningsprocessen. Detta förenklade tillvägagångssätt får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågakvarande substanser. Det ska kompletteras med en metod för kvantitativ utvärdering som gör det möjligt för den behöriga myndigheten att verifiera om läkemedlets sammansättning överensstämmer med specifikationen efter att det har släppts ut på marknaden.
- 4) En biologisk haltbestämning *in vivo* eller *in vitro* ska vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder är otillräckliga för att ge nödvändiga upplysningar om läkemedlets kvalitet. En sådan haltbestämning ska när så är möjligt omfatta referensmaterial och en statistisk analys som möjliggör en beräkning av konfidensgränser. Om dessa tester inte kan utföras på slutprodukten får de genomföras vid ett så sent mellanliggande steg som möjligt i tillverkningsprocessen.
- 5) Den högsta godtagbara nivån för enskilda nedbrytningsprodukter och för den totala mängden nedbrytningsprodukter omedelbart efter tillverkningen ska anges. Skälet för att ta med eller utesluta nedbrytningsprodukter i specifikationen ska redovisas.

II.2E3 Identifiering och haltbestämning av hjälpämnen

Ett identifieringstest och ett test för högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatoriskt för varje enskilt antimikrobiellt konserveringsmedel och för varje hjälpämne som kan antas påverka den aktiva substansens biotillgänglighet, såvida inte biotillgängligheten kan garanteras genom andra lämpliga tester. En identifieringstest och ett test för högsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatoriskt för varje antioxidant och för varje hjälpämne som kan antas påverka fysiologiska funktioner negativt, med ett test för lägsta tillåtna gränsvärde för antioxidanter vid frisläppning.

II.2E4 Mikrobiologiska kontroller

Uppgifter om mikrobiologiska tester, t.ex. beträffande sterilitet och bakteriella endotoxiner, ska ingå i de analytiska uppgifterna i de fall då sådana tester ska utföras rutinmässigt för att verifiera läkemedlets kvalitet.

II.2E5 Satsernas enhetlighet

För att säkerställa att läkemedlets kvalitet är enhetlig från sats till sats och för att styrka överensstämmelse med specifikationen, ska satsuppgifter tillhandahållas med resultat från alla tester som i allmänhet utförs på tre satser som tillverkats vid den eller de föreslagna tillverkningsanläggningarna enligt den beskrivna tillverkningsprocessen.

II.2E6 Övriga kontroller

Alla andra tester som anses nödvändiga för att bekräfta läkemedlets kvalitet ska kontrolleras.

II.2F Hållbarhetstest**II.2F1 Aktiva substanser**

- 1) Tiden för omanalys samt förvaringsförhållanden för den aktiva substansen ska anges, utom när tillverkaren av slutprodukten gör en fullständig omanalys av den aktiva substansen omedelbart innan den används för tillverkning av slutprodukten.
- 2) Hållbarhetsuppgifter ska redovisas för att ge belägg för hur en aktiv substans kvalitet varierar med tiden under påverkan av en rad olika miljöfaktorer och för att stödja den fastställda tiden för omanalys och i förekommande fall förvaringsförhållandena. Typen av hållbarhetsstudier som genomförts, de protokoll och analysmetoder som använts och valideringen av dessa ska läggas fram tillsammans med de detaljerade resultaten.
- 3) Om ett certifikat om lämplighet för den aktiva substansen från den föreslagna källan finns tillgängligt och anger en tid för omanalys och förvaringsförhållanden, får hållbarhetsuppgifter för den aktiva substansen från den källan ersättas med en hänvisning till det giltiga certifikatet om lämplighet.
- 4) Om en master file för aktiv substans från den föreslagna källan lämnas in och anger hållbarhetsuppgifter, får den detaljerade informationen om hållbarheten för den aktiva substansen från den källan ersättas med en hänvisning till denna master file för aktiv substans.

II.2F2 Slutprodukt

- 1) En beskrivning ska ges av de undersökningar enligt vilka hållbarhetstiden, de rekommenderade förvaringsförhållandena och de specifikationer vid utgången av hållbarhetstiden som sökanden föreslår har fastställts.
- 2) Typen av hållbarhetsstudier som genomförts, de protokoll och analysmetoder som använts och valideringen av dessa ska läggas fram tillsammans med de detaljerade resultaten.
- 3) 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 hållbarhetsuppgifter.
- 4) I fråga om flerdosbehållare ska i förekommande fall hållbarhetsuppgifter lämnas som stöder hållbarhetstiden för läkemedlet i bruten eller öppnad förpackning, och en specifikation för hållbarhetstid under användning ska fastställas.
- 5) Om en slutprodukt kan ge upphov till nedbrytningsprodukter ska sökanden deklarerat dessa produkter och ange de metoder för identifiering och testförfaranden som använts.
- 6) Om hållbarhetsuppgifterna visar att halten aktiv substans minskar vid förvaring, ska beskrivningen av kontrolltesterna för slutprodukten i tillämpliga fall innefatta den kemiska och, vid behov, den toxikologisk-farmakologiska undersökningen av de förändringar som substansen har genomgått, samt om möjligt en karakterisering och/eller haltbestämning av nedbrytningsprodukterna.
- 7) Den högsta godtagbara nivån för enskilda nedbrytningsprodukter och för den totala mängden nedbrytningsprodukter vid hållbarhetstidens utgång ska anges och motiveras.
- 8) På grundval av resultaten från hållbarhetstesterna ska de tester som utförs på slutprodukten under hållbarhetstiden och deras acceptanskriterier förtecknas och motiveras.
- 9) Slutsatserna ska innehålla de analysresultat som motiverar den föreslagna hållbarhetstiden och, i förekommande fall, hållbarhetstiden under användning under de rekommenderade förvaringsförhållandena.

- 10) För veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att blandas i foder ska dessutom uppgifter lämnas om hållbarheten och den föreslagna hållbarhetstiden efter det att de har blandats in i fodret. En specifikation för foderläkemedel som tillverkats med hjälp av dessa veterinärmedicinska läkemedel i enlighet med de rekommenderade bruksanvisningarna ska också tillhandahållas.

II.2G Övriga upplysningar

Information om det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte nämns på andra ställen i denna del får inkluderas i dokumentationen under denna punkt.

II.3 **Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)**

- 1) Varje studierapport ska innehålla
- a) en kopia av studieplanen (protokoll),
 - b) i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,
 - c) en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
 - d) en beskrivning och motivering av testsystemet,
 - e) en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,
 - f) i tillämpliga fall en statistisk analys av resultaten,
 - g) en diskussion om resultaten, med kommentarer om effektnivå och icke-effektnivå, och om eventuella ovanliga resultat,
 - h) laboratoriets namn,
 - i) namnet på studiens ledare,
 - j) underskrift och datum,
 - k) plats och tidsperiod under vilken studien genomfördes,
 - l) en förklaring av förkortningar och koder, oavsett om de är internationellt accepterade eller inte,
 - m) en beskrivning av matematiska och statistiska förfaranden.
- 2) Offentliggjorda studier får godtas om de innehåller tillräckligt många och tillräckligt detaljerade uppgifter för att möjliggöra en oberoende bedömning. Försöksmetoden ska beskrivas tillräckligt ingående så att försöken kan upprepas och försöksutföraren ska fastställa deras validitet. Sammanfattningar av studier för vilka detaljerade rapporter inte finns tillgängliga får inte godtas som giltig dokumentation. Om substansen tidigare har utvärderats för att fastställa gränsvärden för högsta tillåtna resthalter (MRL-värden) för att uppfylla vissa säkerhetskrav får hänvisning göras till det offentliga europeiska utredningsprotokollet för MRL-värden (EPMAR). Om hänvisning görs till EPMAR behöver inte studier lämnas in som redan utvärderats som en del av MRL-utvärderingen. Endast nya studier som inte fanns tillgängliga för MRL-bedömningen ska tillhandahållas. Om exponeringsvägen (t.ex. för användaren) inte är identisk med den väg som används i enlighet med kommissionens förordning (EU) 2018/782 ^(*) kan nya studier bli nödvändiga.

II.3A **Säkerhetstester**

- 1) Dokumentation om säkerhet ska vara tillräcklig för en bedömning av
- a) den potentiella toxiciteten hos det veterinärmedicinska läkemedlet och eventuella farliga eller oönskade effekter hos djurslag som läkemedlet är avsett för som kan uppträda när det används enligt föreskrift,

(*) Kommissionens förordning (EU) 2018/782 av den 29 maj 2018 om de metodologiska principerna för den riskbedömning och de rekommendationer för riskhantering som avses i förordning (EG) nr 470/2009 (EUT L 132, 30.5.2018, s. 5).

- b) de risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur,
 - c) de risker för miljön som kan uppstå då det veterinärmedicinska läkemedlet används.
- 2) I vissa fall kan det vara nödvändigt att testa den ursprungliga föreningens metaboliter om det är detta slag av resthalter som ger anledning till oro.
- 3) Ett hjälpämne som används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller genom en ny administreringsväg ska behandlas på samma sätt som en aktiv substans.

II.3A1 **Detaljerad identifiering av läkemedlet och dess aktiva substanser**

- a) Internationellt generiskt namn (INN).
- b) IUPAC-namn (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).
- c) CAS-nummer (*Chemical Abstract Service*).
- d) Terapeutisk, farmakologisk och kemisk klassificering.
- e) Synonymer och förkortningar.
- f) Strukturformel.
- g) Molekylformel.
- h) Molekylvikt.
- i) Renhetsgrad.
- j) Föreningarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
- k) Beskrivning av fysikaliska egenskaper som
 - i) smältpunkt,
 - ii) kokpunkt,
 - iii) ångtryck,
 - iv) löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur,
 - v) densitet,
 - vi) refraktion av ljus, optisk rotation osv.
- l) Produktformulering.

II.3A2 **Farmakologi**

- 1) 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 det djurslag som läkemedlet är avsett för inkluderas. I tillämpliga fall får korshänvisningar göras till studier som lämnats in i del 4 av dokumentationen.
- 2) Om ett veterinärmedicinskt läkemedel ger farmakologiska effekter utan toxisk respons eller vid lägre doser än vad som krävs för att framkalla toxicitet ska dessa farmakologiska effekter beaktas vid utvärderingen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet för användaren.
- 3) Dokumentationen om säkerhet ska alltid föregås av en detaljerad redogörelse för de farmakologiska undersökningar som gjorts på försöksdjur samt för alla relevanta observationer under de kliniska studierna på det djur som läkemedlet är avsett för.

II.3A2.1 **Farmakodynamik**

Information ska lämnas om den eller de aktiva substansernas verkningsmekanism, tillsammans med information om primära och sekundära farmakodynamiska effekter som bidrag till förståelsen av eventuella biverkningar vid djurförsök. Detaljerade uppgifter om farmakodynamiska egenskaper avseende den terapeutiska effekten ska rapporteras i del 4A i dokumentationen.

II.3A2.2 Farmakokinetik

Uppgifter ska lämnas om de förändringar den aktiva substansen och dess metaboliter genomgår i försöksdjur, 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.

II.3A3 Toxikologi

- 1) Dokumentation om toxikologi ska följa den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort om allmänna metoder för testning och vägledning för särskilda studier. Toxikologiska studier ska i allmänhet göras med den eller de aktiva substanserna, inte med den formulerade produkten, om inte annat uttryckligen krävs.

- 2) Djurförsök ska genomföras i etablerade stammar av försöksdjur för vilka det (helst) finns historiska data.

- 3) Toxicitet vid engångsdos

Studier av toxicitet vid engångsdos får användas för att förutsäga

- a) de möjliga effekterna av akut överdosering hos det djurslag som läkemedlet är avsett för,
- b) de möjliga effekterna av oavsiktlig administrering till människa,
- c) 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 att få fram information om användarsäkerhet, om det exempelvis kan förutses att den som använder läkemedlet kommer att exponeras i betydande utsträckning genom inandning eller hudkontakt ska dessa exponeringsvägar undersökas.

- 4) Toxicitet vid upprepad dosering

Tester av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa eventuella fysiologiska och/eller patologiska förändringar som 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.

En studie av toxicitet vid upprepad dosering på ett försöksdjurslag ska normalt vara tillräcklig. En sådan studie får ersättas med en studie som utförs på det djur som läkemedlet är avsett för. Doseringsfrekvens, administrationsväg och studiens varaktighet ska väljas med beaktande av de föreslagna kliniska användningsförhållandena och/eller användarexponering. Sökanden ska ange skälen till studiernas omfattning och varaktighet samt den valda doseringen.

- 5) Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för

En sammanfattning ska tillhandahållas över alla tecken på intolerans som har iakttagits under de utförda studierna, normalt med den slutliga formuleringen, hos det djurslag som läkemedlet är avsett för i enlighet med kraven i del II.4A4 (Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för). Det ska anges vilka studier det gäller, vid vilken dosering intoleransen uppträdde och hos vilka djurslag och raser. Upplysningar ska också lämnas om oväntade fysiologiska förändringar. De fullständiga rapporterna från dessa studier ska ingå i del 4 i dokumentationen.

- 6) Reproduktionstoxicitet inklusive utvecklingstoxicitet

Studie av reproduktionseffekter

För läkemedel som är avsedda att användas på avelsdjur ska studier av reproduktiv säkerhet i linje med VICH GL43 tillhandahållas. Studier av reproduktionstoxicitet på försöksdjur förväntas inte användas för utvärdering av effekter på användaren.

- 7) Studie av utvecklingstoxicitet

För utvärdering av effekter på det djurslag som läkemedlet är avsett för krävs inga studier av utvecklingstoxicitet för läkemedel som endast är avsedda för icke-avelsdjur. För andra läkemedel ska en studie av utvecklingstoxicitet utföras på minst ett djurslag, som kan vara det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om studien utförs på det djurslag som läkemedlet är avsett för ska en sammanfattning tillhandahållas här, och den fullständiga rapporten om studien ska ingå i del 4 av dokumentationen.

För utvärderingen av användarsäkerhet ska standardtester av utvecklingstoxicitet i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL32- och OECD-tester) utföras i samtliga fall där en betydande exponering av användarna kan förväntas.

8) Genotoxicitet

Tester av genotoxisk potential ska utföras för att upptäcka de förändringar som en substans kan orsaka i det genetiska materialet hos celler. Varje substans som är avsedd att användas för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel ska bedömas avseende genotoxiska egenskaper.

En standarduppsättning av genotoxicitetstester i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL23- och OECD-tester) ska utföras på den eller de aktiva substanserna.

9) Carcinogenicitet

Beslutet om huruvida det är nödvändigt att utföra carcinogenicitetstester ska fattas med hänsyn till resultaten av genotoxicitetstester, struktur-aktivitetssamband och resultaten från tester av toxicitet vid upprepad dosering som kan styrka potentialen för hyperförändringar eller neoplastiska förändringar.

Varje känd djurslagsspecificitet i toxicitetsmekanismen ska beaktas, tillsammans med alla skillnader i metabolism mellan djurslagen i testerna, de djurslag som läkemedlet är avsett för och människor.

Carcinogenicitetstester ska utföras i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL28- och OECD-tester).

10) Undantag

Om ett veterinärmedicinskt läkemedel är avsett för utvärtes bruk ska den systemiska absorptionen undersökas hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om det kan visas att den systemiska absorptionen är försumbar får testerna av toxicitet vid upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, utvecklingstoxicitet och carcinogenicitet utelämnas, såvida inte

- a) det kan förväntas att djuret intar det veterinärmedicinska läkemedlet oralt då detta används på föreskrivet sätt, eller
- b) det kan förväntas att användaren exponeras oralt för det veterinärmedicinska läkemedlet då detta används på föreskrivet sätt.

II.3A4 **Övriga krav**

II.3A.4.1 **Särskilda studier**

För vissa grupper av substanser eller om det under studierna av upprepad dosering har iakttagits förändringar hos djur som indikerar t.ex. immunotoxicitet, neurotoxicitet eller endokrin dysfunktion, ska ytterligare tester krävas, t.ex. sensibiliseringsstudier eller tester av fördröjd neurotoxicitet. Det kan behövas ytterligare studier för att bedöma mekanismen bakom den toxiska effekten eller irritationspotentialen, beroende på läkemedlets beskaffenhet.

För läkemedel för vilka det kan förekomma exponering för hud och ögon ska irritations- och sensibiliseringsstudier tillhandahållas. Dessa studier ska utföras med den slutliga formuleringen.

Utformningen av studierna och utvärderingen av resultaten ska göras med beaktande av den senaste vetenskapliga kunskapen och fastställd vägledning.

II.3A.4.2 **Observationer på människa**

Information ska tillhandahållas 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 människor 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 offentliggjorda studier. Om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet inte används, eller inte längre används, som humanläkemedel ska orsakerna till detta anges, om de är offentligt tillgängliga.

II.3A.4.3 Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för människor

De uppgiftskrav som beskrivs i denna punkt avser antibakteriella substanser och är eventuellt inte fullt tillämpliga på andra typer av antimikrobiella medel (nämligen antivirala medel, antimykotika och antiprotosoika) även om kraven i princip kan följas i tillämpliga fall.

Uppgifter om potentiell uppkomst av resistenta bakterier eller resistensdeterminanter som är relevanta för människors hälsa och som är förknippade med användningen av veterinärmedicinska läkemedel är nödvändiga för dessa produkter. Av särskild vikt i detta avseende är den mekanism som styr utvecklingen och urvalet av en sådan resistens. Vid behov ska sökanden föreslå åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

Uppgifter om resistens som är relevanta för läkemedlets kliniska användning på de djur som läkemedlet är avsett för ska redovisas i enlighet med del II.4A2. När så är motiverat ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del II.4A2.

- 1) För livsmedelsproducerande djur ska riskbedömningen omfatta
 - a) identifieringen av resistenta bakterier eller resistensdeterminanter som kan förknippas med sjukdomar hos människor (zoonotiska och/eller kommensala bakterier) och som väljs ut genom användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på de djur som läkemedlet är avsett för (faroidentifiering),
 - b) sannolikheten för att den eller de identifierade farorna frigörs från det djurslag som läkemedlet är avsett för till följd av användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga,
 - c) sannolikheten för efterföljande exponering av människor för den eller de identifierade farorna via livsmedel eller genom direkt kontakt, och de därav följande konsekvenserna (negativa hälsoeffekter) för människors hälsa. Vägledning finns i VICH GL27 och EU:s riktlinjer.
- 2) När det gäller sällskapsdjur ska bedömningen av risker för människors hälsa eller folkhälsan omfatta
 - a) identifieringen av resistenta bakterier eller resistensdeterminanter som kan förknippas med sjukdomar hos människor och som väljs ut genom användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på de djur som läkemedlet är avsett för,
 - b) en skattning av exponeringen för zoonotiska och kommensala bakterier hos det djurslag som läkemedlet är avsett för på grundval av villkoren för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga,
 - c) bedömning av efterföljande exponering av människor för antimikrobiell resistens och de därav följande konsekvenserna för människors hälsa.
- 3) Resistens i miljön ska beaktas.

II.3A5 Användarsäkerhet

Detta avsnitt ska inkludera en bedömning av de effekter som konstaterats i del II.3A–II.3A4 och relatera denna till typen och omfattningen av människors exponering för läkemedlet, för att kunna formulera lämpliga varningar till användarna och vidta andra riskhanteringsåtgärder.

Användarsäkerheten ska behandlas i enlighet med riktlinjerna från kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP).

II.3A6 Miljöriskbedömning

- 1) En miljöriskbedömning ska utföras för att bedöma 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 fastställa eventuella försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.
- 2) Denna bedömning består av två faser. Den första fasen av bedömningen ska alltid utföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Den ska ange miljöns potentiella exponering för läkemedlet och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av
 - a) det djurslag som läkemedlet är avsett för, och det föreslagna användningsmönstret,
 - b) administreringssättet, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att läkemedlet direkt kommer att tillföras ekosystemen,

- c) den utsöndring som kan komma att ske av läkemedlet, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats, beständighet i sådana utsöndringar,
 - d) bortskaffningen av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller andra avfallsprodukter.
- 3) I den andra fasen ska ytterligare specifika undersökningar av läkemedlets verkningar på vissa ekosystem göras, i enlighet med vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Omfattningen av läkemedlets exponering i miljön, och den tillgängliga information om den eller de berörda substansernas fysikaliska/kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper, inklusive metaboliter i händelse av en identifierad risk, som framkommit under de övriga tester och prövningar som krävs enligt denna förordning ska beaktas.
- 4) För läkemedel som är avsedda för livsmedelsproducerande djurslag ska långlivade, bioackumulerande och toxiska substanser (PBT) eller mycket långlivade och mycket bioackumulerande substanser (vPvB) klassificeras enligt kriterierna i bilaga XIII till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006⁽⁹⁾ (Reach-förordningen) och bedömas i enlighet med den vägledning för PBT- och vPvB-bedömning av substanser i veterinärmedicinska läkemedel som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.

II.3B Tester av resthalter

- 1) I denna punkt ska definitionerna i förordning (EG) nr 470/2009 gälla.
- 2) Syftet med att studera reduktionen av resthalter från ätlig vävnad eller från ägg, mjölk och honung (vax i tillämpliga fall) från behandlade djur är att fastställa i vilken omfattning och under vilka förutsättningar resthalter kan finnas kvar i livsmedel som framställts av dessa djur. Dessutom ska studierna göra det möjligt att fastställa en karenstid.
- 3) När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det av dokumentationen om resthalter framgå
- a) i vilken utsträckning och hur länge resthalter av det veterinärmedicinska läkemedlet eller dess metaboliter finns kvar i ätlig vävnad från det behandlade djuret eller i mjölk, ägg eller honung (vax i tillämpliga fall) från djuret,
 - b) att det är möjligt att fastställa realistiska karenstider som kan iakttas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion, så att det går att undanröja eventuella hälsorisker vid konsumtion av livsmedel från behandlade djur,
 - c) att den eller de analysmetoder som används i studien av reduktionen av resthalter är tillräckligt validerade för att de inlämnade uppgifterna om resthalter ska kunna tjäna som underlag för fastställande av karenstiden.

II.3B1 Identifiering av läkemedlet

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

- a) sammansättning,
- b) resultat av fysikaliska och kemiska tester (styrka och renhet) för den eller de berörda satserna,
- c) identifieringsuppgifter för satserna.

II.3B2 Reduktion av resthalter (metabolism och resthaltskinetik)

- 1) Syftet med dessa studier, som mäter den hastighet med vilken resthalter reduceras i det djur som läkemedlet är avsett för efter den sista administreringen av det veterinärmedicinska läkemedlet, är att göra det möjligt att fastställa de karenstider som är nödvändig för att säkerställa att inga resthalter som kan utgöra en fara för konsumenterna förekommer i livsmedel som härrör från behandlade djur.

⁽⁹⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 av den 18 december 2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach), inrättande av en europeisk kemikaliemyndighet, ändring av direktiv 1999/45/EG och upphävande av rådets förordning (EEG) nr 793/93 och kommissionens förordning (EG) nr 1488/94 samt rådets direktiv 76/769/EEG och kommissionens direktiv 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG och 2000/21/EG (EUT L 396, 30.12.2006, s. 1).

- 2) De aktuella MRL-värdena för det veterinärmedicinska läkemedlets beståndsdelar hos det djurslag som läkemedlet är avsett för ska rapporteras.
- 3) De resthalter som förekommer ska fastställas vid ett tillräckligt antal tidpunkter efter det att försöksdjuren har fått den slutliga dosen av det veterinärmedicinska läkemedlet. Studierna på däggdjur och fåglar ska utföras enligt VICH GL48 och andra relevanta riktlinjer. Studier av resthalter i honung ska utföras enligt VICH GL56 och reduktionsstudier på vattenlevande djurslag enligt VICH GL57.
- 4) På grundval av utvärderingen ska syftet med den föreslagna karenstiden redovisas.

II.3B3 **Analysmetod för resthalter**

Studier av reduktionen av resthalter, analysmetoder och validering av dessa ska utföras i enlighet med VICH GL49.

Valet av analysmetod ska beakta aktuell vetenskaplig och teknisk kunskap vid tiden för ansökan.

II.4 ***Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)***

II.4A **Prekliniska studier**

Prekliniska studier syftar till att undersöka läkemedlets säkerhet och effekt för det djur som läkemedlet är avsett för och krävs för att fastställa farmakologisk aktivitet, farmakokinetiska egenskaper, dosering och doseringsintervall, resistens (i förekommande fall) och toleransen för läkemedlet hos det djur som läkemedlet är avsett för.

II.4A1 **Farmakologi**

II.4A1.1 **Farmakodynamik**

- 1) De farmakodynamiska effekterna av den eller de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet ska beskrivas.
- 2) Verknings sättet och de farmakologiska effekter som den rekommenderade tillämpningen bygger på i praktiken ska beskrivas på lämpligt sätt, inklusive eventuella sekundära effekter. I allmänhet ska effekterna på de viktigaste kropps funktionerna undersökas. Resultaten ska uttryckas kvantitativt (t.ex. med hjälp av dos-effektkurvor och/eller tideffektkurvor) och, när så är möjligt, i jämförelse med en substans vars aktivitet är välkänd (om aktiviteten påstås vara högre än för den substans vars aktivitet är välkänd ska skillnaden styrkas och visas vara statistiskt signifikant).
- 3) Alla effekter som läkemedlets andra egenskaper (t.ex. administreringsväg eller formulering) har på den aktiva substansens farmakologiska aktivitet ska undersökas.
- 4) Försökstekniken ska, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att försöken ska kunna upprepas och deras validitet fastställas. Försöksresultaten ska anges tydligt och resultaten av eventuella statistiska jämförelser läggas fram.
- 5) Om inte goda skäl för motsatsen ges, ska det också göras en undersökning för att fastställa om upprepad administrering av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

II.4A1.2 **Farmakokinetik**

- 1) Grundläggande farmakokinetiska uppgifter om den aktiva substansen krävs i samband med bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt för det djurslag som läkemedlet är avsett för, särskilt om det rör sig om en ny substans eller formulering.
- 2) Målen för farmakokinetiska studier hos det djurslag som läkemedlet är avsett för kan delas upp i fyra huvudområden:

- a) Beskriva den aktiva substansens grundläggande farmakokinetiska egenskaper (dvs. absorption, distribution, metabolism och utsöndring) i formuleringen.
 - b) Använda dessa grundläggande farmakokinetiska egenskaper för att undersöka förhållandena mellan doseringsregim, koncentration i plasma och vävnader över tid och de farmakologiska, terapeutiska eller toxiska effekterna.
 - c) I förekommande fall jämföra farmakokinetiska parametrar mellan olika djurslag som läkemedlet är avsett för och undersöka eventuella skillnader mellan djurslag som påverkar det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt på det djur som läkemedlet är avsett för.
 - d) I förekommande fall, jämföra biotillgänglighet för att underlätta bryggning av information om säkerhet och effekt mellan olika läkemedel, läkemedelsformer, styrkor eller administreringsvägar, eller för att jämföra effekterna av förändringar i tillverkningen eller sammansättningen.
- 3) Det behövs i regel farmakokinetiska studier på det djurslag som läkemedlet är avsett för som ett komplement till de farmakodynamiska studierna för att fastställa säkra och effektiva doseringsregimer (t.ex. administreringsväg och administreringsställe, dos, doseringsintervall, antal administreringar). Det kan krävas ytterligare farmakokinetiska studier för att anpassa doseringsregimen till vissa populationsvariabler.
- 4) Om farmakokinetiska studier har lämnats i del 3 av dokumentationen får korshänvisningar till dessa studier göras. För fasta kombinationer, se avsnitt IV.

II.4A2 Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för djur

- 1) För berörda veterinärmedicinska läkemedel (t.ex. antimikrobiella medel, antiparasitära medel) ska information tillhandahållas om aktuell resistens (i tillämpliga fall) och om potentiell utveckling av resistens av klinisk betydelse för den hävdade indikationen hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om möjligt ska information lämnas om resistensmekanismerna, den molekyllära genetiska grunden för resistens och hur snabbt resistensdeterminanterna överförs. När så är relevant ska information om co-resistens och korsresistens lämnas. Sökanden ska föreslå åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens i organismer av klinisk betydelse för den avsedda användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet.
- 2) Resistens som är relevant för risker för människor ska redovisas i enlighet med del II.3A4 punkt 3. När så är motiverat ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del II.3A4 punkt 3.

II.4A3 Dosbestämning och bekräftelse

Lämpliga uppgifter ska tillhandahållas för att motivera den föreslagna dosen, doseringsintervallet, behandlingstiden och eventuella ombehandlingsintervall.

För studier som utförs under fältförhållanden ska relevanta uppgifter tillhandahållas i enlighet med del II.4B, om inte annat motiveras.

II.4A4 Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för

Det veterinärmedicinska läkemedlets lokala och systemiska tolerans ska undersökas hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Syftet med dessa säkerhetsstudier på det djur som läkemedlet är avsett för 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 dosen och/eller behandlingstiden. Studierapporten ska innehålla detaljer om alla förväntade farmakologiska effekter och alla biverkningar. Säkerhetsstudier på det djur som läkemedlet är avsett för ska genomföras i enlighet med internationella riktlinjer från VICH (*International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products*) och relevanta riktlinjer som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Andra prekliniska studier, inklusive studier som tillhandahålls i del 3, och kliniska prövningar, tillsammans med relevant information från offentliggjord litteratur, kan också ge information om säkerheten hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Studier av utvecklingstoxicitet som utförs på det djurslag som läkemedlet är avsett för ska inkluderas här, och en sammanfattning ska tillhandahållas i del 3 av dokumentationen.

II.4B Kliniska provningar**II.4B1 Allmänna principer**

- 1) Kliniska provningar ska utformas, genomföras och rapporteras med vederbörlig hänsyn till VICH:s internationella riktlinjer om god klinisk sed och relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Uppgifter från kliniska provningar som genomförts utanför unionen får endast beaktas vid bedömningen av en ansökan om godkännande för försäljning om uppgifterna är tillräckligt representativa för situationen i unionen.
- 2) Experimentella uppgifter som härrör från utforskande försök eller pilotförsök, eller resultat från icke-experimentella metoder, ska bekräftas genom kliniska provningar, om inte annat motiveras.
- 3) Syftet med kliniska provningar är att under fältförhållanden undersöka ett veterinärmedicinskt läkemedels säkerhet och effekt för det djur som läkemedlet är avsett för under normala djurhållningsförhållanden och/eller som en del av god veterinärpraxis. De ska styrka det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter administrering till det djurslag som läkemedlet är avsett för med användning av den dosering och de administreringsvägar som föreslås. Försökens utformning ska syfta till att stödja indikationerna och ta hänsyn till eventuella kontraindikationer beroende på djurslag, ålder, ras och kön, anvisningar för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet samt eventuella biverkningar som det kan ha.
- 4) Alla veterinärmedicinska kliniska provningar ska utföras enligt ett detaljerat provningsprotokoll.
- 5) För formuleringar som är avsedda att användas i veterinärmedicinska kliniska provningar i unionen ska orden 'Endast för användning i veterinärmedicinska kliniska provningar' anges på framträdande plats och outplånligt i märkningen.
- 6) Kliniska provningar ska utföras med en kontrollgrupp djur (kontrollerade kliniska provningar), om inte annat motiveras. Resultaten avseende det nya läkemedlets effekt ska jämföras med resultaten för det djurslag som läkemedlet är avsett för och som har fått ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i unionen och som har en styrkt godtagbar effekt och som har godkänts för den eller de föreslagna indikationerna för användning på samma djurslag eller med resultaten avseende ett placebopreparat eller med resultaten utan behandling. Samtliga resultat, såväl positiva som negativa, ska rapporteras.
- 7) Fastställda statistiska principer i enlighet med den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort ska användas vid utformning av protokoll, analys och utvärdering av kliniska provningar, om inte annat motiveras.

II.4B2 Dokumentation**II.4B2.1 Resultat av prekliniska studier**

Så vitt möjligt ska uppgifter lämnas om resultaten av

- a) tester som styrker farmakologisk aktivitet, inklusive tester som styrker de farmakodynamiska mekanismer som ligger till grund för den terapeutiska effekten och tester som styrker den huvudsakliga farmakokinetiska profilen,
- b) tester och undersökningar av resistens, i förekommande fall,
- c) tester som styrker säkerheten för det djur som läkemedlet är avsett för,
- d) tester för att fastställa och bekräfta dosen (inklusive doseringsintervall, behandlingstid och eventuella ombehandlingsintervall).

Om oväntade resultat uppträder under testerna ska dessa resultat beskrivas ingående. Om någon av dessa uppgifter utelämnas ska detta motiveras. Följande uppgifter ska lämnas i alla prekliniska studierapporter:

- a) En sammanfattning.
- b) Ett studieprotokoll.
- c) En detaljerad beskrivning av mål, utformning och utförande som inkluderar metoder, apparatur och material som använts, med sådana uppgifter som djurslag, ålder, vikt, kön, antal, djurens ras eller stam, djurens identifiering, dosering, administreringsväg och tidsplan för administreringen.

- d) En statistisk analys av resultaten, i tillämpliga fall.
- e) En objektiv diskussion om de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för.

II.4B2.2 **Resultat av kliniska prövningar**

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet ska vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de originaldokument som ligger till grund för inlämnade uppgifter bevaras under minst fem år efter det att det veterinärmedicinska läkemedlet inte längre är godkänt.

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

- a) Antalet kontroldjur och försöksdjur, individuellt eller kollektivt behandlade, med uppdelning efter djurslag, ras eller stam, ålder och kön.
- b) Antal djur som i förtid avskildes från prövningarna och skälen till detta.
- c) I fråga om kontroldjur, uppgift om de
 - i) inte fick någon behandling,
 - ii) fick ett placebopreparat, eller
 - iii) fick ett annat veterinärmedicinskt läkemedel godkänt i unionen som har en styrkt godtagbar effekt och godkänts för den eller de föreslagna indikationerna för användning på samma djurslag, eller
 - iv) fick samma prövade aktiva substans 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, uppfödnings- 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.

Försöksledaren ska dra allmänna slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för under de föreslagna användningsförhållandena och 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 att vidta under behandlingen och om kliniska tecken på överdosering, om sådana konstaterats.

AVSNITT III

KRAV FÖR BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Utan att det påverkar de särskilda kraven i unionslagstiftningen beträffande bekämpning och utrotning av särskilda infektionssjukdomar hos djur ska följande krav gälla för biologiska veterinärmedicinska läkemedel, utom när läkemedlen är avsedda att användas på vissa djurslag eller vid specifika indikationer, så som de definieras i avsnitten IV och V och i tillämpliga riktlinjer.

AVSNITT IIIa

KRAV FÖR ANDRA BIOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL ÄN IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Följande krav ska tillämpas på biologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt definitionen i artikel 4.6, med undantag för läkemedel som definieras i artikel 4.5 eller där annat anges i avsnitt IV.

Flexibilitet tillåts när det gäller uppfyllandet av de krav som anges i detta avsnitt, men eventuella avvikelser från kraven i denna bilaga ska vara vetenskapligt motiverade och grundade på det biologiska läkemedlets särskilda egenskaper. För vissa substanser kan säkerhetsuppgifter utöver de krav som anges i detta avsnitt krävas beroende på läkemedlets beskaffenhet.

IIIa.1 Del 1: Sammanfattning av dokumentationen

Se avsnitt I.

IIIa.2 Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk eller mikrobiologisk information)**IIIa.2A Produktbeskrivning****IIIa.2A1 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

- 1) Det biologiska veterinärmedicinska läkemedlets kvalitativa och kvantitativa sammansättning ska anges. Detta avsnitt ska innehålla information om
 - a) den eller de aktiva substanserna,
 - b) hjälpämnenas beståndsdelar, oavsett art eller använd mängd, däribland adjuvans, konserveringsmedel, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, färgämnen, smakämnen, aromämnen, markörer osv.,
 - c) sammansättningen, dvs. en förteckning över alla beståndsdelar i beredningsformen och deras mängd per enhet (inklusive eventuella översätsningar), beståndsdelarnas funktion och en hänvisning till deras kvalitetsstandarder (t.ex. kompendiemonografier eller tillverkarens specifikationer),
 - d) åtföljande färdigställande lösningsmedel,
 - e) typ av behållare och dess förslutning som används för beredningsformen och för eventuella åtföljande lösningsmedel för färdigställande och tillbehör, om tillämpligt. Om tillbehöret inte levereras tillsammans med det biologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska relevanta upplysningar om tillbehöret lämnas.
- 2) Vad gäller den kvantitativa sammansättningen av alla aktiva substanser och hjälpämnen i ett veterinärmedicinskt läkemedel är det nödvändigt att, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans och hjälpämne ange massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenheter eller per mass- eller volymenhet.
- 3) Biologisk aktivitet ska om möjligt anges per mass- eller volymenhet. Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats ska denna användas, om inte annat motiveras. Om ingen internationell enhet har definierats ska enheterna för biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att de ger otvetydiga upplysningar om substansernas aktivitet genom att enheterna i Europeiska farmakopén används där så är tillämpligt.
- 4) Med gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i biologiska veterinärmedicinska läkemedel avses, utan att det påverkar tillämpningen av övriga bestämmelser i artikel 8,
 - a) för substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats farmakopé: huvudtiteln i monografin i fråga, som ska vara obligatorisk för alla substanser av detta slag, tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,

- b) för andra substanser: det INN-namn som har rekommenderats av WHO, eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen, för substanser som saknar INN-namn eller exakt vetenskaplig beteckning: en beskrivning med utgångspunkt från hur och av vad de är tillverkade, i tillämpliga fall kompletterat med andra relevanta detaljer,
- c) för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats i direktiv 2009/35/EG.

IIIa.2A2 **Produktutveckling**

En förklaring ska lämnas som omfattar, men inte begränsas till, följande:

- a) Val av sammansättning och val av beståndsdelar, särskilt i förhållande till deras avsedda funktioner och deras respektive koncentrationer.
- b) Om ett konserveringsmedel ingår i sammansättningen ska detta motiveras.
- c) Läkemedelsbehållaren och behållarens och dess förslutnings lämplighet för lagring och användning av slutprodukten. En studie av interaktionen mellan slutprodukten och läkemedelsbehållaren ska lämnas in om en risk för en sådan interaktion anses möjlig, särskilt i fråga om injektionsberedningar.
- d) De mikrobiologiska egenskaperna (mikrobiologisk renhet och antimikrobiell aktivitet) och användningsinstruktioner.
- e) Eventuell ytterligare förpackning eller yttre förpackning, i förekommande fall.
- f) De föreslagna förpackningsstorlekarna i förhållande till föreslagen administreringsväg, dosering och det djurslag som läkemedlet är avsett för.
- g) En eller flera översattsningar i formuleringen för att garantera minimal styrka vid hållbarhetstidens utgång, med motivering.
- h) Valet av tillverkningsprocess för den aktiva substansen och slutprodukten.
- i) Skillnader mellan den eller de tillverkningsprocesser som används för att tillverka satser som används i kliniska prövningar och den process som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning ska diskuteras.
- j) Om ett doseringstillbehör tillhandahålls tillsammans med slutprodukten ska dosens eller dosernas noggrannhet styrkas.
- k) Om det rekommenderas att ett åtföljande test används tillsammans med slutprodukten (dvs. ett diagnostiskt test) ska relevant information om testet tillhandahållas.
- l) Förklaringen ska stödjas av vetenskapliga uppgifter från produktutvecklingen.

IIIa.2A3 **Karaktärisering**

IIIa.2A3.1 **Klarläggande av struktur och andra egenskaper**

- 1) Karaktärisering av en bioteknisk eller biologisk substans (vilket inbegriper fastställande av fysikalisk-kemiska egenskaper, biologisk aktivitet, immunkemiska egenskaper, renhet och föroreningar) med hjälp av lämplig teknik är nödvändig för att göra det möjligt att fastställa en lämplig specifikation. En hänvisning till enbart litteraturuppgifter är inte godtagbar, om inte annat motiveras av tidigare kunskap från liknande molekyler för modifieringar där det inte finns några säkerhetsrisker. Lämplig karaktärisering ska utföras under utvecklingsfasen och, vid behov, efter betydande förändringar av processen.
- 2) All relevant information som finns tillgänglig om den primära och sekundära strukturen, och strukturen av högre ordning, inklusive posttranslationell modifiering (t.ex. glykoformer) och andra modifieringar av den aktiva substansen ämnet ska tillhandahållas.
- 3) Närmare uppgifter ska lämnas om den biologiska aktiviteten (en produkts specifika förmåga eller kapacitet att uppnå en fastställd biologisk effekt). Vanligtvis ska den biologiska aktiviteten bestämmas eller utvärderas med hjälp av en lämplig, tillförlitlig och kvalificerad metod. Avsaknaden av en sådan analys ska motiveras. Det är noterbart att omfattningen av karaktäriseringsuppgifter kommer att öka under utvecklingen.

- 4) Skälen till valet av de metoder som används för karakteriseringen ska anges och metodernas lämplighet ska motiveras.

IIIa.2A3.2 **Föroreningar**

- 1) Processrelaterade föroreningar (t.ex. värdcellsproteiner, värdcells-DNA, mediarester, urlakningsprodukter) och produktrelaterade föroreningar (t.ex. prekursorer, klyvbara former, nedbrytningsprodukter, aggregat) ska behandlas. Kvantitativa uppgifter om föroreningar ska tillhandahållas, inklusive maximal mängd för den högsta dosen. För vissa processrelaterade föroreningar (t.ex. skumdämpningsmedel) kan en uppskattning av uppkläring vara motiverad.
- 2) Om endast kvalitativa uppgifter lämnas för vissa föroreningar ska detta motiveras.

IIIa.2B **Beskrivning av tillverkningsmetoden**

- 1) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som åtföljer ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 8 ska utformas så att den ger en adekvat beskrivning av de tillvägagångssätt som har använts.
- 2) Information om namn, adress(er) och ansvarsområden för varje tillverkare, även underleverantörer, och varje produktionsplats eller anläggning som föreslås delta i tillverkning, testning och satsfrisläppning ska tillhandahållas.
- 3) Beskrivningen av tillverkningsprocessen ska åtminstone inkludera följande:
 - a) De olika stegen i tillverkningen, inklusive framställningen av den aktiva substansen och beskrivning av reningsstegen.
 - b) Ett processflödesdiagram över de olika successiva stegen ska lämnas så att tillverkningsprocessens reproducerbarhet och riskerna för ogynnsamma effekter på slutprodukterna, som t.ex. mikrobiologisk kontaminering, går att bedöma.
 - c) Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att säkerställa att varje sats av slutprodukten är homogen och enhetlig. Information om hur en sats definieras, och om den eller de föreslagna kommersiella satsstorlekarna, ska tillhandahållas.
 - d) En uppräkningslista av alla substanser i de olika steg där de används, inklusive de substanser som inte kan återvinnas under tillverkningsprocessen.
 - e) Fullständiga uppgifter om blandningen med mängduppgifter för alla använda substanser, inklusive ett exempel på en representativ tillverkningssats.
 - f) En förteckning över kontroller under processen, inklusive det tillverkningsstadium där de utförs och godkännandekriterier.
 - g) För sterila produkter, vid användning av steriliseringsmetoder som inte anges i någon farmakopé, en detaljerad beskrivning av steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.
- 4) Beskrivning, dokumentation och resultat av validerings- och/eller utvärderingsstudierna ska tillhandahållas för kritiska steg eller kritiska analyser som används i tillverkningsprocessen (t.ex. validering av steriliseringsprocessen eller aseptisk bearbetning eller fyllning), och valideringen av tillverkningsprocessen som helhet ska styrkas med tre på varandra följande satser som framställts med den beskrivna metoden.

IIIa.2C **Produktion och kontroll av utgångsmaterialet**

- 1) I denna punkt avses med utgångsmaterial alla beståndsdelar, inklusive aktiva substanser, som används vid produktionen av det biologiska veterinärmedicinska läkemedlet. De odlingssubstrat som används för att producera de aktiva substanserna ska betraktas som ett utgångsmaterial.
- 2) Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen ska redovisas, i den mån myndigheterna anser att denna information är relevant för slutprodukten kvaliteten och eventuella risker som kan uppstå.

- 3) Om material av animaliskt ursprung används för beredning av dessa odlingssubstrat måste djurslaget och den vävnad som används ingå, och överensstämmelse med relevanta monografier, inklusive allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, ska styrkas.
- 4) Sökanden ska lämna dokumentation som styrker att utgångsmaterial, inklusive ympmaterial, ympceller, serumsatser och andra material av animaliskt ursprung som har betydelse för spridningen av TSE och tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet uppfyller kraven i vägledningen om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur, samt kraven i motsvarande monografi i Europeiska farmakopén.
- 5) Certifikat om lämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas för att styrka överensstämmelse.
- 6) Dokumentationen ska innehålla specifikationer, information om de tester som görs för kvalitetskontrollen av varje sats av utgångsmaterial och resultaten från en sats avseende alla använda beståndsdelar, och ska lämnas i enlighet med följande bestämmelser.
- 7) Analyscertifikat ska lämnas för utgångsmaterialen för att styrka överensstämmelse med den angivna specifikationen.
- 8) Färgämnen ska alltid uppfylla kraven i direktiv 2009/35/EG.
- 9) Användningen av antibiotika under tillverkning och konserveringsmedel ska ske i överensstämmelse med Europeiska farmakopén.
- 10) För nya hjälpämnen, dvs. hjälpämnen som i unionen används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller med en ny administreringsväg, ska uppgifter om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korshänvisningar till stödjande kliniska och icke-kliniska säkerhetsuppgifter, lämnas. För färgämnen ska försäkringarna om överensstämmelse enligt del II.2C2 punkterna 3 och 4 anses vara tillräckliga.

IIIa.2C1 Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer

- 1) Monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla utgångsmaterial som förekommer där, om inte en adekvat motivering tillhandahålls.
- 2) Beträffande övriga substanser får varje medlemsstat i fråga om läkemedel som framställs inom dess territorium kräva att de ska motsvara kraven i den nationella farmakopén.
- 3) Beskrivningen av analysmetoderna får ersättas med en utförlig hänvisning till farmakopén i fråga.
- 4) De rutinmässiga testerna som utförs på varje sats av utgångsmaterial ska göras på det sätt som har angetts i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra tester än de som nämns i farmakopén används, ska det styrkas att utgångsmaterialen uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.
- 5) Om specifikationen eller övriga bestämmelser i en monografi i Europeiska farmakopén eller i 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.

IIIa.2C2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé

IIIa.2C2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung

- 1) Om ursprungsmaterial som mikroorganismer, vävnader av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung, celler eller vätskor (även blod) av mänskligt eller animaliskt ursprung eller biotekniskt modifierade celler används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel ska utgångsmaterialens ursprung, inklusive geografisk region, och bakgrundshistoria beskrivas och dokumenteras. Ursprunget, den allmänna hälsan och immunologiska statusen för de djur som används för tillverkning ska anges och fastställda pooler av ursprungsmaterial ska användas.

- 2) Frånvaro av främmande agens (bakterier, mykoplasma, svampar och virus) ska styrkas i enlighet med Europeiska farmakopén för frömaterial, inklusive cellfrön och pooler av serum och, när så är möjligt, de ursprungsmaterial från vilka de härrör.
- 3) Information ska lämnas om samtliga substanser av biologiskt ursprung som används i varje steg i tillverkningsprocessen. Informationen ska omfatta tillverkningsstrategi, renings- och inaktiveringsförfaranden med deras validering och alla förfaranden för processkontroll som är utformade för att säkerställa slutprodukts kvalitet, säkerhet och enhetligheten mellan satser samt uppgifter om eventuella tester för kontaminering som utförts på varje sats av substansen. Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid förvaring av utgångsmaterialet och vid behov längsta förvaringstid ska meddelas.
- 4) Om utgångsmaterial av animaliskt eller mänskligt ursprung används ska de åtgärder som vidtas för att säkerställa frånvaro av främmande agens beskrivas. Om förekomst av främmande agens upptäcks eller misstänks ska motsvarande material kasseras eller bearbetas för att minska risken för förekomst med en validerad behandling. Om det efter behandling upptäcks eller misstänks att främmande agens förekommer får motsvarande material endast användas om vidare bearbetning av läkemedlet säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras. Det ska styrkas att en sådan eliminering och/eller inaktivering av dessa främmande agens har skett.
- 5) Om ympceller används ska det styrkas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade fram till och med den högsta passagenivån i produktionen.
- 6) När det gäller genetiskt modifierade utgångsmaterial 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 inpassats, oligonukleotids-ekvenser för plasmidvektorn i cellerna, den plasmid som använts för kotransfektion, tillagda eller borttagna gener, slutkonstruktionens biologiska egenskaper och uttryckta gener, antal kopior och genetisk stabilitet.
- 7) När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska även den kvalitativa delen av ansökan åtföljas av de dokument som krävs enligt direktiv 2001/18/EG.
- 8) Om så krävs ska prover på det biologiska utgångsmaterialet eller de reagens som används i testförfarandena tillhandahållas, så att den behöriga myndigheten ges möjlighet att låta utföra kontrolltester.

IIIa.2C2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung

- 1) Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi med följande rubriker:
 - a) Namnet på utgångsmaterialet enligt kraven i del IIIa.2A1 punkt 4 ska kompletteras med eventuella handelsmässiga eller vetenskapliga synonymer.
 - b) Beskrivning av utgångsmaterialet, i en form som liknar den som tillämpas i Europeiska farmakopén.
 - c) Utgångsmaterialets funktion.
 - d) Identifieringsmetoder.
 - e) Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid förvaring av utgångsmaterialet och vid behov längsta förvaringstid ska meddelas.

IIIa.2D Kontrolltester under tillverkningsprocessen

- 1) Dokumentation ska innehålla uppgifter om de kontrolltester som genomförs under mellanliggande steg i tillverkningen i syfte att säkerställa tillverkningsprocessens och slutprodukts enhetlighet. Specifikationer ska fastställas för varje kontrolltest och analysmetoderna ska beskrivas. Validering av kontrolltesterna ska tillhandahållas, om inte annat motiveras.

- 2) I specifikationen för satser av den aktiva substansen ska godkännandekriterier anges tillsammans med de tester som används för att ge en tillräcklig kontroll av den aktiva substansens kvalitet. Ett test för biologisk aktivitet ska ingå, om inte annat motiveras. Övre gränser ska fastställas för föroreningar, med beaktande av säkerhetsaspekter. Den aktiva substansens mikrobiologiska kvalitet ska specificeras. Frånvaro av främmande agens (bakterier, mykoplasma, svampar och virus) ska styrkas i enlighet med Europeiska farmakopén.
- 3) I enlighet med direktiv 2010/63/EU och den europeiska konventionen om skydd av ryggradsdjur som används för försöksändamål och andra vetenskapliga ändamål ska tester utföras på ett sådant sätt att så få djur som möjligt används och minsta möjliga smärta, lidande, ångest eller bestående men orsakas. Om det finns tillgängligt ska ett alternativt *in vitro*-test användas om detta leder till att användningen av djur ersätts eller minskas, eller minskat lidande.

IIIa.2E **Kontrolltester av slutprodukten**

IIIa.2E1 **Specifikation av slutprodukten**

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

Om det finns tillämpliga monografier och om andra testförfaranden och gränsvärden används än dem som nämns i monografierna i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, ska belägg lämnas för att slutprodukten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för den berörda läkemedelsformen i farmakopén i fråga, om den hade testats enligt de monografier som återfinns där. I ansökan om godkännande för försäljning ska det lämnas en förteckning över alla tester som utförs på representativa prover av varje sats av slutprodukten. I tillämpliga fall ska frekvensen av de tester som utförs på det färdiga partiet i stället för på den eller de satser som beretts av det anges. Frekvensen för de tester som inte utförs rutinmässigt ska motiveras. Kriterier för godkännande för frisläppning ska anges och motiveras. Validering av de kontrolltester som utförs på slutprodukten ska tillhandahållas.

Övre gränser ska fastställas för föroreningar, med beaktande av säkerhetsaspekter.

IIIa.2E2 **Metodbeskrivningar och validering av frisläppningstester**

1) Allmän beskrivning

Testerna av allmänna egenskaper ska i tillämpliga fall avse slutprodukten utseende och fysikaliska eller kemiska tester som pH och osmolalitet. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange specifikationer med lämpliga konfidensgränser som gäller i varje enskilt fall.

2) Identifiering och styrketest

Vid behov ska ett särskilt test för identifiering av den aktiva substansen utföras. Om så är lämpligt får identifieringstestet kombineras med styrketestet.

Ett aktivitetstest eller ett test för kvantifiering av den aktiva substansen eller ett test för att kvantitativt mäta den funktionalitet (biologisk aktivitet/funktionseffekt) som är kopplad till relevanta biologiska egenskaper ska genomföras för att visa att varje sats kommer att ha lämplig styrka för att säkerställa dess säkerhet och effekt.

En biologisk haltbestämning ska vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder inte kan ge nödvändiga upplysningar om produktens kvalitet. En sådan haltbestämning ska när så är möjligt omfatta referensmaterial och en statistisk analys som möjliggör en beräkning av konfidensgränser. Om dessa tester inte kan utföras på slutprodukten får de genomföras under ett så sent mellanliggande steg som möjligt i tillverkningsprocessen.

Om en nedbrytning sker under tillverkning av slutprodukten ska den högsta godtagbara nivån för enskilda och totala mängden nedbrytningsprodukter omedelbart efter tillverkningen ska anges.

3) Identifiering och haltbestämning av hjälpämnen

I den utsträckning som är nödvändig ska hjälpämnen åtminstone genomgå identifieringstester. Ett test av högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatoriskt för konserveringsmedel. Ett test av det högsta tillåtna gränsvärdet ska vara obligatorisk för varje annat hjälpämne som kan antas ge biverkningar. I tillämpliga fall ska adjuvansens och dess beståndsdelars art och mängd verifieras i slutprodukten, om inte annat motiveras.

4) Tester av sterilitet och renhet

Frånvaro av främmande agens (bakterier, mykoplasma, svampar och bakteriella endotoxiner i tillämpliga fall) ska styrkas i enlighet med Europeiska farmakopén. Lämpliga tester för att styrka frånvaro av kontaminering genom andra substanser ska utföras enligt det biologiska veterinärmedicinska läkemedlets art, tillverkningsmetoden och tillverkningsförhållanden. Om det rutinemässigt görs färre tester för varje sats än vad som krävs enligt Europeiska farmakopén ska de genomförda testerna kunna ge avgörande besked om att kraven i monografin uppfylls. Bevis ska lämnas för att det biologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle uppfylla kraven om det genomgick en fullständig testning i enlighet med monografin.

5) Kvarvarande fuktighet

Varje sats av en frystorkad produkt eller tablett ska testas med avseende på kvarvarande fuktighet.

6) Påfyllningsvolym

Lämpliga tester för att styrka korrekt påfyllningsvolym ska utföras.

IIIa.2E3 **Referensstandarder och referensmaterial**

Information om den tillverkningsprocess som används för att fastställa referensmaterialet ska tillhandahållas. Om mer än en referensstandard har använts för ett visst test under produktutvecklingen ska en kvalificeringshistorik tillhandahållas som beskriver hur förhållandet mellan de olika standarderna har upprätthållits.

Om andra referensberedningar och referensstandarder än de i Europeiska farmakopén används ska de identifieras och beskrivas utförligt.

IIIa.2F **Satsernas enhetlighet**

IIIa.2F1 **Aktiv substans**

För att säkerställa att den aktiva substansens kvalitet är enhetlig från sats till sats och för att styrka överensstämmelse med specifikationerna ska uppgifter från representativa satser tillhandahållas.

IIIa.2F2 **Slutprodukt**

För att säkerställa att läkemedlets kvalitet är enhetlig från sats till sats och för att styrka överensstämmelse med specifikationerna ska ett fullständigt protokoll för tre på varandra följande satser representativa för den rutinemässiga tillverkningen tillhandahållas.

IIIa.2G **Hållbarhetstester**

1) Hållbarhetstesterna omfattar hållbarheten hos den aktiva substansen och slutprodukten, inklusive lösningsmedel, i förekommande fall. Om aktiva substanser lagras ska de avsedda förhållandena och lagringstiden fastställas på grundval av hållbarhetsuppgifter. Dessa får erhållas antingen genom testning av själva de aktiva substanserna eller genom lämplig testning av slutprodukten.

2) En redogörelse ska lämnas för de tester som ligger till grund för den hållbarhetstid, de rekommenderade förvaringsförhållanden och de specifikationer vid utgången av hållbarhetstiden som sökanden föreslår. Dessa tester ska alltid vara realtidsstudier. De ska utföras på minst tre representativa satser som tillverkats enligt den beskrivna tillverkningsprocessen och på läkemedel som förvaras i sina slutliga behållare. Dessa tester inkluderar biologiska och fysikalisk-kemiska hållbarhetstester som utförs med jämna mellanrum för slutprodukten fram till den angivna hållbarhetstidens utgång.

- 3) Slutsatserna ska innehålla de analysresultat som motiverar den föreslagna hållbarhetstiden under alla föreslagna förvaringsförhållanden. De resultat som erhålls under hållbarhetsstudien ska beaktas när lämpliga specifikationer för sammansättning och frisläppande fastställs för att säkerställa att läkemedlet överensstämmer med den angivna hållbarhetstiden.
- 4) När det gäller läkemedel som administreras uppblandade i foder ska det också lämnas nödvändig information om läkemedlets hållbarhetstid i olika uppblandningsstadier, om blandningen sker enligt tillverkarens anvisningar.
- 5) Om en slutprodukt behöver färdigställas innan den administreras, eller om den administreras i dricksvatten, ska upplysningar lämnas om den föreslagna hållbarhetstiden för läkemedlet efter att det färdigställts enligt anvisningarna. Uppgifter till stöd för den föreslagna hållbarhetstiden för det färdigställda läkemedlet ska lämnas.
- 6) I fråga om flerdosbehållare ska i förekommande fall hållbarhetsuppgifter lämnas som stöder hållbarhetstiden för läkemedlet i bruten eller öppnad förpackning, och en specifikation för hållbarhetstid under användning ska fastställas.
- 7) Om en slutprodukt kan ge upphov till nedbrytningsprodukter ska sökanden deklarerat dessa produkter och ange de metoder för identifiering och testförfaranden som använts.
- 8) Hållbarhetsuppgifter från kombinationsprodukter får i vederbörligen motiverade fall användas för derivat som innehåller en eller flera likadana beståndsdelar.
- 9) Effekten hos eventuella konserveringssystem ska styrkas. Information om konserveringsmedlens effekt i andra liknande biologiska veterinärmedicinska läkemedel från samma tillverkare kan vara tillräckligt.

IIIa.2H **Övriga upplysningar**

Information om det biologiska veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte omfattas av del IIIa.2–IIIa.2G får införas i dokumentationen.

IIIa.3 **Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)**

- 1) Varje studierapport ska innehålla
 - a) en kopia av studieplanen (protokoll),
 - b) i tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed,
 - c) en beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts,
 - d) en beskrivning och motivering av testsystemet,
 - e) en tillräckligt detaljerad beskrivning av resultaten för att möjliggöra en utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem,
 - f) i tillämpliga fall en statistisk analys av resultaten,
 - g) en diskussion om resultaten, med kommentarer om effektnivå och icke-effektnivå, och om eventuella ovanliga resultat,
 - h) laboratoriets namn,
 - i) namnet på studiens ledare,
 - j) underskrift och datum,
 - k) plats och tidsperiod under vilken studien genomfördes,
 - l) en förklaring av förkortningar och koder, oavsett om de är internationellt accepterade eller inte,
 - m) en beskrivning av matematiska och statistiska förfaranden.

- 2) Offentliggjorda studier får godtas om de innehåller tillräckligt många och tillräckligt detaljerade uppgifter för att möjliggöra en oberoende bedömning. Försöksmetoden ska beskrivas tillräckligt ingående så att försöken kan upprepas och försöksutföraren ska fastställa deras validitet. Sammanfattningar av studier för vilka detaljerade rapporter inte finns tillgängliga får inte godtas som giltig dokumentation. För att uppfylla vissa säkerhetskrav får hänvisning göras till EPMAR om substansen tidigare har utvärderats för att fastställa MRL-värden. Om hänvisning görs till EPMAR behöver inga studier lämnas in som redan utvärderats som en del av MRL-utvärderingen. Endast nya studier som inte fanns tillgängliga för MRL-bedömningen ska tillhandahållas. Om exponeringsvägen (t.ex. för användaren) inte är identisk med den väg som används i enlighet med förordning (EU) 2018/78 kan nya studier bli nödvändiga.

IIIa.3A **Säkerhetstester**

- 1) Dokumentation om säkerhet ska vara tillräcklig för en bedömning av
- den potentiella toxiciteten hos det veterinärmedicinska läkemedlet och eventuella farliga eller oönskade effekter hos djurslag som läkemedlet är avsett för som kan uppträda när det används enligt föreskrift,
 - de risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur,
 - de risker för miljön som kan uppstå då det veterinärmedicinska läkemedlet används.
- 2) I vissa fall kan det vara nödvändigt att testa den ursprungliga föreningens metaboliter om det är detta slag av resthalter som ger anledning till oro.
- 3) Ett hjälpämne som används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller genom ett nytt administreringssätt ska behandlas som en aktiv substans.
- 4) Alla avsnitt som förtecknas i del IIIa.3A ska behandlas. Beroende på läkemedlets art kan vissa avsnitt sakna relevans och studier får utelämnas om det är motiverat.

IIIa.3A1 **Detaljerad identifiering av läkemedlet och dess aktiva 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 kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
- Beskrivning av fysikaliska egenskaper som
- löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur,
- vi) refraktion av ljus, optisk rotation osv.
- Produktformulering.

IIIa.3A2 **Farmakologi**

- 1) 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 det djurslag som läkemedlet är avsett för och i tillämpliga fall på andra djurslag ingå. I tillämpliga fall får korshänvisningar göras till studier som lämnats in i del 4 av dokumentationen.

- 2) Farmakologiska studier kan 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 dessa farmakologiska effekter beaktas vid utvärderingen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet.
- 3) Dokumentationen om säkerhet ska alltid föregås av en detaljerad redogörelse för de farmakologiska undersökningar som gjorts på försöksdjur samt för alla relevanta observationer under de kliniska studierna på det djur som läkemedlet är avsett för.

IIIa.3A2.1 Farmakodynamik

Information ska lämnas om den eller de aktiva substansernas verkningsmekanism, tillsammans med information om primära och sekundära farmakodynamiska effekter som bidrag till förståelsen av eventuella biverkningar vid djurförsök. Detaljerade uppgifter om farmakodynamiska egenskaper avseende den terapeutiska effekten ska rapporteras i del 4A i dokumentationen.

IIIa.3A2.2 Farmakokinetik

Uppgifter ska lämnas om de förändringar den aktiva substansen och dess metaboliter genomgår i försöksdjur, 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.

IIIa.3A3 Toxikologi

- 1) Dokumentationen om toxikologi ska följa den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort om allmänna metoder för testning och vägledning för särskilda studier. Denna vägledning omfattar toxikologiska uppgifter som krävs för fastställande av användarsäkerhet och bedömning av skadliga effekter på de djur som läkemedlet är avsett för och miljön.
- 2) Toxikologiska studier ska göras med den eller de aktiva substanserna, inte med den formulerade produkten, om inte annat uttryckligen krävs.
- 3) Djurförsök ska genomföras i etablerade stammar av försöksdjur för vilka det (helst) finns historiska data.

IIIa.3A3.1 Toxicitet vid engångsdos

Studier av toxicitet vid engångsdos får användas för att förutsäga

- a) de möjliga effekterna av akut överdosering hos det djurslag som läkemedlet är avsett för,
- b) de möjliga effekterna av oavsiktlig administrering till människa,
- c) 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 att få fram information om användarsäkerhet, om det exempelvis kan förutses att den som använder läkemedlet kommer att exponeras i betydande utsträckning genom inandning eller hudkontakt ska dessa exponeringsvägar undersökas.

IIIa.3A3.2 Toxicitet vid upprepad dosering

Tester av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa eventuella fysiologiska och/eller patologiska förändringar som 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.

En studie av toxicitet vid upprepad dosering på ett försöksdjurslag ska normalt vara tillräcklig. En sådan studie får ersättas med en studie som utförs på det djur som läkemedlet är avsett för. Doseringsfrekvens, administrationsväg och studiens varaktighet ska väljas med beaktande av de föreslagna kliniska användningsförhållandena och/eller användarexponering. Sökanden ska ange skälen till studiernas omfattning och varaktighet samt den valda doseringen.

IIIa.3A3.3 Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för

Det ska lämnas en sammanfattning av de eventuella tecken på intolerans som har iakttagits under de utförda studierna, normalt med den slutliga formuleringen, hos det djurslag som läkemedlet är avsett för i enlighet med kraven i del IIIa.4A4 (Säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för). Det ska anges vilka studier det gäller, vid vilken dosering intoleransen uppträdde och hos vilka djurslag och raser. Upplysningar ska också lämnas om oväntade fysiologiska förändringar. De fullständiga rapporterna från dessa studier ska ingå i del 4 i dokumentationen.

IIIa.3A3.4 Reproduktionstoxicitet inklusive utvecklingstoxicitet

1) Studie av reproduktionseffekter

För läkemedel som är avsedda att användas på avelsdjur ska studier av reproduktiv säkerhet i linje med VICH GL43 tillhandahållas. Studier av reproduktionstoxicitet på försöksdjur förväntas inte användas för utvärdering av effekter på användaren.

2) Studie av utvecklingstoxicitet

För utvärdering av effekter på det djurslag som läkemedlet är avsett för krävs inga studier av utvecklingstoxicitet för läkemedel som endast är avsedda för icke-avelsdjur. För andra läkemedel ska en studie av utvecklingstoxicitet utföras på minst ett djurslag, som kan vara det djurslag som läkemedlet är avsett för.

För utvärderingen av användarsäkerhet ska standardtester av utvecklingstoxicitet i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL32- och OECD-tester) utföras i samtliga fall där en betydande exponering av användarna kan förväntas.

IIIa.3A3.5 Genotoxicitet

Tester av genotoxisk potential ska utföras, om inte annat motiveras, för att upptäcka de förändringar som en substans kan orsaka i det genetiska materialet hos celler. Varje substans som är avsedd att användas för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel ska bedömas avseende genotoxiska egenskaper.

En standarduppsättning av genotoxicitetstester i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL23- och OECD-tester) ska vanligtvis utföras på den eller de aktiva substanserna.

IIIa.3A3.6 Carcinogenicitet

Beslutet om huruvida det är nödvändigt att utföra carcinogenicitetstester ska fattas med hänsyn till resultaten av genotoxicitetstester, struktur-aktivitetssamband och resultaten från tester av toxicitet vid upprepad dosering som kan styrka potentialen för hyperförändringar eller neoplastiska förändringar.

Varje känd djurslagsspecificitet i toxicitetsmekanismen ska beaktas, tillsammans med alla skillnader i metabolism mellan djurslagen i testerna, de djurslag som läkemedlet är avsett för och människor.

Carcinogenicitetstester ska utföras i enlighet med standardtester baserade på fastställd vägledning (inklusive VICH GL28- och OECD-tester).

IIIa.3A3.7 Undantag

Om ett veterinärmedicinskt läkemedel är avsett för utvärtes bruk ska den systemiska absorptionen undersökas hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om det kan visas att den systemiska absorptionen är försumbar kan testerna av toxicitet vid upprepad dosering, utvecklingstoxicitet och carcinogenicitet utelämnas, såvida inte

- a) det kan förväntas att djuret intar det veterinärmedicinska läkemedlet oralt då detta används på föreskrivet sätt, eller
- b) det kan förväntas att användaren exponeras oralt för det veterinärmedicinska läkemedlet då detta används på föreskrivet sätt.

IIIa.3A4 Övriga krav

IIIa.3A4.1 Särskilda studier

För vissa grupper av substanser eller om det under studierna av upprepad dosering hos djur har iakttagits förändringar som visar på t.ex. immunogenicitet, immunotoxicitet, neurotoxicitet eller endokrin dysfunktion, ska ytterligare tester krävas, t.ex. sensibiliseringsstudier eller tester av fördröjd neurotoxicitet. Det kan behövas ytterligare studier för att bedöma mekanismen bakom den toxiska effekten eller irritationspotentialen, beroende på läkemedlets beskaffenhet.

För läkemedel för vilka det kan förekomma exponering för hud och ögon ska irritations- och sensibiliseringsstudier tillhandahållas. Dessa studier ska vanligtvis göras med den slutliga formuleringen.

Utformningen av studierna och utvärderingen av resultaten ska göras med beaktande av den senaste vetenskapliga kunskapen och fastställd vägledning.

IIIa.3A4.2 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 från offentliggjorda studier av samtliga effekter (även biverkningar) som iakttagits på människor och om orsakerna till dessa, i den utsträckning som detta kan vara av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet, och om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet av säkerhetsskäl inte används, eller inte längre används, som humanläkemedel ska orsakerna till detta anges, om de är offentligt tillgängliga.

IIIa.3A4.3 Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för människor

De uppgiftskrav som anges i denna punkt avser antibakteriella substanser och är eventuellt inte tillämpliga på andra typer av antimikrobiella medel (nämligen antivirala medel, antimykotika och antiprotozoika). För andra substanser än antibakteriella för vilka förekomsten av antimikrobiell resistens är väletablerad kan i tillämpliga fall samma krav tillämpas.

Uppgifter om potentiell uppkomst av resistenta bakterier eller resistensdeterminanter som är relevanta för människors hälsa och som är förknippade med användningen av veterinärmedicinska läkemedel är nödvändiga. Av särskild vikt i detta avseende är den mekanism som styr utvecklingen och urvalet av en sådan resistens. Vid behov ska åtgärder föreslås för att begränsa utvecklingen av resistens vid avsedd användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.

Uppgifter om resistens som är relevanta för läkemedlets kliniska användning på de djur som läkemedlet är avsett för ska redovisas i enlighet med del IIIa.4A2. När det är motiverat ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del IIIa.4A2.

- 1) För livsmedelsproducerande djur ska riskbedömningen omfatta
 - a) identifieringen av resistenta bakterier eller resistensdeterminanter som kan förknippas med sjukdomar hos människor (zoonotiska och/eller kommensala bakterier) och som väljs ut genom användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på de djur som läkemedlet är avsett för (faroidentifiering),
 - b) sannolikheten för att den eller de identifierade farorna frigörs från det djurslag som läkemedlet är avsett för till följd av användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga,
 - c) sannolikheten för efterföljande exponering av människor för den eller de identifierade farorna via livsmedel eller genom direkt kontakt, och de därav följande konsekvenserna (negativa hälsoeffekter) för människors hälsa. Vägledning finns i VICH GL27 och EU:s riktlinjer.
- 2) När det gäller sällskapsdjur ska bedömningen av risker för människors hälsa eller folkhälsan omfatta
 - a) identifieringen av resistenta bakterier eller resistensdeterminanter som kan förknippas med sjukdomar hos människor och som väljs ut genom användning av det antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedlet på de djur som läkemedlet är avsett för,
 - b) en skattning av exponeringen för zoonotiska och kommensala bakterier hos det djurslag som läkemedlet är avsett för på grundval av villkoren för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga,

- c) bedömning av efterföljande exponering av människor för antimikrobiell resistens och de därav följande konsekvenserna för människors hälsa.

3) Resistens i miljön ska beaktas.

IIIa.3A5 Användarsäkerhet

Avsnittet om användarsäkerhet ska inkludera en bedömning av de effekter som konstaterats i del IIIa.3A–IIIa.3A4 och relatera denna till typen och omfattningen av människors exponering för läkemedlet, för att kunna formulera lämpliga varningar till användarna och vidta andra riskhanteringsåtgärder.

Användarsäkerheten ska behandlas i enlighet med riktlinjerna från kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP).

IIIa.3A6 Miljöriskbedömning

IIIa.3A6.1 Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

- 1) En miljöriskbedömning ska utföras för att bedöma 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 fastställa eventuella försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.
- 2) Denna bedömning består av två faser. Den första fasen av bedömningen ska alltid utföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Den ska ange miljöns potentiella exponering för läkemedlet och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av
 - a) det djurslag som läkemedlet är avsett för, och det föreslagna användningsmönstret,
 - b) administreringssättet, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att läkemedlet direkt kommer att tillföras ekosystemen,
 - c) den utsöndring som kan komma att ske av läkemedlet, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats, beständighet i sådana utsöndringar,
 - d) bortskaffningen av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller andra avfallsprodukter.
- 3) I den andra fasen ska ytterligare specifika undersökningar av läkemedlets verkningar på vissa ekosystem göras, i enlighet med vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Omfattningen av läkemedlets exponering i miljön, och den tillgängliga information om den eller de berörda substansernas fysikaliska/kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper, inklusive metaboliter i händelse av en identifierad risk, som framkommit under de övriga tester och prövningar som krävs enligt denna förordning ska beaktas.

För läkemedel som är avsedda för livsmedelsproducerande djurslag ska långlivade, bioackumulerande och toxiska substanser (PBT) eller mycket långlivade och mycket bioackumulerande substanser (vPvB) klassificeras enligt kriterierna i bilaga XIII till Reach-förordningen och bedömas i enlighet med den vägledning för PBT- och vPvB-bedömning av substanser i veterinärmedicinska läkemedel som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.

IIIa.3A6.2 Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

- 1) Om ett veterinärmedicinskt läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan också åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG.
- 2) Potentiella negativa effekter på människors hälsa och på miljön, som kan uppstå vid genöverföring från genetiskt modifierade organismer till andra organismer eller till följd av genetiska modifieringar, ska bedömas noggrant från fall till fall. Syftet med en sådan miljöriskbedömning är att identifiera och utvärdera potentiella direkta och indirekta, omedelbara eller fördröjda negativa effekter av den genetiskt modifierade organismen på människors hälsa och på miljön (inklusive växter och djur) och ska utföras i enlighet med principerna i bilaga II till direktiv 2001/18/EG.

IIIa.3B Tester av resthalter

- 1) I denna punkt ska definitionerna i förordning (EG) nr 470/2009 gälla.
- 2) Syftet med studierna av reduktion av resthalter från ätlig vävnad eller från ägg, mjölk och honung (vax i tillämpliga fall) från behandlade djur är att fastställa i vilken omfattning och under vilka förutsättningar resthalter kan finnas kvar i livsmedel som framställts av dessa djur. Dessutom ska studierna göra det möjligt att fastställa en karenstid.
- 3) När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur ska det av dokumentationen om resthalter framgå
 - a) i vilken utsträckning och hur länge resthalter av det veterinärmedicinska läkemedlet eller dess metaboliter finns kvar i ätlig vävnad från det behandlade djuret eller i mjölk, ägg eller honung (vax i tillämpliga fall) från djuret,
 - b) att det är möjligt att fastställa realistiska karenstider som kan iakttas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion, så att det går att undanröja eventuella hälsorisker vid konsumtion av livsmedel från behandlade djur,
 - c) att den eller de analysmetoder som används i studien av reduktionen av resthalter är tillräckligt validerade för att uppgifter om resthalter ska kunna tjäna som underlag för fastställande av karenstiden.

IIIa.3B1 Identifiering av läkemedlet

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

- a) sammansättning,
- b) resultat av fysikaliska och kemiska tester (styrka och renhet) för den eller de berörda satserna,
- c) identifieringsuppgifter för satserna.

IIIa.3B2 Reduktion av resthalter

- 1) Syftet med dessa studier, som mäter den hastighet med vilken resthalter reduceras i det djur som läkemedlet är avsett för efter den sista administreringen av det veterinärmedicinska läkemedlet, är att göra det möjligt att fastställa den karenstid som är nödvändig för att säkerställa att inga resthalter som kan utgöra en fara för konsumenterna förekommer i livsmedel som härrör från behandlade djur.
- 2) Den aktuella statusen för MRL-värdet för beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet hos det djurslag som läkemedlet är avsett för ska rapporteras.
- 3) De resthalter som förekommer ska fastställas vid ett tillräckligt antal tidpunkter efter det att försöksdjuren har fått den slutliga dosen av det veterinärmedicinska läkemedlet. Studierna på däggdjur och fåglar ska utföras enligt VICH GL48 och andra relevanta riktlinjer. Studier av resthalter i honung ska utföras enligt VICH GL56 och reduktionsstudier på vattenlevande djurslag enligt VICH GL57.
- 4) På grundval av utvärderingen ska syftet med den föreslagna karenstiden redovisas.

IIIa.3B3 Analysmetod för resthalter

- 1) Studier av reduktionen av resthalter, analysmetoder och validering av dessa ska utföras i enlighet med VICH GL49.
- 2) Den föreslagna analysmetodens lämplighet ska utvärderas med beaktande av aktuell vetenskaplig och teknisk kunskap vid tiden för ansökan.

IIIa.4 Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)**IIIa.4A Prekliniska studier**

Prekliniska studier syftar till att undersöka läkemedlets säkerhet och effekt för det djur som läkemedlet är avsett för och krävs för att fastställa farmakologisk aktivitet, farmakokinetiska egenskaper, dosering och doseringsintervall, resistens (i förekommande fall) och toleransen för läkemedlet hos det djur som läkemedlet är avsett för.

IIIa.4A1 Farmakologi**IIIa.4A1.1 Farmakodynamik**

- 1) De farmakodynamiska effekterna hos den eller de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet ska beskrivas.
- 2) Verknings sättet och de farmakologiska effekter som den rekommenderade tillämpningen bygger på i praktiken ska beskrivas på lämpligt sätt, inklusive eventuella sekundära effekter. I allmänhet ska effekterna på de viktigaste kropps funktionerna undersökas. 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. Om aktiviteten påstås vara högre för en aktiv substans ska skillnaden styrkas och visas vara statistiskt signifikant
- 3) Alla effekter som läkemedlets andra egenskaper (t.ex. administreringsväg eller formulering) har på den aktiva substansens farmakologiska aktivitet ska undersökas.
- 4) Försökstekniken ska, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att försöken ska kunna upprepas och deras validitet fastställas. Försöksresultaten ska anges tydligt och resultaten av eventuella statistiska jämförelser läggas fram.
- 5) Om inte tillräckliga skäl för motsatsen kan anföras, ska det också göras en undersökning för att fastställa om upprepad administrering av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

IIIa.4A1.2 Farmakokinetik

- 1) Grundläggande farmakokinetiska uppgifter om den aktiva substansen krävs i samband med bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt för det djurslag som läkemedlet är avsett för, särskilt om det rör sig om en ny substans eller formulering.
- 2) Målen för farmakokinetiska studier av det djurslag som läkemedlet är avsett för kan delas upp i fyra huvudområden:
 - a) Beskriva den aktiva substansens grundläggande farmakokinetiska egenskaper (dvs. absorption, distribution, metabolism och utsöndring) i formuleringen.
 - b) Undersöka förhållandena mellan doseringsregim, koncentration i plasma och vävnader över tiden och de farmakologiska, terapeutiska eller toxiska effekterna.
 - c) I förekommande fall jämföra farmakokinetiska parametrar mellan olika djurslag som läkemedlet är avsett för och undersöka eventuella skillnader mellan djurslag som påverkar det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt på det djur som läkemedlet är avsett för.
 - d) I förekommande fall, jämföra biotillgänglighet för att underlätta bryggning av information om säkerhet och effekt mellan olika läkemedel, läkemedelsformer, styrkor eller administreringsvägar, eller för att jämföra effekterna av förändringar i tillverkningen eller sammansättningen, inklusive pilotformuleringar och slutformuleringar.
- 3) Det behövs i regel farmakokinetiska studier av det djurslag som läkemedlet är avsett för som ett komplement till de farmakodynamiska studierna för att fastställa säkra och effektiva doseringsföreskrifter (t.ex. administreringsväg och administreringsställe, dos, doseringsintervall, antal administreringar). Det kan krävas ytterligare farmakokinetiska studier för att anpassa doseringsregimen till vissa populationsvariabler.

- 4) Om farmakokinetiska studier har lämnats i del 3 av dokumentationen får korshänvisningar till dessa studier göras.
- 5) För fasta kombinationer, se avsnitt IV.

IIIa.4A2 **Utveckling av resistens och därmed sammanhängande risker för djur**

- 1) För berörda biologiska veterinärmedicinska läkemedel (t.ex. substanser med antimikrobiell och antiparasitära aktivitet) ska information tillhandahållas om aktuell resistens (i tillämpliga fall) och om potentiell utveckling av resistens av klinisk betydelse för den påstådda indikationen hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Om möjligt ska information lämnas om resistensmekanismerna, den molekylära genetiska grunden för resistens och hur snabbt resistensdeterminanterna överförs. När så är relevant ska information om co-resistens och korsresistens lämnas. Sökanden ska föreslå åtgärder för att begränsa utvecklingen av resistens i organismer av klinisk betydelse för den avsedda användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet.
- 2) Resistens som är relevant för risker för människor ska behandlas i del 3 av dokumentationen. I förekommande fall ska en korshänvisning göras till uppgifterna i del 3 av dokumentationen.

IIIa.4A3 **Dosbestämning och bekräftelse**

- 1) Lämpliga uppgifter ska tillhandahållas för att motivera den föreslagna dosen, doseringsintervallet, behandlingstiden och eventuella ombehandlingsintervall.
- 2) För studier som utförs under fältförhållanden ska relevanta uppgifter tillhandahållas i enlighet med kliniska studier.

IIIa.4A4 **Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för**

- 1) Det veterinärmedicinska läkemedlets lokala och systemiska tolerans ska undersökas hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Syftet med dessa säkerhetsstudier på det djur som läkemedlet är avsett för 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 dosen och/eller behandlingstiden.
- 2) Studierapporten ska innehålla detaljer om alla förväntade farmakologiska effekter och alla biverkningar. Säkerhetsstudier av det djur som läkemedlet är avsett för ska genomföras i enlighet med VICH och relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Andra prekliniska och kliniska studier, tillsammans med relevant information från offentliggjord litteratur, kan också ge information om säkerheten hos det djurslag som läkemedlet är avsett för.

IIIa.4B **Kliniska prövningar**

IIIa.4B1 **Allmänna principer**

- 1) Kliniska prövningar ska utformas, genomföras och rapporteras med beaktande av VICH och relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Uppgifter från kliniska prövningar som genomförts utanför unionen får beaktas vid bedömningen av en ansökan om godkännande för försäljning endast om uppgifterna är tillräckligt representativa för situationen i unionen.
- 2) Experimentella uppgifter såsom utforskande försök/pilotförsök eller resultat från icke-experimentella metoder ska bekräftas genom uppgifter som erhålls under normala fältförhållanden, om inte annat motiveras.
- 3) Syftet med kliniska prövningar är att under fältförhållanden undersöka ett veterinärmedicinskt läkemedels säkerhet och effekt för det djur som läkemedlet är avsett för under normala djurhållningsförhållanden och/eller som en del av god veterinärpraxis. De ska styrka det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter administrering till det djurslag som läkemedlet är avsett för med användning av den dosering och de administreringsvägar som föreslås. Prövningens utformning ska syfta till att stödja indikationerna och ta hänsyn till eventuella kontraindikationer beroende på djurslag, ålder, ras och kön, anvisningar för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet samt eventuella biverkningar som det kan ha.
- 4) Alla veterinärmedicinska kliniska prövningar ska utföras enligt ett detaljerat prövningsprotokoll. För formuleringar som är avsedda att användas i veterinärmedicinska kliniska prövningar i unionen ska orden 'Endast för användning i veterinärmedicinska kliniska prövningar' anges på framträdande plats och outplånligt i märkningen.

- 5) Kliniska provningar ska utföras med en kontrollgrupp djur (kontrollerade kliniska provningar), om inte annat motiveras. Resultaten avseende det nya läkemedlets effekt ska jämföras med resultaten för det djurslag som läkemedlet är avsett för och som har fått ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i unionen och som har en styrkt godtagbar effekt och som har godkänts för den eller de föreslagna indikationerna för användning på samma djurslag eller med resultaten avseende ett placebopreparat eller med resultaten utan behandling. Samtliga resultat, såväl positiva som negativa, ska rapporteras.
- 6) Fastställda statistiska principer i enlighet med den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort ska användas vid utformning av protokoll, analys och utvärdering av kliniska provningar, om inte annat motiveras.

IIIa.4B2 **Dokumentation**

Dokumentationen om effekt ska omfatta all preklinisk och klinisk dokumentation, såväl gynnsam som ogynnsam för de veterinärmedicinska läkemedlen, i syfte att möjliggöra en objektiv övergripande bedömning av nytta/risikförhållandet för läkemedlet.

IIIa.4B2.1 **Resultat av prekliniska studier**

Så vitt möjligt ska uppgifter lämnas om resultaten av

- a) tester som visar farmakologisk aktivitet,
- b) tester som visar de farmakodynamiska mekanismer som ligger till grund för den terapeutiska effekten,
- c) tester som visar den huvudsakliga farmakokinetiska profilen,
- d) tester som styrker säkerheten för det djur som läkemedlet är avsett för,
- e) tester för att fastställa och bekräfta dosen (inklusive dosintervall, behandlingstid och eventuella ombehandlingsintervall).
- f) tester och undersökningar av resistens, i förekommande fall.

Om oväntade resultat uppträder under testernas gång ska dessa resultat beskrivas ingående. Dessutom ska följande uppgifter lämnas i alla rapporter från prekliniska studier:

- a) En sammanfattning.
- b) Ett studieprotokoll.
- c) En detaljerad beskrivning av mål, utformning och utförande som inkluderar metoder, apparatur och material som använts, med sådana uppgifter som djurslag, ålder, vikt, kön, antal, djurens ras eller stam, djurens identifiering, dosering, administreringsväg och tidsplan för administreringen.
- d) En statistisk analys av resultaten.
- e) En objektiv diskussion om de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för.

Om någon av dessa uppgifter utelämnas ska detta motiveras.

IIIa.4B2.2 **Resultat av kliniska provningar**

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet ska vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de originaldokument som ligger till grund för inlämnade uppgifter bevaras under minst fem år efter det att det veterinärmedicinska läkemedlet inte längre är godkänt.

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

- a) Antalet kontrolldjur och försöksdjur, individuellt eller kollektivt behandlade, med uppdelning efter djurslag, ras eller stam, ålder och kön.
- b) Antal djur som i för tid avskildes från provningarna och skälen till detta.

- c) I fråga om kontroldjur, uppgift om de
 - i) inte fick någon behandling,
 - ii) fick ett placebopreparat,
 - iii) fick ett annat veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i unionen och som har en styrkt godtagbar effekt och godkänts för den eller de föreslagna indikationerna för användning på samma djurslag, eller
 - iv) fick samma prövade aktiva substans i en annan formulering eller via en annan administreringsväg.
- d) De iakttaga 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, uppfödnings- 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.

Försöksledaren ska dra allmänna slutsatser om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt och säkerhet för det djur som läkemedlet är avsett för under de föreslagna användningsförhållandena och 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 att vidta under behandlingen och om kliniska tecken på överdosering, om sådana konstaterats.

AVSNITT IIIb

KRAV FÖR IMMUNOLOGISKA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Följande krav ska tillämpas på immunologiska veterinärmedicinska läkemedel enligt definitionen i artikel 4.5, om inte annat anges i avsnitt IV.

IIIb.1 **Del 1: Sammanfattning av dokumentationen**

Se avsnitt I.

IIIb.2 **Del 2: Dokumentation om kvalitet (fysikalisk-kemisk, biologisk och mikrobiologisk information)**

IIIb.2.A **Produktbeskrivning**

IIIb.2.A1 **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

- 1) Med kvalitativ sammansättning av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets samtliga beståndsdelar ska avses beteckningen på eller beskrivning av
 - a) den eller de aktiva substanserna,
 - b) adjuvansernas beståndsdelar,
 - c) övriga hjälpämnenas beståndsdelar, oavsett art eller använd mängd, däribland konserveringsmedel, stabilisatorer, färgämnen, smakämnen, aromämnen, markörer osv.,
 - d) åtföljande färdigställande lösningsmedel.
- 2) Uppgifterna i punkt 1 ska kompletteras med alla relevanta uppgifter om läkemedelsbehållaren och eventuellt yttre förpackning, och, i tillämpliga fall, dess förslutning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet och som levereras tillsammans med läkemedlet. Om tillbehöret inte levereras tillsammans med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska relevanta upplysningar om tillbehöret lämnas om det är nödvändigt för bedömningen av läkemedlet.
- 3) Med gängse terminologi som ska användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i immunologiska veterinärmedicinska läkemedel avses, utan att det påverkar tillämpningen av övriga bestämmelser i artikel 8,

- a) för substanser som är upptagna i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i en medlemsstats farmakopé: huvudtiteln i monografin i fråga, som ska vara obligatorisk för alla substanser av detta slag, tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,
 - b) för andra substanser: det INN-namn som har rekommenderats av WHO, eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen, för substanser som saknar INN-namn eller exakt vetenskaplig beteckning: en beskrivning med utgångspunkt från hur och av vad de är tillverkade, i tillämpliga fall kompletterat med andra relevanta detaljer,
 - c) för färgämnen: deras beteckning genom den E-kod som de har tilldelats i direktiv 2009/35/EG.
- 4) Vad gäller den kvantitativa sammansättningen av 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 dosenheter eller per volymenhet för varje aktiv substans samt, för adjuvans och beståndsdelar i hjälpämnen, massa eller volym för vart och ett av dem med beaktande av vad som föreskrivs i del IIb.2B.
- 5) Om en internationell enhet för biologisk aktivitet har definierats ska denna användas.
- 6) Enheter för biologisk aktivitet för vilka offentliggjorda uppgifter saknas ska uttryckas på ett sådant sätt att det ger ovetydiga upplysningar om ingrediensernas aktivitet, t.ex. genom att ange mängden som fastställts genom titrering eller styrketestning av slutprodukten.
- 7) Sammansättningen ska anges i form av minimimängder och, om så är lämpligt, med maximimängder.

IIIb.2A2 **Produktutveckling**

- 1) En förklaring ska lämnas om åtminstone, men behöver inte begränsas till, följande:
- a) Val av sammansättning och val av beståndsdelar, särskilt i förhållande till deras avsedda funktioner och deras respektive koncentrationer.
 - b) Om ett konserveringsmedel ingår i sammansättningen ska detta motiveras.
 - c) Läkemedelsbehållaren och behållarens och dess förslutnings lämplighet för lagring och användning av slutprodukten. En studie av interaktionen mellan slutprodukten och läkemedelsbehållaren ska lämnas in om en risk för en sådan interaktion anses möjlig, särskilt i fråga om injektionsberedningar.
 - d) Eventuell ytterligare förpackning eller yttre förpackning, i förekommande fall.
 - e) De föreslagna förpackningsstorlekarna i förhållande till föreslagen administreringsväg, dosering och det djurslag som läkemedlet är avsett för.
 - f) En eller flera översättningar i formuleringen för att garantera minimal styrka/antigeninnehåll vid hållbarhetstidens utgång, med motivering.
 - g) Valet av tillverkningsprocess för den aktiva substansen och slutprodukten.
 - h) Skillnader mellan den eller de tillverkningsprocesser som används för att tillverka satser som används i kliniska prövningar och den process som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning ska diskuteras.
 - i) Om det rekommenderas att ett åtföljande test används tillsammans med slutprodukten (dvs. ett diagnostiskt test) ska relevant information om testet tillhandahållas.
- 2) Förklaringen ska stödjas av vetenskapliga uppgifter från produktutvecklingen.

IIIb.2B Beskrivning av tillverkningsmetoden

- 1) Den beskrivning av tillverkningsmetoden som åtföljer ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 8 ska utformas så att den ger en adekvat beskrivning av de tillvägagångssätt som har använts, inbegripet de viktigaste stadierna i tillverkningsprocessen.
- 2) Beskrivningen av tillverkningsprocessen ska åtminstone inkludera följande:
 - a) De olika stegen i tillverkningsprocessen (inbegripet antigenframställning och reningsmetoder) åtföljt av ett processflödesdiagram så att tillverkningsprocessens reproducerbarhet och risken för ogynnsamma effekter på slutprodukterna, som t.ex. mikrobiologisk kontaminering, går att bedöma.
 - b) Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att säkerställa att varje sats av slutprodukten är homogen och enhetlig. Information om hur en sats definieras, och om den eller de föreslagna kommersiella satsstorlekarna, ska tillhandahållas.
 - c) En uppräkningslista av alla substanser i de olika steg där de används, inklusive de substanser som inte kan återvinnas under tillverkningsprocessen.
 - d) Fullständiga uppgifter om blandningen med mängduppgifter för alla använda substanser, inklusive ett exempel på en representativ tillverkningsats.
 - e) En förteckning över kontroller under processen, inklusive det tillverkningsstadium där de utför.
 - f) För sterila produkter, vid användning av steriliseringsmetoder som inte anges i någon farmakopé, en detaljerad beskrivning av steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.
- 3) Valideringen av alla kontrollmetoder som används i tillverkningsprocessen ska beskrivas och dokumenteras och resultaten ska tillhandahållas, om inte annat motiveras. Valideringen av de viktigaste stadierna i tillverkningsprocessen ska styrkas och valideringen av tillverkningsprocessen som helhet ska styrkas genom tillhandahållande av resultaten av tre på varandra följande satser som tillverkats med den beskrivna metoden.

IIIb.2C Produktion och kontroll av utgångsmaterialet

- 1) I denna del avses med utgångsmaterial alla beståndsdelar som används vid produktionen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet.
- 2) Kommersiellt tillgängliga bruksfärdiga adjuvanssystem som betecknas med ett märkesnamn samt odlingssubstrat som används för framställning av den aktiva substansen och som består av flera komponenter ska betraktas som ett enda utgångsmaterial. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen ska inte desto mindre redovisas, i den mån myndigheterna anser att denna information är relevant för slutprodukts kvalitet och eventuella risker som kan uppstå.
- 3) Om material av animaliskt ursprung används för beredning av dessa odlingssubstrat eller adjuvanssystem måste djurslaget och den vävnad som används ingå, och överensstämmelse med relevanta monografier, inklusive allmänna monografier och allmänna kapitel i Europeiska farmakopén, ska styrkas.
- 4) Sökanden ska lämna dokumentation som styrker att utgångsmaterial, inklusive ympmaterial, ympceller, serumsatser och andra material av animaliskt ursprung som har betydelse för spridningen av TSE och tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet uppfyller kraven i vägledningen om minimering av risken för överföring via humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel av agens för spongiform encefalopati hos djur, samt kraven i motsvarande monografi i Europeiska farmakopén. Certifikat om lämplighet som utfärdats av EDQM, med hänvisning till relevant monografi i Europeiska farmakopén, får användas för att styrka överensstämmelse.
- 5) Dokumentationen ska innehålla specifikationer, information om de tester som görs för kvalitetskontrollen av varje sats av utgångsmaterial och resultaten för en sats avseende alla använda beståndsdelar, och ska lämnas i enlighet med kraven i denna del.

- 6) Analyscertifikat ska lämnas för utgångsmaterialen för att styrka överensstämmelse med den angivna specifikationen.
- 7) Färgämnen ska alltid uppfylla kraven i direktiv 2009/35/EG.
- 8) Användningen av antibiotika under tillverkningen och inkludandet av konserveringsmedel i det färdiga läkemedlets sammansättning ska motiveras och vara förenlig med Europeiska farmakopén.
- 9) För nya hjälpämnen, dvs. hjälpämnen som i unionen används för första gången i ett veterinärmedicinskt läkemedel eller med en ny administreringsväg, ska uppgifter om tillverkning, egenskaper och kontroller, med korrshänvisningar till stödjande kliniska och icke-kliniska säkerhetsuppgifter, lämnas. För färgämnen ska försäkringarna om överensstämmelse enligt del II.2C2 punkterna 3 och 4 anses vara tillräckliga.

IIIb.2C1 **Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer**

- 1) Monografierna i Europeiska farmakopén ska gälla för alla utgångsmaterial som förekommer där, om inte en ordentlig motivering tillhandahålls.
- 2) Beträffande övriga substanser får varje medlemsstat i fråga om läkemedel som framställs inom dess territorium kräva att de ska motsvara kraven i den nationella farmakopén.
- 3) Beskrivningen av analysmetoderna får ersättas med en utförlig hänvisning till farmakopén i fråga.
- 4) De rutinmässiga testerna som utförs på varje sats av utgångsmaterial ska göras på det sätt som har angetts i ansökan om godkännande för försäljning. Om andra tester än de som nämns i farmakopén används, ska det styrkas att utgångsmaterialen uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.
- 5) I de fall specifikationen eller övriga bestämmelser i en monografi i Europeiska farmakopén eller i 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.

IIIb.2C2 **Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé**

IIIb.2C2.1 **Utgångsmaterial av biologiskt ursprung**

- 1) Beskrivningen ska lämnas i form av en monografi.
- 2) Produktionen av vaccin ska i möjligaste mån baseras på ett system för ympmaterial och på etablerade ympceller. Vid produktion av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som består av serum ska de producerande djurens ursprung, allmänna hälsostatus och immunologiska status anges, och väl definierade pooler för utgångsmaterialet ska användas.
- 3) Utgångsmaterialens ursprung, även geografiskt, och bakgrundshistoria ska beskrivas och dokumenteras.
- 4) När det gäller genetiskt modifierade utgångsmaterial 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 inpassats, oligonukleotids-ekvenser för plasmidvektorn i cellerna, den plasmid som använts för kotransfektion, tillagda eller borttagna gener, slutkonstruktionens biologiska egenskaper och uttryckta gener, antal kopior och genetisk stabilitet.
- 5) När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska även den kvalitativa delen av ansökan åtföljas av de dokument som krävs enligt direktiv 2001/18/EG.

- 6) Ympmaterial, inklusive ympceller och serum för antiserumproduktion ska testas i fråga om identitet och frånvaro av främmande agens ska styrkas i enlighet med Europeiska farmakopén.
- 7) Information ska lämnas om samtliga substanser av biologiskt ursprung som används i varje steg i tillverkningsprocessen. Informationen ska innehålla följande:
 - a) uppgifter om materialets ursprung,
 - b) uppgifter om eventuell förädling, rening eller inaktivering med uppgifter om valideringen av dessa processer och om kontroller under tillverkningen,
 - c) uppgifter om de eventuella föroreningstester som utförs på varje sats av substansen.
- 8) Om förekomst av främmande agens upptäcks eller misstänks ska motsvarande material kasseras eller bearbetas för att minska risken för förekomst med en validerad behandling. Om det efter behandling upptäcks eller misstänks att främmande agens förekommer får motsvarande material endast användas om vidare bearbetning av läkemedlet säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras. Det ska styrkas att en sådan eliminering och/eller inaktivering av dessa främmande agens har skett.
- 9) Om ympceller används ska det styrkas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade fram till och med den högsta passagenivån i produktionen.
- 10) I fråga om levande attenuerade vacciner ska en bekräftelse av hållbarheten för ympmaterialets attenuerade egenskaper tillhandahållas. Såvida ingen särskild egenskap förknippas med försvagningen (t.ex. genetisk markör, termisk stabilitet) uppnås detta vanligen genom frånvaro av återgång till virulens hos det djurslag som läkemedlet är avsett för.
- 11) Om så krävs ska prover på det biologiska utgångsmaterialet eller de reagens som används i testförfarandena tillhandahållas, så att den behöriga myndigheten ges möjlighet att låta utföra kontrolltester.

IIIb.2C2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung

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

- a) Utgångsmaterialets namn enligt kraven i del IIIb.2A1 punkt 3 ska kompletteras med eventuella handelsmässiga eller vetenskapliga synonymer.
- b) Beskrivning av utgångsmaterialet, i en form som liknar den som tillämpas i Europeiska farmakopén.
- c) Utgångsmaterialets funktion.
- d) Identifieringsmetoder.
- e) Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid förvaring av utgångsmaterialet och vid behov längsta förvaringstid ska meddelas.

IIIb.2D Kontrolltester under tillverkningsprocessen

- 1) Dokumentation ska innehålla uppgifter om de kontrolltester som genomförs under mellanliggande steg i tillverkningen i syfte att säkerställa tillverkningsprocessens och slutprodukts enhetlighet. Specifikationer ska fastställas för varje kontrolltest och analysmetoderna ska beskrivas. Valideringen av kontrolltester för parametrar som anses kritiska för tillverkningsprocessen ska tillhandahållas om inte annat motiveras.
- 2) När det gäller inaktiverade eller detoxifierade vacciner ska inaktiveringen eller detoxifieringen testas vid varje tillverkningstillfälle så snart som möjligt efter inaktiverings- eller detoxifieringsprocessen, och efter eventuell neutralisering men före nästa produktionssteg.
- 3) I enlighet med bestämmelserna i direktiv 2010/63/EU och den europeiska konventionen om skydd av ryggradsdjur som används för försöksändamål och andra vetenskapliga ändamål ska tester utföras på ett sådant sätt att så få djur som möjligt används och minsta möjliga smärta, lidande, ångest eller bestående men orsakas. Om det finns tillgängligt ska ett alternativt *in vitro*-test användas om detta leder till att användningen av djur ersätts eller minskas, eller minskat lidande.

IIIb.2E Kontrolltester av slutprodukten

- 1) För alla tester ska beskrivningen av teknikerna för analysen av slutprodukten vara så detaljerad att en kvalitetsbedömning kan göras.
- 2) Om det finns tillämpliga monografier och om andra testförfaranden och gränsvärden används än dem som nämns i monografierna i Europeiska farmakopén eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé, ska belägg lämnas för att slutprodukten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för den berörda läkemedelsformen i farmakopén i fråga, om den hade testats enligt de monografier som återfinns där. I ansökan om godkännande för försäljning ska det lämnas en förteckning över alla tester som utförs på representativa prover av varje sats av slutprodukten. I tillämpliga fall ska frekvensen av de tester som utförs på det färdiga partiet i stället för på den eller de satser som beretts av det anges. Frisläppningsgränser ska anges och motiveras. Validering av de kontrolltester som utförs på slutprodukten ska tillhandahållas.
- 3) Information avseende fastställandet och ersättningen av referensmaterial ska tillhandahållas. Om mer än en referensstandard har använts ska en kvalificeringshistorik tillhandahållas som beskriver hur förhållandet mellan de olika standarderna har upprätthållits.
- 4) Kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén ska användas i förekommande fall. Om andra referensberedningar och referensstandarder används ska de identifieras och beskrivas utförligt.
- 5) I enlighet med bestämmelserna i direktiv 2010/63/EU och den europeiska konventionen om skydd av ryggradsdjur som används för försöksändamål och andra vetenskapliga ändamål ska tester utföras på ett sådant sätt att så få djur som möjligt används och minsta möjliga smärta, lidande, ångest eller bestående men orsakas. Om det finns tillgängligt ska ett alternativt *in vitro*-test användas om detta leder till att användningen av djur ersätts eller minskas, eller minskat lidande.
- 6) Allmänna egenskaper hos slutprodukten

Testerna av allmänna egenskaper ska i tillämpliga fall avse utseende och fysikaliska eller kemiska tester som konduktivitet, pH, viskositet etc. För var och en av dessa egenskaper ska sökanden ange specifikationer med lämpliga gränser för godkännande.
- 7) Identifiering av aktiva substanser

Vid behov ska ett särskilt identifieringstest utföras. Om så är lämpligt får identifieringstestet kombineras med satsens titer eller styrketest.
- 8) Satsens titer eller styrka

En kvantifiering av den aktiva substansen ska göras på varje sats för att visa att varje sats har den styrka eller titer som behövs för att säkerställa satsens säkerhet och effekt.
- 9) Identifiering och haltbestämning av adjuvans

Adjuvansens och dess beståndsdelars art och mängd ska verifieras i slutprodukten, om inte annat motiveras.
- 10) Identifiering och haltbestämning av hjälpämnen

I den utsträckning som är nödvändig ska hjälpämnen åtminstone genomgå identifieringstester.

Ett test av högsta och lägsta tillåtna gränsvärde ska vara obligatoriskt för konserveringsmedel. Ett test av det högsta tillåtna gränsvärdet ska vara obligatorisk för varje annat hjälpämne som kan antas ge biverkningar.
- 11) Test av sterilitet och renhet

Frånvaro av främmande agens (bakterier, mykoplasma, svampar och bakteriella endotoxiner i tillämpliga fall) ska styrkas för parenteralt administrerade läkemedel i enlighet med Europeiska farmakopén. När det gäller icke-flytande, icke-parenteralt administrerade läkemedel får överensstämmelse med ett högsta gränsvärde för kvarvarande mikroorganismer i stället för sterilitetstest godtas, om detta är vederbörligen motiverat.

Lämpliga tester för att styrka frånvaro av kontaminering genom främmande agens eller andra substanser ska utföras enligt det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets art, tillverkningsmetoden och tillverkningsbetingelserna. En riskbaserad metod för att styrka frånvaro av främmande agens enligt beskrivningen i Europeiska farmakopén ska användas.

12) Kvarvarande fuktighet

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

13) Påfyllningsvolym

Lämpliga tester för att styrka korrekt påfyllningsvolym ska utföras.

IIIb.2F **Satsernas enhetlighet**

För att säkerställa att läkemedlets kvalitet är enhetlig från sats till sats och för att styrka överensstämmelse med specifikationerna ska ett fullständigt protokoll för tre på varandra följande satser representativa för den rutinmässiga tillverkningen med resultaten för alla tester som utförts under tillverkningen och på slutprodukten tillhandahållas. Uppgifter om enhetlighet som erhålls från kombinationsprodukter får användas för derivat som innehåller en eller flera likadana beståndsdelar.

IIIb.2G **Hållbarhetstester**

1) Hållbarhetstesterna omfattar hållbarheten hos den aktiva substansen och slutprodukten, inklusive lösningsmedel, i förekommande fall.

2) En redogörelse ska lämnas för de tester som ligger till grund för den hållbarhetstid, de rekommenderade förvaringsförhållanden och de specifikationer som föreslås för den aktiva substansen och slutprodukten. Dessa tester ska alltid vara realtidsstudier.

Om mellanprodukter som erhålls i olika steg i tillverkningsprocessen lagras ska avsedda lagringsförhållanden och lagringstid vederbörligen motiveras på grundval av tillgängliga hållbarhetsuppgifter.

3) Hållbarhetstester för slutprodukten ska utföras på minst tre representativa satser som tillverkats enligt den beskrivna tillverkningsprocessen och på läkemedel som förvaras i sina slutliga behållare. Dessa tester inkluderar biologiska och fysikalisk-kemiska hållbarhetstester som utförs med jämna mellanrum för slutprodukten till och med tre månader efter den angivna hållbarhetstidens utgång.

4) Slutsatserna ska innehålla de analysresultat som motiverar den föreslagna hållbarhetstiden under alla föreslagna förvaringsförhållanden. De resultat som erhålls under hållbarhetsstudien ska beaktas när lämpliga specifikationer för sammansättning och frisläppande fastställs för att säkerställa att läkemedlet överensstämmer med den angivna hållbarhetstiden.

5) När det gäller läkemedel som administreras uppblandade i foder ska det också lämnas nödvändig information om läkemedlets hållbarhetstid i olika uppblandningsstadier, om blandningen sker enligt tillverkarens anvisningar.

6) Om en slutprodukt behöver färdigställas innan den administreras, eller om den administreras i dricksvatten, ska upplysningar lämnas om den föreslagna hållbarhetstiden för läkemedlet efter att det färdigställts enligt anvisningarna. Uppgifter till stöd för den föreslagna hållbarhetstiden för det färdigställda läkemedlet ska lämnas.

7) Hållbarhetsuppgifter från kombinationsprodukter får i vederbörligen motiverade fall användas för derivat som innehåller en eller flera likadana beståndsdelar.

8) I fråga om flerdosbehållare ska i förekommande fall hållbarhetsuppgifter lämnas som stöder hållbarhetstiden för läkemedlet i bruten eller öppnad förpackning, och en specifikation för hållbarhetstid under användning ska fastställas.

9) Effekten hos eventuella konserveringssystem ska styrkas.

10) Information om konserveringsmedlens effekt i andra liknande immunologiska veterinärmedicinska läkemedel från samma tillverkare kan vara tillräckligt.

- 11) Om aktiva substanser lagras ska de avsedda förhållandena och lagringstiden fastställas på grundval av hållbarhetsuppgifter. Dessa uppgifter får erhållas antingen genom testning av själva de aktiva substanserna eller genom lämplig testning av slutprodukten.

IIIb.2H Övriga upplysningar

Information om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet som inte omfattas av detta avsnitt får införas i dokumentationen.

IIIb.3 Del 3: Dokumentation om säkerhet (tester av säkerhet och resthalter)

IIIb.3A Allmänna krav

- 1) Dokumentation om säkerhet ska vara tillräcklig för en bedömning av följande:
 - a) Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet när det administreras till det djurslag som läkemedlet är avsett för och eventuella oönskade effekter som kan uppstå under de föreslagna användningsbetingelserna. Dessa oönskade effekter ska utvärderas i relation till läkemedlets potentiella fördelar.
 - b) Potentiellt skadliga effekter på människor av resthalter från det veterinärmedicinska läkemedlet eller substansen i livsmedel som erhållits från behandlade djur.
 - 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.
- 2) Prekliniska studier ska utföras i enlighet med kraven på god laboratoriesed.

Studier som inte följer god laboratoriesed kan godtas för studier av djurslag som läkemedlet inte är avsett för samt för studier som utvärderar immunologiska, biologiska eller genetiska egenskaper hos vaccinstammarna, under tillräckligt kontrollerade förhållanden. Andra avvikelser ska motiveras.
- 3) Alla säkerhetsprovningar ska utföras i enlighet med ett grundligt genomtänkt och detaljerat protokoll som ska redovisas skriftligt innan provningen påbörjas. Försöksdjurens välbefinnande ska övervakas av veterinär och beaktas fullt ut varje gång ett provningsprotokoll utarbetas och under hela den tid provningen pågår.
- 4) I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder ska krävas för organisation, genomförande, datainsamling, dokumentation och kontroll av säkerhetsprovningarna.
- 5) Kliniska provningar (fältstudier) ska genomföras i överensstämmelse med etablerade principer för god klinisk sed. Avvikelser ska motiveras.
- 6) Säkerhetsstudierna ska överensstämma med relevanta krav i Europeiska farmakopén. Avvikelser ska motiveras.
- 7) Säkerhetsstudierna ska utföras på det djurslag som läkemedlet är avsett för. Den dosering som ska användas är den mängd läkemedlet som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid säkerhetstester ska tas från en eller flera tillverkningssatser som framställts enligt den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.
- 8) För de laborietester som beskrivs i delarna B.1, B.2 och B.3 ska dosen av det veterinärmedicinska läkemedlet innehålla maximal titer, antigenhalt eller styrka. Vid behov får antigenets koncentration justeras så att den erforderliga dosen erhålls.
- 9) Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet ska styrkas för varje kategori av det djurslag som läkemedlet är avsett och rekommenderas att användas för, via varje administreringsväg och administreringsätt som rekommenderas samt med användning av den föreslagna tidsplanen för administreringen. Ett värsta tänkbara scenario för administreringsväg och administreringsätt får användas om det är vetenskapligt motiverat.

- 10) När det gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som består av levande organismer anges särskilda krav under B.6.

- 11) De uppgifter och den dokumentation som ska åtfölja ansökan om godkännande för försäljning ska lämnas in i enlighet med kraven för prekliniska studier och kliniska provningar i del IIIb.4B punkt 4 och del IIIb.4C punkt 3.

IIIb.3B **Prekliniska studier**

- 1) Säkerhet vid administrering av en dos

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet ska administreras i rekommenderad dos och via varje administreringsväg och administreringssätt som rekommenderas till djur av varje djurslag och varje relevant kategori (beroende på vad som är tillämpligt t.ex. minimiålder, dräktiga djur) som det är avsett att användas för.

Djuren ska observeras och undersökas dagligen för tecken på systemiska och lokala reaktioner tills reaktioner inte längre kan förväntas, men under alla omständigheter minst 14 dagar efter administreringen. 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.

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 några större tecken på systemiska och lokala reaktioner. Om studien utelämnas ska de systemiska eller lokala reaktioner som observeras i studien av överdosering ligga till grund för beskrivningen av läkemedlets säkerhet i produktresumén.

- 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, normalt bestående av tio doser, ska administreras via varje administreringsväg och administreringssätt som rekommenderas till djur som tillhör de känsligaste kategorierna av det djurslag som läkemedlet är avsett för, om inte administrering via den känsligaste av flera liknande administreringsvägar kan motiveras. För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som injiceras ska doser och administreringsvägar och administreringssätt väljas med hänsyn till den största mängd som kan administreras på ett enda injektionsställe.

Djuren ska observeras och undersökas dagligen 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 administreringsprogrammet, ska det krävas en studie av upprepad administrering av en dos för att upptäcka eventuella biverkningar som orsakas av sådan administrering.

Testet ska utföras på de känsligaste kategorierna av det djurslag som läkemedlet är avsett för (t.ex. vissa raser eller åldersgrupper) via varje administreringsväg och administreringssätt som rekommenderas.

Antalet administreringar får inte vara färre än det högsta antal som rekommenderas. När det gäller vacciner ska antalet administreringar för grundvaccination och den första omvaccineringen beaktas.

Intervallet mellan administreringarna får vara kortare än det som anges i produktresumén. Det valda intervallet ska motiveras med hänsyn till de föreslagna användningsförhållandena.

Djuren ska observeras och undersökas dagligen 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

En undersökning av fortplantningsförmågan ska övervägas när det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet är avsett att användas eller får användas på dräktiga djur eller värfåglar och när uppgifter tyder på att det utgångsmaterial som läkemedlet härrör från kan vara en potentiell riskfaktor.

Handjurs samt icke-dräktiga och dräktiga hondjurs fortplantningsförmåga ska undersökas vid rekommenderad dosering och via den administreringsväg och det administreringsätt som är känsligast.

För immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som rekommenderas för användning på dräktiga djur ska undersökningen av fortplantningsförmågan omfatta administreringens säkerhet under hela dräktigheten eller under en viss period av dräktigheten med beaktande av läkemedlets avsedda användning.

Observationsperioden ska utsträckas till att omfatta förlösningen för att undersöka eventuella skadliga effekter på avkomman, inbegripet teratogena och abortframkallande effekter.

Dessa studier får ingå i de säkerhetsstudier som beskrivs i punkterna 1, 2 och 3 eller i de fältstudier som föreskrivs i del IIIb.3C.

5) Undersökning av immunologiska funktioner

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

6) Särskilda krav för levande vaccin

1) Spridning av vaccinstammen

Spridning av vaccinstammen från vaccinerade till ovaccinerade djur som läkemedlet är avsett för ska undersökas med avseende på den rekommenderade administreringsväg som mest sannolikt kan medföra spridning. Dessutom kan det vara nödvändigt att undersöka spridning till djurslag som läkemedlet inte är avsett för men som kan vara mycket mottagliga för en levande vaccinstam. En bedömning ska tillhandahållas av antalet passager djur-till-djur som sannolikt sker under normala användningsförhållanden och potentiella konsekvenser.

2) Spridning i det vaccinerade djuret

Avföring, urin, mjölk, ägg samt orala, nasala och övriga sekret ska i tillämpliga fall testas i syfte att spåra eventuell förekomst av organismen. Dessutom kan det krävas studier av vaccinstammens spridning i kroppen, med särskild uppmärksamhet på de replikationsställen som organismen föredrar. För levande vaccin mot zoonoser i den mening som avses i Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/99/EG och som ska användas på livsmedelsproducerande djur ska dessa studier särskilt beakta organismens beständighet på injektionsstället.

3) Ökad virulens

Ökad virulens eller reversion till virulens ska undersökas på ursprungsmaterialet. Om ursprungsmaterialet inte är tillgängligt i den mängd som krävs ska det ympmaterial som genomgått minst antal passager och som används vid tillverkning undersökas. Användning av ett annat alternativ för antal passager ska motiveras. Den första vaccineringen ska utföras genom den administreringsväg och det administreringsätt som mest sannolikt medför en ökad virulens som tyder på en reversion till virulens. Flera på varandra följande passager ska göras på fem djurgrupper av det djur som läkemedlet är avsett för, såvida inte fler passager är motiverade eller organismen försvinner från försöksdjuren tidigare. Om organismen inte förmår att replikera i tillräcklig utsträckning ska så många passager som möjligt företas på det djurslag som läkemedlet är avsett för.

4) Vaccinstammens biologiska egenskaper

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

För vacciner som innehåller levande genetiskt modifierade organismer, där produkten av en främmande gen ingår i stammen som ett strukturellt protein, ska risken för att stammens tropism eller virulens förändras beaktas, och vid behov ska särskilda tester utföras.

- 5) Rekombination eller genomreassortering av vaccinstammar
- Sannolikheten för rekombination eller genomreassortering med fältstammar eller andra stammar ska utvärderas och konsekvenserna av sådana händelser redovisas.
- 7) Användarsäkerhet
- Detta avsnitt ska inkludera en diskussion om de effekter som konstaterats i del IIIb.3A–IIIb.3B och relatera dessa effekter till typen och omfattningen av människors exponering för läkemedlet så att lämpliga varningar till användarna kan formuleras och andra riskhanteringsåtgärder vidtas.
- Användarsäkerheten ska behandlas i enlighet med relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.
- 8) Interaktioner
- Om det i produktresumén anges att läkemedlet är förenligt med andra veterinärmedicinska läkemedel ska detta sambands säkerhet undersökas. Eventuella andra kända interaktioner med veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas.
- IIIb.3C Kliniska provningar**
- Resultaten av prekliniska studier ska, om inte annat motiveras, kompletteras med uppgifter från kliniska provningar med användning av satser som är representativa för den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma kliniska provningar.
- IIIb.3D Miljöriskbedömning**
- 1) En miljöriskbedömning ska utföras för att bedöma 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 fastställa eventuella försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.
- 2) Denna bedömning består av två faser. Den första fasen av bedömningen ska alltid utföras. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Den ska ange miljöns potentiella exponering för läkemedlet och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av
- a) det djurslag som läkemedlet är avsett för, och det föreslagna användningsmönstret,
 - b) administreringsvägen och administreringssättet, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att läkemedlet direkt kommer att tillföras ekosystemet,
 - c) möjliga exkret eller sekret av läkemedlet och dess aktiva substanser i miljön genom de djur som behandlats och läkemedlets beständighet i sådana exkret eller sekret,
 - d) bortskaffande av oanvända läkemedel eller avfallsprodukter.
- 3) När det gäller levande vaccinstammar som kan orsaka zoonoser ska det göras en bedömning av risken för människor.
- 4) Om slutsatserna efter den första fasen visar att läkemedlet medför en relevant risk för miljön ska sökanden fortsätta med den andra fasen och utvärdera den eller de risker för miljön som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra. Vid behov ska ytterligare undersökningar göras av läkemedlets påverkan (mark, vatten, luft, vattensystem och organismer som läkemedlet inte är avsett för).
- 5) När det gäller DNA-vaccin är en särskild säkerhetsrisk den potentiella risken för migration av DNA till könskörtelvävnader och potentiell DNA-överföring till könsceller hos vaccinerade han- och hondjur och därmed potentiell överföring till avkomman. Sökanden ska utvärdera och diskutera potentiella risker som sådana immunologiska veterinärmedicinska läkemedel kan utgöra för människors hälsa och miljön (inklusive växter och djur). Om potentiella risker fastställs ska undersökningar av vaccinetns inverkan, beroende på dess användning på sällskapsdjur eller livsmedelsproducerande djur, utföras för att ge information om detta.

IIIb.3E Erforderlig bedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

- 1) Om ett veterinärmedicinskt läkemedel innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska ansökan också åtföljas av de handlingar som krävs enligt artikel 2 och del C i direktiv 2001/18/EG och den särskilda vägledningen om genetiskt modifierade organismer.
- 2) Potentiella negativa effekter på människors hälsa och på miljön, som kan uppstå vid genöverföring från genetiskt modifierade organismer till andra organismer eller till följd av genetiska modifieringar, ska bedömas noggrant från fall till fall. Syftet med en sådan miljöriskbedömning är att identifiera och utvärdera potentiella direkta och indirekta, omedelbara eller fördröjda negativa effekter av den genetiskt modifierade organismen på människors hälsa och på miljön (inklusive växter och djur), och den ska utföras i enlighet med principerna i bilaga II till direktiv 2001/18/EG.

IIIb.3F Tester av resthalter som ska ingå i de prekliniska studierna

- 1) I fråga om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är det normalt inte nödvändigt att företa studier med avseende på resthalter.
- 2) Om antibiotika, adjuvans, konserveringsmedel eller andra hjälpämnen används vid tillverkningen av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur och/eller ingår i den slutliga formuleringen, ska hänsyn tas till konsumenternas eventuella exponering för resthalter i livsmedel som härrör från behandlade djur och efterlevnaden av MRL-värden i lagstiftningen. De konsekvenser för konsument-säkerheten som uppstår till följd av deras potentiella förekomst i slutprodukten ska redovisas.
- 3) När det gäller levande vacciner mot väletablerade zoonotiska sjukdomar kan det, utöver spridningsstudier, krävas att kvarvarande organismer från vaccinet på injektionsstället bestäms. Vid behov ska sådana resthalters verkan undersökas.
- 4) Ett förslag till karenstid ska lämnas och karenstidens lämplighet ska diskuteras mot bakgrund av de eventuella studier av resthalter som har genomförts.

IIIb.4 Del 4: Dokumentation om effekt (prekliniska studier och kliniska prövningar)**IIIb.4A Allmänna krav**

- 1) Följande allmänna krav ska uppfyllas:
 - a) Effektstudierna ska överensstämma med de allmänna kraven i Europeiska farmakopén. Avvikelser ska motiveras.
 - b) Den primära parameter som ligger till grund för fastställandet av effekt måste fastställas av försöksutföraren när studien utformas och får inte ändras efter det att den har slutförts.
 - c) Den planerade statistiska analysen ska beskrivas i detalj i studieprotokollen.
 - d) Valet av antigen eller vaccinstammar ska vara motiverat med stöd av epizootiska data.
 - e) Laboratorieundersökningar av läkemedlets effekt ska vara kontrollerade studier i vilka en kontrollgrupp med obehandlade djur ingår, utom om detta av djurskyddsskäl inte kan motiveras och effekten kan styrkas på annat sätt.
- 2) Prekliniska studier ska i allmänhet stödjas av studier som utförs under fältförhållanden.

Om prekliniska studier fullt ut stöder påståendena i produktresumén krävs inga studier som utförs under fältförhållanden.

Resultaten av prekliniska studier ska, om inte annat motiveras, kompletteras med uppgifter från kliniska prövningar med användning av satser som är representativa för den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning. Både säkerhet och effekt får undersökas i samma kliniska prövningar.

- 3) Alla provningar ska beskrivas tillräckligt detaljerat för att de behöriga myndigheterna ska kunna göra en korrekt bedömning. Validiteten av alla tekniker som används i provningen ska styrkas.
- 4) Samtliga resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma, ska rapporteras.
 - a) Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt ska styrkas för varje kategori av det djurslag som läkemedlet är avsett och rekommenderas att användas för, via varje administreringsväg och administreringsätt som rekommenderas samt med användning av den föreslagna tidsplanen för administreringen. Om inte annat motiveras ska etablering och varaktighet av immunitet fastställas och styrkas med hjälp av provningsdata.
 - b) En tillfredsställande utvärdering ska i förekommande fall göras av den påverkan passivt förvärvade och från moder till foster överförda antikroppar kan utöva på vaccinets effekt när det administreras till djur i en ålder då maternell immunitet fortfarande föreligger.
 - c) Effekten hos varje beståndsdel i multivalenta och kombinerade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ska styrkas. Om det rekommenderas att läkemedlet administreras i kombination med eller samtidigt som ett annat veterinärmedicinskt läkemedel ska effekten vid denna användning styrkas genom lämpliga studier. Eventuella kända interaktioner med andra veterinärmedicinska läkemedel ska beskrivas.
 - d) Om läkemedlet ingår i ett vaccinationsprogram som rekommenderas av sökanden ska det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets initierande effekt eller boostereffekt eller dess bidrag till det sammantagna vaccinationsprogrammets effekt styrkas.
 - e) Den dosering som ska användas är den mängd av läkemedlet som föreslås som rekommenderad dos, och den sats som används vid effekttester ska tas från en eller flera satser som framställts enligt den tillverkningsprocess som beskrivs i del 2 i ansökan.
 - f) När det gäller immunologiska veterinärmedicinska diagnostika som administreras till djur ska sökanden ange hur reaktionerna på produkten ska tolkas.
 - g) 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 uppgifter om dessa diagnostiska tester lämnas för att möjliggöra en korrekt bedömning av påståendena om marköregenskaper.

IIIb.4B **Prekliniska studier**

- 1) Normalt ska effekten styrkas under väl kontrollerade laboratorieförhållanden genom experimentell infektion efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till det djur som läkemedlet är avsett för under rekommenderade användningsbetingelser. Förhållandena vid provokationstestet ska i möjligaste mån återspegla de naturliga infektionsbetingelserna. Stammen som används vid provokationstestet och dess relevans ska beskrivas i detalj.
- 2) För levande vaccin ska den produkt som används för effekttestning tas från en eller flera satser som innehåller minsta tillåtna titer eller styrka. För andra läkemedel ska produkter från satser som innehåller den lägsta aktiva halt eller styrka som förväntas vid giltighetstidens utgång användas, om inte annat motiveras.
- 3) Om möjligt ska den immunmekanism (cellförmadad/humoral, lokal/allmänna immunglobulinklasser) som induceras efter att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till de djur som läkemedlet är avsett för via den rekommenderade administreringsvägen specificeras och dokumenteras.
- 4) Följande uppgifter ska tillhandahållas för alla prekliniska studier:
 - a) En sammanfattning.
 - b) I tillämpliga fall, ett intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed för de prekliniska studierna.
 - c) Namnet på det organ som utförde studierna.

- d) Ett detaljerat försöksprotokoll som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts, med sådana uppgifter som djurslag eller ras, djurkategorier, varifrån de anskaffats, identifikationsuppgifter och antal, djurhållnings- och utfodringsbetingelser (bl.a. med uppgift om huruvida de var fria från eventuellt angivna patogener 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.
- e) Uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat eller inte fick någon behandling.
- f) I fråga om behandlade djur i förekommande fall uppgifter om huruvida de fick testprodukten eller ett annat läkemedel som är godkänt i unionen.
- g) Samtliga allmänna och enskilda observationer och resultat (med medelvärden och standardavvikelser), såväl gynnsamma som ogynnsamma. Uppgifterna ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem. Enskilda data ska presenteras i tabellform. Till resultaten kan som förklaring eller illustration fogas reproduktioner av registreringar och mikrofotografier osv.
- h) De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
- i) Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
- j) En statistisk resultatanalys, när testprogrammet motiverar detta, samt datavarians.
- k) Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
- l) Fullständiga uppgifter om andra veterinärmedicinska läkemedel än det undersökta som behövde administreras under studiens gång.
- m) Eventuella andra observationer och avvikelser från protokollet och eventuell inverkan på resultaten.
- n) En objektiv diskussion om de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

IIIb.4C **Kliniska prövningar**

- 1) Resultaten av prekliniska studier ska, om inte annat motiveras, kompletteras med uppgifter från fältstudier med användning av satser 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 styrkas genom prekliniska studier, får utförandet av enbart fältstudier godtas.
- 3) Uppgifterna om fältstudierna ska vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning. Följande ska ingå:
 - a) En sammanfattning.
 - b) I tillämpliga fall ett intyg om överensstämmelse med god klinisk sed.
 - c) Den ansvarige försöksutförarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
 - d) Tid och plats för administreringen, identitetskod som kan kopplas till djurägarens namn och adress.
 - e) Uppgifter i prövningsprotokollet som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts, med sådana uppgifter som administreringsväg och administreringsätt, tidsplan för administreringen, dosering, djurkategorier, observationstidens längd, serologisk respons och andra undersökningar som utfördes på djuren efter avslutad administrering.
 - f) Uppgift om huruvida djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat, en konkurrerande produkt eller inte fick någon behandling.
 - g) Identifikationsuppgifter för de behandlade djuren samt för djuren i kontrollgruppen (kollektiva eller individuella, beroende på vad som är tillämpligt), t.ex. djurslag, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.

- h) En kort beskrivning av uppfödnings- och utfodringsmetoderna med uppgift om typ och mängd av eventuella fodertillsatser.
- i) Fullständiga uppgifter om observationer, prestationer och resultat (med medeltal och standardavvikelse). Individuella uppgifter ska anges om tester eller mätningar har utförts på enskilda djur.
- j) En statistisk resultatanalys, när testprogrammet motiverar detta, samt datavarians.
- k) Samtliga observationer och resultat från prövningarna, såväl gynnsamma som ogynnsamma, med en fullständig redogörelse för observationerna och resultaten från de objektiva aktivitetstest som krävs för att utvärdera läkemedlet. De tekniker som använts ska specificeras och signifikansen av eventuella resultatvariationer klargöras.
- l) Påverkan på djurens produktivitet.
- m) Antal djur som i förtid avskildes från prövningarna och orsakerna till detta.
- n) De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
- o) Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och deras förlopp.
- p) Fullständiga uppgifter om andra veterinärmedicinska läkemedel än det undersökta som administrerades antingen före eller samtidigt med testprodukten eller under observationsperioden. Uppgifter om eventuella interaktioner.
- q) Eventuella andra observationer och avvikelser från protokollet och eventuell inverkan på resultaten.
- r) En objektiv diskussion om de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets säkerhet och effekt.

AVSNITT IV

KRAV PÅ ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I SÄRSKILDA FALL

IV.1 Ansökningar som gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel

- IV.1.1 Ansökningar som grundar sig på artikel 18 (generiska veterinärmedicinska läkemedel) ska innehålla de uppgifter som avses i avsnitt II delarna 1 och 2 i denna bilaga. Om så krävs ska en miljöriskbedömning ingå i enlighet med artikel 18.7. Dokumentationen ska dessutom innehålla uppgifter som styrker att läkemedlet har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i den eller de aktiva substanserna och samma läkemedelsform som referensläkemedlet, och uppgifter som visar bioekvivalens med referensläkemedlet eller en motivering till varför sådana studier inte utfördes med hänvisning till fastställd vägledning. Alla perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning ska anses vara samma läkemedelsform.

För biologiska (inklusive immunologiska) veterinärmedicinska läkemedel anses den standardiserade generiska metoden i princip inte lämplig, och en hybridmetod ska tillämpas (se del IV.2).

- IV.1.2 När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel ska expertrapporterna om säkerhet och effekt särskilt inriktas på följande aspekter:
- a) Grunderna för att hävda bioekvivalens.
 - b) En sammanfattning av de föreningar som förekommer i satser av de aktiva substanserna och i det färdiga läkemedlet (samt i förekommande fall av nedbrytningsprodukter som kan bildas under förvaring) tillsammans med en utvärdering av dessa föreningar.
 - c) En utvärdering av bioekvivalensstudierna eller annan information som kan ge stöd för att hävda bioekvivalens i enlighet med relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.
 - d) Eventuella ytterligare uppgifter för att styrka en jämförbar säkerhet och effekt hos olika salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans.

e) En granskning av bedömningen av riskerna för användarnas säkerhet med inriktning på skillnader mellan generiska veterinärmedicinska läkemedel och veterinärmedicinska referensläkemedel (t.ex. sammansättning i hjälpämnen).

f) En granskning av miljöriskbedömningen, i förekommande fall.

IV.1.3 För en ansökan om generiskt veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller en antimikrobiell substans ska information om omfattningen av resistens, enligt bibliografiska uppgifter, tillhandahållas.

IV.1.4 För ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller en antiparasitär substans ska information om omfattningen av resistens, enligt bibliografiska uppgifter, tillhandahållas.

IV.1.5 När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att administreras intramuskulärt, subkutant eller transdermalt, ska följande kompletterande uppgifter lämnas:

a) Belägg för att styrka en likvärdig eller avvikande reduktion av resthalter från administreringsstället eventuellt med stöd av lämpliga studier av reduktionen av resthalter.

b) Belägg för att styrka toleransen vid administreringsstället hos det djur som läkemedlet är avsett för, eventuellt med stöd av lämpliga toleransstudier på det djur som läkemedlet är avsett för.

IV.2 **Ansökningar som gäller veterinärmedicinska hybridläkemedel**

IV.2.1 Ansökningar som grundar sig på artikel 19 (veterinärmedicinska hybridläkemedel) gäller veterinärmedicinska läkemedel som liknar ett veterinärmedicinskt referensläkemedel, men som inte uppfyller villkoren i definitionen av generiskt veterinärmedicinskt läkemedel.

IV.2.2 För sådana ansökningar ska följande uppgifter lämnas:

a) Alla de uppgifter som avses i delarna 1 och 2 i avsnitt II eller III, beroende på vad som är tillämpligt, i denna bilaga.

b) För delarna 3 och 4 i dokumentationen får hybridansökningar delvis bygga på resultaten av lämpliga säkerhetsstudier, resthaltsstudier, prekliniska studier och kliniska prövningar för ett redan godkänt veterinärmedicinskt referensläkemedel och delvis på nya uppgifter. Nya uppgifter ska omfatta en bedömning av säkerhetsrisker för användarna och en miljöriskbedömning i enlighet med artikel 18.7, i tillämpliga fall. För relevanta läkemedel (t.ex. antimikrobiella eller antiparasitära medel) ska dessutom risken för resistensutveckling beaktas, i tillämpliga fall.

IV.2.3 När det gäller biologiska (inklusive immunologiska) veterinärmedicinska läkemedel ska en omfattande granskning av jämförbarheten, som inkluderar kvalitet, säkerhet och effekt, tillhandahållas.

IV.2.4 När det hänvisas till uppgifter från ett annat godkänt veterinärmedicinskt läkemedel ska en motivering lämnas för användningen och relevansen av dessa uppgifter för det nya läkemedlet.

IV.2.5 Omfattningen av de nya uppgifter som krävs för att styrka säkerhet och effekt kommer att bero på det enskilda nya läkemedlets särskilda egenskaper och på dess skillnader i förhållande till det veterinärmedicinska referensläkemedlet och ska fastställas från fall till fall. Nya prekliniska och kliniska uppgifter för det nya läkemedlet ska läggas fram för alla aspekter där det veterinärmedicinska referensläkemedlet inte ger relevant stöd.

IV.2.6 Om nya studier genomförs med satser av ett veterinärmedicinskt referensläkemedel som godkänts i ett tredjeland ska sökanden styrka att det veterinärmedicinska referensläkemedlet har godkänts i enlighet med krav som är likvärdiga med dem som fastställts i unionen och i så hög grad lika att de kan ersätta varandra i prekliniska studier eller kliniska prövningar.

IV.3 Ansökningar som gäller veterinärmedicinska kombinationsläkemedel

IV.3.1 En ansökan som gäller en fast kombinationsprodukt med enskilda aktiva substanser som redan har varit föremål för ett godkännande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel inom EES ska lämnas in enligt artikel 20.

En fast kombinationsprodukt som innehåller minst en ny aktiv substans som ännu inte har godkänts för ett veterinärmedicinskt läkemedel inom EES ska lämnas in enligt artikel 8.

IV.3.2 För ansökningar som lämnas in enligt artikel 20 ska en fullständig dokumentation som innehåller delarna 1, 2, 3 och 4 tillhandahållas.

IV.3.3 En välgrundad vetenskaplig motivering baserad på giltiga terapeutiska principer för kombinationen av aktiva substanser, inklusive kliniska uppgifter, som styrker behovet av och bidraget från alla aktiva substanser vid behandlingstillfället ska tillhandahållas.

IV.3.4 I allmänhet ska alla uppgifter om säkerhet och effekt lämnas för den fasta kombinationsprodukten och inga uppgifter om säkerhet och effekt för enbart de enskilda aktiva substanserna krävs, utom för att klargöra deras individuella farmakologiska egenskaper.

IV.3.5 Om tillräckligt detaljerade uppgifter om säkerheten och effekten av en enskild känd aktiv substans är tillgängliga för sökanden, kan dessa uppgifter lämnas för att undanröja behovet av vissa studier med den fasta kombinationen eller för att bidra med relevant information. I så fall ska även eventuell interaktion mellan aktiva substanser undersökas.

IV.3.6 Användarsäkerhetsbedömningar, miljöriskbedömningar, studier av reduktionen av resthalter och kliniska studier ska utföras med den fasta kombinationsprodukten.

IV.3.7 Om inte utelämnandet motiveras ska en säkerhetsstudie av det djur som läkemedlet är avsett för med den slutliga formuleringen tillhandahållas.

IV.4 Ansökningar som bygger på informerat samtycke

IV.4.1 Ansökningar som grundar sig på artikel 21 gäller läkemedel med identisk sammansättning, läkemedelsform och tillverkningsprocess (inklusive råvaror och utgångsmaterial, processparametrar och tillverkningsanläggningar) som de redan godkända veterinärmedicinska läkemedlen.

IV.4.2 Dokumentationen för sådana ansökningar ska endast innehålla uppgifter för delarna 1A och 1B, enligt beskrivningen i bilaga I (punkterna 1–6.4), förutsatt att innehavaren av godkännandet för försäljning av det redan godkända veterinärmedicinska läkemedlet har gett sökanden sitt skriftliga samtycke till att hänvisa till innehållet i delarna 1C, 2, 3 och 4 i dokumentationen för det läkemedlet. I så fall behöver inte heller några expertrapporter om kvalitet, säkerhet och effekt lämnas in. Sökanden ska styrka det skriftliga samtycket tillsammans i sin ansökan.

IV.5 Ansökningar som bygger på bibliografiska data

IV.5.1 För veterinärmedicinska läkemedel villas aktiva substans eller substanser har en väletablerad veterinärmedicinsk användning enligt vad som avses i artikel 22 med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsnivå, ska följande särskilda regler gälla.

IV.5.2 En fullständig dokumentation som innehåller delarna 1, 2, 3 och 4 ska tillhandahållas. Sökanden ska lämna in delarna 1 och 2 enligt beskrivningen i denna bilaga. För delarna 3 och 4 ska en detaljerad vetenskaplig bibliografi, tillsammans med information som visar att det finns en lämplig brygga mellan den litteratur det hänvisas till och det veterinärmedicinska läkemedlet, lämnas in för att behandla frågan om säkerhet och effekt. De bibliografiska uppgifterna kan behöva kompletteras med viss dokumentation som är specifik för läkemedlet, t.ex. bedömningar av användarsäkerhet och miljörisker, eller uppgifter från studier av resthalter för att motivera eventuella föreslagna karenstider.

IV.5.3 De särskilda reglerna i del IV.5.3.1–IV.5.3.12 ska tillämpas för att styrka väletablerad veterinärmedicinsk användning.

- IV.5.3.1 För att fastställa en väletablerad veterinärmedicinsk användning av beståndsdelar i veterinärmedicinska läkemedel ska följande faktorer beaktas:
- a) Den tid under vilken en aktiv substans regelbundet har använts på det djurslag som läkemedlet är avsett för med användning av den administreringsväg och dosering som föreslås.
 - b) Kvantitativa aspekter av användningen av den eller de aktiva substanserna, med beaktande av i vilken utsträckning substansen eller substanserna har använts i praktiken och i vilken geografisk utsträckning.
 - c) Nivån av vetenskapligt intresse för användningen av den eller de aktiva substanserna (återspeglat i den offentliggjorda vetenskapliga litteraturen).
 - d) Samstämmigheten i de vetenskapliga bedömningarna.
- IV.5.3.2 Olika tidsperioder kan krävas för att fastställa väletablerad användning för olika aktiva substanser. Under alla omständigheter får den tidsperiod som krävs för att användningen av en beståndsdel i ett veterinärmedicinskt läkemedel ska kunna fastställas vara väletablerad inte vara kortare än tio år från och med den första systematiska och dokumenterade användningen av substansen som ett veterinärmedicinskt läkemedel inom unionen.
- IV.5.3.3 Med veterinärmedicinsk användning avses inte enbart användning som godkänt veterinärmedicinskt läkemedel. Väletablerad veterinärmedicinsk användning avser användning för ett specifikt behandlingsändamål på det djurslag som läkemedlet är avsett för.
- IV.5.3.4 Om en substans med väletablerad användning föreslås för helt nya terapeutiska indikationer kan det inte enbart hänvisas till en väletablerad veterinärmedicinsk användning. Ytterligare uppgifter om den nya terapeutiska indikationen, tillsammans med lämpliga tester av säkerhet och resthalter samt prekliniska och kliniska uppgifter, ska tillhandahållas, och i sådana fall är ansökningar baserade på artikel 21 inte möjliga.
- IV.5.3.5 Den offentliggjorda dokumentation som sökanden lämnar in ska vara fritt tillgänglig för allmänheten och offentliggjord av en ansedd källa, helst expertgranskad.
- IV.5.3.6 Dokumentationen ska innehålla tillräckliga uppgifter för att möjliggöra en oberoende bedömning.
- IV.5.3.7 Dokumentationen ska täcka alla frågor rörande säkerhets- och/eller effektbedömningen av läkemedlet för den föreslagna indikationen hos det djurslag som läkemedlet är avsett för, med användning av den administreringsväg och dosering som föreslås. Den ska omfatta eller hänvisa till en granskning av den relevanta litteraturen, med beaktande av studier som genomförts före och efter utsläppandet på marknaden och offentliggjord vetenskaplig litteratur om de erfarenheter som gjorts i form av epidemiologiska studier, framför allt jämförande epidemiologiska studier.
- IV.5.3.8 All dokumentation, såväl gynnsam som ogynnsam, ska tillhandahållas. Beträffande bestämmelserna om väletablerad veterinärmedicinsk användning är det särskilt nödvändigt att klargöra att en bibliografisk hänvisning till andra styrkande källor (t.ex. studier efter utsläppandet på marknaden, epidemiologiska studier), och inte bara uppgifter från tester och provningar, kan utgöra tillräckligt bevis för läkemedlets säkerhet och effekt, om sökanden på ett godtagbart sätt förklarar och motiverar varför dessa källor har använts.
- IV.5.3.9 Offentliga bedömningsrapporter eller sammanfattningar i syfte att sprida information kan inte anses ge tillräcklig information, förutom den bedömningsrapport som läkemedelsmyndigheten offentliggjort efter utvärderingen av en ansökan för fastställande av MRL-värden, vilken kan användas på lämpligt sätt som litteratur, särskilt för säkerhetstester.
- IV.5.3.10 Uppgifter som saknas ska ges särskild uppmärksamhet och en motivering ska ges till varför en godtagbar nivå av säkerhet och/eller effekt kan anses styrkt även om vissa uppgifter saknas.
- IV.5.3.11 Expertrapporterna avseende säkerhet och effekt ska förklara relevansen av alla uppgifter som lämnas in och som rör ett annat läkemedel än det som är avsett att saluföras. En bedömning ska göras av om det läkemedel som behandlas i bibliografin på ett tillfredsställande eller vetenskapligt sätt trots befintliga skillnader kan bryggas till det läkemedel som ansökan om godkännande för försäljning gäller.
- IV.5.3.12 Erfarenheterna av sådana läkemedel som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar har stor betydelse, varför sökandena ska ägna detta särskild uppmärksamhet.

IV.6 Ansökningar som gäller en begränsad marknad

- IV.6.1 Ett godkännande för försäljning får beviljas för en begränsad marknad i avsaknad av fullständiga uppgifter om säkerhet och/eller effekt om sökanden, i enlighet med artikel 23, styrker att läkemedlet är avsedd att användas på en begränsad marknad och att fördelarna med att det nya läkemedlet är tillgängligt väger tyngre än risken med att utelämna vissa av de uppgifter om säkerhet eller effekt som krävs enligt denna bilaga.
- IV.6.2 För sådana ansökningar ska sökanden lämna in delarna 1 och 2 enligt beskrivningen i denna bilaga.
- IV.6.3 För delarna 3 och 4 får vissa av de uppgifter om säkerhet eller effekt som krävs enligt denna bilaga utelämnas. När det gäller omfattningen av de uppgifter om säkerhet och effekt som får utelämnas ska den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort beaktas.

IV.7 Ansökningar i undantagsfall

- IV.7.1 I undantagsfall som rör djurs eller människors hälsa får ett godkännande för försäljning beviljas enligt artikel 25 för ett veterinärmedicinskt läkemedel, under förutsättning att vissa särskilda skyldigheter, villkor och/eller begränsningar iakttas.
- IV.7.2 För sådana ansökningar ska sökanden lämna in del 1 enligt beskrivningen i denna bilaga tillsammans med en motivering till varför fördelarna med omedelbar tillgång till det berörda veterinärmedicinska läkemedlet på marknaden väger tyngre än risken med att viss dokumentation om kvalitet, säkerhet eller effekt inte har tillhandahållits.
- IV.7.3 För delarna 2, 3 och 4 får vissa uppgifter om kvalitet, säkerhet eller effekt som krävs enligt denna bilaga utelämnas, om sökanden motiverar att dessa uppgifter inte kan tillhandahållas när ansökan lämnas in. För identifieringen av de grundläggande kraven för alla sådana ansökningar ska den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort beaktas.
- IV.7.4 Studier efter det att produkten godkänts får begäras som en del av villkoren för godkännande för försäljning och ska utformas, genomföras, analyseras och presenteras i enlighet med de allmänna principerna för kvalitets-, säkerhets- och effekttester i denna bilaga och relevanta vägledande dokument, beroende på vilken fråga som ska behandlas i studien.

AVSNITT V**KRAV AVSEENDE ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING AV SÄRSKILDA VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL**

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

V.1 Veterinärmedicinska läkemedel för nya terapier**V.1.1 Allmänna krav**

- V.1.1.1 Beroende på den aktiva substansen och verknings sättet kan ett veterinärmedicinskt läkemedel för ny terapi inkluderas i någon av följande tre produktkategorier:
- Andra veterinärmedicinska läkemedel än biologiska veterinärmedicinska läkemedel.
 - Andra biologiska veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel
 - Immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.
- V.1.1.2 I allmänhet ska ansökningar om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi, enligt definitionen i artikel 4.43, följa det format och de uppgiftskrav som beskrivs i avsnitt II eller III i denna bilaga beroende på hur den nya terapin kategoriseras. En fullständig dokumentation som innehåller delarna 1, 2, 3 och 4 ska normalt tillhandahållas i enlighet med kraven i avsnitt II eller III och eventuell relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Avvikelser från kraven i denna bilaga är möjliga när det är motiverat. När så är lämpligt och med beaktande av de särskilda egenskaperna hos läkemedel för ny terapi kan ytterligare krav vara relevanta för särskilda typer av läkemedel.

- V.1.1.3 Tillverkningsprocesserna för veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi ska följa principerna för god tillverkningssed som vid behov anpassats för att återspegla dessa läkemedels särskilda egenskaper. Särskilda riktlinjer för veterinärläkemedel för ny terapi ska utarbetas för att korrekt återspegla tillverkningsprocessens särskilda karaktär.
- V.1.1.4 Beroende på den särskilda karaktären hos ett läkemedel för ny terapi kan användningen av läkemedlet potentiellt vara förenad med särskilda risker. Dessa risker ska identifieras med hjälp av en riskprofileringsmetod för att identifiera de inneboende riskerna med det specifika läkemedlet och de riskfaktorer som bidrar till dessa risker. I detta sammanhang är risker alla eventuella ogynnsamma effekter som kan tillskrivas användningen av läkemedlet för ny terapi och som är av betydelse för målgruppen och/eller användaren, konsumenten och/eller miljön. Riskanalysen får omfatta hela utvecklingsprocessen. De riskfaktorer som får beaktas är utgångsmaterialets ursprung (t.ex. celler), verkningssätt hos djuret (t.ex. proliferation, initiering av immunsvar, varaktighet i kroppen), graden av cellmanipulation (t.ex. under tillverkningsprocessen), den aktiva substansens kombination med bioaktiva molekyler eller strukturella material, graden av replikationsförmåga hos de virus eller mikroorganismer som används *in vivo*, graden av nukleinsyresekvensers eller geners integrering i genomet, funktionaliteten på lång sikt, risken för onkogenicitet, icke avsedda effekter samt administreringssättet eller användningssättet.
- V.1.1.5 På grundval av utvärderingen av informationen om identifierade risker och riskfaktorer ska en särskild profil för varje enskild risk som är förknippad med ett specifikt läkemedel fastställas, vilken får användas för att fastställa och motivera hur de tillhandahållna uppgifterna ger de nödvändiga garantierna för kvalitet, säkerhet och effekt och är tillräckliga som stöd för en ansökan om godkännande för försäljning, särskilt för de aspekter av läkemedel för ny terapi om vilka det för närvarande saknas kunskap.
- V.1.1.6 För att åtgärda uppgiftsluckor eller osäkerheter vid tidpunkten för godkännandet av läkemedlet får åtgärder eller studier efter godkännandet övervägas från fall till fall. För att upptäcka tidiga eller fördröjda signaler om biverkningar, förhindra kliniska konsekvenser av sådana biverkningar och säkerställa att behandlingen sker i rätt tid och för att samla information om den långsiktiga säkerheten och effekten av veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi ska en riskhanteringsplan innehålla detaljerade uppgifter om de åtgärder som planeras för att säkerställa en sådan uppföljning.
- V.1.1.7 För alla läkemedel för ny terapi, särskilt de som betraktas som ett nytt fält inom veterinärmedicinen, rekommenderas att den sökande i god tid rådfrågar läkemedelsmyndigheten innan ansökan om godkännande för försäljning lämnas in för att klassificera läkemedlet, fastställa den tillämpliga dokumentationsstrukturen och få relevant information om de ytterligare uppgifter som kan behövas för att styrka kvalitet, säkerhet och effekt.
- V.1.2 **Kvalitetskrav**
- V.1.2.1 I allmänhet ska en beskrivning lämnas av sammansättningen, tillverkningsmetoden, produktionens enhetlighet, kontroller av utgångsmaterial, kontroller under tillverkningsprocessen, testning av slutprodukten inklusive genomförande av ett aktivitetstest eller en kvantifiering av den aktiva substansen och hållbarhetsuppgifter.
- V.1.2.2 Uppgiftskraven för tillverkning och testning av ett veterinärmedicinskt läkemedel för ny terapi av biologiskt ursprung som klassificeras som ett biologiskt eller immunologiskt läkemedel ska i allmänhet överensstämma med kraven för biologiska eller immunologiska läkemedel (enligt beskrivningen i avsnitt III i denna bilaga), inbegripet behovet av en relevant styrketest. Det kan finnas fall där ytterligare krav är tillämpliga, till exempel avseende celler och vektorkonstrukt.
- V.1.2.3 För veterinärmedicinska läkemedel för ny terapi som konstruerats genom kemisk syntes är uppgiftskraven som för andra veterinärmedicinska läkemedel än biologiska läkemedel (enligt beskrivningen i avsnitt II i denna bilaga) allmänt tillämpliga. Det kan finnas fall där ytterligare krav är tillämpliga, till exempel avseende relevant styrketest.

V.1.3 Säkerhetskrav

V.1.3.1 Beroende på läkemedlets art och avsedda användning kan ytterligare uppgifter för att bedöma säkerheten för det djur som läkemedlet är avsett för, användaren, konsumenten eller miljön vara relevanta enligt en riskanalys i varje enskilt fall.

V.1.3.2 Kraven i direktiv 2001/18/EG ska beaktas när det behandlade djuret själv kan bli en genetiskt modifierad organism. Även om direktiv 2001/18/EG är tillämpligt på slutprodukter som innehåller genetiskt modifierade organismer, utgör det fortfarande den bästa tekniska vägledning som för närvarande finns tillgänglig för att förteckna nödvändiga uppgifter. En viktig fråga är i synnerhet graden av DNA-integrering i könsceller (därmed överförbara till avkomman) eller den potentiella överföringen av de genetiskt modifierade cellerna till avkomman. Det bör också noteras att detta problem inte är exakt detsamma när det gäller sällskapsdjur och livsmedelsproducerande djur (människors konsumtion av produkter som innehåller genetiskt modifierade organismer).

V.1.3.3 För substanser som är avsedda för integrering i eller redigering av genomet ska lämpliga tester utföras för att utvärdera risken för icke avsedda modifieringar och/eller insertionsmutationer.

V.1.4 Krav på effekt

V.1.4.1 Kraven på uppgifter om effekt varierar främst beroende på de avsedda indikationerna för användning hos det djurslag som läkemedlet är avsett för. Beroende på kategoriseringen av läkemedlet för ny terapi och den avsedda användningen på det djurslag som läkemedlet är avsett för, kan de krav på effekt som anges i avsnitt II eller III tillämpas på ett veterinärmedicinskt läkemedel för ny terapi.

V.1.4.2 De angivna indikationerna ska styrkas med lämpliga uppgifter för det djurslag som läkemedlet är avsett för.

V.1.5 Särskilda uppgiftskrav för särskilda typer av läkemedel för ny terapi**V.1.5.1 Principer**

V.1.5.1.1 Med hänsyn till de särskilda egenskaperna hos läkemedel för ny terapi kan det vara lämpligt med särskilda krav utöver standardkraven för utvärdering av kvalitet, säkerhet och effekt.

V.1.5.1.2 Följande avsnitt belyser särskilda krav som ska övervägas för en viss typ av läkemedel för ny terapi. De särskilda krav som fastställs för en viss typ av läkemedel för ny terapi utgör en icke uttömmande förteckning över krav som kan behöva anpassas till det specifika läkemedlet i fråga från fall till fall och på grundval av en riskanalys.

V.1.5.1.3 I samtliga fall, och särskilt när det gäller nya terapier som anses vara nya inom veterinärmedicinen, måste de sökande ta hänsyn till den nuvarande veterinärmedicinska kunskapen och den vetenskapliga vägledning som läkemedelsmyndigheten och kommissionen offentliggjort, i enlighet med avsnitt I i denna bilaga.

V.1.5.2 Veterinärmedicinska läkemedel för genterapi

V.1.5.2.1 Genterapiprodukter är biologiska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans, som i sin tur innehåller eller består av en rekombinant nukleinsyra som används i eller administreras till djur i syfte att reglera, reparera, ersätta, lägga till eller ta bort en genetisk sekvens. Produkternas terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till den rekombinanta nukleinsyresekvens de innehåller eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck.

V.1.5.2.2 Utöver uppgiftskraven i avsnitt II eller III ska följande krav gälla:

- a) Information ska tillhandahållas om alla utgångsmaterial som används för tillverkning av den aktiva substansen, inklusive de produkter som behövs för genetisk modifiering av celler och i förekommande fall för odling och konservering av de genetiskt modifierade cellerna, med beaktande av att rening eventuellt inte förekommer.
- b) För läkemedel som innehåller en mikroorganism eller ett virus ska uppgifter tillhandahållas om genetisk modifiering, sekvensanalys, försvagad virulens, tropism för särskilda cell- och vävnadstyper, mikroorganismens eller virusets avhängighet av cellcykeln, patogenitet och moderstammens egenskaper.

- c) Processrelaterade föroreningar och produktrelaterade föroreningar ska beskrivas i relevanta avsnitt i dokumentationen, särskilt kontaminering med replikationskompetenta virus om vektorn är utformad för att vara replikationsinkompetent.
- d) För plasmider ska det göras en kvantifiering av de olika plasmidformerna under läkemedlets hela hållbarhetstid.
- e) För genetiskt modifierade celler ska cellernas egenskaper före och efter den genetiska modifieringen, samt före och efter eventuell efterföljande frysning/förvaring, testas. För genetiskt modifierade celler gäller, förutom de särskilda kraven för läkemedel för genterapi, även kvalitetskraven för läkemedel för cellterapi och vävnadstekniska produkter.
- f) Icke målriktade insertioner (som exempelvis leder till tumörer/cancer, metabol dysfunktion) och insertionsmutationer och genotoxicitet (insertion av genetiska beståndsdelar och uttryck av DNA-modifierande proteiner som mediatorer av genotoxiska biverkningar) hos det djurslag som läkemedlet är avsett för måste beaktas.
- g) Studier av överföring av könsceller ska tillhandahållas, om inte annat motiveras.

V.1.5.3 Veterinärmedicinska läkemedel för regenerativ medicin, vävnadsteknik och cellterapi

V.1.5.3.1 Regenerativ medicin anses omfatta ett brett spektrum av läkemedel och behandlingar med ett allmänt syfte att återställa funktioner. Dessa läkemedel omfattar cellbaserade terapier där vävnadstekniska produkter ingår.

V.1.5.3.2 Cellterapeutiska veterinärmedicinska läkemedel är biologiska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för betydande manipulering till sin art eller funktion, så att biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturella egenskaper som är relevanta för den avsedda kliniska användningen har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att användas för samma väsentliga funktioner hos mottagaren och givaren. De presenteras som att de har egenskaper för eller används till eller administreras till djur i syfte att behandla, förebygga eller diagnostisera en sjukdom genom farmakologisk, immunologisk eller metabol verkan hos dess celler eller vävnader eller för att regenerera, reparera eller ersätta en vävnad.

V.1.5.3.3 Utöver uppgiftskraven i avsnitt II eller III ska följande krav gälla:

- a) Sammanfattande information ska tillhandahållas om anskaffning och testning av djurvävnader och djurceller som används som utgångsmaterial. Om icke-friska celler eller vävnader används som utgångsmaterial ska användningen motiveras.
- b) Den potentiella variabilitet som introduceras genom användning av djurvävnader och djurceller ska beaktas som en del av valideringen av tillverkningsprocessen, beskrivningen av den aktiva substansen och slutprodukten, utvecklingen av analyser samt fastställandet av specifikationer och hållbarhet.
- c) För den genetiska modifieringen av cellerna ska de tekniska krav som anges för genterapiprodukter gälla.
- d) Relevant information ska tillhandahållas om cellpopulationens eller cellblandningens egenskaper, avseende dess identitet, renhet (t.ex. främmande agens och cellkontaminanter), viabilitet, styrka, karyologi, tumorigenicitet och ändamålsenlighet för den avsedda användningen. Cellernas genetiska stabilitet ska styrkas.
- e) Påverkan och interaktion från alla beståndsdelar som sannolikt kan interagera (direkt eller till följd av nedbrytning eller metabolism) med den aktiva substansen ska undersökas.
- f) Om en tredimensionell struktur ingår i den avsedda funktionen, ska differentieringsnivån, cellernas strukturella och funktionella organisation och i förekommande fall den genererade extracellulära matrixen vara en del av karakteriseringen av dessa cellbaserade produkter.

V.1.5.4 Veterinärmedicinskt läkemedel som är särskilt utformat för fagterapi

- V.1.5.4.1 Bakteriofager är virus som är beroende av bakteriella värdar för spridning och som verkar mycket specifikt på vissa bakteriestammar. Fagterapi kan t.ex. användas som alternativ till antibiotika. I allmänhet består bakteriofager av ett genom, bestående av ett enkelsträngat eller dubbelsträngat DNA eller RNA, in kapslat i en proteinkapsid. På grund av mångfalden av de avsedda behandlingsmålen och bakteriofagernas specificitet är det nödvändigt att från fall till fall välja lämplig bakteriofagstam mot den sjukdomsframkallande bakteriestammen för det enskilda utbrottet av sjukdomen.
- V.1.5.4.2 Kvaliteten och kvantiteten av de bakteriofager som ska användas i slutprodukten varierar normalt. Därför kommer en fast kvalitativ och kvantitativ sammansättning av bakteriofager inte att vara den normala situationen eftersom fagerna måste anpassas kontinuerligt. På grundval av detta måste en startkultur av bakteriofagstammar etableras och upprätthållas (jämförbart med en metod med flera stammar [multi-strain approach]).
- V.1.5.4.3 Bakteriofager samt värd bakterier/ursprungscellbanker för tillverkning ska helst framställas med hjälp av ett system för ursprungsmaterial. Det ska bekräftas att den bakteriofag som används är lytisk.
- V.1.5.4.4 Frånvaron av resistensgener och frånvaro av gener som kodar för virulensfaktorer ska visas på alla ursprungsmaterial.
- V.1.5.4.5 Indikationen ska avse profylaktisk, metafylaktisk och/eller terapeutisk behandling av en eller flera specifika infektioner eller infektionssjukdomar. Behandlingseffekten är kopplad till den lytiska aktiviteten hos fager som ger bakteriedödande verkan hos dessa bakteriofager med specificitet för den berörda bakteriestammen.
- V.1.5.4.6 För genetiskt modifierade fager ska den genetiska modifieringen beskrivas.

V.1.5.5 Veterinärmedicinskt läkemedel som framställts genom nanoteknik

- V.1.5.5.1 Nanoteknik ses främst som en teknik för att generera bärare av kemiskt syntetiskt framställda substanser, men kan också vara bärare av biologiska substanser. Användningen av nanopartiklar kan vara ett sätt att kontrollera tillförseln av substanser med låg löslighet eller giftiga föreningar.
- V.1.5.5.2 Nanoteknik motsvarar konstruktion, karakterisering och produktion av nanomaterial genom kontroll av form och storlek på nanonivå (upp till cirka 100 nm).
- V.1.5.5.3 Nanopartiklar anses ha två eller flera dimensioner på nanonivå.
- V.1.5.5.4 Inom det veterinärmedicinska området är nanopartiklar för tillförsel av läkemedel relevanta som 'produkter som framställts genom nanoteknik': Nanopartiklar konjugeras till substanser för att ändra farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska egenskaper. mRNA-läkemedel är in kapslade i nanopartiklarnas bärarsystem.
- V.1.5.5.5 Utöver kvalitetskraven för uppgifter i avsnitt II eller III ska följande krav gälla:
- Partiklarnas storleksfördelning ska bestämmas.
 - Ett lämpligt *in vitro*-test för deras funktion och möjliga tillförselförmåga (om de används för tillförsel av läkemedel) ska användas.
- V.1.5.5.6 När det gäller säkerhet kan den typ av faror som uppstår genom användning av nanopartiklar för upptag av läkemedel gå utöver de konventionella faror som kemikalier medför i klassiska leveransmatriser. Därför ska följande aspekter beaktas när det gäller säkerheten:
- Nanopartiklar för upptag av läkemedel kan påverka läkemedlets toxicitet. Den aktiva substansens toxicitet är avgörande för läkemedlet, men toxiciteten hos nanopartiklar för tillförsel av läkemedel ska också beaktas, eftersom de kan medföra särskilda risker (agglomerat, cytotoxicitet), kan medföra föroreningar genom adsorption, kan generera giftiga material genom nedbrytning eller löslighet, eller kan överföras genom en fysiologisk barriär (blod-hjärn, foeto-placental, cell- och kärnmembran osv.). I detta sammanhang gäller följande:

- i) När fysiologiska barriärer passeras ska nanopartiklarnas inverkan på läkemedelsupptaget undersökas på motsvarande organ.
 - ii) Effekten av agglomerat ska undersökas i de olika målorganen, med särskild inriktning på risken för embolism i de mindre blodkärlen.
 - iii) Säkerhetsproblem med nanopartiklar för upptag av läkemedel kan kopplas till en kumulativ effekt, en nedbrytningsprofil eller persistens i kroppen med negativa effekter på målorganens funktioner.
 - iv) Säkerhetsfrågor kan också uppfattas på cellnivå. Cellerna kanske inte alltid kan eliminera nanopartiklar som överförs genom cellmembranet, vilket leder till cytotoxicitet, särskilt genom induktion av oxidativ stress. De toxikologiska analyser som ska genomföras ska göra det möjligt att bedöma denna cytotoxicitet och relaterade aspekter, såsom alstring av giftiga fria radikaler och biopersistens.
- b) De aktiva substansernas toxikologiska profil i nanopartiklar för upptag av läkemedel kan variera, eftersom de kan fördelas på olika inre organ (olika löslighet i biologiska matriser) eller eftersom de oväntat kan tränga igenom olika biologiska barriärer i kroppen, t.ex. blod-hjärnbarriären.
- c) Biverkningar av de aktiva substanserna kan förvärras när de upptas genom nanopartiklar.
- d) Immunsäkerhetsproblem såsom immunotoxicitet (direkt skada på immunceller), immunstimulering, immunsuppression och immunmodulering (såsom komplementaktivering, inflammation, aktivering av naturlig eller förvärvad immunitet) har redan identifierats för nanoläkemedel.
- e) Nanopartiklarnas förmåga att skapa inflammatoriska eller allergiska reaktioner ska beaktas. Förmågan att tränga in i blodflödet och framkalla inflammatoriska reaktioner kan leda till spridd intravaskulär koagulering eller fibrinolys med ytterligare konsekvenser såsom trombos. Nanopartiklarnas blodgruppskompatibilitet ska därför kontrolleras.

V.1.5.6 Produkter för RNA-antisenseterapi och RNA-interferensterapi

- V.1.5.6.1 Produkter för antisenseterapi och interferensterapi kan genereras genom syntes eller genom rekombinant teknik.
- V.1.5.6.2 Antisense-RNA är enkelsträngat RNA som är komplementärt till proteinkodande mRNA med vilket det hybridiserar, och därmed blockerar dess translation till protein.
- V.1.5.6.3 RNA-interferens är en biologisk process där RNA-molekyler hämmar genuttryck eller translation genom neutralisering av riktade mRNA-molekyler.
- V.1.5.6.4 Utöver uppgiftskraven i avsnitt II eller III ska följande krav gälla:
- a) Den minsta mängden RNA-segment per volym måste fastställas som en del av kontrolltesterna av slutprodukten, samt en bekräftelse på att RNA-segmenten uppvisar rätt sekvens.
 - b) För vissa produkter för antisenseterapi som omfattas av avsnitt II i denna bilaga kan en styrkeanalys behövas för frisläppningstestning.
 - c) Hållbarhetsstudier ska omfatta ett test för att övervaka RNA-segmentens nedbrytningshastighet över tid.
 - d) För terapeutiska RNA-antisensprodukter ska eventuella skadliga effekter till följd av mål- eller icke-målbindning beaktas liksom eventuella skadliga icke-antisenseffekter till följd av t.ex. ackumulering, proinflammatoriskt svar och aptamerisk bindning.
 - e) För terapeutiska RNAi-produkter ska eventuella skadliga effekter av icke-målstörningar (på grund av den positiva RNAi-strängen) beaktas, liksom möjligheten att korsa blod-hjärnbarriären och orsaka störningar i centrala nervsystemet.
 - f) För produkter för RNA-antisenseterapi och RNA-interferensterapi som är avsedda för genterapi ska kraven på veterinärmedicinska läkemedel för genterapi beaktas.

V.2 Vaccine Antigen Master File

Begreppet *Vaccine Antigen Master File* (VAMF) införs för särskilda immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, genom undantag från avsnitt IIIb del 2.

V.2.1 Principer

V.2.1.1 Med VAMF avses i denna bilaga en fristående del av dokumentationen för en 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 vaccin och/eller kombinationsvaccin från samma sökande eller innehavare av godkännande.

V.2.1.2 Användningen av VAMF är frivillig. För kombinationsvaccin ska det eller de vaccinantigener som ska ingå i VAMF specificeras, och en separat VAMF ska krävas för vart och ett av dem.

V.2.1.3 Inlämningen och godkännandet av en VAMF ska ske enligt den relevanta vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.

V.2.2 Innehåll

Dokumentationen för VAMF ska innehålla informationen i delarna V.2.2.1–V.2.3.3, extraherade från berörda avsnitt i del 1 (Sammanfattning av dokumentationen) och del 2 (Dokumentation om kvalitet) enligt avsnitt IIIb i denna bilaga.

V.2.2.1 Sammanfattning av dokumentationen (del 1)

Namn på och adress till de tillverkare och anläggningar som deltar i de olika stegen i tillverkningen och kontrollen av den aktiva substansen ska anges och kopior av motsvarande tillverkningstillstånd bifogas.

V.2.2.2 Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om beståndsdelarna (del 2.A)

Det fullständiga och exakta namnet på den aktiva substansen (t.ex. virus- eller bakteriestam, antigen) ska anges på samma sätt som det anges i alla slutprodukter. Information om produktutveckling som är relevant för den aktiva substansen ska tillhandahållas.

V.2.2.3 Beskrivning av tillverkningsmetoden (del 2.B)

En beskrivning av tillverkningsmetoden för den aktiva substansen ska tillhandahållas, inklusive validering av de viktigaste produktionsstegen och, i förekommande fall, en motivering av eventuell mellanlagring som föreslås. För inaktiverade vacciner ska uppgifter som är relevanta för inaktiveringen av den aktiva substansen, inklusive valideringen av inaktiveringsprocessen, tillhandahållas.

V.2.2.4 Produktion och kontroll av utgångsmaterialet (del 2.C)

V.2.2.4.1 De standardkrav som beskrivs i del IIIb.2C och som är relevanta för den aktiva substansen ska gälla.

V.2.2.4.2 Information ska tillhandahållas om den aktiva substansen (t.ex. virus-/bakteriestam), substrat (celler, odlingsmedium) och alla råmaterial (beskrivna i farmakopé eller inte, biologiska eller icke-biologiska) som används vid framställningen av den aktiva substansen.

V.2.2.4.3 Dokumentationen ska innehålla specifikationer, information om de processer som genomförts och om de tester som görs för kvalitetskontrollen av varje sats av utgångsmaterial och resultaten för en sats avseende alla använda beståndsdelar.

V.2.2.4.4 I tillämpliga fall ska en riskbedömning avseende TSE och främmande agens tillhandahållas. Det bör noteras att det djurslag som slutprodukterna är avsedda för med hänvisning till VAMF ska beaktas vid riskbedömningen avseende TSE och främmande agens. Varningar eller begränsningar för användningen får införas på VAMF-nivå, beroende på den information som presenteras, och kan mildras under riskanalysen på slutproduktnivå.

V.2.2.4.5 Om den aktiva substansen erhålls med rekombinant teknik ska alla relevanta uppgifter om det genetiskt modifierade viruset/bakterierna tillhandahållas.

V.2.2.5 Kontrolltester under tillverkningsprocessen (del 2.D)

De standardkrav som beskrivs i del IIIb.2D ska gälla för de kontrolltester under processen som utförs vid tillverkningen av den aktiva substansen, inklusive validering av viktiga kontrolltester och, i förekommande fall, eventuell mellanlagring som föreslås (före blandning).

V.2.2.6 Enhetlighet mellan satser (del 2.F)

De standardkrav som beskrivs i del IIIb.2F ska gälla för påvisande av enhetlighet vid tillverkningen av antigenet.

V.2.2.7 Hållbarhet (del 2.G)

De standardkrav som beskrivs i del IIIb.2G för att styrka antigenets hållbarhet och, i förekommande fall, eventuell mellanlagring ska tillämpas.

V.2.3 Utvärdering och intyg

V.2.3.1 För vacciner som innehåller nya vaccinantigen och för vilka någon VAMF inte redan finns, ska sökanden till läkemedelsmyndigheten lämna in en fullständig dokumentation för ansökan om godkännande för försäljning, inklusive alla VAMF för varje enskild vaccinantigen för vilken användning av en VAMF är avsedd. Läkemedelsmyndigheten ska göra en vetenskaplig och teknisk utvärdering av varje VAMF. En positiv bedömning ska leda till ett intyg om överensstämmelse med unionsrätten för varje VAMF, vilket ska åtföljas av utvärderingsrapporten. Intyget ska gälla i hela unionen.

V.2.3.2 Del V.2.3.1 ska också tillämpas på varje vaccin som består av en ny kombination av vaccinantigener, oavsett om en eller flera av dessa vaccinantigener ingår i vacciner som redan är godkända i unionen.

V.2.3.3 Ändringar av innehållet i en VAMF för ett vaccin som är godkänt i unionen ska utvärderas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten. Vid en positiv bedömning ska läkemedelsmyndigheten utfärda ett intyg om överensstämmelse med unionsrätten för VAMF. Det utfärdade intyget ska gälla i hela unionen.

V.3 Dokumentation för flera stammar (multi-strain dossier)

V.3.1 Begreppet dokumentation för flera stammar (multi-strain dossier) införs för vissa immunologiska veterinärmedicinska läkemedel genom undantag från bestämmelserna i avsnitt IIIb del 2.

V.3.2 Med *dokumentation för flera stammar* avses en enda dokumentation som innehåller de relevanta uppgifterna för en enskild och grundlig vetenskaplig bedömning av olika alternativ av stammar/kombinationer av stammar som möjliggör godkännande av inaktiverat vaccin mot antigenet variabla virus eller bakterier för vilka det krävs snabba eller täta förändringar i sammansättningen av vaccinberedningar för att säkerställa effekten med hänsyn till den epidemiologiska situationen i fält. Beroende på den epidemiologiska situationen där vaccinet är avsett att användas kan ett antal stammar väljas ut bland dem som ingår i dokumentationen för att formulera en slutprodukt.

V.3.3 Varje dokumentation för flera stammar gäller endast en virusart, ett bakteriesläkte eller en vektor för en viss sjukdom. Blandningar av olika virus som tillhör olika familjer, släkten, arter eller av bakterier som tillhör olika familjer eller släkten kan inte godkännas inom ramen för en dokumentation för flera stammar.

V.3.4 När det gäller nya ansökningar om godkännande för försäljning med dokumentation för flera stammar där det inte redan finns något godkänt vaccin med flera stammar för ett visst virus/en viss bakterie/sjukdom ska läkemedelsmyndigheten innan ansökan lämnas in bekräfta att dokumentation för flera stammar får användas.

V.3.5 Inlämningen av dokumentation för flera stammar ska ske enligt relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort.

V.4 Plattformsteknik för vacciner**V.4.1 Principer**

- V.4.1.1 Plattformsteknik för vacciner är olika typer av teknik där en bärarstam eller vektor som modifieras med en annan antigen eller uppsättning antigener används för varje vaccin som kommer från plattformen. Detta inkluderar, men behöver inte begränsas till, proteinbaserade plattformar (virusliknande partiklar), plattformar för DNA-vaccin, mRNA-baserade plattformar, replikoner (självreplikerande RNA) och virus- och bakterievektorvacciner.
- V.4.1.2 För ansökningar om godkännande för försäljning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats på grundval av vaccinplattformsteknik kan minskade uppgiftskrav vara möjliga. En fullständig dokumentation krävs för den första produkten från en tillverkare baserat på en viss plattformsteknik för ett visst djurslag som produkten är avsedd för. När den första (fullständiga) dokumentationen baserad på plattformstekniken lämnas in kan sökanden samtidigt lämna in en master file för plattformstekniken som innehåller alla uppgifter som rör plattformen och för vilka det finns rimlig vetenskaplig säkerhet att de förblir oförändrade oavsett vilka antigen/gener som läggs till plattformen. Vilken typ av uppgifter som ska ingå i master filen för plattformstekniken beror på typen av plattform.
- V.4.1.3 När en master file för plattformsteknik har certifierats kan certifikatet användas för att uppfylla de berörda uppgiftskraven i efterföljande ansökningar om godkännande för försäljning baserade på samma plattform och avsedda för samma djurslag.
- V.4.2 Utvärdering och intyg
- V.4.2.1 Inlämningen av en master file för plattformsteknik ska ske enligt relevant vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Läkemedelsmyndigheten ska göra en vetenskaplig och teknisk utvärdering av varje master file för plattformsteknik. En positiv bedömning ska leda till ett intyg om överensstämmelse med unionsrätten för varje master file för plattformsteknik, vilket ska åtföljas av utvärderingsrapporten. Intyget ska gälla i hela unionen.
- V.4.2.2 Ändringar av innehållet i en master file för plattformsteknik för ett vaccin som är godkänt i unionen ska utvärderas vetenskapligt och tekniskt av läkemedelsmyndigheten.
- V.4.2.3 Vid en positiv bedömning ska läkemedelsmyndigheten utfärda ett intyg om överensstämmelse med unionsrätten för master filen för plattformsteknik.
- V.5 **Godkända homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel**
- V.5.1 **Kvalitet (del 2)**
- Bestämmelserna i avsnitt II.2 del 2 ska tillämpas på de dokument för godkännande av homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 85.2 med följande ändringar.
- V.5.2 **Terminologi**
- Den latinska benämningen på den homeopatiska stamprodukt som beskrivs i dokumentationen för ansökan om godkännande för försäljning ska överensstämma med den latinska beteckningen i Europeiska farmakopén, eller om sådan saknas, i en officiell farmakopé i en medlemsstat. I förekommande fall ska traditionella namn som används i medlemsstaterna tillhandahållas.
- V.5.3 **Kontroll av utgångsmaterial**
- De uppgifter och den dokumentation om utgångsmaterial, dvs. allt använt material inklusive råmaterial och intermediär fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i färdiga godkända homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel, som åtföljer ansökan ska kompletteras med ytterligare uppgifter om den homeopatiska stamprodukten.
- De allmänna kvalitetskraven ska gälla alla utgångs- och råmaterial samt 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 inte är möjligt p.g.a. den höga utspädningen ska den toxiska komponenten normalt kontrolleras på ett tidigare stadium. Varje steg i tillverkningsprocessen, från utgångsmaterialet till den slutliga utspädning 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, i en medlemsstats officiella farmakopé.

V.5.4 Kontrolltester av det färdiga läkemedlet

De allmänna kvalitetskraven ska gälla för det färdiga homeopatiska veterinärmedicinska läkemedlet. Alla undantag ska vara vederbörligen motiverade av sökanden.

Alla toxikologiskt relevanta beståndsdelar ska identifieras och haltbestämmas. Om det kan motiveras att identifieringen och/eller haltbestämningen av alla de toxikologiskt relevanta beståndsdelarna inte är möjlig, t. ex. på grund av deras utspädning i det färdiga läkemedlet, ska kvaliteten styrkas genom en fullständig validering av tillverknings- och spädningsförfarandet.

V.5.5 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 får hållbarhetsuppgifter för läkemedelsformen beaktas.

V.5.6 Dokumentation om säkerhet (del 3)

Del 3 ska tillämpas på sådana homeopatiska veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 4.10 i denna förordning med följande specifikation, utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i kommissionens förordning (EU) nr 37/2010 ⁽⁷⁾ om farmakologiskt aktiva substanser och deras klassificering med avseende på MRL-värden i animaliska livsmedel.

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

⁽⁷⁾ Kommissionens förordning (EU) nr 37/2010 av den 22 december 2009 om farmakologiskt aktiva substanser och deras klassificering med avseende på MRL-värden i animaliska livsmedel (EUT L 15, 20.1.2010, s. 1).