KOMMISSIONENS DELEGEREDE FORORDNING (EU) 2021/805

af 8. marts 2021

om ændring af bilag II til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF ([1]), særlig artikel 146, stk. 2, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Kravene i bilag II til forordning (EU) 2019/6, som erstattede dossierkravene i bilag I til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF ([2]), bør ajourføres væsentligt, da disse dossierkrav ikke blev ajourført ved nævnte forordning på det tidspunkt, hvor direktivet blev ophævet. Dossierkravene i bilag I til direktiv 2001/82/EF blev senest ajourført i 2009. Bilag II bør derfor ændres for at tage hensyn til de videnskabelige fremskridt og udviklingen siden 2009, herunder internationale retningslinjer fra International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH), Verdenssundhedsorganisationen (WHO) og Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD).

(2) Der bør også fastsættes krav til biologiske veterinærlægemidler og veterinærlægemidler til nye terapiformer, der indføres som nye kategorier af veterinærlægemidler ved forordning (EU) 2019/6. For disse lægemidler bør der fastsættes specifikke tekniske krav, der skal fremlægges, når der ansøges om markedsføringstilladelse.

(3) I erkendelse af, at antimikrobiel resistens over for lægemidler er et voksende sundhedsproblem i Unionen og på verdensplan, blev der ved forordning (EU) 2019/6 indført særlige lovbestemmelser, der har til formål at begrænse risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens over for lægemidler. Der bør derfor indføres specifikke tekniske krav til antimikrobielle veterinærlægemidler.

(4) Denne forordning bør anvendes fra den 28. januar 2022 i overensstemmelse med artikel 153, stk. 3, i forordning (EU) 2019/6.

(5) Forordning (EU) 2019/6 bør derfor ændres —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Bilag II til forordning (EU) 2019/6 erstattes af teksten i bilaget til nærværende forordning.

Artikel 2

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den finder anvendelse fra den 28. januar 2022.

([1]) EUT L 4 af 7.1.2019, s. 43.

([2]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1).

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 8. marts 2021.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand

BILAG

»BILAG II

KRAV OMHANDLET I ARTIKEL 8, STK. 1, LITRA b)

Indholdsfortegnelse

Side

AFSNIT I GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV 11

I.1. **Generelle principper** 11

I.2. **Krav til dossierets sammensætning** 11

I.2.1. **Del 1: Sammendrag af dossieret** 11

I.2.2. **Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)** 12

I.2.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)** 13

I.2.4. **Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)** 13

I.2.5. **Detaljerede krav til forskellige typer veterinærlægemidler eller dossierer om markedsføringstilladelse** 14

AFSNIT II KRAV TIL VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER 14

II.1. **Del 1: Sammendrag af dossieret** 14

II.2. **Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)** 14

II.2A. **Varebeskrivelse** 14

II.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning** 14

II.2A2. **Produktudvikling** 16

II.2B. **Beskrivelse af fremstillingsmåden** 16

II.2C. **Fremstilling og kontrol af udgangsmateriale** 16

II.2C1. **Virksomt stof/virksomme stoffer** 17

II.2C1.1. **Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer** 18

II.2C1.2. **Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé** 18

II.2C1.3. **Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden** 18

II.2C2. **Hjælpestoffer** 19

II.2C3. **Emballage (beholdere og lukkemekanismer)** 19

II.2C3.1. **Virksomt stof** 19

II.2C3.2. **Det færdige lægemiddel** 19

II.2C4. **Stoffer af biologisk oprindelse** 20

II.2D. **Kontrol udført på isolerede mellemprodukter under fremstillingsprocessen** 20

II.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel** 20

II.2E1. **Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel** 21

II.2E2. **Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer** 21

II.2E3. **Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer** 21

II.2E4. **Mikrobiologisk kontrol** 21

II.2E5. **Ensartethed mellem batcher** 21

II.2E6. **Anden kontrol** 22

II.2F. **Stabilitetstest** 22
II.2F1. **Virksomt stof/virksomme stoffer** 22
II.2F2. **Det færdige lægemiddel** 22
II.2G. **Andre oplysninger** 23
II.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)** 23
II.3A. **Sikkerhedstest** 23
II.3A1. **Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer** 24
II.3A2. **Farmakologi** 24
II.3A2.1. **Farmakodynamik** 24
II.3A2.2. **Farmakokinetik** 25
II.3A3. **Toksikologi** 25
II.3A4. **Andre krav** 26
II.3A.4.1. **Særlige undersøgelser** 26
II.3A.4.2. **Iagttagelser hos mennesker** 26
II.3A.4.3. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker** 27
II.3A5. **Brugersikkerhed** 27
II.3A6. **Miljørisikovurdering** 27
II.3B. **Test for restkoncentrationer** 28
II.3B1. **Identifikation af lægemidlet** 28
II.3B2. **Nedbrydning af restkoncentrationer (metabolisme og restkoncentrationskinetik)** 28
II.3B3. **Metode til analyse af restkoncentrationer** 29
II.4. **Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)** 29
II.4A. **Prækliniske undersøgelser** 29
II.4A1. **Farmakologi** 29
II.4A.1.1. **Farmakodynamik** 29
II.4A.1.2. **Farmakokinetik** 29
II.4A2. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr** 30
II.4A3. **Bestemmelse og bekræftelse af dosis** 30
II.4A4. **Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for** 30
II.4B. **Klinisk(e) forsøg** 31
II.4B1. **Generelle principper** 31
II.4B2. **Dokumentation** 31
II.4B2.1. **Resultater af prækliniske undersøgelser** 31
II.4B2.2. **Resultater af kliniske forsøg** 32

AFSNIT III BESTEMMELSER VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER 32

AFSNIT IIIa KRAV VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER 33

IIIa.1. **Del 1: Sammendrag af dossieret** 33

IIIa.2. **Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)** 33

IIIa.2A. **Varebeskrivelse** 33

IIIa.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning** 33

IIIa.2A2. **Produktudvikling** 34

IIIa.2A3. **Karakterisering** 34

IIIa.2A3.1. **Forklaring af strukturen og andre kendetegn** 34

IIIa.2A3.2. **Urenheder** 35

IIIa.2B. **Beskrivelse af fremstillingsmåden** 35

IIIa.2C. **Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer** 35

IIIa.2C1. **Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer** 36

IIIa.2C2. **Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé** 36

IIIa.2C2.1. **Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse** 36

IIIa.2C2.2. **Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse** 37

IIIa.2D. **Kontroltest under fremstillingsprocessen** 37

IIIa.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel** 38

IIIa.2E1 **Specifikationer for det færdige lægemiddel** 38

IIIa.2E2 **Metodebeskrivelser og validering af frigivelsestest** 38

IIIa.2E3. **Referencestandarder eller -materialer** 39

IIIa.2F. **Ensartethed mellem batcher** 39

IIIa.2F1. **Virksomt stof** 39

IIIa.2F2. **Det færdige lægemiddel** 39

IIIa.2G. **Stabilitetstest** 39

IIIa.2H. **Andre oplysninger** 40

IIIa.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)** 40

IIIa.3A. **Sikkerhedstest** 41

IIIa.3A1. **Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer:** 41

IIIa.3A2. **Farmakologi** 41

IIIa.3A2.1. **Farmakodynamik** 42

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetik** 42

IIIa.3A3. **Toksikologi** 42

IIIa.3A3.1. **Toksicitet ved enkeltindgift** 42

IIIa.3A3.2. **Toksicitet ved gentagen indgift** 42

IIIa.3A3.3. **Tolerancen hos målarterne** 43

IIIa.3A3.4. **Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet** 43

IIIa.3A3.5. **Genotoksicitet** 43

IIIa.3A3.6. **Kræftfremkaldende egenskaber** 43

IIIa.3A3.7. **Undtagelser** 43

IIIa.3A4. **Andre krav** 44

IIIa.3A4.1. **Særlige undersøgelser** 44

IIIa.3A4.2. **Iagttagelser hos mennesker** 44

IIIa.3A4.3. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker** 44

IIIa.3A5. **Brugersikkerhed** 45

IIIa.3A6. **Miljørisikovurdering** 45

IIIa.3A6.1. **Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer** 45

IIIa.3A6.2. **Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer** 45

IIIa.3B. **Test for restkoncentrationer** 46

IIIa.3B1. **Identifikation af lægemidlet** 46

IIIa.3B2. **Nedbrydning af restkoncentrationer** 46

IIIa.3B3. **Metode til analyse af restkoncentrationer** 46

IIIa.4. **Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)** 47

IIIa.4A. **Prækliniske undersøgelser** 47

IIIa.4A1. **Farmakologi** 47

IIIa.4A1.1. **Farmakodynamik** 47

IIIa.4A1.2. **Farmakokinetik** 47

IIIa.4A2. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr** 48

IIIa.4A3. **Bestemmelse og bekræftelse af dosis** 48

IIIa.4A4. **Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for** 48

IIIa.4B. **Kliniske forsøg** 48

IIIa.4B1. **Generelle principper** 48

IIIa.4B2. **Dokumentation** 49

IIIa.4B2.1. **Resultater af prækliniske undersøgelser** 49

IIIa.4B2.2. **Resultater af kliniske forsøg** 49

AFSNIT IIIb BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER 50

IIIb.1. **Del 1: Sammendrag af dossieret** 50

IIIb.2. **Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske og mikrobiologiske oplysninger)** 50

IIIb.2.A. **Varebeskrivelse** 50

IIIb.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning** 50

IIIb.2A2. **Produktudvikling** 51

IIIb.2B. **Beskrivelse af fremstillingsmåden** 52

IIIb.2C. **Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer** 52

IIIb.2C1. **Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer** 53

IIIb.2C2. **Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé** 53

IIIb.2C2.1. **Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse** 53

IIIb.2C2.2. **Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse** 54

IIIb.2D. **Kontroltest under fremstillingsprocessen** 54

IIIb.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel** 55

IIIb.2F. **Ensartethed mellem batcher** 56

IIIb.2G. **Stabilitetstest** 56

IIIb.2H. **Andre oplysninger** 57

IIIb.3. **Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)** 57

IIIb.3A. **Generelle krav** 57

IIIb.3B. **Prækliniske undersøgelser** 58

IIIb.3C. **Kliniske forsøg** 60

IIIb.3D. **Miljørisikovurdering** 60

IIIb.3E. **Påkrævet vurdering ved veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer** 61

IIIb.3F. **Test for restkoncentrationer, der skal indgå i de prækliniske undersøgelser** 61

IIIb.4. **Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)** 61

IIIb.4A. **Generelle krav** 61

IIIb.4B. **Prækliniske undersøgelser** 62

IIIb.4C. **Kliniske forsøg** 63

AFSNIT IV KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE 64

IV.1. **Ansøgninger vedrørende generiske veterinærlægemidler** 64

IV.2. **Ansøgninger vedrørende hybride veterinærlægemidler** 65

IV.3. **Ansøgninger vedrørende kombinationsveterinærlægemidler** 66

IV.4. **Ansøgninger baseret på informeret samtykke** 66

IV.5. **Ansøgninger baseret på bibliografiske data** 66

IV.6. **Ansøgninger til begrænsede markeder** 68

IV.7. **Ansøgninger under særlige omstændigheder** 68

AFSNIT V KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER 68
V.1. **Veterinærlægemidler til nye terapiformer** 68
V.1.1. **Generelle krav** 68
V.1.2. **Kvalitetskrav** 69
V.1.3. **Sikkerhedskrav** 70
V.1.4. **Krav til virkning** 70
V.1.5. **Særlige datakrav for bestemte typer af lægemidler til nye terapiformer** 70
V.1.5.1. **Principper** 70
V.1.5.2. **Veterinærlægemidler til genterapi** 70
V.1.5.3. **Regenerativ medicin, vævsteknologi og veterinærlægemidler til celleterapi** 71
V.1.5.4. **Veterinærlægemiddel, der er specielt beregnet til bakteriofagterapi** 72
V.1.5.5. **Nanoteknologisk afledt veterinærlægemiddel** 72
V.1.5.6. **RNA-antisensterapi og RNA-interferensterapilægemidler** 73
V.2. **Vaccineantigen-masterfil** 74
V.3. **Multi-strain-dossier** 75
V.4. **Vaccineplatformsteknologi** 75
V.5. **Godkendte homøopatiske veterinærlægemidler** 76

AFSNIT I

GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV

I.1. Generelle principper

I.1.1. Den dokumentation, der ledsager en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til artikel 8 og artikel 18-25, forelægges i overensstemmelse med kravene i dette bilag og tager hensyn til de vejledende dokumenter, som Kommissionen har offentliggjort, og til de krav til det elektroniske format, som agenturet har offentliggjort.

I.1.2. Ved udarbejdelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse skal ansøgerne også tage hensyn til den nyeste veterinærmedicinske viden og de videnskabelige retningslinjer vedrørende veterinærlægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning, som agenturet har offentliggjort.

I.1.3. For veterinærlægemidler gælder alle relevante monografier i Den Europæiske Farmakopé, herunder generelle monografier og de generelle kapitler, for de relevante dele af dossieret.

I.1.4. Fremstillingsprocesserne for det virksomme stof/de virksomme stoffer og det færdige lægemiddel skal være i overensstemmelse med god fremstillingspraksis (GMP).

I.1.5. Alle oplysninger af betydning for evalueringen af det pågældende veterinærlægemiddel skal anføres i ansøgningen, hvad enten disse oplysninger er gunstige eller ugunstige for det pågældende lægemiddel. Især bør alle relevante oplysninger om ufuldstændige eller afbrudte undersøgelser eller forsøg vedrørende veterinærlægemidlet anføres.

I.1.6. Farmakologiske, toksikologiske og prækliniske undersøgelser og undersøgelser for restkoncentrationer gennemføres i overensstemmelse med bestemmelserne vedrørende god laboratoriepraksis (GLP) i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF ([1]) og 2004/9/EF ([2]).

I.1.7. Alle dyreforsøg skal gennemføres under hensyntagen til principperne i direktiv 2010/63/EU, uanset hvor forsøgene udføres.

I.1.8. Miljørisikovurderingen i forbindelse med udsætning i miljøet af veterinærlægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer (GMO) som defineret i artikel 2 i direktiv 2001/18/EF fremlægges i dossieret som et særskilt dokument. Oplysningerne forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF under hensyntagen til de retningslinjer, der er offentliggjort af Kommissionen.

I.1.9. Ansøgeren skal i del 1 i dossieret til en ansøgning om markedsføringstilladelse bekræfte, at alle indsendte data, der er relevante for veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning, herunder offentligt tilgængelige data, ikke er omfattet af beskyttelse af teknisk dokumentation.

I.2. Krav til dossierets sammensætning

Ethvert dossier til en ansøgning om markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel skal bestå af følgende dele:

I.2.1. *Del 1: Sammendrag af dossieret*

Del 1 skal indeholde administrative oplysninger som beskrevet i bilag I som følger:

a) Del 1A: punkt 1-4 og 6.1-6.4

b) Del 1B: punkt 5

c) Del 1C: punkt 6.5.

([1]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF af 11. februar 2004 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44).

([2]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/9/EF af 11. februar 2004 om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP) (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 28).

For så vidt angår del 1B, punkt 5.1, sammenholdt med artikel 35, stk. 1, litra l), skal en ansøgning om klassificering af et veterinærlægemiddel som »ikke krævende dyrlægerecept« indeholde en kritisk gennemgang af lægemidlets egenskaber for at begrunde egnetheden af en sådan klassificering under hensyntagen til sikkerhed både for måldyrearter og ikke-måldyrearter, folkesundhed og miljøsikkerhed, jf. kriterierne i artikel 34, stk. 3, litra a)-g).

Alle kritiske ekspertrapporter udarbejdes under hensyntagen til den videnskabelige viden på det tidspunkt, ansøgningen indsendes. De skal indeholde en evaluering af de forskellige test og forsøg, som udgør dossieret for markedsføringstilladelse, og skal omfatte alle de aspekter, der er relevante for vurderingen af veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning. De skal angive udførlige resultater af de indsendte test og forsøg og præcise litteraturhenvisninger. Der skal vedlægges kopier af de nævnte litteraturhenvisninger.

De kritiske ekspertrapporter skal underskrives og dateres af forfatteren til disse rapporter, og der skal vedlægges oplysninger om forfatterens uddannelse, efteruddannelse og erhvervserfaring. Forfatterens erhvervsmæssige forbindelse til ansøgeren skal anføres.

De kritiske ekspertrapporter og tillæggene skal indeholde præcise og klare krydshenvisninger til oplysningerne i den tekniske dokumentation.

Hvis del 2 fremlægges i ctd-format (Common Technical Document), anvendes det kvalitetsrelaterede generelle resumé til den kritiske ekspertrapport om kvalitet.

For del 3 og 4 skal den kritiske ekspertrapport også indeholde et resumé i tabelform af al teknisk dokumentation og relevante data, der er indsendt.

I.2.2. ***Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)***

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

2) Alle monografier, herunder specifikke monografier, generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, finder anvendelse. For immunologiske veterinærlægemidler gælder alle monografier, herunder specifikke monografier, generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, medmindre andet er begrundet. Hvis der ikke foreligger en monografi i Den Europæiske Farmakopé, kan monografien i en medlemsstats farmakopé anvendes. Når et stof hverken er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan overensstemmelse med monografien i et tredjelands farmakopé accepteres, såfremt dets egnethed er påvist. I sådanne tilfælde skal ansøgeren indsende en kopi af monografien, eventuelt ledsaget af en oversættelse. Der skal fremlægges data, som godtgør, at monografien er egnet til at kontrollere stoffets kvalitet.

3) Hvis der anvendes andre test end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal anvendelsen af sådanne test begrundes ved at godtgøre, at materialet, hvis det testes i overensstemmelse med farmakopéen, opfylder kvalitetskravene i den relevante monografi i farmakopéen.

4) I alle testprocedurer for analyse og kvalitetskontrol skal der tages hensyn til gældende retningslinjer og krav. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges. Alle testprocedurer skal beskrives tilstrækkeligt detaljeret til, at de er reproducerbare i kontroltest, der udføres på den kompetente myndigheds anmodning og med henblik på en korrekt vurdering fra den kompetente myndigheds side. Anvendes der særligt udstyr, beskrives dette på en passende måde, eventuelt vedlagt et diagram. Sammensætningen af laboratoriereagenserne suppleres om fornødent med fremstillingsmetoden. Hvad angår testprocedurer, som er medtaget i Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af en detaljeret henvisning til den pågældende farmakopé.

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

6) De farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) kvalitetsdata for det virksomme stof og/eller det færdige lægemiddel kan indgå i dossieret i cdt-format (Common Technical Document).

7) For biologiske veterinærlægemidler, herunder immunologiske lægemidler, skal dossieret indeholde oplysninger om opløsningsmidler, der er nødvendige for fremstillingen af det færdige lægemiddel. Et biologisk veterinærlægemiddel anses for at være ét lægemiddel, selv om der kræves mere end et opløsningsmiddel til at fremstille forskellige præparater af det færdige lægemiddel, som kan indgives ved forskellige administrationsmåder eller -metoder. Opløsningsmidler, der leveres sammen med biologiske veterinærlægemidler, kan pakkes sammen med det virksomme stofs beholdere eller separat.

8) I overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

I.2.3. ***Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)***

1) Dossieret vedrørende sikkerhedsundersøgelserne skal omfatte følgende:

a) sammenfatning af de test, der er udført i overensstemmelse med denne del, med detaljerede henvisninger til den offentliggjorte litteratur, der indeholder en objektiv drøftelse af alle de opnåede resultater. Udeladelse af test eller forsøg, der er opført på listen, og medtagelse af en alternativ undersøgelsestype skal angives og drøftes

b) en erklæring om overensstemmelse med god laboratoriepraksis for prækliniske undersøgelser, hvis det er relevant, sammen med en diskussion af, hvilket bidrag en undersøgelse, der ikke er underlagt GLP-principperne, kan yde til den samlede risikovurdering, og begrundelse for ikke-GLP-status.

2) Dossieret skal omfatte følgende:

a) et indeks over alle undersøgelser og forsøg i dossieret

b) en begrundelse for udeladelse af enhver type undersøgelse eller forsøg

c) en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse eller forsøg

d) en drøftelse af, hvilket bidrag en undersøgelse eller et forsøg, der ikke er underlagt GLP-principperne, kan yde til den samlede risikovurdering, og begrundelse for ikke-GLP-status.

I.2.4. ***Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)***

1) Dossieret om virkning skal omfatte al præklinisk og klinisk dokumentation, uanset om denne er gunstig eller ugunstig for veterinærlægemidlet, således at der kan foretages en objektiv samlet vurdering af forholdet mellem fordele og risiko ved lægemidlet.

2) Dossieret vedrørende virkningsundersøgelserne skal omfatte følgende:

a) sammenfatning af de test, der er udført i overensstemmelse med denne del, med detaljerede henvisninger til den offentliggjorte litteratur, der indeholder en objektiv drøftelse af alle de opnåede resultater. Udeladelse af test eller forsøg, der er opført på listen, og medtagelse af en alternativ undersøgelsestype skal angives og drøftes

b) en erklæring om overensstemmelse med god laboratoriepraksis for prækliniske undersøgelser, hvis det er relevant, sammen med en diskussion af, hvilket bidrag en undersøgelse, der ikke er underlagt GLP-principperne, kan yde til den samlede risikovurdering, og begrundelse for ikke-GLP-status.

3) Dossieret skal omfatte følgende:

a) et indeks over alle undersøgelser i dossieret

b) en begrundelse for udeladelse af en bestemt type undersøgelse

c) en forklaring på anvendelse af en alternativ type undersøgelse.

4) Formålet med de forsøg, der er beskrevet i denne del, er at påvise veterinærlægemidlets virkning. Alle oplysninger fra ansøgeren vedrørende lægemidlets egenskaber, virkninger og anvendelse skal understøttes af resultater af specifikke forsøg, som er anført i ansøgningen om markedsføringstilladelse.

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

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

7) Inden feltforsøget påbegyndes, skal der indhentes dokumenteret tilsagn fra ejeren af de dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftligt om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udnyttelsen af behandlede dyr til fødevarer.

I.2.5. ***Detaljerede krav til forskellige typer veterinærlægemidler eller dossierer om markedsføringstilladelse***

1) Detaljerede krav til forskellige typer veterinærlægemidler eller specifikke typer af dossierer om markedsføringstilladelse er beskrevet i følgende afsnit i dette bilag:

a) I afsnit II beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om veterinærlægemidler bortset fra biologiske veterinærlægemidler

b) I afsnit III beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om biologiske veterinærlægemidler:

i) I afsnit IIIa beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om biologiske veterinærlægemidler bortset fra immunologiske veterinærlægemidler

ii) I afsnit IIIb beskrives de standardiserede krav til ansøgninger om immunologiske veterinærlægemidler

c) I afsnit IV beskrives dossierkravene til specifikke typer af dossierer om markedsføringstilladelser

d) I afsnit V beskrives dossierkravene til særlige typer af veterinærlægemidler.

AFSNIT II

KRAV TIL VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende detaljerede krav finder anvendelse på veterinærlægemidler bortset fra biologiske veterinærlægemidler, medmindre andet er angivet i afsnit IV.

II.1. ***Del 1: Sammendrag af dossieret***

Der henvises til afsnit I.

II.2. ***Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)***

II.2A. **Varebeskrivelse**

II.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

1) Ved kvalitativ sammensætning af veterinærlægemidlets indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

a) det virksomme stof/de virksomme stoffer

b) hjælpestoffer, indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, adjuvanter, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer og aromastoffer

c) andre indholdsstoffer, der indgår i veterinærlægemidlets ydre skal, og som er bestemt til at indgives oralt eller på anden måde til dyr, som f.eks. kapsler, gelatinekapsler, intraruminale indlæg

d) alle relevante data om den indre og, hvis relevant, den ydre emballage og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om anordninger, som veterinærlægemidlet anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet.

2) Ved almindeligt benyttede betegnelser til angivelse af veterinærlægemidlernes indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser fastsat i artikel 8:

a) for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats nationale farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, med henvisning til den pågældende farmakopé

b) for andre stoffer: det af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefalede internationale fællesnavn (INN) samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse

c) indholdsstoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger

d) for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF.

3) For at give den kvantitative sammensætning af alle virksomme stoffer og hjælpestoffer i veterinærlægemidlerne er det nødvendigt, afhængigt af den pågældende dispenseringsform, at angive masse eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed, for hvert virksomt stof og hjælpestof.

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

5) Den kvantitative sammensætning suppleres:

a) for præparater, som kun indeholder en enkelt dosis: med masse eller biologiske enheder for hvert virksomt stof pr. enkeltdosisbeholder under hensyntagen til det kvantum af produktet, der kan udnyttes, eventuelt efter opløsning

b) for veterinærlægemidler, der skal indgives dråbevis: med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. dråbe eller i det antal dråber, der svarer til 1 ml eller 1 g af præparatet

c) for dispenseringsformer, der skal indgives i afmålte mængder: med masse eller biologiske enheder af hvert virksomt stof pr. afmålt mængde.

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

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

II.2A2. **Produktudvikling**

1) Der skal gives en forklaring på valget af sammensætning, indholdsstoffer, emballering, hjælpestoffernes tilsigtede funktion i det færdige lægemiddel og fremstillingsmetoden, herunder en begrundelse for valget af metode og nærmere oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller de aseptiske procedurer, der er anvendt for det færdige lægemiddel. Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om det farmaceutiske udviklingsarbejde. Enhver overdosering i forhold til deklarationen skal angives og begrundes. Det skal godtgøres, at de mikrobiologiske egenskaber (mikrobiologisk renhed og antimikrobiel aktivitet) og brugervejledningen for anvendelsen er egnet til den anvendelse af veterinærlægemidlet, der er angivet i dossieret vedrørende markedsføringstilladelse.

2) En undersøgelse af interaktionen mellem det færdige lægemiddel og primæremballagen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater.

3) De foreslåede pakningsstørrelser skal begrundes i forhold til den anbefalede administrationsvej, dosering og målart, navnlig for antimikrobielle (virksomme) stoffer.

4) Når en doseringsanordning leveres sammen med det færdige lægemiddel, skal dosens/dosernes nøjagtighed påvises.

5) Når det anbefales at anvende en ledsagende test sammen med det færdige lægemiddel (f.eks. en diagnostisk test), skal der gives relevante oplysninger om testen.

6) For veterinærlægemidler, der er bestemt til iblanding i foder, skal der gives oplysninger om indholdsrater, vejledning i iblanding, ensartethed i foderet og kompatibelt/egnet foder.

II.2B. **Beskrivelse af fremstillingsmåden**

1) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8 skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende forestilling om arten af de anvendte processer.

2) Den skal således mindst omfatte:

a) den faktiske fremstillingsformel for de(n) foreslåede varepartistørrelse(r) med kvantitative oplysninger om alle anvendte stoffer. Alle stoffer, der kan forsvinde under fremstillingen, skal angives. Enhver overdosering skal angives

b) en beskrivelse af de forskellige trin i fremstillingen med oplysninger om procesforhold, på en beskrivende måde ledsaget af et procesflowdiagram

c) ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre, at det færdige lægemiddel er ensartet. Der gives oplysninger om, hvordan en batch defineres (f.eks. udtrykt i et tidsrum eller en produktmængde, og de kan udtrykkes som intervaller)

d) en liste over proceskontroller, herunder det fremstillingsled, hvor de udføres, og acceptkriterierne

e) en angivelse af de undersøgelser, der ligger til grund for validering af fremstillingsprocessen og, eventuelt, et procesvalideringsskema for batcher af produktionsstørrelse

f) for sterile lægemidler, til hvilke der benyttes sterilisering, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.

II.2C. **Fremstilling og kontrol af udgangsmateriale**

1) I dette punkt forstås ved »udgangsmaterialer« virksomme stoffer, hjælpestoffer og emballage (indre emballage med lukkemekaniske og, hvis det er relevant, ydre emballage og enhver doseringsanordning, der leveres sammen med veterinærlægemidlet).

2) Dossieret skal indeholde specifikationer og oplysninger om de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer.

3) De rutinemæssige test, der udføres på udgangsmaterialer, skal udføres på samme måde som angivet i dossieret.

4) Hvis Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet har udstedt et egnethedscertifikat for et udgangsmateriale, virksomt stof eller hjælpestof, udgør dette certifikat henvisningen til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

5) Hvis der henvises til et egnethedscertifikat, garanterer fremstilleren skriftligt ansøgeren, at fremstillingsprocessen ikke er blevet ændret, efter at Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet udstedte egnethedscertifikatet. Hvis feltet »*erklæring om adgang*« i certifikatet er udfyldt og underskrevet, anses dette krav for opfyldt, uden at der er behov for yderligere sikkerhed.

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

II.2C1. **Virksomt stof/virksomme stoffer**

1) De krævede data indsendes på en af de tre måder, der er beskrevet i punkt 2-4.

2) Følgende oplysninger skal indsendes:

a) Der skal fremlægges oplysninger om det virksomme stofs identitet, struktur og en liste over dets fysisk-kemiske og andre relevante egenskaber, navnlig fysisk-kemiske egenskaber, der potentielt kan påvirke det virksomme stofs sikkerhed og virkning. Hvis det er relevant, skal dokumentation for molekylærstrukturen omfatte den skematiske aminosyresekvens og den relative molekylemasse.

b) Oplysninger om fremstillingsprocessen skal omfatte en beskrivelse af fremstillingsprocessen for det virksomme stof, som for ansøgeren udgør en forpligtelse vedrørende fremstillingen af det virksomme stof. Alle materialer, der er nødvendige for at fremstille det virksomme stof/de virksomme stoffer skal opregnes, og det skal beskrives, hvor i processen hvert materiale anvendes. Der skal gives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse materialer. Der skal desuden forelægges oplysninger, der godtgør, at materialerne opfylder standarder, der er relevante for den påtænkte anvendelse.

c) Oplysninger om kvalitetskontrol skal omfatte test (herunder acceptkriterier), der er gennemført i hver kritisk fase, oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med mellemprodukter og om procesvaliderings- og/eller evalueringsundersøgelser. De skal også indeholde valideringsdata for de eventuelle analysemetoder, der er anvendt på det virksomme stof.

d) Oplysninger om urenheder skal angive de forventelige urenheder samt de konstaterede urenheders niveau og art. De skal også indeholde oplysninger om sikkerheden ved disse urenheder, hvis det er relevant.

3) Masterfil for virksomme stoffer

For et ikke-biologisk virksomt stof kan ansøgeren sørge for, at oplysningerne om det virksomme stof i punkt 2 fremsendes direkte til de kompetente myndigheder af fremstilleren af det virksomme stof som en masterfil for virksomme stoffer. I så fald skal fremstilleren af det virksomme stof forsyne ansøgeren med alle de data (ansøgerens del af masterfilen for virksomme stoffer), som kan være nødvendige for, at ansøgeren kan påtage sig ansvaret for veterinærlægemidlet. En kopi af de data, som fremstilleren af det virksomme stof har forelagt ansøgeren, skal indgå i lægemiddeldossieret. Fremstilleren af det virksomme stof skal skriftligt bekræfte over for ansøgeren, at han vil sørge for ensartethed mellem batcherne og ikke ændre fremstillingsprocessen eller specifikationerne uden at underrette ansøgeren herom.

4) Egnethedscertifikat udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet

Egnethedscertifikatet og eventuelle yderligere data, der er relevante for den doseringsform, der ikke er omfattet af egnethedscertifikatet, skal fremlægges.

II.2C1.1. **Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer**

1) Med hensyn til anvendelsen af artikel 8 er det tilstrækkeligt, at de virksomme stoffer er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller, i mangel af en monografi i Den Europæiske Farmakopé, i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde erstattes beskrivelsen af analysemetoder og -procedurer i hvert relevant afsnit af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

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

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

II.2C1.2. **Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé**

1) Virksomme stoffer, der ikke er opført i nogen farmakopé, skal beskrives i en monografi, der omfatter følgende afsnit:

a) indholdsstoffets navn, svarende til kravene under del II.2A1, punkt 2, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer

b) definitionen af stoffet i en form, der svarer til den, der anvendes i Den Europæiske Farmakopé, skal ledsages af enhver nødvendig forklarende dokumentation, navnlig vedrørende den molekylære struktur. Med hensyn til de stoffer, der kun kan defineres ved deres fremstillingsmåde, må denne være tilstrækkelig udførligt beskrevet til at karakterisere et stof med konstant sammensætning og virkning

c) metoder til identifikation kan beskrives i form af fuldstændige teknikker, som er anvendt ved produktion af stoffet, og de testmetoder, der skal anvendes rutinemæssigt

d) renhedstest beskrives i forhold til den enkelte forventelige urenhed og navnlig i forhold til sådanne, som kan have en skadelig virkning, og om nødvendigt til sådanne, som under hensyntagen til sammensætningen af det lægemiddel, der er genstand for ansøgningen, kunne have en ugunstig virkning på lægemidlets stabilitet, eller som kunne forvanske de analytiske resultater

e) test og acceptkriterier for at kontrollere parametre, der er relevante for det færdige lægemiddel, som f.eks. sterilitet, beskrives, og metoderne valideres eventuelt

f) med hensyn til de komplekse stoffer af vegetabilsk eller animalsk oprindelse sondres der mellem tilfælde, hvor flere farmakologiske virkninger nødvendiggør en kemisk, fysisk eller biologisk kontrol med de vigtigste bestanddele, og tilfælde omfattende stoffer, der indeholder en eller flere grupper af stoffer, der virker på tilsvarende måde, og for hvilke en samlet analysemetode kan tillades.

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

II.2C1.3. **Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden**

Nedennævnte data vedrørende virksomme stoffer skal medtages som et led i den generelle beskrivelse af virksomme stoffer, når de indvirker på veterinærlægemidlets biotilgængelighed:

a) krystalform og opløselighed

b) partikelstørrelse

c) hydratiseringsgrad

d) fordelingsforholdet mellem olie og vand

e) pK/pH-værdier.

Litra a)-c) gælder ikke for stoffer, der udelukkende anvendes i opløsning.

II.2C2. **Hjælpestoffer**

1) Med hensyn til anvendelsen af artikel 8 er det tilstrækkeligt, at hjælpestofferne er i overensstemmelse med forskrifterne i Den Europæiske Farmakopé eller, i mangel af en monografi i Den Europæiske Farmakopé, i en medlemsstats farmakopé. I dette tilfælde erstattes beskrivelsen af analysemetoder og -procedurer i hvert relevant afsnit af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé. Om nødvendigt skal yderligere test til kontrol af parametre som partikelstørrelse, sterilitet og/eller opløsningsmiddelrester supplere monografiens krav.

2) I mangel af en farmakopémonografi skal der foreslås en specifikation, som skal begrundes. Kravene til specifikationer for det virksomme stof, jf. del II.2C1.2, punkt 1, litra a)-e), skal overholdes. De foreslåede metoder og data til validering heraf skal forelægges.

3) Der skal fremlægges en erklæring til bekræftelse af, at farvestoffer beregnet til veterinærlægemidler overholder kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF ([3]), undtagen hvis ansøgningen om markedsføringstilladelse vedrører visse veterinærlægemidler til lokal anvendelse som f.eks. loppehalsbånd og øremærker.

4) Der skal fremlægges en erklæring til bekræftelse af, at de anvendte farvestoffer opfylder renhedskriterierne i Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012 ([4]).

5) For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i Unionen i et veterinærlægemiddel for første gang, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstilling, karakterisering og kontrol med krydshenvisninger til støtte for både kliniske og ikkekliniske sikkerhedsdata. For farvestoffer anses erklæringerne om overensstemmelse i punkt 3 og 4 for tilstrækkelige.

II.2C3. **Emballage (beholdere og lukkemekanismer)**

II.2C3.1. **Virksomt stof**

1) Der skal gives oplysninger om beholderen og dens lukkemekanisme for det virksomme stof, herunder identiteten af hvert indre emballagemateriale og specifikationerne herfor. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af det virksomme stofs fysiske tilstand (flydende, fast).

2) Hvis der fremlægges et egnethedscertifikat for det virksomme stof fra den foreslåede kilde med angivelse af en beholder og dens lukkemekanisme, kan de detaljerede oplysninger om disse for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til det gyldige egnethedscertifikat.

3) Hvis der indsendes en masterfil for virksomme stoffer fra den foreslåede kilde med angivelse af en beholder og dens lukkemekanisme, kan de detaljerede oplysninger om disse for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til masterfilen for virksomme stoffer.

II.2C3.2. **Det færdige lægemiddel**

1) Der skal gives oplysninger om beholderen og dens lukkemekanisme og enhver anordning for det færdige lægemiddel, herunder identiteten af hvert indre emballagemateriale og specifikationerne herfor. Hvilket omfang oplysningerne skal have, afhænger af veterinærlægemidlets administrationsvej og doseringsformens fysiske tilstand (flydende, fast).

([3]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF af 23. april 2009 om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse (EUT L 109 af 30.4.2009, s. 10).

([4]) Kommissionens forordning (EU) nr. 231/2012 af 9. marts 2012 om specifikationer for fødevaretilsætningsstoffer opført i bilag II og III til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1333/2008 (EUT L 83 af 22.3.2012, s. 1).

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

3) For emballagematerialer, der anvendes for første gang i Unionen, og som er i kontakt med lægemidlet, skal der fremlægges oplysninger om deres sammensætning, fremstilling og sikkerhed.

II.2C4. **Stoffer af biologisk oprindelse**

1) Der skal gives oplysninger om kilden til, behandlingen og karakteriseringen af samt kontrollen med alle materialer af biologisk oprindelse (fra mennesker, dyr, planter eller mikroorganismer), der anvendes til fremstilling af veterinærlægemidler, herunder virale sikkerhedsdata, i overensstemmelse med de relevante retningslinjer.

2) Der skal afgives dokumentation for, at materialer fra dyrearter, der er relevante for overførsel af transmissible spongiforme encephalopatier (TSE), er i overensstemmelse med Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé. For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes egnethedscertifikater, som er udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

II.2D. **Kontrol udført på isolerede mellemprodukter under fremstillingsprocessen**

1) I dette afsnit forstås ved »isoleret mellemprodukt« delvis forarbejdet materiale, der kan opbevares i en nærmere fastsat periode, og som skal undergå yderligere forarbejdningstrin, inden det bliver til et færdigt lægemiddel.

2) Der fastsættes en specifikation for hvert mellemprodukt, og analysemetoderne beskrives og valideres, hvis det er relevant.

3) Oplysninger om mellemproduktets primæremballage skal angives, hvis de afviger fra dem, der gælder for det færdige lægemiddel.

4) Mellemproduktets holdbarhed og opbevaringsforhold fastlægges på grundlag af data fra stabilitetsundersøgelser.

II.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel**

1) I forbindelse med kontrol af det færdige lægemiddel forstås ved en batch af et færdigt lægemiddel alle enheder af en dispenseringsform, som hidrører fra samme oprindelige materiale, og som har undergået den samme serie af fremstillings- og/eller sterilisationsprocesser. Ved kontinuerlig fremstilling kan batchstørrelsen udtrykkes i et tidsrum eller en produktmængde, og kan udtrykkes som intervaller.

2) De test, der udføres på det færdige lægemiddel, skal anføres. Der skal gives en begrundelse for den foreslåede specifikation. Hyppigheden af de test, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal anføres og begrundes. Acceptkriterier for frigivelse skal angives.

3) Dossieret skal indeholde oplysninger om kontroltest af det færdige lægemiddel ved frigivelse og validering heraf. Oplysningerne og dokumentationen gives i overensstemmelse med følgende regler.

4) Såfremt der anvendes andre testprocedurer og acceptkriterier end dem, der er nævnt i de relevante monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, skal disse procedurer og kriterier begrundes ved at dokumentere, at det færdige lægemiddel, såfremt det er blevet testet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for den pågældende dispenseringsform.

II.2E1. **Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel**

1) Visse test af de generelle egenskaber ved et lægemiddel skal altid indgå i testene af det færdige lægemiddel. Disse test omfatter, hvis det er muligt, kontrol af gennemsnitsmasse/-mængder og af maksimale afvigelser, mekaniske, fysiske test, udseende, fysiske kendetegn, som f.eks. pH eller partikelstørrelse. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren angive standarder og acceptkriterier.

2) Testbetingelserne og i givet fald det anvendte apparatur og standarderne beskrives tilstrækkeligt detaljeret, såfremt de ikke er anført i Den Europæiske Farmakopé eller i medlemsstaternes nationale farmakopéer. Det samme gælder, når de metoder, der er fastsat i disse farmakopéer, ikke finder anvendelse.

II.2E2. **Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer**

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

2) Undtagen i behørigt begrundede tilfælde må de tilladte maksimale afvigelser for indholdet af virksomme stoffer i det færdige lægemiddel ikke overstige ± 5 % på fremstillingstidspunktet.

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

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

5) De højest tilladte niveauer for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter umiddelbart efter fremstillingen skal angives. Begrundelsen for at medtage eller udelade nedbrydningsprodukter i specifikationen skal fremlægges.

II.2E3. **Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer**

Identifikationstest og en øvre og nedre grænseværditest er obligatorisk for det enkelte antimikrobielle konserveringsmiddel og eventuelle hjælpestoffer, som kan antages at have indvirkning på et virksomt stofs biotilgængelighed, medmindre biotilgængeligheden garanteres på anden passende måde. En identifikationstest og øvre og nedre grænseværditest er obligatorisk for eventuelle antioxidanter og hjælpestoffer, som kan antages at have negativ indvirkning på fysiologiske funktioner, idet der også foretages nedre grænseværditest for antioxidanter på frigivelsestidspunktet.

II.2E4. **Mikrobiologisk kontrol**

Oplysninger om mikrobiologiske test, som f.eks. sterilitet og bakterielle endotoksiner, skal indgå i de analytiske oplysninger, når sådanne test skal foretages rutinemæssigt for at kontrollere lægemidlets kvalitet.

II.2E5. **Ensartethed mellem batcher**

For at sikre, at lægemidlets kvalitet er ensartet fra batch til batch, og for at påvise overensstemmelse med specifikationen, skal der fremlægges batchdata med resultaterne af alle test, der generelt er udført på [3] batcher, der er fremstillet på de(t) foreslåede fremstillingssted(er) i henhold til den beskrevne produktionsproces.

II.2E6. **Anden kontrol**

Enhver anden test, der anses for nødvendig for at bekræfte lægemidlets kvalitet, skal kontrolleres.

II.2F. **Stabilitetstest**

II.2F1. **Virksomt stof/virksomme stoffer**

1) Der skal specificeres en gentestperiode og opbevaringsforhold for det virksomme stof, medmindre fremstilleren af det færdige lægemiddel gennemfører en fuldstændig gentest af det virksomme stof, umiddelbart før det anvendes ved fremstillingen af det færdige lægemiddel.

2) Stabilitetsdata fremlægges for at dokumentere, hvordan kvaliteten af et virksomt stof varierer med tiden under påvirkning af en række miljøfaktorer, og for at understøtte den definerede gentestperiode og opbevaringsforhold, hvis det er relevant. Ansøgeren skal forelægge oplysninger om typen af den gennemførte stabilitetsundersøgelse, de anvendte forsøgsplaner, de anvendte analyseprocedurer og valideringen heraf med nøje angivelse af resultaterne.

3) Hvis der foreligger et egnethedscertifikat for det virksomme stof fra den foreslåede kilde med angivelse af en gentestperiode og opbevaringsforhold, kan stabilitetsdata for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til det gyldige egnethedscertifikat.

4) Hvis der indsendes en masterfil for virksomme stoffer fra den foreslåede kilde med angivelse af stabilitetsdata, kan de detaljerede oplysninger om stabiliteten for det virksomme stof fra denne kilde erstattes af en henvisning til masterfilen for virksomme stoffer.

II.2F2. **Det færdige lægemiddel**

1) Der gives en beskrivelse af de undersøgelser, hvorved den udløbsdato, de anbefalede opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som ansøgeren har foreslået, er fastsat.

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

3) For et færdigt lægemiddel, som skal opløses eller fortyndes inden indgift, gives detaljerede oplysninger om det opløste/fortyndede lægemiddels foreslåede holdbarhed og specifikation, støttet af relevante stabilitetsdata.

4) For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, stabilitetsdata til begrundelse af lægemidlets udløbsdato, efter det er blevet brudt eller åbnet for første gang, og der angives en specifikation for brug af beholderen.

5) Såfremt der er mulighed for, at der kan dannes nedbrydningsprodukter i det færdige lægemiddel, skal ansøgeren deklarere disse produkter samt angive de anvendte identifikationsmetoder og testprocedurer.

6) Såfremt stabilitetsdataene viser, at den kvantitative bestemmelse af det virksomme stof mindskes ved opbevaring, skal beskrivelsen af kontroltestene for det færdige lægemiddel, hvis hensigtsmæssigt, omfatte den kemiske eller om fornødent den toksikologisk-farmakologiske undersøgelse af de ændringer, der er sket med dette stof, eventuelt med en karakterisering og/eller kvantitativ bestemmelse af nedbrydningsprodukterne.

7) Det højest tilladte niveau for de enkelte og samlede nedbrydningsprodukter ved udløbet af holdbarheden skal angives og begrundes.

8) På grundlag af resultaterne af stabilitetstestene skal de prøver, der udføres på det færdige lægemiddel i løbet af holdbarhedsperioden, og deres acceptkriterier anføres og begrundes.

9) Konklusionerne skal indeholde analyseresultater, der begrunder den foreslåede holdbarhed og, hvis det er relevant, holdbarheden efter ibrugtagning under de anbefalede opbevaringsforhold.

10) For veterinærlægemidler, der er beregnet til iblanding i foder, skal der desuden gives oplysninger om stabiliteten og den foreslåede holdbarhed efter iblanding i foder. Der skal også forelægges en specifikation for det foderlægemiddel, der er fremstillet ved hjælp af dette veterinærlægemiddel efter den anbefalede brugsanvisning.

II.2G. **Andre oplysninger**

Oplysninger om kvaliteten af veterinærlægemidlet, som ikke er omhandlet andetsteds i denne del, kan medtages i dossieret under dette punkt.

II.3. ***Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)***

1) Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:

a) et eksemplar af undersøgelsesplanen (protokol)

b) en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant

c) en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer

d) en beskrivelse og begrundelse af testsystemet

e) en beskrivelse af de opnåede resultater, der er så udførlig, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning

f) en statistisk analyse af resultaterne, hvis det er relevant

g) en diskussion af resultaterne med kommentarer til niveauer med og uden observerede virkninger og eventuelle usædvanlige resultater

h) laboratoriets navn

i) undersøgelseslederens navn

j) underskrift og dato

k) sted og tidsrum, hvor undersøgelsen blev gennemført

l) forklaring af forkortelser og koder, uanset om de er internationalt anerkendte eller ej

m) beskrivelse af matematiske og statistiske procedurer.

2) Offentliggjorte undersøgelser kan accepteres, hvis de indeholder en tilstrækkelig mængde data og tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en uafhængig vurdering. Forsøgsteknikkerne skal beskrives så detaljeret, at de kan reproduceres, og investigator skal bekræfte deres validitet. Resuméer af undersøgelser, for hvilke der ikke foreligger detaljerede rapporter, accepteres ikke som gyldig dokumentation. Såfremt stoffet tidligere er blevet evalueret med henblik på fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (»MRL«) for at opfylde visse sikkerhedskrav, kan der henvises til de europæiske offentlige MRL-vurderingsrapporter (»EPMAR'er«). Når der henvises til EPMAR, er det ikke nødvendigt at forelægge undersøgelser, der allerede er evalueret som led i MRL-evalueringen. Der skal kun fremlægges nye undersøgelser, som ikke foreligger med henblik på MRL-vurderingen. Hvis eksponeringsvejen (f.eks. for brugeren) ikke er identisk med den eksponeringsvej, der anvendes i overensstemmelse med Kommissionens forordning (EU) 2018/782 ([5]), kan der være behov for nye undersøgelser.

II.3A. **Sikkerhedstest**

1) Sikkerhedsdokumentationen skal være tilstrækkelig til at vurdere:

a) veterinærlægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller uønskede virkninger hos målarter, som kan forekomme under de foreslåede anvendelsesbetingelser

([5]) Kommissionens forordning (EU) 2018/782 af 29. maj 2018 om metodologiske principper for risikovurdering og risikohåndteringsanbefalinger som omhandlet i forordning (EF) nr. 470/2009 (EUT L 132 af 30.5.2018, s. 5).

b) de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret

c) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.

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

3) Et hjælpestof, der anvendes for første gang i et veterinærlægemiddel eller ved en ny administrationsvej, skal behandles på samme måde som et virksomt stof.

II.3A1. **Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer**

a) International fællesbetegnelse (INN)

b) IUPAC-navn (International Union of Pure and Applied Chemistry Name)

c) CAS-nummer (Chemical Abstract Service)

d) terapeutisk, farmakologisk og kemisk klassificering

e) synonymer og forkortelser

f) strukturformel

g) molekylær formel

h) molekylevægt

i) renhedsgrad

j) kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenheder

k) beskrivelse af fysiske egenskaber:

i) smeltepunkt

ii) kogepunkt

iii) damptryk

iv) opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, udtrykt i g/l, med angivelse af temperatur

v) massefylde

vi) brydning af lys, optisk rotation osv.

l) formulering af produktet.

II.3A2. **Farmakologi**

1) Farmakologiske undersøgelser er af grundlæggende betydning for belysning af de mekanismer, der fremkalder veterinærlægemidlets terapeutiske virkninger, og farmakologiske undersøgelser, der gennemføres i forsøgsdyr og dyrearter, som lægemidlet er bestemt for, medtages derfor. Der kan, hvis det er relevant, krydshenvises til de undersøgelser, der er fremlagt i dossierets del 4.

2) Såfremt et veterinærlægemiddel fremkalder farmakologiske virkninger uden toksisk reaktion, eller ved mindre doser end dem, der er nødvendige for at fremkalde toksicitet, skal disse farmakologiske virkninger inddrages i vurderingen af sikkerheden for brugeren af veterinærlægemidlet.

3) I sikkerhedsdokumentationen skal der altid indledningsvis gives detaljerede oplysninger om farmakologiske undersøgelser, der er gennemført på laboratoriedyr, og alle relevante oplysninger vedrørende kliniske undersøgelser af de dyrearter, som lægemidlet er bestemt for.

II.3A2.1 **Farmakodynamik**

Oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers virkningsmekanisme skal forelægges sammen med oplysninger om primære og sekundære farmakodynamiske virkninger for at bidrage til forståelsen af eventuelle bivirkninger ved undersøgelser med dyr. Detaljeret indberetning af farmakodynamiske egenskaber i forbindelse med den terapeutiske virkning skal angives i dossierets del 4A.

II.3A2.2 **Farmakokinetik**

Der skal forelægges data om det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i laboratoriedyr, herunder disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse. Oplysningerne skal relateres til resultaterne fra farmakologiske og toksikologiske undersøgelser om forholdet mellem dosis og virkning for at bestemme den tilstrækkelige eksponering.

II.3A3. **Toksikologi**

1) Dokumentation vedrørende toksikologi skal følge de retningslinjer, som agenturet har udgivet om den generelle testprocedure, og retningslinjerne for særlige undersøgelser. Generelt skal toksikologiske undersøgelser gennemføres med det virksomme stof/de virksomme stoffer, ikke med det formulerede lægemiddel, medmindre andet specifikt kræves.

2) Undersøgelser med dyr skal udføres med etablerede stammer af laboratoriedyr, for hvilke der (helst) foreligger historiske data.

3) Toksicitet ved enkeltindgift

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan bruges til at forudsige:

a) de mulige virkninger af akut overdosering på den art, lægemidlet er bestemt for

b) de mulige virkninger af utilsigtet indgift på mennesker

c) doser, som egner sig ved undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift.

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

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

4) Toksicitet ved gentagen indgift

Test af toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise fysiologiske og/eller patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det virksomme stof eller af en kombination af de undersøgte virksomme stoffer og at fastslå, hvordan disse forandringer hænger sammen med doseringen.

En undersøgelse af toksicitet ved gentagen indgift på én forsøgsdyreart skal normalt være tilstrækkelig. Denne undersøgelse kan erstattes af en undersøgelse af det dyr, lægemidlet er bestemt for. Ved valg af administrationshyppighed og -vej samt undersøgelsens varighed skal der tages hensyn til de anbefalede betingelser for klinisk anvendelse og/eller brugereksponering. Ansøgeren skal begrunde valget af undersøgelsernes omfang og varighed samt af doseringer.

5) Tolerancen hos målarterne

Der forelægges et resumé af eventuelle tegn på intolerance, der er iagttaget under undersøgelser — almindeligvis med den færdige formulering — hos målarten i overensstemmelse med kravene i del II.4A4 (Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for). De pågældende undersøgelser, de doser, hvorved intolerancen opstod, og de pågældende arter og racer skal identificeres. Der afgives endvidere oplysninger om eventuelle uventede fysiologiske forandringer. En fuldstændig rapport om disse undersøgelser skal medtages i dossierets del 4.

6) Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet

Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

For lægemidler, der er bestemt til anvendelse i avlsdyr, skal der fremlægges undersøgelser af sikkerheden for forplantningsevnen i overensstemmelse med VICH GL43. Undersøgelser af toksicitet for forplantningsevnen i laboratoriedyr forventes ikke at indgå i evalueringen af virkningerne på brugeren.

7) Undersøgelse af udviklingstoksicitet

Til evaluering af virkninger på den dyreart, lægemidlet er bestemt for, kræves der ikke undersøgelser af udviklingstoksicitet for lægemidler, der udelukkende er bestemt til anvendelse i ikke-avlsdyr. For andre lægemidler skal der udføres en undersøgelse af udviklingstoksicitet hos mindst én art, som kan være målarten. Hvis undersøgelsen udføres på målarterne, skal der her gives et resumé, og hele undersøgelsesrapporten skal indgå i dossierets del 4.

Til evaluering af brugersikkerhed skal der udføres standardudviklingstoksicitetstest i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL32- og OECD-test) i alle tilfælde, hvor der kan forventes betydelig brugereksponering.

8) Genotoksicitet

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

Der skal udføres en standardgenotoksicitetstestrække i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL23- og OECD-test) på det virksomme stof/de virksomme stoffer.

9) Kræftfremkaldende egenskaber

Ved afgørelse af, hvorvidt en test af kræftfremkaldende egenskaber er påkrævet, skal der tages hensyn til resultaterne af genotoksicitetstest, sammenhænge mellem struktur og aktivitet og resultaterne af toksicitetstest ved gentagen indgift, der kan påvise potentialet for ændringer i hyper-/neo-plast.

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

Test af kræftfremkaldende egenskaber skal udføres i henhold til standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL28- og OECD-test).

10) Undtagelser

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

a) det må påregnes, at dyret ved normal forskriftsmæssig brug indtager veterinærlægemidlet oralt, eller

b) det må påregnes, at brugeren af veterinærlægemidlet ved normal forskriftsmæssig brug udsættes for veterinærlægemidlet oralt.

II.3A4. **Andre krav**

II.3A.4.1. **Særlige undersøgelser**

For særlige grupper af stoffer eller, hvis de virkninger, der er iagttaget under undersøgelser med gentagen indgift på dyr, omfatter ændringer, som indikerer f.eks. immunotoksicitet, neurotoksicitet eller endokrin dysfunktion, påkræves yderligere test, f.eks. undersøgelser for sensibilisering eller forsinket neurotoksicitetstest. Afhængigt af lægemidlets art kan det være nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at vurdere mekanismen bag den toksiske virkning eller irritationspotentialet.

For lægemidler, for hvilke der kan være eksponering for hud og øjne, skal der fremlægges undersøgelser for irritation og sensibilisering. Sådanne undersøgelser gennemføres med det endelige præparat.

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

II.3A.4.2. **Iagttagelser hos mennesker**

Der fremlægges oplysninger om, hvorvidt de farmakologisk virksomme stoffer i veterinærlægemidlet bruges som lægemiddel i behandling af mennesker. Hvis dette er tilfældet, skal der foretages en samling af alle de iagttagede virkninger (herunder bivirkninger) hos mennesker og deres årsag, i det omfang de kan være vigtige for vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed, eventuelt inklusive resultater fra offentliggjorte undersøgelser. Hvis indholdsstoffer i veterinærlægemidlet enten ikke, eller ikke længere, anvendes som lægemiddel til behandling af mennesker, skal dette begrundes, såfremt oplysninger herom er offentligt tilgængelige.

II.3A.4.3. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker**

De datakrav, der er beskrevet i dette punkt, vedrører antibakterielle stoffer og kan muligvis ikke anvendes fuldt ud på andre typer antimikrobielle stoffer (navnlig antivirale lægemidler, antifungale midler og midler mod protozoer), selv om kravene i princippet kan overholdes, hvor det er relevant.

Data om den potentielle fremkomst af resistente bakterier eller resistente determinanter, der er relevante for menneskers sundhed, og som er forbundet med anvendelsen af veterinærlægemidler, er nødvendige for disse lægemidler. I den forbindelse er udviklings- og udvælgelsesmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Ansøgeren skal om nødvendigt foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

Data om resistens, som er relevante for lægemidlets kliniske anvendelse hos dyr, som lægemidlet er bestemt for, behandles i overensstemmelse med del II.4A2. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til de data, der er anført i del II.4A2.

1) For dyr bestemt til fødevareproduktion skal risikovurderingen omfatte:

a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker (zoonotiske og/eller kommensale bakterier), og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for (fareidentifikation)

b) sandsynligheden for, at den/de identificerede fare(r) fra den dyreart, lægemidlet er bestemt for, frigives som følge af anvendelsen af det pågældende veterinærlægemiddel

c) sandsynligheden for, at mennesker efterfølgende eksponeres for den/de identificerede fare(r) via den fødebårne vej eller gennem direkte kontakt, og de deraf følgende konsekvenser (sundhedsskadelige virkninger) for menneskers sundhed. Retningslinjer findes i VICH GL27 og EU-retningslinjer.

2) For selskabsdyr skal hensynet til risikoen for menneskers sundhed eller folkesundheden omfatte:

a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker, og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for

b) et skøn over eksponeringen af zoonotiske og kommensale bakterier hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, på grundlag af anvendelsesbetingelserne for det pågældende veterinærlægemiddel

c) hensyntagen til menneskers efterfølgende eksponering for antimikrobiel resistens (AMR) og de deraf følgende konsekvenser for menneskers sundhed.

3) Der skal tages hensyn til resistens i miljøet.

II.3A5. **Brugersikkerhed**

Dette afsnit skal omfatte en vurdering af de virkninger, der er konstateret i del II.3A-II.3A4 og relatere disse til typen og omfanget af menneskers eksponering for lægemidlet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.

Brugersikkerhed skal behandles i overensstemmelse med retningslinjerne fra Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP).

II.3A6. **Miljørisikovurdering**

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

2) Denne vurdering består af to faser. Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle eksponering for lægemidlet, og det dermed forbundne risikoniveau skal angives, idet der navnlig tages højde for følgende:

a) de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, og det foreslåede brugsmønster

b) indgiftsmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i økosystemer

c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse af lægemidlet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet; nedbrydelighed i sådanne ekskreter

d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

3) I anden fase gennemføres der i overensstemmelse med de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, yderligere specifikke undersøgelser af lægemidlets skæbne og virkninger i bestemte økosystemer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering for lægemidlet samt tilgængelige oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i de(t) pågældende stof(fer), herunder metabolitter i tilfælde af en identificeret risiko, som er fremkommet under udførelsen af andre test og forsøg i medfør af denne forordning.

4) For lægemidler til arter bestemt til fødevareproduktion klassificeres persistente, bioakkumulerende og toksiske stoffer (PBT) eller meget persistente og meget bioakkumulerende (vPvB) stoffer i henhold til kriterierne i bilag XIII til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006 ([6]) (REACH-forordningen), og de vurderes i henhold til de retningslinjer for PBT- og vPvB-vurdering af stoffer i veterinærlægemidler, som agenturet har offentliggjort.

II.3B. Test for restkoncentrationer

1) Ved anvendelsen af dette punkt gælder definitionerne i forordning (EF) nr. 470/2009.

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

3) For så vidt angår veterinærlægemidler bestemt for dyr bestemt til fødevareproduktion skal undersøgelserne vise:

a) i hvilket omfang og hvor længe restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller dets metabolitter forbliver i spiseligt væv af behandlede dyr eller i mælk, æg og/eller honning (voks, hvis det er relevant) hidrørende fra sådanne dyr

b) at der med henblik på forebyggelse af helbredsmæssige risici for forbrugere af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget

c) at den/de analysemetode(r), der er anvendt i undersøgelsen af restkoncentrationsnedbrydningen, er tilstrækkeligt valideret til at sikre restkoncentrationsdata, som kan danne grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

II.3B1. Identifikation af lægemidlet

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

a) sammensætning

b) resultater af de fysiske og kemiske test for potens og renhed af den/de relevante batch(er)

c) identifikation af batchen.

II.3B2. Nedbrydning af restkoncentrationer (metabolisme og restkoncentrationskinetik)

1) Formålet med disse undersøgelser, som måler den hastighed, hvormed restkoncentrationer nedbrydes hos det dyr, lægemidlet er bestemt for, efter sidste indgift af veterinærlægemidlet, er at gøre det muligt at fastsætte de tilbageholdelsestider, der er nødvendige for at sikre, at der ikke forekommer restkoncentrationer, som kan udgøre en fare for forbrugerne, i fødevarer fra behandlede dyr.

([6]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006 af 18. december 2006 om registrering, vurdering og godkendelse af samt begrænsninger for kemikalier (REACH), om oprettelse af et europæisk kemikalieagentur og om ændring af direktiv 1999/45/EF og ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 793/93 og Kommissionens forordning (EF) nr. 1488/94 samt Rådets direktiv 76/769/EØF og Kommissionens direktiv 91/155/EØF, 93/67/EØF, 93/105/EF og 2000/21/EF (EUT L 396 af 30.12.2006, s. 1).

2) Den aktuelle status for MRL'en for bestanddelene i veterinærlægemidlet hos de relevante arter, som lægemidlet er bestemt for, skal rapporteres.

3) Indholdet af restkoncentrationer fastsættes på et tilstrækkeligt antal tidspunkter, efter at testdyrene har fået den endelige dosis af veterinærlægemidlet. Undersøgelserne af pattedyr og fugle skal udføres i overensstemmelse med VICH GL48 og andre relevante retningslinjer. Undersøgelser af restkoncentrationer i honning skal udføres i henhold til VICH GL56 og nedbrydningsundersøgelser hos akvatiske arter i henhold til VICH GL57.

4) På grundlag af evalueringen skal begrundelsen for den foreslåede tilbageholdelsesperiode behandles.

II.3B3. **Metode til analyse af restkoncentrationer**

Undersøgelsen/undersøgelserne af restkoncentrationsnedbrydningen, analysemetoden/-metoderne og valideringen heraf skal udføres i overensstemmelse med VICH GL49.

Analysemetoden skal tage hensyn til den videnskabelige og tekniske viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

II.4. ***Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)***

II.4A. **Prækliniske undersøgelser**

Prækliniske undersøgelser har til formål at undersøge måldyrenes sikkerhed og lægemidlets virkning og er nødvendige for at fastslå lægemidlets farmakologiske aktivitet, farmakokinetiske egenskaber, dosis og doseringsinterval, resistens (hvis relevant) og tolerance hos måldyrearten.

II.4A1. **Farmakologi**

II.4A.1.1. **Farmakodynamik**

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

2) Virkningsmekanismen og de farmakologiske virkninger, som den anbefalede anvendelse er baseret på i praksis, skal beskrives fyldestgørende, herunder eventuelle sekundære virkninger. I almindelighed skal indvirkninger på de vigtigste kropsfunktioner undersøges. Resultaterne udtrykkes kvantitativt (f.eks. ved hjælp af kurver over dosis/virkning og/eller kurver over tid/virkning) og, hvor det er muligt, sammenlignet med et stof, hvis aktivitet er velkendt (hvis aktiviteten hævdes at være højere end for det stof, hvis aktivitet er velkendt, skal forskellen påvises og være statistisk signifikant).

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

4) Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan gentages og deres validitet fastslås. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt, og resultatet af eventuelle statistiske sammenligninger skal angives.

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

II.4A.1.2. **Farmakokinetik**

1) Der kræves grundlæggende farmakokinetiske data om det virksomme stof i forbindelse med vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, navnlig hvis der er tale om et nyt stof eller en ny formulering.

2) Målsætningerne for farmakokinetiske undersøgelser af de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, kan inddeles i fire hovedgrupper:

a) at beskrive det virksomme stofs grundlæggende farmakokinetiske egenskaber (nemlig absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse) i formuleringen

b) brug af disse grundlæggende farmakokinetiske egenskaber til undersøgelse af forholdet mellem dosering, ændringer i plasma- og vævskoncentration over tid og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger

c) eventuelt at sammenligne farmakokinetiske parametre mellem de forskellige arter, som lægemidlet er bestemt for, og at udforske eventuelle artsforskelle, som har betydning for veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den art, lægemidlet er bestemt for.

d) eventuelt at sammenligne biotilgængeligheden for at støtte sammenkobling af oplysninger om sikkerhed og virkning mellem forskellige lægemidler, dispenseringsformer, styrker eller administrationsveje eller at sammenligne virkningen af ændringer i fremstillingen eller sammensætningen.

3) For de dyrearter, som lægemidlet er bestemt for, er farmakokinetiske undersøgelser generelt nødvendige som et supplement til de farmakodynamiske undersøgelser for at understøtte fastlæggelsen af sikker og virkningsfuld dosering (administrationsvej og -sted, dosis, dosisinterval, antal behandlinger osv.). Der kan være behov for yderligere farmakokinetiske undersøgelser for at fastsætte doseringer afpasset efter visse populationsvariabler.

4) Hvis der er forelagt farmakokinetiske undersøgelser i henhold til dossierets del 3, kan der krydshenvises til sådanne undersøgelser. For faste kombinationer henvises til afsnit IV.

II.4A2. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr**

1) For relevante veterinærlægemidler (f.eks. antimikrobielle stoffer, antiparasitære stoffer) skal der gives oplysninger om den aktuelle resistens (hvis relevant) og om den potentielle udvikling af resistens af klinisk relevans for den angivne indikation hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Hvis det er muligt, skal der gives oplysninger om resistensmekanismen/-mekanismerne, det molekylære genetiske grundlag for resistens og graden af overførsel af resistente determinanter. Hvis det er relevant, skal der gives oplysninger om samtidig resistens og krydsresistens. Ansøgeren skal foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen i organismer af klinisk relevans for den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

2) Resistens, der er relevant for risici for mennesker, skal håndteres i overensstemmelse med del II.3A4, punkt 3. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til de data, der er anført i del II.3A4, punkt 3.

II.4A3. **Bestemmelse og bekræftelse af dosis**

Der skal fremlægges passende data til at begrunde den foreslåede dosis, doseringsintervallet, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller.

For undersøgelser, der gennemføres under feltbetingelser, skal der fremlægges relevante oplysninger som anført i del II.4B, medmindre andet er behørigt begrundet.

II.4A4. **Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for**

Veterinærlægemidlets lokale og systemiske tolerance skal undersøges hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Formålet med undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, er at karakterisere tegn på intolerance og fastsætte en passende sikkerhedsmargin ved den/de anbefalede administrationsvej(e). Dette kan opnås ved at øge behandlingens dosis og/eller varighed. Undersøgelsesrapporten/-rapporterne skal indeholde detaljer vedrørende alle forventede farmakologiske virkninger og bivirkninger. Gennemførelsen af undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, skal være i overensstemmelse med de internationale retningslinjer fra det internationale samarbejde om harmonisering af tekniske krav til registrering af veterinærlægemidler (»VICH«) og de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Andre prækliniske undersøgelser, herunder undersøgelser fastsat i del 3, og kliniske forsøg sammen med relevante oplysninger fra den offentliggjorte litteratur kan også give oplysninger om sikkerheden hos de arter, lægemidlet er bestemt for. Undersøgelser af udviklingstoksicitet hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, skal medtages her, og der skal gives et resumé i dossierets del 3.

II.4B. **Klinisk(e) forsøg**

II.4B1. **Generelle principper**

1) Kliniske forsøg skal udformes, gennemføres og rapporteres under behørig hensyntagen til de internationale retningslinjer om god klinisk praksis i VICH og relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Data fra kliniske forsøg, der gennemføres uden for Unionen, kan kun tages i betragtning ved vurderingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse, hvis dataene er tilstrækkeligt repræsentative for situationen i Unionen.

2) Forsøgsdata som f.eks. forsøgs-/pilotforsøg eller resultater fra ikke-eksperimentelle metoder skal bekræftes ved kliniske forsøg, medmindre andet er begrundet.

3) Formålet med kliniske forsøg er under feltbetingelser at undersøge et veterinærlægemiddels sikkerhed og virkning hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, under normale opdrætsforhold og/eller som led i god veterinær praksis. De skal påvise virkningen af veterinærlægemidlet efter indgivelse til den påtænkte målart ved anvendelse af den foreslåede dosering og den/de foreslåede administrationsvej(e). Forsøgets udformning skal have til formål at understøtte indikationerne og at tage hensyn til eventuelle kontraindikationer efter art, alder, race og køn, brugsanvisninger for veterinærlægemidlet samt eventuelle bivirkninger, det måtte have.

4) Alle veterinærkliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en detaljeret forsøgsprotokol.

5) For formuleringer, der er bestemt til anvendelse i veterinærkliniske forsøg i Unionen, skal ordene »kun til veterinærkliniske forsøg« stå tydeligt og uudsletteligt på mærkningen.

6) Medmindre andet er begrundet, skal kliniske forsøg udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede kliniske forsøg). Resultaterne vedrørende den opnåede virkning med det nye lægemiddel sammenlignes med resultaterne for de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, som har fået et veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt til den eller de foreslåede indikationer til anvendelse hos den samme måldyreart, eller et placebo eller ingen behandling. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal rapporteres.

7) Ved protokoldesign, analyse og evaluering i forbindelse med kliniske forsøg skal de etablerede statistiske principper i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, følges, medmindre andet er begrundet.

II.4B2. **Dokumentation**

II.4B2.1. **Resultater af prækliniske undersøgelser**

Der fremlægges så vidt muligt oplysninger om resultater af:

a) test til påvisning af farmakologisk aktivitet, herunder test til påvisning af de farmakodynamiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning, og test til påvisning af den vigtigste farmakokinetiske profil

b) test og undersøgelser af resistens, hvis det er relevant

c) test til påvisning af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for

d) test til bestemmelse og bekræftelse af dosis (herunder dosisinterval, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller).

Såfremt der under gennemførelse af testene findes uventede resultater, skal der fremlægges detaljerede oplysninger herom. Udelades nogen af disse data, skal dette begrundes. I alle prækliniske undersøgelsesrapporter fremlægges følgende oplysninger:

a) et resumé

b) en undersøgelsesprotokol

c) en udførlig beskrivelse af mål, udformning og gennemførelse, som omfatter anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger vedrørende dyrenes art, alder, vægt, køn, antal, race eller stamme, identifikation af dyr, dosis, administrationsvej og doseringsplan

d) en statistisk analyse af resultaterne, hvis det er relevant

e) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for.

II.4B2.2. **Resultater af kliniske forsøg**

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

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

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

a) antallet af behandlede kontrol- og testdyr eller grupper af behandlede dyr med angivelse af art, race eller stamme, alder og køn

b) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse

c) hvorvidt eventuelle kontroldyr:

   i) ikke har modtaget behandling

   ii) har fået et placebo eller

   iii) har modtaget et andet veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt for den eller de foreslåede indikationer til anvendelse hos den samme dyreart, som lægemidlet er bestemt for, eller

   iv) har fået det samme virksomme stof, som er genstand for undersøgelsen, i en anden formulering eller indgivet ad anden vej

d) hyppigheden af konstaterede bivirkninger

e) iagttagelser vedrørende eventuel indflydelse på dyrets ydelse

f) angivelse af, hvilke testdyr der på grund af deres alder, opdræt og fodring eller deres anvendelse er særligt modtagelige, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand bør tages i betragtning

g) en statistisk evaluering af resultaterne.

Forsøgslederen uddrager generelle konklusioner om veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, ved forskriftsmæssig brug og især eventuelle oplysninger vedrørende indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt, hvis hensigtsmæssigt, eventuelle konstaterede interaktioner med andre veterinærlægemidler eller fodertilsætningsstoffer samt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved behandling og kliniske tegn på overdosering, hvis sådanne er konstateret.

AFSNIT III

BESTEMMELSER VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Med forbehold af de specifikke krav i EU-lovgivningen for bekæmpelse og udryddelse af specifikke infektionssygdomme hos dyr finder følgende krav anvendelse for biologiske veterinærlægemidler, dog ikke, hvis disse er beregnet til visse arter eller ved specifikke indikationer, jf. definitionerne i afsnit IV og V og i de relevante retningslinjer.

AFSNIT IIIa

KRAV VEDRØRENDE BIOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER, BORTSET FRA IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende krav gælder for biologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 4, stk. 6, med undtagelse af de lægemidler, der er defineret i artikel 4, stk. 5, eller hvis andet er fastsat i afsnit IV.

Der tillades fleksibilitet med hensyn til overholdelse af kravene i dette afsnit, men enhver afvigelse fra kravene i dette bilag skal være videnskabeligt begrundet og baseret på det biologiske lægemiddels specifikke egenskaber. For bestemte stoffer kan der kræves sikkerhedsdata ud over de krav, der er anført i dette afsnit, afhængigt af lægemidlets art.

IIIa.1. ***Del 1: Sammendrag af dossieret***

Der henvises til afsnit I.

IIIa.2. ***Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske oplysninger)***

IIIa.2A. **Varebeskrivelse**

IIIa.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

1) Det biologiske veterinærlægemiddels kvalitative og kvantitative sammensætning skal angives. Dette afsnit skal indeholde oplysninger om:

   a) det virksomme stof/de virksomme stoffer

   b) indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder adjuvanter, konserveringsmidler, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, farvestoffer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, mærkede stoffer osv.

   c) sammensætningen, dvs. en liste over alle bestanddele i doseringsformen og mængden heraf pr. enhed (herunder eventuelle overdoseringer), bestanddelenes funktion og en henvisning til deres kvalitetsstandarder (f.eks. monografier, der overholder vedtagne specifikationer, eller producentens specifikationer)

   d) ledsagende opløsningsmiddel/-midler til rekonstituering

   e) den type beholder og dertilhørende lukkemekanisme, der anvendes til doseringsformen og eventuelle ledsagende opløsningsmidler og udstyr til rekonstituering, hvis det er relevant. Hvis udstyret ikke leveres sammen med det biologiske veterinærlægemiddel, angives relevante oplysninger om udstyret.

2) For at give den kvantitative sammensætning af alle virksomme stoffer og hjælpestoffer i veterinærlægemidlerne er det nødvendigt, afhængigt af den pågældende dispenseringsform, at angive masse eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. masse- eller volumenenhed, for hvert virksomt stof og hjælpestof.

3) Når det er muligt, skal der anføres biologisk aktivitet pr. masse- eller volumenenhed. Hvis der er fastsat en international enhed for biologisk aktivitet, skal denne anvendes, medmindre andet er begrundet. Hvis der ikke er blevet fastsat nogen international enhed, skal enhederne for biologisk aktivitet udtrykkes på en sådan måde, at der gives entydige oplysninger om stoffernes virkemåde, om muligt under anvendelse af enheder i Den Europæiske Farmakopé.

4) Ved »almindeligt benyttede betegnelser« til angivelse af biologiske veterinærlægemidlers indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 8:

   a) for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, som er obligatorisk for alle sådanne stoffer, med henvisning til den pågældende farmakopé

b) for andre stoffer: det af WHO anbefalede INN samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger

c) for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt i direktiv 2009/35/EF.

IIIa.2A2. **Produktudvikling**

Der skal gives en forklaring, der omfatter, men ikke er begrænset til:

a) valget af sammensætning og valget af indholdsstoffer, navnlig i forhold til deres tilsigtede funktioner og deres respektive koncentrationer

b) medtagelse af et konserveringsmiddel i sammensætningen skal begrundes

c) den indre emballage og egnetheden for den beholder og dennes lukkemekanisme, der anvendes til opbevaring, og anvendelse af det færdige lægemiddel. En undersøgelse af interaktionen mellem det færdige lægemiddel og primæremballagen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater

d) de mikrobiologiske egenskaber (mikrobiologisk renhed og antimikrobiel aktivitet) og brugsvejledningen

e) eventuel yderligere emballage, ydre emballage, hvis det er relevant

f) de foreslåede pakningsstørrelser relateret til den foreslåede administrationsvej, dosering og målart

g) eventuel(le) overdosering(er) i formuleringen for at sikre en minimumspotens ved holdbarhedsperiodens udløb med begrundelse

h) valg af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og det færdige lægemiddel

i) forskelle mellem de(n) fremstillingsproces(ser), der anvendes til fremstilling af batcher, der anvendes i kliniske forsøg, og den proces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal drøftes

j) når en doseringsanordning leveres sammen med det færdige lægemiddel, skal dosens/dosernes nøjagtighed påvises

k) når det anbefales at anvende en ledsagende test sammen med det færdige lægemiddel (f.eks. en diagnostisk test), skal der gives relevante oplysninger om testen.

l) Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om produktudvikling.

IIIa.2A3. **Karakterisering**

IIIa.2A3.1. **Forklaring af strukturen og andre kendetegn**

1) Karakterisering af et bioteknologisk eller biologisk stof (herunder bestemmelse af fysisk-kemiske egenskaber, biologisk aktivitet, immunokemiske egenskaber, renhed og urenheder) ved anvendelse af passende teknikker er nødvendig for at kunne fastlægge en passende specifikation. Det er ikke acceptabelt kun at henvise til litteraturdata, medmindre andet er begrundet med forudgående viden fra lignende molekyler til ændringer, hvor der ikke er sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Der skal foretages en passende karakterisering i udviklingsfasen og om nødvendigt efter væsentlige procesændringer.

2) Alle tilgængelige relevante oplysninger om den primære, sekundære og højere ordens struktur, herunder posttranslationelle (f.eks. glycoformer) og andre ændringer af det virksomme stof, skal fremlægges.

3) Der skal gives nærmere oplysninger om den biologiske aktivitet (dvs. et lægemiddels specifikke evne eller kapacitet til at opnå en defineret biologisk virkning). Normalt skal den biologiske aktivitet bestemmes eller evalueres ved hjælp af en passende, pålidelig og kvalificeret metode. Mangel på en sådan bestemmelse skal begrundes. Det erkendes, at omfanget af karakteriseringsdata vil stige under udviklingen.

4) Der skal fremlægges en begrundelse for valget af de metoder, der anvendes til karakterisering, og deres egnethed skal begrundes.

IIIa.2A3.2. **Urenheder**

1) Procesrelaterede urenheder (f.eks. værtscelleproteiner, værtscelle-DNA, medierester, stoffer, der kan udvaskes) og produktrelaterede urenheder (f.eks. prækursorer, spaltede former, nedbrydningsprodukter, aggregater) skal behandles. Der skal gives kvantitative oplysninger om urenheder, herunder maksimumsmængde for den højeste dosis. For visse procesrelaterede urenheder (f.eks. skumdæmpningsmidler) kan det være berettiget at anslå clearance.

2) Hvis der kun fremlægges kvalitative data for visse urenheder, skal dette begrundes.

IIIa.2B. **Beskrivelse af fremstillingsmåden**

1) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8 skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende beskrivelse af arten af de anvendte processer.

2) Der skal forelægges oplysninger om hver fremstillers, herunder underleverandørers, navn, adresse og ansvarsområde og om hvert påtænkt produktionssted eller -anlæg, som er involveret i fremstilling, testning og batchfrigivelse.

3) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen skal mindst omfatte:

a) de forskellige fremstillingsfaser, herunder fremstilling af det virksomme stof og beskrivelse af oprensningsprocesserne

b) der udarbejdes et procesflowdiagram over alle på hinanden følgende trin, således at der kan foretages en vurdering af, om de anvendte fremgangsmåder til fremstilling kan gentages, og af risikoen for bivirkninger på det færdige lægemiddel, som f.eks. mikrobiologisk kontaminering

c) ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre ensartetheden af hver batch af det færdige lægemiddel. Der skal gives oplysninger om, hvordan en batch er defineret, og om de(n) foreslåede varepartistørrelse(r)

d) en fortegnelse over alle stofferne på de respektive anvendelsestrin, herunder dem, som ikke kan genvindes under fremstillingen

e) nærmere oplysninger om opblanding med kvantitative angivelser af alle anvendte stoffer, herunder et eksempel på en repræsentativ produktionsbatch

f) en liste over proceskontroller, herunder det fremstillingsled, hvor de udføres, og acceptkriterier

g) for sterile lægemidler, til hvilke der benyttes sterilisering, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.

4) Beskrivelse, dokumentation og resultater af validerings- og/eller evalueringsundersøgelserne skal fremlægges for kritiske trin eller kritiske assay, der anvendes i fremstillingsprocessen (f.eks. validering af steriliseringsprocessen eller den aseptiske behandling eller påfyldning), og valideringen af produktionsprocessen som helhed skal påvises ved fremlæggelse af resultater fra tre på hinanden følgende batcher, der er fremstillet ved hjælp af den beskrevne metode.

IIIa.2C. **Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer**

1) I dette punkt forstås ved »udgangsmaterialer« alle bestanddele, herunder de virksomme stoffer, som indgår i fremstillingen af det biologiske veterinærlægemiddel. Kulturmedier anvendt til fremstilling af de virksomme stoffer betragtes som ét udgangsmateriale.

2) Den kvalitative og kvantitative sammensætning angives, såfremt myndighederne anser disse oplysninger for at være relevante for det færdige lægemiddels kvalitet og eventuelle dermed forbundne risici.

3) Hvis der anvendes materialer af animalsk oprindelse til fremstilling af disse kulturmedier, skal de anvendte dyrearter og væv medtages, og overensstemmelse med de relevante monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, skal påvises.

4) Ansøgeren skal fremlægge dokumentation, som godtgør, at udgangsmaterialerne, herunder seedmaterialer, celleseeds, serumbatcher og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som er relevante i forbindelse med overførsel af TSE og fremstilling af veterinærlægemidlet, er i overensstemmelse med kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med kravene i den tilsvarende monografi i Den Europæiske Farmakopé.

5) For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes egnethedscertifikater, som er udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

6) Dossieret skal omfatte specifikationer og oplysninger om de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer og resultaterne fra en batch af alle anvendte bestanddele, og forelægges i overensstemmelse med følgende bestemmelser.

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

8) Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 2009/35/EF.

9) Anvendelsen af antibiotika under fremstilling og konserveringsmidler skal være i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.

10) For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i Unionen i et veterinærlægemiddel for første gang, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til støtte for både kliniske og ikkekliniske sikkerhedsdata. For farvestoffer anses erklæringerne om overensstemmelse som nævnt i del II.2C2, punkt 3 og 4, for tilstrækkelige.

IIIa.2C1. **Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer**

1) Monografierne i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle udgangsmaterialer, der er opført deri, medmindre andet er fyldestgørende begrundet.

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

3) Beskrivelsen af analysemetoderne kan erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

4) De rutinemæssige test, der foretages på hver batch af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre test end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.

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

IIIa.2C2. **Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé**

IIIa.2C2.1. **Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse**

1) Hvor udgangsmaterialer som mikroorganismer, væv af enten vegetabilsk eller animalsk oprindelse, celler eller væsker (herunder blod) fra mennesker eller dyr eller bioteknologiske cellekonstruktioner anvendes ved fremstilling af veterinærlægemidler, skal udgangsmaterialets oprindelse, herunder geografisk område, og historie beskrives og dokumenteres. Oprindelse, generel sundhedsstatus og immunologisk status for dyr, der anvendes til produktion, skal angives, og udgangsmaterialet skal komme fra definerede pools.

2) Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og virus) skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé for så vidt angår frømateriale, herunder cellefrø og serumpuljer og, hvor det er muligt, de udgangsmaterialer, som de er afledt af.

3) Der fremlægges oplysninger om alle stoffer af biologisk oprindelse, som anvendes under hvert trin af fremstillingen. Oplysningerne skal omfatte fremstillingsstrategien, rensnings- og inaktiveringsprocedurerne med deres validering og alle de procedurer for kontrol under processen, der er udformet med henblik på at sikre det færdige lægemiddels kvalitet, sikkerhed og ensartethed mellem batcher, samt nærmere oplysninger om eventuelle test for kontaminering, der er udført for hver batch af stoffet. Eventuelle særlige forholdsregler, som kan være nødvendige under opbevaring af udgangsmaterialet, og om fornødent udgangsmaterialets lagerholdbarhed angives.

4) Når der anvendes udgangsmaterialer fra dyr eller mennesker, skal det beskrives, hvilke foranstaltninger der træffes for at forhindre tilstedeværelse af fremmede agenser. Hvis der påvises eller er mistanke om forekomst af fremmede agenser, skal det tilsvarende materiale kasseres eller forarbejdes for at mindske risikoen for forekomst med en valideret behandling. Hvis der konstateres eller er mistanke om tilstedeværelse efter behandlingen, må det tilsvarende materiale kun anvendes, såfremt den videre forarbejdning af lægemidlet sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres. Fjernelse og/eller inaktivering af sådanne fremmede agenser skal påvises.

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

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

7) For veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer (GMO'er), skal ansøgningens kvalitetsoplysninger også ledsages af de dokumenter, der kræves i henhold til direktiv 2001/18/EF.

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

IIIa.2C2.2. **Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse**

1) Beskrivelsen fremlægges som en monografi under følgende rubrikker:

a) udgangsmaterialets betegnelse, svarende til kravene under del IIIa.2A1, punkt 4, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer

b) beskrivelsen af udgangsmaterialet i en form, der svarer til beskrivelsen i Den Europæiske Farmakopé

c) udgangsmaterialets funktion

d) identifikationsmetoder

e) eventuelle særlige forholdsregler, som kan være nødvendige under opbevaring af udgangsmaterialet, og om fornødent udgangsmaterialets lagerholdbarhed angives.

IIIa.2D. **Kontroltest under fremstillingsprocessen**

1) Dossieret skal indeholde nærmere oplysninger om de kontroltest under processen, der gennemføres på mellemstadierne i fremstillingen med henblik på at efterprøve fremstillingsprocessens og det færdige lægemiddels ensartethed. Der fastsættes specifikationer for hver kontroltest, og analysemetoderne beskrives. Der skal foreligge en validering af kontroltestene, medmindre andet er begrundet.

2) Specifikationerne for batchen/batcherne af det virksomme stof skal definere acceptkriterier sammen med de test, der anvendes til at udøve tilstrækkelig kontrol af det virksomme stofs kvalitet. En test for biologisk aktivitet skal medtages, medmindre andet er begrundet. Der fastsættes øvre grænser for urenhederne, idet der tages sikkerhedsmæssige hensyn. Den mikrobiologiske kvalitet af det virksomme stof skal angives. Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og virus) skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.

3) I overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

IIIa.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel**

IIIa.2E1. **Specifikationer for det færdige lægemiddel**

For alle test skal beskrivelsen af fremgangsmåden ved analyse af det færdige lægemiddel være tilstrækkelig udførlig til, at der kan foretages en kvalitetsvurdering.

Såfremt der anvendes andre testprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at det færdige lægemiddel, såfremt det er blevet testet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende dispenseringsform. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal opregne, hvilke test der er gennemført på et repræsentativt udsnit af prøver af hver batch af det færdige lægemiddel. Hvis det er relevant, angives hyppigheden af de test, der er udført på den endelige bulklast i stedet for på de(n) batch(er), der er fremstillet heraf. Hyppigheden af de test, som ikke gennemføres rutinemæssigt, skal begrundes. Acceptkriterier for frigivelse skal angives og begrundes. Valideringen af de kontroltest, der udføres på det færdige lægemiddel, skal anføres.

Der fastsættes øvre grænser for urenhederne, idet der tages sikkerhedsmæssige hensyn.

IIIa.2E2. **Metodebeskrivelser og validering af frigivelsestest**

1) Generelle egenskaber

Test af generelle egenskaber skal, hvor det er relevant, vedrøre det færdige lægemiddels udseende og fysiske eller kemiske afprøvninger, som f.eks pH, osmolalitet osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren i hvert enkelt tilfælde fastsætte specifikationer med passende konfidensgrænser.

2) Identifikations- og potenstest

Om nødvendigt gennemføres en særlig test til identifikation af det virksomme stof. Hvis det er relevant, kan identifikationstesten kombineres med potenstesten.

Der gennemføres en aktivitetstest eller en test til kvantitativ bestemmelse af det virksomme stof eller en test til kvantitativ måling af funktionaliteten (biologisk aktivitet/funktionel virkning), som er knyttet til relevante biologiske egenskaber, for at vise, at hver batch har en passende potens til at sikre dens sikkerhed og virkning.

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

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

3) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

For så vidt det er nødvendigt, skal hjælpestofferne i det mindste underkastes identifikationstest. En øvre og nedre grænseværditest skal være obligatorisk for konserveringsmidler. En øvre grænseværditest for alle andre hjælpestoffer, der kan give anledning til bivirkninger, skal være obligatorisk. Hvis det er relevant, skal mængden og arten af adjuvanten og dens bestanddele efterprøves på det færdige lægemiddel, medmindre andet er begrundet.

4) Sterilitets- og renhedstest

Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og bakteriel endotoksin, hvor det er relevant) skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé. Der gennemføres passende test til påvisning af, at der ikke forefindes forurening fra andre stoffer i lægemidlet i overensstemmelse med arten af det biologiske veterinærlægemiddel og fremstillingsforholdene. Hvis der rutinemæssigt gennemføres færre test for hver batch end påkrævet i Den Europæiske Farmakopé, skal de gennemførte test være afgørende for overholdelsen af monografien. Det skal godtgøres, at det biologiske veterinærlægemiddel ville overholde kravene, hvis det blev testet i fuld overensstemmelse med monografien.

5) Restfugtighed

Hver batch af frysetørrede produkter eller tabletter skal testes for restfugtighed.

6) Fyldningsvolumen

Der skal udføres passende test til påvisning af korrekt fyldningsvolumen.

IIIa.2E3. **Referencestandarder eller -materialer**

Der skal gives oplysninger om den fremstillingsproces, der er anvendt til at fastlægge referencematerialet. Hvis der er blevet anvendt mere end én referencestandard til en bestemt test under produktudviklingen, skal der fremlægges en kvalifikationshistorik med en beskrivelse af, hvordan forholdet mellem de forskellige standarder blev opretholdt.

Hvis der anvendes andre referencepræparater og -standarder end dem i Den Europæiske Farmakopé, skal disse angives og beskrives detaljeret.

IIIa.2F. **Ensartethed mellem batcher**

IIIa.2F1. **Virksomt stof**

For at sikre, at kvaliteten af det virksomme stof er ensartet fra batch til batch, og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne skal der fremlægges data fra repræsentative batcher.

IIIa.2F2. **Det færdige lægemiddel**

For at sikre, at produktkvaliteten er ensartet fra batch til batch og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne forelægges en fuldstændig rapport over tre på hinanden følgende batcher, der er repræsentative for den rutinemæssige produktion.

IIIa.2G. **Stabilitetstest**

1) Stabilitetstest omfatter stabilitet hos det virksomme stof og det færdige lægemiddel, herunder opløsningsmiddel/-midler, hvis det er relevant. Hvis der opbevares et eller flere virksomme stoffer, skal de påtænkte opbevaringsbetingelser og den påtænkte opbevaringsvarighed fastlægges på grundlag af stabilitetsdata. De kan opnås enten ved testning af selve de virksomme stoffer eller ved passende testning af det færdige lægemiddel.

2) Der gives en beskrivelse af de test, som understøtter den udløbsdato, de anbefalede opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som ansøgeren har foreslået. Disse test skal altid være realtidsundersøgelser. De skal foretages på mindst tre repræsentative batcher, der er produceret i overensstemmelse med den beskrevne produktionsproces, og på lægemidler, der er oplagret i den eller de endelige beholdere. Disse test omfatter biologiske og fysisk-kemiske stabilitetstest, der foretages med regelmæssige mellemrum for det færdige lægemiddel indtil udløbet af den angivne udløbsdato.

3) Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrunder den foreslåede opbevaringstid under de foreslåede opbevaringsforhold. Der skal tages hensyn til de resultater, der er opnået under stabilitetsundersøgelsen, når der fastlægges passende formulerings- og udgivelsesspecifikationer, for at sikre, at lægemidlet er i overensstemmelse med den angivne udløbsdato.

4) For lægemidler, som indgives sammen med foder, oplyses der om fornødent også om lægemidlets udløbsdato på de forskellige opblandingsstadier under forskriftsmæssig opblanding.

5) For et færdigt lægemiddel, der skal opløses inden indgift eller indgives med drikkevand, fremlægges oplysninger om den foreslåede udløbsdato for det forskriftsmæssigt opløste lægemiddel. Der fremlægges data, som danner grundlag for den foreslåede udløbsdato for det opløste lægemiddel.

6) For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, stabilitetsdata til begrundelse af lægemidlets udløbsdato, efter det er blevet brudt eller åbnet for første gang, og der angives en specifikation for brug af beholderen.

7) Såfremt der er mulighed for, at der kan dannes nedbrydningsprodukter i det færdige lægemiddel, skal ansøgeren deklarere disse produkter samt angive de anvendte identifikationsmetoder og testprocedurer.

8) Stabilitetsdata fra kombinerede lægemidler kan, hvor det er behørigt begrundet, anvendes for afledte lægemidler, der indeholder én eller flere af de samme bestanddele.

9) Virkningen af konserveringssystemer skal påvises. Det kan være tilstrækkeligt at afgive oplysninger om konserveringsmidlers virkning i andre lignende biologiske veterinærlægemidler fra samme fremstiller.

IIIa.2H. **Andre oplysninger**

Oplysninger om kvaliteten af det biologiske veterinærlægemiddel, som ikke er omfattet af del IIIa.2-IIIa.2G, kan medtages i dossieret.

IIIa.3. ***Del 3: Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)***

1) Hver undersøgelsesrapport skal indeholde:

a) et eksemplar af undersøgelsesplanen (protokol)

b) en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis, hvis det er relevant

c) en beskrivelse af de anvendte metoder, apparater og materialer

d) en beskrivelse og begrundelse af testsystemet

e) en beskrivelse af de opnåede resultater, der er så udførlig, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af ophavsmandens fortolkning

f) en statistisk analyse af resultaterne, hvis det er relevant

g) en diskussion af resultaterne med kommentarer til niveauer med og uden observerede virkninger og eventuelle usædvanlige resultater

h) laboratoriets navn

i) undersøgelseslederens navn

j) underskrift og dato

k) sted og tidsrum, hvor undersøgelsen blev gennemført

l) forklaring af forkortelser og koder, uanset om de er internationalt anerkendte eller ej

m) beskrivelse af matematiske og statistiske procedurer.

2) Offentliggjorte undersøgelser kan accepteres, hvis de indeholder en tilstrækkelig mængde data og tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en uafhængig vurdering. Forsøgsteknikkerne skal beskrives så detaljeret, at de kan reproduceres, og investigator skal bekræfte deres validitet. Resuméer af undersøgelser, for hvilke der ikke foreligger detaljerede rapporter, accepteres ikke som gyldig dokumentation. For at opfylde visse sikkerhedskrav kan der henvises til EPMAR, når stoffet tidligere er blevet evalueret med henblik på fastsættelse af MRL'er. Når der henvises til EPMAR'er, er det ikke nødvendigt at forelægge undersøgelser, der allerede er evalueret som led i MRL-evalueringen. Der skal kun fremlægges nye undersøgelser, som ikke foreligger med henblik på MRL-vurderingen. Hvis eksponeringsvejen (f.eks. for brugeren) ikke er identisk med den eksponeringsvej, der anvendes i overensstemmelse med forordning (EU) 2018/78, kan der være behov for nye undersøgelser.

IIIa.3A. **Sikkerhedstest**

1) Sikkerhedsdokumentationen skal være tilstrækkelig til at vurdere:

a) veterinærlægemidlets potentielle toksicitet og eventuelle farlige eller uønskede virkninger hos målarter, som kan forekomme under de foreslåede anvendelsesbetingelser

b) de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret

c) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.

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

3) Et hjælpestof, der anvendes for første gang i et veterinærlægemiddel eller ved en ny indgivelsesmåde, skal behandles som et virksomt stof.

4) Alle afsnit i del IIIa.3A skal behandles. Afhængigt af lægemidlets art er visse afsnit måske ikke relevante, og undersøgelser kan udelades, hvis det er begrundet.

IIIa.3A1. **Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer:**

a) internationale fællesbetegnelser (INN)

b) IUPAC-navn (International Union of Pure and Applied Chemistry Name)

c) CAS-nummer (Chemical Abstract Service)

d) terapeutisk, farmakologisk og kemisk klassificering

e) synonymer og forkortelser

f) strukturformel

g) molekylær formel

h) molekylevægt

i) renhedsgrad

j) kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenheder

k) beskrivelse af fysiske egenskaber

l) opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, udtrykt i g/l, med angivelse af temperatur

m) brydning af lys, optisk rotation osv.

n) formulering af produktet.

IIIa.3A2. **Farmakologi**

1) Farmakologiske undersøgelser er af grundlæggende betydning for belysning af mekanismer, der fremkalder veterinærlægemidlets terapeutiske virkninger, og farmakologiske undersøgelser, der gennemføres i målarter og, hvor det er relevant, ikkemålarter, medtages derfor. Der kan, hvis det er relevant, krydshenvises til de undersøgelser, der er fremlagt i dossierets del 4.

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

3) I sikkerhedsdokumentationen skal der altid indledningsvis gives detaljerede oplysninger om farmakologiske undersøgelser, der er gennemført på laboratoriedyr, og alle relevante oplysninger vedrørende kliniske undersøgelser af de dyrearter, som lægemidlet er bestemt for.

IIIa.3A2.1. **Farmakodynamik**

Oplysninger om det virksomme stofs/de virksomme stoffers virkningsmekanisme skal forelægges sammen med oplysninger om primære og sekundære farmakodynamiske virkninger for at bidrage til forståelsen af eventuelle bivirkninger ved undersøgelser med dyr. Detaljeret indberetning af farmakodynamiske egenskaber i forbindelse med den terapeutiske virkning skal angives i dossierets del 4A.

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetik**

Der skal forelægges data om det virksomme stofs og dets metabolitters skæbne i laboratoriedyr, herunder disse stoffers absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse. Oplysningerne skal relateres til resultaterne fra farmakologiske og toksikologiske undersøgelser om forholdet mellem dosis og virkning for at bestemme den tilstrækkelige eksponering.

IIIa.3A3. **Toksikologi**

1) Dokumentation vedrørende toksikologi skal følge de retningslinjer, som agenturet har udgivet om den generelle testprocedure, og retningslinjerne for særlige undersøgelser. Disse retningslinjer omfatter de toksikologiske data, der er nødvendige for at fastslå brugernes sikkerhed, og vurderingen af bivirkninger hos måldyr og miljøet.

2) Toksikologiske undersøgelser gennemføres med det virksomme stof/de virksomme stoffer, ikke med det formulerede lægemiddel, medmindre andet specifikt kræves.

3) Undersøgelser med dyr skal udføres med etablerede stammer af laboratoriedyr, for hvilke der (helst) foreligger historiske data.

IIIa.3A3.1. **Toksicitet ved enkeltindgift**

Undersøgelser af toksicitet ved enkeltindgift kan bruges til at forudsige:

a) de mulige virkninger af akut overdosering på den art, lægemidlet er bestemt for

b) de mulige virkninger af utilsigtet indgift på mennesker

c) doser, som egner sig ved undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift.

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

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

IIIa.3A3.2. **Toksicitet ved gentagen indgift**

Test af toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise fysiologiske og/eller patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af det virksomme stof eller af en kombination af de undersøgte virksomme stoffer og at fastslå, hvordan disse forandringer hænger sammen med doseringen.

En undersøgelse af toksicitet ved gentagen indgift på én forsøgsdyreart skal normalt være tilstrækkelig. Denne undersøgelse kan erstattes af en undersøgelse af det dyr, lægemidlet er bestemt for. Ved valg af administrationshyppighed og -vej samt undersøgelsens varighed skal der tages hensyn til de anbefalede betingelser for klinisk anvendelse og/eller brugereksponering. Ansøgeren skal begrunde valget af undersøgelsernes omfang og varighed samt af doseringer.

IIIa.3A3.3. **Tolerancen hos målarterne**

Der forelægges et resumé af eventuelle tegn på intolerance, der er iagttaget under undersøgelser — almindeligvis med den færdige formulering — hos målarten i overensstemmelse med kravene i del IIIa.4A4 (sikkerhed hos måldyr). De pågældende undersøgelser, de doser, hvorved intolerancen opstod, og de pågældende arter og racer skal identificeres. Der afgives endvidere oplysninger om eventuelle uventede fysiologiske forandringer. En fuldstændig rapport om disse undersøgelser skal medtages i dossierets del 4.

IIIa.3A3.4. **Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet**

1) Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

For lægemidler, der er bestemt til anvendelse i avlsdyr, skal der fremlægges undersøgelser af sikkerheden for forplantningsevnen i overensstemmelse med VICH GL43. Undersøgelser af toksicitet for forplantningsevnen i laboratoriedyr forventes ikke at indgå i evalueringen af virkningerne på brugeren.

2) Undersøgelse af udviklingstoksicitet

Til evaluering af virkninger på den dyreart, lægemidlet er bestemt for, kræves der ikke undersøgelser af udviklingstoksicitet for lægemidler, der udelukkende er bestemt til anvendelse i ikke-avlsdyr. For andre lægemidler skal der udføres en undersøgelse af udviklingstoksicitet hos mindst én art, som kan være målarten.

Til evaluering af brugersikkerhed skal der udføres standardudviklingstoksicitetstest i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL32- og OECD-test) i alle tilfælde, hvor der kan forventes betydelig brugereksponering.

IIIa.3A3.5. **Genotoksicitet**

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

Der skal almindeligvis udføres en standardgenotoksicitetstestrække i overensstemmelse med standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL23- og OECD-test) på det virksomme stof/de virksomme stoffer.

IIIa.3A3.6. **Kræftfremkaldende egenskaber**

Ved afgørelse af, hvorvidt en test af kræftfremkaldende egenskaber er påkrævet, skal der tages hensyn til resultaterne af genotoksicitetstest, sammenhænge mellem struktur og aktivitet og resultaterne af toksicitetstest ved gentagen indgift, der kan påvise potentialet for ændringer i hyper-/neo-plast.

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

Test af kræftfremkaldende egenskaber skal udføres i henhold til standardtest baseret på gældende retningslinjer (herunder VICH GL28- og OECD-test).

IIIa.3A3.7. **Undtagelser**

Hvis et veterinærlægemiddel er bestemt for lokal brug, skal der foretages undersøgelser af absorption i de dyrearter, lægemidlet er bestemt for. Hvis det påvises, at den systemiske absorption er ubetydelig, kan toksicitetstest ved gentagen indgift, testene af udviklingstoksicitet og af kræftfremkaldende egenskaber undlades, medmindre:

a) det må påregnes, at dyret ved normal forskriftsmæssig brug indtager veterinærlægemidlet oralt, eller

b) det må påregnes, at brugeren af veterinærlægemidlet ved normal forskriftsmæssig brug udsættes for veterinærlægemidlet oralt.

IIIa.3A4. **Andre krav**

IIIa.3A4.1. **Særlige undersøgelser**

For særlige grupper af stoffer eller, hvis de virkninger, der er iagttaget under undersøgelser med gentagen indgift på dyr, omfatter ændringer, som indikerer f.eks. immunogenicitet, immunotoksicitet, neurotoksicitet eller endokrin dysfunktion, påkræves yderligere test, f.eks. undersøgelser for sensibilisering eller forsinket neurotoksicitetstest. Afhængigt af lægemidlets art kan det være nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at vurdere mekanismen bag den toksiske virkning eller irritationspotentialet.

For lægemidler, for hvilke der kan være eksponering for hud og øjne, skal der fremlægges undersøgelser for irritation og sensibilisering. Disse undersøgelser gennemføres almindeligvis med det endelige præparat.

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

IIIa.3A4.2. **Iagttagelser hos mennesker**

Der fremlægges oplysninger om, hvorvidt de farmakologisk virksomme stoffer i veterinærlægemidlet bruges som lægemiddel i behandling af mennesker. Hvis dette er tilfældet, skal der foretages en samling af offentliggjorte undersøgelser af alle de observerede virkninger (herunder bivirkninger) hos mennesker og af årsagen hertil, i det omfang de kan være vigtige for vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed, og hvis indholdsstofferne i veterinærlægemidlerne af sikkerhedsmæssige årsager ikke selv anvendes eller ikke længere anvendes som lægemidler til behandling af mennesker skal de anføres, hvis de er offentligt tilgængelige.

IIIa.3A4.3. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for mennesker**

De datakrav, der er nævnt i dette punkt, vedrører antibakterielle stoffer og kan muligvis ikke anvendes på andre typer antimikrobielle stoffer (navnlig antivirale lægemidler, antifungale midler og midler mod protozoer); for andre stoffer end antibakterielle stoffer, for hvilke forekomsten af antimikrobiel resistens er veletableret, kan de samme krav følges, hvor det er relevant.

Data om den potentielle fremkomst af resistente bakterier eller resistente determinanter, der er relevante for menneskers sundhed, og som er forbundet med anvendelsen af veterinærlægemidler, er nødvendige. I den forbindelse er udviklings- og udvælgelsesmekanismen i en sådan resistens særlig vigtig. Hvis det er nødvendigt, skal der foreslås foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen ved den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

Data om resistens, som er relevante for lægemidlets kliniske anvendelse hos dyr, som lægemidlet er bestemt for, behandles i overensstemmelse med del IIIa.4A2. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til de data, der er anført i del IIIa.4A2.

1) For dyr bestemt til fødevareproduktion skal risikovurderingen omfatte:

a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker (zoonotiske og/eller kommensale bakterier), og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for (fareidentifikation)

b) sandsynligheden for, at den/de identificerede fare(r) fra den dyreart, lægemidlet er bestemt for, frigives som følge af anvendelsen af det pågældende veterinærlægemiddel

c) sandsynligheden for, at mennesker efterfølgende eksponeres for den/de identificerede fare(r) via den fødebårne vej eller gennem direkte kontakt, og de deraf følgende konsekvenser (sundhedsskadelige virkninger) for menneskers sundhed. Retningslinjer findes i VICH GL27 og EU-retningslinjer.

2) For selskabsdyr skal hensynet til risikoen for menneskers sundhed eller folkesundheden omfatte:

a) identifikation af resistente bakterier eller resistente determinanter, der kan forbindes med sygdomme hos mennesker, og som udvælges ved anvendelse af det antimikrobielle veterinærlægemiddel hos dyr, som lægemidlet er bestemt for

b) et skøn over eksponeringen af zoonotiske og kommensale bakterier hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, på grundlag af anvendelsesbetingelserne for det pågældende veterinærlægemiddel

c) hensyntagen til menneskers efterfølgende eksponering for AMR og de deraf følgende konsekvenser for menneskers sundhed.

3) Der skal tages hensyn til resistens i miljøet.

IIIa.3A5. **Brugersikkerhed**

Afsnittet om brugersikkerhed skal omfatte en vurdering af de virkninger, der er konstateret i del IIIa.3A-IIIa.3A4 og relatere disse til typen og omfanget af menneskers eksponering for lægemidlet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.

Brugersikkerhed skal behandles i overensstemmelse med CVMP's retningslinjer.

IIIa.3A6. **Miljørisikovurdering**

IIIa.3A6.1. **Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer**

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

2) Denne vurdering består af to faser. Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for lægemidlet og det dermed forbundne risikoniveau skal angives, idet der navnlig tages højde for følgende:

a) de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, og det foreslåede brugsmønster

b) indgiftsmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i økosystemer

c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse af lægemidlet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet; nedbrydelighed i sådanne ekskreter

d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

3) I anden fase gennemføres der i overensstemmelse med de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, yderligere specifikke undersøgelser af lægemidlets skæbne og virkninger i bestemte økosystemer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering for lægemidlet samt tilgængelige oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i de(t) pågældende stof(fer), herunder metabolitter i tilfælde af en identificeret risiko, som er fremkommet under udførelsen af andre test og forsøg i medfør af denne forordning.

For lægemidler til arter bestemt til fødevareproduktion klassificeres persistente, bioakkumulerende og toksiske stoffer (PBT) eller meget persistente og meget bioakkumulerende (vPvB) stoffer i henhold til kriterierne i REACH-forordningens bilag XIII, og de vurderes i henhold til de retningslinjer for PBT- og vPvB-vurdering af stoffer i veterinærlægemidler, som agenturet har offentliggjort.

IIIa.3A6.2. **Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer**

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

2) Potentielle negative virkninger på menneskers sundhed og miljøet, som kan opstå ved genoverførsel fra GMO'er til andre organismer eller skyldes genetiske modifikationer, skal vurderes nøjagtigt fra sag til sag. Formålet med en sådan miljørisikovurdering er at udpege og evaluere potentielle direkte og indirekte, umiddelbare eller forsinkede negative virkninger af GMO'en på menneskers sundhed og miljøet (herunder planter og dyr), og den skal gennemføres i overensstemmelse med principperne i bilag II til direktiv 2001/18/EF.

IIIa.3B. **Test for restkoncentrationer**

1) Ved anvendelsen af dette punkt gælder definitionerne i forordning (EF) nr. 470/2009.

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

3) For så vidt angår veterinærlægemidler bestemt for dyr bestemt til fødevareproduktion skal undersøgelserne vise:

a) i hvilket omfang og hvor længe restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller dets metabolitter forbliver i spiseligt væv af behandlede dyr eller i mælk, æg og/eller honning (voks, hvis det er relevant) hidrørende fra sådanne dyr

b) at der med henblik på forebyggelse af helbredsmæssige risici for forbrugere af fødevarer hidrørende fra behandlede dyr kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget

c) at den/de analysemetode(r), der er anvendt i undersøgelsen af restkoncentrationsnedbrydningen, er tilstrækkeligt valideret til at sikre restkoncentrationsdata, som kan danne grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

IIIa.3B1. **Identifikation af lægemidlet**

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

a) sammensætning

b) resultater af de fysiske og kemiske test for potens og renhed af den/de relevante batch(er)

c) identifikation af batchen.

IIIa.3B2. **Nedbrydning af restkoncentrationer**

1) Formålet med disse undersøgelser, som måler den hastighed, hvormed restkoncentrationer nedbrydes hos det dyr, lægemidlet er bestemt for, efter sidste indgift af veterinærlægemidlet, er at gøre det muligt at fastsætte de tilbageholdelsestider, der er nødvendige for at sikre, at der ikke forekommer restkoncentrationer, som kan udgøre en fare for forbrugerne, i fødevarer fra behandlede dyr.

2) Den aktuelle status for maksimalgrænseværdier for bestanddelene i veterinærlægemidlet hos de relevante arter, som lægemidlet er bestemt for, skal rapporteres.

3) Indholdet af restkoncentrationer fastsættes på et tilstrækkeligt antal tidspunkter, efter at testdyrene har fået den endelige dosis af veterinærlægemidlet. Undersøgelserne af pattedyr og fugle skal udføres i overensstemmelse med VICH GL48 og andre relevante retningslinjer. Undersøgelser af restkoncentrationer i honning skal udføres i henhold til VICH GL56 og nedbrydningsundersøgelser hos akvatiske arter i henhold til VICH GL57.

4) På grundlag af evalueringen skal begrundelsen for den foreslåede tilbageholdelsesperiode behandles.

IIIa.3B3. **Metode til analyse af restkoncentrationer**

1) Undersøgelsen/undersøgelserne af restkoncentrationsnedbrydningen, analysemetoden/-metoderne og valideringen heraf skal udføres i overensstemmelse med VICH GL49.

2) Den foreslåede analysemetodes egnethed vurderes med hensyntagen til den foreliggende videnskabelige og tekniske viden på det tidspunkt, ansøgningen indgives.

IIIa.4. ***Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)***

IIIa.4A. **Prækliniske undersøgelser**

Prækliniske undersøgelser har til formål at undersøge måldyrenes sikkerhed og lægemidlets virkning og er nødvendige for at fastslå lægemidlets farmakologiske aktivitet, farmakokinetiske egenskaber, dosis og doseringsinterval, resistens (hvis relevant) og tolerance hos måldyrearten.

IIIa.4A1. **Farmakologi**

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

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

2) Virkningsmekanismen og de farmakologiske virkninger, som den anbefalede anvendelse i praksis er baseret på, skal beskrives fyldestgørende, herunder eventuelle sekundære virkninger. I almindelighed skal indvirkninger på de vigtigste kropsfunktioner undersøges. Resultaterne udtrykkes i kvantitativ form (kurver over dosis/virkning, tid/virkning eller andet) og, for så vidt det er muligt, sammenlignet med et stof, hvis virkning er kendt. Hvis et virksomt stof hævdes at have en højere aktivitet, skal forskellen påvises og være statistisk signifikant.

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

4) Forsøgsteknikkerne skal, når der ikke er tale om standardprocedurer, beskrives så detaljeret, at de kan gentages og deres validitet fastslås. Forsøgsresultaterne skal fremstilles udførligt, og resultatet af eventuelle statistiske sammenligninger skal angives.

5) Medmindre andet er behørigt begrundet, skal enhver kvantitativ ændring af virkningerne som følge af gentagen indgift af stoffet også undersøges.

IIIa.4A1.2. **Farmakokinetik**

1) Der kræves grundlæggende farmakokinetiske data om det virksomme stof i forbindelse med vurderingen af veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, navnlig hvis der er tale om et nyt stof eller en ny formulering.

2) Målsætningerne for farmakokinetiske undersøgelser af de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, kan inddeles i fire hovedgrupper:

   a) at beskrive det virksomme stofs grundlæggende farmakokinetiske egenskaber (nemlig absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse) i formuleringen

   b) at undersøge forholdet mellem dosering, plasma- og vævskoncentration over tid og farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger

   c) eventuelt at sammenligne farmakokinetiske parametre mellem de forskellige arter, som lægemidlet er bestemt for, og at udforske eventuelle artsforskelle, som har betydning for veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning hos den art, lægemidlet er bestemt for.

   d) eventuelt at sammenligne biotilgængeligheden for at støtte sammenkobling af oplysninger om sikkerhed og virkning mellem forskellige lægemidler, dispenseringsformer, styrker eller administrationsveje eller at sammenligne virkningen af ændringer i fremstillingen eller sammensætningen, herunder pilotformuleringer og endelige formuleringer.

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

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

5) For faste kombinationer henvises til afsnit IV.

IIIa.4A2. **Udvikling af resistens og dermed forbundne risici for dyr**

1) For relevante biologiske veterinærlægemidler (f.eks. stoffer med antimikrobiel og antiparasitær aktivitet) skal der gives oplysninger om den aktuelle resistens (hvis relevant) og om den potentielle udvikling af resistens af klinisk relevans for den angivne indikation hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Hvis det er muligt, skal der gives oplysninger om resistensmekanismen/-mekanismerne, det molekylære genetiske grundlag for resistens og graden af overførsel af resistente determinanter. Hvis det er relevant, skal der gives oplysninger om samtidig resistens og krydsresistens. Ansøgeren skal foreslå foranstaltninger til at begrænse resistensudviklingen i organismer af klinisk relevans for den tilsigtede anvendelse af veterinærlægemidlet.

2) Resistens, der er relevant for risici for mennesker, skal behandles i dossierets del 3. Hvis det er relevant, skal der krydshenvises til dataene i dossierets del 3.

IIIa.4A3. **Bestemmelse og bekræftelse af dosis**

1) Der skal fremlægges passende data til at begrunde den foreslåede dosis, doseringsintervallet, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller.

2) For undersøgelser, der gennemføres under feltbetingelser, skal der fremlægges relevante oplysninger som anført under kliniske undersøgelser.

IIIa.4A4. **Tolerancen hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for**

1) Veterinærlægemidlets lokale og systemiske tolerance skal undersøges hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Formålet med undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, er at karakterisere tegn på intolerance og fastsætte en passende sikkerhedsmargin ved den/de anbefalede administrationsvej(e). Dette kan opnås ved at øge behandlingens dosis og/eller varighed.

2) Undersøgelsesrapporten/-rapporterne skal indeholde detaljer vedrørende alle forventede farmakologiske virkninger og bivirkninger. Gennemførelsen af undersøgelser af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for, skal være i overensstemmelse med VICH og relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Andre prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg sammen med relevante oplysninger fra den offentliggjorte litteratur kan også give oplysninger om sikkerheden hos de arter, lægemidlet er bestemt for.

IIIa.4B. **Kliniske forsøg**

IIIa.4B1. **Generelle principper**

1) Kliniske forsøg skal udformes, gennemføres og rapporteres under hensyntagen til VICH og relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Data fra kliniske forsøg, der er gennemført uden for Unionen, kan kun tages i betragtning ved vurderingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse, hvis dataene er tilstrækkeligt repræsentative for situationen i Unionen.

2) Forsøgsdata som f.eks. forsøgs-/pilotforsøg eller resultater fra ikke-eksperimentelle metoder skal bekræftes ved data, som er indhentet under normale feltbetingelser, medmindre andet er begrundet.

3) Formålet med kliniske forsøg er under feltbetingelser at undersøge et veterinærlægemiddels sikkerhed og virkning hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, under normale opdrætsforhold og/eller som led i god veterinær praksis. De skal påvise virkningen af veterinærlægemidlet efter indgivelse til den påtænkte målart ved anvendelse af den foreslåede dosering og den/de foreslåede administrationsvej(e). Forsøgets udformning skal have til formål at understøtte indikationerne og tage hensyn til eventuelle kontraindikationer efter art, alder, race og køn, brugsanvisninger for veterinærlægemidlet samt eventuelle bivirkninger, det måtte have.

4) Alle veterinærkliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en detaljeret forsøgsprotokol. For formuleringer, der er bestemt til anvendelse i veterinærkliniske forsøg i Unionen, skal ordene »kun til veterinærkliniske forsøg« stå tydeligt og uudsletteligt på mærkningen.

5) Medmindre andet er begrundet, skal kliniske forsøg udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede kliniske forsøg). Resultaterne vedrørende den opnåede virkning med det nye lægemiddel sammenlignes med resultaterne for de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, som har fået et veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt til den eller de foreslåede indikationer til anvendelse hos den samme måldyreart, eller et placebo eller ingen behandling. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal rapporteres.

6) Ved protokoldesign, analyse og evaluering i forbindelse med kliniske forsøg skal de etablerede statistiske principper i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, følges, medmindre andet er begrundet.

IIIa.4B2. **Dokumentation**

Dossieret om virkning skal omfatte al præklinisk og klinisk dokumentation, uanset om denne er gunstig eller ugunstig for veterinærlægemidlet, således at der kan foretages en objektiv samlet vurdering af forholdet mellem fordele og risiko ved lægemidlet.

IIIa.4B2.1. **Resultater af prækliniske undersøgelser**

Der fremlægges så vidt muligt oplysninger om resultater af:

a) test til påvisning af farmakologisk aktivitet

b) test til påvisning af de farmakologiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning

c) test til påvisning af de vigtigste farmakokinetiske profiler

d) test til påvisning af sikkerheden for de dyr, lægemidlet er bestemt for

e) test til bestemmelse og bekræftelse af dosis (herunder dosisinterval, behandlingens varighed og eventuelle genbehandlingsintervaller)

f) test og undersøgelser af resistens, hvis det er relevant.

Såfremt der under gennemførelse af testene findes uventede resultater, skal disse resultater være tilstrækkeligt detaljerede. I alle prækliniske undersøgelsesrapporter fremlægges desuden følgende oplysninger:

a) et resumé

b) en undersøgelsesprotokol

c) en udførlig beskrivelse af mål, udformning og gennemførelse, som omfatter anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger vedrørende dyrenes art, alder, vægt, køn, antal, race eller stamme, identifikation af dyr, dosis, administrationsvej og doseringsplan

d) en statistisk analyse af resultaterne

e) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for.

Udelades nogen af disse data, skal dette begrundes.

IIIa.4B2.2. **Resultater af kliniske forsøg**

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

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

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

a) antallet af behandlede kontrol- og testdyr eller grupper af behandlede dyr med angivelse af art, race eller stamme, alder og køn

b) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse

c) hvorvidt eventuelle kontroldyr:

i) ikke har modtaget behandling

ii) har fået et placebopræparat

iii) har modtaget et andet veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen, og som har udvist et acceptabelt virkningsniveau, og som er godkendt for de(n) foreslåede indikation(er) til anvendelse hos den samme dyreart, som lægemidlet er bestemt for, eller

iv) har fået det samme virksomme stof, som er genstand for undersøgelsen, i en anden formulering eller indgivet ad anden vej

d) hyppigheden af konstaterede bivirkninger

e) iagttagelser vedrørende eventuel indflydelse på dyrets ydelse

f) angivelse af, hvilke testdyr der på grund af deres alder, opdræt og fodring eller deres anvendelse er særligt modtagelige, eller hvis fysiologiske eller patologiske tilstand bør tages i betragtning

g) en statistisk evaluering af resultaterne.

Forsøgslederen uddrager generelle konklusioner om veterinærlægemidlets virkning og sikkerhed hos de dyr, lægemidlet er bestemt for, ved forskriftsmæssig brug, herunder især eventuelle oplysninger vedrørende indikationer og kontraindikationer, dosering og gennemsnitlig varighed af en behandling samt, hvis hensigtsmæssigt, konstaterede interaktioner med andre veterinærlægemidler eller fodertilsætningsstoffer samt særlige sikkerhedsforanstaltninger ved behandling og kliniske tegn på overdosering, hvis sådanne er konstateret.

AFSNIT IIIb

BESTEMMELSER VEDRØRENDE IMMUNOLOGISKE VETERINÆRLÆGEMIDLER

Følgende krav gælder for immunologiske veterinærlægemidler som defineret i artikel 4, stk. 5, medmindre andet er angivet i afsnit IV.

IIIb.1. ***Del 1: Sammendrag af dossieret***

Der henvises til afsnit I.

IIIb.2. ***Del 2: Kvalitetsdokumentation (fysisk-kemiske, biologiske og mikrobiologiske oplysninger)***

IIIb.2.A. **Varebeskrivelse**

IIIb.2A1. **Kvalitativ og kvantitativ sammensætning**

1) Ved kvalitativ sammensætning af det immunologiske veterinærlægemiddels indholdsstoffer forstås betegnelsen for eller beskrivelsen af:

a) det virksomme stof/de virksomme stoffer

b) sammensætning af adjuvanterne

c) indholdsstofferne i andre hjælpestoffer, uanset disses art og den anvendte mængde, herunder konserveringsmidler, stabilisatorer, farvestoffer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer, mærkede stoffer osv.

d) ledsagende opløsningsmidler til rekonstituering.

2) Disse data i punkt 1 suppleres med alle relevante data om den indre og, hvis relevant, den ydre emballage og eventuelt om dennes lukkemekanisme samt oplysninger om tilbehør, som det immunologiske veterinærlægemiddel anvendes eller indgives med, og som leveres sammen med lægemidlet. Hvis tilbehøret ikke leveres sammen med det immunologiske veterinærlægemiddel, angives relevante oplysninger om tilbehøret, såfremt dette er nødvendigt for vurderingen af lægemidlet.

3) Ved almindeligt benyttede betegnelser til angivelse af immunologiske veterinærlægemidlers indholdsstoffer forstås, med forbehold af anvendelsen af de øvrige bestemmelser i artikel 8:

a) for de stoffer, der er optaget i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats farmakopé: den titel, der er anvendt i den pågældende monografi, som er obligatorisk for alle sådanne stoffer, med henvisning til den pågældende farmakopé

b) for andre stoffer: det af WHO anbefalede INN samt eventuelt et andet fællesnavn eller i mangel heraf den nøjagtige videnskabelige betegnelse; stoffer, for hvilke der ikke findes et internationalt fællesnavn eller en nøjagtig videnskabelig betegnelse, betegnes ved en angivelse af, hvordan og hvoraf de er fremstillet, om fornødent suppleret med alle andre relevante oplysninger

c) for farvestoffer: angivelse af det »E«-nummer, som de er blevet tildelt i direktiv 2009/35/EF.

4) For at give den kvantitative sammensætning af de virksomme stoffer i et immunologisk veterinærlægemiddel er det nødvendigt så vidt muligt at angive antal organismer, specifikt proteinindhold, masse, antal internationale enheder eller enheder for biologisk aktivitet, enten pr. doseringsenhed eller pr. volumenenhed, og for så vidt angår adjuvant og indholdsstofferne i hjælpestoffer angives masse eller volumen for hvert af disse stoffer under behørig hensyntagen til de oplysninger, der er nævnt i del IIb.2B.

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

6) Enheder for biologisk aktivitet, for hvilke der ikke er offentliggjort data, skal udtrykkes på en sådan måde, at der entydigt gives oplysning om stoffernes aktivitet, f.eks. ved angivelse af mængden som bestemt ved titrerings- eller potenstestning af det færdige lægemiddel.

7) Sammensætningen angives i form af minimumsmængder og, hvor det er relevant, maksimumsmængder.

IIIb.2A2. **Produktudvikling**

1) Der skal gives en forklaring med hensyn til, men ikke begrænset til:

a) valget af sammensætning og valget af indholdsstoffer, navnlig i forhold til deres tilsigtede funktioner og deres respektive koncentrationer

b) medtagelse af et konserveringsmiddel i sammensætningen skal begrundes

c) den indre emballage og egnetheden for den beholder og dennes lukkemekanisme, der anvendes til opbevaring, og anvendelse af det færdige lægemiddel. En undersøgelse af interaktionen mellem det færdige lægemiddel og primæremballagen skal foreligge i alle tilfælde, hvor en sådan risiko er tænkelig, navnlig hvor det drejer sig om injektionspræparater

d) eventuel yderligere emballage, ydre emballage, hvis det er relevant

e) de foreslåede pakningsstørrelser relateret til den foreslåede administrationsvej, dosering og målart

f) eventuel(le) overdosering(er) i formuleringen for at sikre en minimumspotens eller et minimalt antigenindhold ved holdbarhedsperiodens udløb med begrundelse

g) valg af fremstillingsprocessen for det virksomme stof og det færdige lægemiddel

h) forskelle mellem de(n) fremstillingsproces(ser), der anvendes til fremstilling af batcher, der anvendes i kliniske forsøg, og den proces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal drøftes

i) når det anbefales at anvende en ledsagende test sammen med det færdige lægemiddel (f.eks. diagnostisk test), skal der gives relevante oplysninger om testen.

2) Redegørelsen skal dokumenteres gennem videnskabelige data om produktudvikling.

IIIb.2B. **Beskrivelse af fremstillingsmåden**

1) Den beskrivelse af fremstillingsmåden, der i henhold til artikel 8 skal vedlægges ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal affattes således, at den giver en tilfredsstillende beskrivelse af arten af de anvendte processer, herunder bestemmelse af de vigtigste trin i produktionsprocessen.

2) Beskrivelsen af fremstillingsprocessen skal mindst omfatte:

a) de forskellige trin i fremstillingen (herunder fremstilling af antigenet og rensningsprocedurer) sammen med et procesflowdiagram, således at der kan foretages en vurdering af, om den anvendte fremstillingsprocedure kan gentages, og af risikoen for bivirkninger for det færdige lægemiddel, som f.eks. mikrobiologisk kontaminering

b) ved kontinuerlig fremstilling: alle oplysninger om de forholdsregler, der er truffet for at sikre ensartetheden af hver batch af det færdige lægemiddel. Der skal gives oplysninger om, hvordan en batch er defineret, og om de(n) foreslåede varepartistørrelse(r)

c) en fortegnelse over alle stofferne på de respektive anvendelsestrin, herunder dem, som ikke kan genvindes under fremstillingen

d) nærmere oplysninger om opblanding med kvantitative angivelser af alle anvendte stoffer, herunder et eksempel på en repræsentativ produktionsbatch

e) en liste over proceskontroller, herunder det fremstillingsled, hvor de udføres

f) for sterile lægemidler, til hvilke der benyttes sterilisering, der ikke er beskrevet i farmakopéen: detaljerede oplysninger om de steriliseringsprocesser og/eller aseptiske procedurer, der er benyttet.

3) Valideringen af alle de kontrolmetoder, der anvendes i fremstillingsprocessen, skal beskrives og dokumenteres, og resultaterne skal fremlægges, medmindre andet er begrundet. Valideringen af de vigtigste trin i produktionsprocessen skal påvises, og valideringen af produktionsprocessen som helhed skal dokumenteres ved fremlæggelse af resultater fra tre på hinanden følgende batcher, der er fremstillet ved hjælp af den beskrevne metode.

IIIb.2C. **Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer**

1) I denne del forstås ved »udgangsmaterialer« alle bestanddele, som indgår i fremstillingen af det immunologiske veterinærlægemiddel.

2) Brugsklare adjuvanssystemer, der er kommercielt tilgængelige, og som er omfattet af et varemærke, samt kulturmedier, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, der består af flere komponenter, betragtes som ét udgangsmateriale. Ikke desto mindre angives den kvalitative og kvantitative sammensætning, såfremt myndighederne anser disse oplysninger for at være relevante for det færdige lægemiddels kvalitet og eventuelle dermed forbundne risici.

3) Hvis der anvendes materialer af animalsk oprindelse til fremstilling af disse kulturmedier eller adjuvantsystemer, skal de anvendte dyrearter og væv medtages, og overensstemmelse med de relevante monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, skal påvises.

4) Ansøgeren skal fremlægge dokumentation, som godtgør, at udgangsmaterialerne, herunder seedmaterialer, celleseeds, serumbatcher og andet materiale, der stammer fra dyrearter, som er relevante i forbindelse med overførsel af TSE og fremstilling af veterinærlægemidlet, er i overensstemmelse med kravene i Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler samt med kravene i den tilsvarende monografi i Den Europæiske Farmakopé. For at godtgøre, at kravene er opfyldt, kan der anvendes egnethedscertifikater, som er udstedt af Det Europæiske Direktorat for Lægemiddelkvalitet, med henvisning til den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé.

5) Dossieret skal omfatte specifikationer og oplysninger om de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer, og resultaterne for en batch af alle anvendte bestanddele og forelægges i overensstemmelse med kravene i denne del.

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

7) Farvestoffer skal under alle omstændigheder opfylde kravene i direktiv 2009/35/EF.

8) Anvendelsen af antibiotika under fremstillingen og medtagelsen af konserveringsmidler i det færdige lægemiddels sammensætning skal begrundes og være i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.

9) For nye hjælpestoffer, dvs. hjælpestoffer, der anvendes i et veterinærlægemiddel for første gang i Unionen, eller for hvilke administrationsvejen er ny, skal der forelægges detaljerede oplysninger om fremstillingen, karakteriseringen og kontrollen med krydshenvisninger til supplerende sikkerhedsdata, både kliniske og ikkekliniske. For farvestoffer anses erklæringerne om overensstemmelse som nævnt i del II.2C2, punkt 3 og 4, for tilstrækkelige.

IIIb.2C1. **Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer**

1) Monografierne i Den Europæiske Farmakopé gælder for alle udgangsmaterialer, der er opført deri, medmindre andet er behørigt begrundet.

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

3) Beskrivelsen af analysemetoderne kan erstattes af en udførlig henvisning til den pågældende farmakopé.

4) De rutinemæssige test, der foretages på hver batch af udgangsmaterialer, skal være i overensstemmelse med oplysningerne i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Såfremt der benyttes andre test end dem, der er nævnt i farmakopéen, skal det bevises, at udgangsmaterialerne opfylder kvalitetskravene i denne farmakopé.

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

IIIb.2C2. **Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé**

IIIb.2C2.1. **Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse**

1) Beskrivelsen skal gives i form af en monografi.

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

3) Udgangsmaterialets oprindelse, herunder geografisk område, og historie beskrives og dokumenteres.

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

5) For veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer (GMO'er), skal ansøgningens kvalitetsoplysninger også ledsages af de dokumenter, der kræves i henhold til direktiv 2001/18/EF.

6) Seedmaterialer, herunder celleseeds og råserum til fremstilling af antiserum, skal testes for at fastslå identitet, og fravær af fremmede agenser skal påvises i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé.

7) Der fremlægges oplysninger om alle stoffer af biologisk oprindelse, som anvendes under hvert trin af fremstillingen. Oplysningerne skal omfatte:

a) detaljer om udgangsmaterialet

b) detaljer om enhver anvendt forarbejdning, rensning og inaktivering samt data vedrørende valideringen af disse processer og kontroller under fremstillingen

c) detaljer om enhver test vedrørende kontaminering, der er gennemført for hver batch af stoffet.

8) Hvis der påvises eller er mistanke om forekomst af fremmede agenser, skal det tilsvarende materiale kasseres eller forarbejdes for at mindske risikoen for forekomst med en valideret behandling. Hvis der konstateres eller er mistanke om tilstedeværelse efter behandlingen, må det tilsvarende materiale kun anvendes, såfremt den videre forarbejdning af lægemidlet sikrer, at de fjernes og/eller inaktiveres. Fjernelse og/eller inaktivering af sådanne fremmede agenser skal påvises.

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

10) For levende svækkede vacciner skal der fremlægges bekræftelse af holdbarheden af stammens svækkelseskarakteristika. Medmindre en specifik egenskab er forbundet med svækkelsen (f.eks. genetisk markør, termisk stabilitet), opnås dette typisk ved, at måldyrearten ikke vender tilbage til virulens.

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

IIIb.2C2.2. **Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse**

Beskrivelsen fremlægges som en monografi under følgende rubrikker:

a) udgangsmaterialets betegnelse, svarende til kravene under del IIIb.2A1, punkt 3, skal suppleres med handelsmæssige eller videnskabelige synonymer

b) beskrivelsen af udgangsmaterialet i en form, der svarer til beskrivelsen i Den Europæiske Farmakopé

c) udgangsmaterialets funktion

d) identifikationsmetoder

e) eventuelle særlige forholdsregler, som kan være nødvendige under opbevaring af udgangsmaterialet, og om fornødent udgangsmaterialets lagerholdbarhed angives.

IIIb.2D. **Kontroltest under fremstillingsprocessen**

1) Dossieret skal indeholde nærmere oplysninger om de kontroltest, der gennemføres på mellemstadierne i fremstillingen med henblik på at efterprøve fremstillingsprocessens og det færdige lægemiddels ensartethed. Der fastsættes specifikationer for hver kontroltest, og analysemetoderne beskrives. Der skal fremlægges en validering af kontroltestene for parametre, der betragtes som kritiske for fremstillingsprocessen, medmindre andet er begrundet.

2) For inaktiverede eller detoksificerede vacciner skal inaktivering eller detoksificering testes under hver produktion snarest muligt efter afslutningen af inaktiverings- eller detoksificeringsprocessen og efter eventuel neutralisering, men før næste trin i fremstillingen.

3) I overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

IIIb.2E. **Kontrol af det færdige lægemiddel**

1) For alle test skal beskrivelsen af fremgangsmåden ved analyse af det færdige lægemiddel være tilstrækkelig udførlig til, at der kan foretages en kvalitetsvurdering.

2) Hvor der foreligger passende monografier, og såfremt der anvendes andre testprocedurer og grænseværdier end dem, der er nævnt i Den Europæiske Farmakopé eller i mangel heraf i en medlemsstats nationale farmakopé, skal det dokumenteres, at det færdige lægemiddel, såfremt det er blevet testet i overensstemmelse med de pågældende monografier, er i overensstemmelse med kvalitetskravene i den pågældende farmakopé for vedkommende dispenseringsform. Ansøgningen om markedsføringstilladelse skal opregne, hvilke test der er gennemført på et repræsentativt udsnit af prøver af hver batch af det færdige lægemiddel. Hyppigheden af de test, der er udført på den endelige vaccinebulklast i stedet for på de(n) batch(er), der er fremstillet heraf, skal angives. Frigivelsesgrænser skal angives og begrundes. Valideringen af de kontroltest, der udføres på det færdige lægemiddel, skal anføres.

3) Der skal gives oplysninger om udarbejdelse og udskiftning af referencemateriale. Hvis der er blevet anvendt mere end én referencestandard, skal der fremlægges en kvalifikationshistorik med en beskrivelse af, hvordan forholdet mellem de forskellige standarder blev opretholdt.

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

5) I overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2010/63/EU og den europæiske konvention om beskyttelse af hvirveldyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål, skal test udføres på en sådan måde, at der anvendes det mindst mulige antal dyr og forvoldes mindst mulig smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Hvis der foreligger en alternativ in vitro-test, anvendes denne, når dette fører til erstatning eller reduktion af anvendelse af dyr eller begrænsning af lidelse.

6) Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel

Test af generelle egenskaber skal, hvor det er relevant, vedrøre udseende og fysiske eller kemiske test, som f.eks. ledningsevne, pH, viskositet osv. For hvert af disse kendetegn skal ansøgeren fastsætte specifikationer med passende acceptgrænser.

7) Identifikation af det virksomme stof/de virksomme stoffer

Om nødvendigt gennemføres en særlig test til identifikation af stofferne. Hvis det er relevant, kan identifikationstesten kombineres med titer- eller potenstesten for batchen.

8) Titer eller potens for batchen

Der skal foretages en kvantificering af det virksomme stof for hver batch for at påvise, at hver batch indeholder den relevante potens eller titer, således at sikkerheds- og virkningskriterier overholdes.

9) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af adjuvanter

Mængden og arten af adjuvanten og dens bestanddele efterprøves på det færdige lægemiddel, medmindre andet er begrundet.

10) Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

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

En øvre og nedre grænseværditest skal være obligatorisk for konserveringsmidler. En øvre grænseværditest for alle andre hjælpestoffer, der kan give anledning til bivirkninger, skal være obligatorisk.

11) Sterilitets- og renhedstest

Frihed for fremmede agenser (bakterier, mycoplasma, svampe og bakteriel endotoksin, hvor det er relevant) skal påvises for parenteralt administrerede lægemidler i overensstemmelse med Den Europæiske Farmakopé. For ikke-flydende, ikke-parenteralt administrerede lægemidler kan overholdelse af en maksimal grænse for mikrobiel belastning i stedet for sterilitetstest accepteres, hvis dette er behørigt begrundet.

Der gennemføres passende test til påvisning af, at der ikke forefindes fremmede agenser eller andre stoffer i lægemidlet i overensstemmelse med arten af det immunologiske veterinærlægemiddel og fremstillingsforholdene. Der anvendes en risikobaseret tilgang til påvisning af fravær af fremmede agenser som beskrevet i Den Europæiske Farmakopé.

12) Restfugtighed

Hver batch af frysetørrede lægemidler skal testes for restfugtighed.

13) Fyldningsvolumen

Der skal udføres passende test til påvisning af korrekt fyldningsvolumen.

IIIb.2F. **Ensartethed mellem batcher**

For at sikre, at produktkvaliteten er ensartet fra batch til batch og for at påvise overensstemmelse med specifikationerne forelægges en fuldstændig rapport over tre på hinanden følgende batcher, der er repræsentative for den rutinemæssige fremstilling, med resultater for alle de test, der er foretaget under fremstillingen og af det færdige lægemiddel. Data om ensartethed fra kombinerede lægemidler kan anvendes for afledte lægemidler, der indeholder en eller flere af samme bestanddel.

IIIb.2G. **Stabilitetstest**

1) Stabilitetstest omfatter stabilitet hos det virksomme stof og det færdige lægemiddel, herunder opløsningsmiddel/-midler, hvis det er relevant.

2) Der gives en beskrivelse af de test, som understøtter den udløbsdato, de anbefalede opbevaringsforhold og de specifikationer ved udløbsdatoen, som er blevet foreslået for det virksomme stof og det færdige lægemiddel. Disse test skal altid være realtidsundersøgelser.

Hvis mellemprodukter, der er fremstillet på forskellige trin i fremstillingsprocessen, opbevares, skal de påtænkte opbevaringsforhold og den påtænkte opbevaringsvarighed være behørigt begrundet på grundlag af de foreliggende stabilitetsdata.

3) Stabilitetstest af det færdige lægemiddel skal foretages på mindst tre repræsentative batcher, der er fremstillet i overensstemmelse med den beskrevne produktionsproces, og på lægemidler, der er oplagret i de(n) endelige beholder(e). Disse undersøgelser omfatter biologiske og fysisk-kemiske stabilitetstest, der foretages med regelmæssige mellemrum for det færdige lægemiddel, indtil den angivne udløbsdato er overskredet med 3 måneder.

4) Konklusionerne skal indeholde de analyseresultater, der begrunder den foreslåede opbevaringstid under de foreslåede opbevaringsforhold. Der skal tages hensyn til de resultater, der er opnået under stabilitetsundersøgelsen, når der fastlægges passende formulerings- og udgivelsesspecifikationer, for at sikre, at lægemidlet er i overensstemmelse med den angivne udløbsdato.

5) For lægemidler, som indgives sammen med foder, oplyses der om fornødent også om lægemidlets udløbsdato på de forskellige opblandingsstadier under forskriftsmæssig opblanding.

6) For et færdigt lægemiddel, der skal opløses inden indgift eller indgives med drikkevand, fremlægges oplysninger om den foreslåede udløbsdato for det forskriftsmæssigt opløste lægemiddel. Der fremlægges data, som danner grundlag for den foreslåede udløbsdato for det opløste lægemiddel.

7) Stabilitetsdata fra kombinerede lægemidler kan, hvor det er behørigt begrundet, anvendes for afledte lægemidler, der indeholder én eller flere af de samme bestanddele.

8) For flerdosisbeholdere fremlægges, såfremt det er relevant, stabilitetsdata til begrundelse af lægemidlets udløbsdato, efter det er blevet brudt eller åbnet for første gang, og der angives en specifikation for beholderen.

9) Virkningen af konserveringssystemer skal påvises.

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

11) Hvis der opbevares virksomme stoffer, skal de påtænkte opbevaringsforhold og den påtænkte opbevaringsvarighed fastlægges på grundlag af stabilitetsdata. Disse data kan opnås enten ved testning af selve de virksomme stoffer eller ved passende testning af det færdige lægemiddel.

IIIb.2H. **Andre oplysninger**

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

IIIb.3. ***Del 3:* Sikkerhedsdokumentation (sikkerheds- og restkoncentrationstest)**

IIIb.3A. **Generelle krav**

1) Sikkerhedsdokumentationen skal være tilstrækkelig til at vurdere:

a) det immunologiske veterinærlægemiddels sikkerhed, når det indgives til den dyreart, lægemidlet er bestemt for, og eventuelle uønskede virkninger, der kan forekomme under de påtænkte anvendelsesbetingelser. Disse uønskede virkninger skal vurderes i forhold til de potentielle fordele ved lægemidlet

b) de potentielle skadelige virkninger for mennesker af restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller stoffet i fødevarer fra behandlede dyr

c) de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under indgift på dyret

d) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet.

2) Prækliniske undersøgelser skal udføres i overensstemmelse med kravene til god laboratoriepraksis (GLP).

Ikke-GLP-undersøgelser kan accepteres for undersøgelser af ikkemålarter samt for undersøgelser til evaluering af vaccinestammernes immunologiske, biologiske eller genetiske egenskaber under tilstrækkeligt kontrollerede forhold. Andre afvigelser skal begrundes.

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

4) I forvejen fastsatte, systematisk skriftlige procedurer for tilrettelæggelse, gennemførelse, dataindsamling, dokumentation og verifikation vedrørende sikkerhedsforsøg er påkrævet.

5) Kliniske forsøg (feltforsøg) udføres i overensstemmelse med de etablerede principper om god klinisk praksis. Afvigelser skal begrundes.

6) Sikkerhedsundersøgelserne skal være i overensstemmelse med de relevante krav i Den Europæiske Farmakopé. Afvigelser skal begrundes.

7) Sikkerhedsundersøgelser udføres på den dyreart, lægemidlet er bestemt for. Den anvendte dosis skal svare til den mængde af lægemidlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og sikkerhedstestene udtages i en eller flere batcher, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.

8) For laboratorietest, der er beskrevet i afsnit B.1, B.2 og B.3, skal veterinærlægemidlets dosis indeholde den maksimale titer, antigenindhold eller potens. Om nødvendigt kan antigenets koncentration tilpasses for at opnå den påkrævede dosis.

9) Sikkerheden ved et immunologisk veterinærlægemiddel påvises for hver kategori måldyreart, i hvilken dets anvendelse er anbefalet, for hver forskriftsmæssig administrationsvej og anvendelsesmåde og under anvendelse af den foreslåede doseringsplan. Det værst tænkelige scenarie kan anvendes for administrationsvej og anvendelsesmåde, hvis det er videnskabeligt begrundet.

10) For immunologiske veterinærlægemidler, der består af levende organismer, er der fastsat særlige krav under B.6.

11) De oplysninger og den dokumentation, der skal ledsage ansøgningen om markedsføringstilladelse, skal forelægges i overensstemmelse med kravene til prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg som beskrevet i del IIIb.4B, punkt 4, og IIIb.4C, punkt 3.

IIIb.3B. **Prækliniske undersøgelser**

1) Sikkerhed ved indgift af en enkelt dosis

Det immunologiske veterinærlægemiddel indgives med den anbefalede dosis og efter hver anbefalet administrationsvej og anvendelsesmåde til dyr af hver art og hver relevant kategori (f.eks. minimumsalder, drægtige dyr, alt efter hvad der er relevant), hvori det er beregnet til anvendelse.

Dyrene observeres og undersøges dagligt for tegn på systemiske og lokale reaktioner, indtil der ikke længere kan forventes reaktioner, men under alle omstændigheder mindst 14 dage efter indgift. Disse undersøgelser skal, hvor det er hensigtsmæssigt, omfatte detaljeret post mortem-makroskopi og -mikroskopi af injektionsstedet. Endvidere angives andre objektive kriterier som rektal temperatur og måling af ydelse.

Denne undersøgelse kan indgå i undersøgelsen af gentagen dosis i henhold til punkt 3 eller udelades, hvis resultaterne af overdosisundersøgelsen i henhold til punkt 2 ikke viste betydelige tegn på systemiske eller lokale reaktioner. Hvis den udelades, skal de systemiske eller lokale reaktioner, der ses i overdosisundersøgelsen, lægges til grund for beskrivelsen af lægemidlets sikkerhed i produktresuméet.

2) Sikkerhed ved enkeltindgift af overdosis

En overdosistestning er kun påkrævet for levende immunologiske veterinærlægemidler.

Der indgives en overdosis af det immunologiske veterinærlægemiddel, som normalt består af ti doser, efter hver anbefalet administrationsvej og anvendelsesmåde til dyr af den mest modtagelige kategori af arter, som lægemidlet er bestemt for, medmindre valget af den mest modtagelige af flere lignende administrationsveje er begrundet. For immunologiske veterinærlægemidler, der indgives ved injektion, skal der ved valg af dosis, administrationsvej(e) og anvendelsesmåde(r) tages højde for den maksimale mængde, som kan indgives på et enkelt injektionssted.

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

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

3) Sikkerhed ved gentagen indgift af en enkelt dosis

For immunologiske veterinærlægemidler, som skal indgives mere end én gang ifølge den grundlæggende indgiftsplan, kræves en undersøgelse af gentagen indgift af en dosis for at afsløre eventuelle bivirkninger som følge af en sådan indgift.

Testen gennemføres ved forskriftsmæssig indgift på den mest modtagelige kategori af den art, lægemidlet er bestemt for (som f.eks. visse racer og aldersgrupper).

Antallet af indgifter må ikke være mindre end det anbefalede maksimale antal. For vacciner skal der tages hensyn til antallet af indgifter til primær vaccination og den første revaccination.

Intervallet mellem indgifter kan være kortere end det, der er angivet i produktresuméet. Det valgte interval skal begrundes med hensyn til de foreslåede anvendelsesbetingelser.

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

4) Undersøgelse af forplantningsevne

Undersøgelse af forplantningsevne overvejes, når det immunologiske veterinærlægemiddel er bestemt til anvendelse eller kan anvendes til drægtige dyr eller æglæggende fugle, og når data tyder på, at det udgangsmateriale, som lægemidlet hidrører fra, kan være en potentiel risikofaktor.

Forplantningsevnen for handyr og for drægtige og ikkedrægtige hundyr undersøges ved den forskriftsmæssige dosis og den mest modtagelige administrationsvej og anvendelsesmåde.

For immunologiske veterinærlægemidler, der anbefales til anvendelse hos drægtige dyr, skal undersøgelsen af forplantningsevnen omfatte sikkerheden ved indgift i hele drægtighedsperioden eller i en specifik del af drægtighedsperioden under hensyntagen til den påtænkte anvendelse af lægemidlet.

Observationsperioden udvides til at omfatte fødsel for at undersøge mulige skadelige virkninger på afkommet, herunder teratogene og abortfremkaldende virkninger.

Disse undersøgelser kan indgå i de sikkerhedsundersøgelser, der er beskrevet i punkt 1, 2, 3, eller i feltforsøgene i afsnit IIIb.3C.

5) Undersøgelse af immunologiske funktioner

For immunologiske veterinærlægemidler, som kan indvirke skadeligt på immunreaktionen hos det vaccinerede dyr eller dets afkom, gennemføres passende test af immunologisk funktion.

6) Særlige krav for levende vacciner

1) Spredning af vaccinestammer

Der gennemføres undersøgelser af spredning af vaccinestammer fra vaccinerede til uvaccinerede dyr, som lægemidlet er bestemt for, ved anvendelse af den forskriftsmæssige administrationsvej, hvor spredning mest sandsynligt vil forekomme. Det kan endvidere være nødvendigt at undersøge spredning til andre dyrearter end dem, lægemidlet er bestemt for, og som har stor modtagelighed for levende vaccinestammer. Der skal fremlægges en vurdering af antallet af passager fra dyr til dyr, der sandsynligvis vil forekomme under normale anvendelsesbetingelser, og de potentielle konsekvenser.

2) Spredning i det vaccinerede dyr

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

3) Stigning i virulens

Stigning i eller tilbagevenden til virulens undersøges med master seed. Hvis der ikke findes master seed i tilstrækkelige mængder, undersøges med det laveste passagetal, der anvendes ved fremstillingen. Anvendelse af andre passagetal begrundes. Den første vaccination udføres ved den administrationsvej og anvendelsesmåde, der med størst sandsynlighed vil føre til øget virulens og tyder på tilbagevenden til virulens. Der udføres gentagne passager på de fem grupper af de dyr, lægemidlet er bestemt for, medmindre der foreligger begrundelse for at udføre flere passager, eller organismen forsvinder hurtigere fra testdyrene. Hvis organismen ikke replikerer tilstrækkeligt, udføres så mange passager på måldyrearterne som muligt.

4) Vaccinestammens biologiske egenskaber

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

For vacciner, der indeholder levende genetisk modificerede organismer, og hvor produktet af et fremmed gen inkorporeres i stammen som et strukturelt protein, skal risikoen for ændring af stammens tropisme eller virulens undersøges, og der skal om nødvendigt gennemføres specifikke test.

5) Rekombination eller genomisk resortering af stammer

Sandsynligheden for rekombination eller genomisk resortering med feltstammer eller andre stammer vurderes, og konsekvenserne af sådanne hændelser diskuteres.

7) Brugersikkerhed

Dette afsnit skal omfatte en diskussion af de virkninger, der er konstateret i del IIIb.3A-IIIb.3B, og relatere disse virkninger til typen og omfanget af menneskers eksponering for lægemidlet med henblik på at formulere hensigtsmæssige brugeradvarsler og andre risikostyringsforanstaltninger.

Brugersikkerhed skal behandles i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

8) Interaktion

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

IIIb.3C. **Kliniske forsøg**

Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra prækliniske undersøgelser med supplerende data fra kliniske forsøg gennem anvendelse af batcher, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og virkning må undersøges i de samme kliniske forsøg.

IIIb.3D. **Miljørisikovurdering**

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

2) Denne vurdering består af to faser. Den første vurderingsfase skal altid gennemføres. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Den skal angive miljøets potentielle udsættelse for lægemidlet og det dermed forbundne risikoniveau, idet der navnlig tages højde for følgende:

a) de dyrearter, lægemidlet er bestemt for, og det anbefalede brugsmønster

b) administrationsvej og anvendelsesmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i økosystemer

c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse eller sekretion af lægemidlet eller dets virksomme stoffer i miljøet, sådanne ekskreters eller sekreters nedbrydelighed

d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

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

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

5) For så vidt angår DNA-vacciner er en særlig sikkerhedsmæssig betænkelighed den potentielle risiko for migration af DNA til kønskirtelvæv og potentiel DNA-overførsel til kønsceller fra vaccinerede han- og hundyr og dermed potentiel overførsel til afkom. Ansøgeren skal evaluere og drøfte potentielle risici, som sådanne immunologiske veterinærlægemidler kan udgøre for menneskers sundhed og miljøet (herunder planter og dyr). Hvis der påvises potentielle risici, skal der foretages undersøgelser af virkningen af vaccinen afhængigt af dens anvendelse hos selskabsdyr eller dyr bestemt til fødevareproduktion for at give oplysninger om dette punkt.

IIIb.3E. **Påkrævet vurdering ved veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer**

1) Hvis veterinærlægemidlet indeholder eller består af genetisk modificerede organismer (GMO'er), skal ansøgningen ledsages af de dokumenter, der foreskrives i artikel 2 og i del C i direktiv 2001/18/EF og de specifikke retningslinjer om GMO'er.

2) Potentielle negative virkninger på menneskers sundhed og miljøet, som kan opstå ved genoverførsel fra GMO'er til andre organismer eller skyldes genetiske modifikationer, skal vurderes nøjagtigt fra sag til sag. Formålet med en sådan miljørisikovurdering er at udpege og evaluere potentielle direkte og indirekte, umiddelbare eller forsinkede negative virkninger af GMO'en på menneskers sundhed og miljøet (herunder planter og dyr), og den skal gennemføres i overensstemmelse med principperne i bilag II til direktiv 2001/18/EF.

IIIb.3F. **Test for restkoncentrationer, der skal indgå i de prækliniske undersøgelser**

1) For immunologiske veterinærlægemidler er der normalt ikke behov for undersøgelse af restkoncentrationer.

2) Hvis antibiotika, adjuvanter, konserveringsmidler eller andre hjælpestoffer anvendes til fremstilling af immunologiske veterinærlægemidler til dyr bestemt til fødevareproduktion og/eller indgår i den endelige formulering, skal der tages hensyn til muligheden for, at forbrugerne eksponeres for restkoncentrationer i fødevarer fra behandlede dyr, og om lovgivningen om MRL'er overholdes. Der skal tages hensyn til konsekvenserne for forbrugersikkerhed som følge af deres potentielle tilstedeværelse i det færdige lægemiddel.

3) For levende vacciner mod veletablerede zoonotiske sygdomme kan det ud over undersøgelser af spredning være nødvendigt at bestemme de resterende vaccineorganismer på injektionsstedet. Om fornødent skal virkningerne af sådanne restkoncentrationer undersøges.

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

IIIb.4. ***Del 4: Dokumentation for virkning (prækliniske undersøgelser og klinisk(e) forsøg)***

IIIb.4A. **Generelle krav**

1) Følgende generelle krav skal overholdes:

a) virkningsundersøgelserne skal være i overensstemmelse med de relevante krav i Den Europæiske Farmakopé. Afvigelser skal begrundes.

b) det primære parameter, som bestemmelse af virkning baseres på, skal defineres af undersøgelseslederen på tidspunktet for undersøgelsens udformning og må ikke ændres, efter at undersøgelsen er afsluttet

c) den planlagte statistiske analyse skal beskrives detaljeret i undersøgelsesprotokollerne

d) valg af antigener eller vaccinestammer begrundes ud fra epizoologiske data

e) virkningsforsøg, som udføres i laboratoriet, gennemføres som kontrollerede forsøg med ubehandlede kontroldyr, medmindre dette ikke kan retfærdiggøres af hensyn til dyrevelfærd, og virkningen kan påvises på anden måde.

2) Generelt skal prækliniske undersøgelser understøttes af forsøg, der udføres under feltbetingelser.

Når prækliniske undersøgelser fuldt ud understøtter påstandene i produktresuméet, er forsøg udført under feltbetingelser ikke påkrævet.

Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra prækliniske undersøgelser med supplerende data fra kliniske forsøg gennem anvendelse af batcher, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og virkning må undersøges i de samme kliniske forsøg.

3) Alle forsøg skal beskrives i så tilstrækkeligt detaljeret grad, at de kompetente myndigheder kan vurdere dem korrekt. Validiteten af alle teknikker, der anvendes i forsøget, skal påvises.

4) Alle opnåede resultater, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, skal fremlægges:

a) Et immunologisk veterinærlægemiddels virkning påvises for hver kategori måldyreart, i hvilken dets anvendelse er anbefalet, for hver forskriftsmæssig administrationsvej og anvendelsesmåde og under anvendelse af den foreslåede doseringsplan. Medmindre andet er begrundet, skal immunitetens indtræden og varighed fastslås og underbygges af data fra forsøg.

b) Virkningen af passivt erhvervede antistoffer fra moderdyret på virkningen af vacciner, når de gives til dyr i en alder, hvor der stadig er immunitet, som stammer fra moderdyret, skal vurderes på passende vis, hvis det er relevant.

c) Virkningen af hver af bestanddelene i multivalente og kombinerede immunologiske veterinærlægemidler påvises. Hvis lægemidlet anbefales til indgift i kombination eller samtidig med et andet veterinærlægemiddel, skal virkningen i forbindelse hermed påvises gennem relevante undersøgelser. Alle kendte interaktioner med andre veterinærlægemidler skal beskrives.

d) Når et lægemiddel indgår i en af ansøgeren anbefalet vaccinationsplan, skal dets igangsættende eller forstærkende virkning eller det immunologiske veterinærlægemiddels bidrag til virkningen af planen som helhed påvises.

e) Den anvendte dosis skal svare til den mængde af lægemidlet, der forskriftsmæssigt skal bruges, og virkningstestene udtages i en eller flere batcher, som er fremstillet i overensstemmelse med den i ansøgningens del 2 beskrevne fremstillingsproces.

f) For diagnostiske immunologiske veterinærlægemidler, som indgives på dyr, anfører ansøgeren, hvorledes reaktionerne på lægemidlet skal fortolkes.

g) For så vidt angår vacciner, der skal gøre det muligt at sondre mellem vaccinerede og inficerede dyr (markørvacciner), hvor virkningsoplysningen er baseret på in vitro-diagnostiske test, forelægges tilstrækkelige data om de diagnostiske test til, at der kan foretages en passende vurdering af oplysningerne om markøregenskaberne.

IIIb.4B. **Prækliniske undersøgelser**

1) I princippet gennemføres påvisningen af virkning under velkontrollerede laboratorieforhold ved belastning efter forskriftsmæssig indgift af det immunologiske veterinærlægemiddel på det dyr, lægemidlet er bestemt for. Forholdene, under hvilke belastningen finder sted, skal afspejle de naturlige betingelser for infektion. Der skal afgives nærmere oplysninger om belastningsstammen og dens relevans.

2) For levende vacciner skal det lægemiddel, der anvendes til virkningstest, udtages fra en eller flere batcher, der indeholder mindst mulig titer eller potens. For andre lægemidler anvendes lægemidler fra batcher med det mindst mulige aktive indhold eller den mindst mulige potens, der forventes ved gyldighedsperiodens udløb, medmindre andet er begrundet.

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

4) For alle prækliniske undersøgelser gives følgende oplysninger:

a) et resumé

b) en erklæring om overholdelse af god laboratoriepraksis for prækliniske undersøgelser, hvis det er relevant

c) navn på den institution, der udfører undersøgelserne

d) en udførligt beskrevet forsøgsplan med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materiel, af forsøgsdyrenes art eller race, kategorier af dyr, deres oprindelse, identifikation og antal, opstaldnings- og fodringsbetingelser (bl.a. angivelse af, om dyrene var fri for specifikke patogener og/eller antistoffer, art og mængde af tilsætningsstoffer til foderet), dosering, metode, plan og datoer for præparatets indgift, beskrivelse af og begrundelse for anvendte statistiske metoder

e) hvorvidt kontroldyrene har fået et placebopræparat eller ikke har været genstand for behandling

f) for så vidt angår behandlede dyr og i det omfang, det er relevant, om de modtog det testede lægemiddel eller et andet lægemiddel, der er godkendt i Unionen

g) alle generelle og individuelle observationer og opnåede resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser), hvad enten de er gunstige eller ugunstige. Disse data beskrives så udførligt, at det er muligt at underkaste dem en kritisk vurdering uafhængigt af den af ophavsmanden givne fortolkning. De individuelle data fremlægges i tabelform. Til forklaring og eksemplificering kan resultaterne ledsages af gengivelser af optegnelser, mikrofotografier osv.

h) art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger

i) antal dyr, der er udgået af undersøgelserne før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse

j) statistisk analyse af resultaterne, når tilrettelæggelsen af testene kræver en sådan, og spredningen af resultaterne

k) indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme

l) alle detaljer om andre veterinærlægemidler, som måtte indgives som led i gennemførelse af undersøgelsen

m) eventuelle andre observationer og afvigelser fra protokollen og eventuel indvirkning på resultaterne

n) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende lægemidlets sikkerhed og virkning.

IIIb.4C. **Kliniske forsøg**

1) Medmindre andet er begrundet, støttes resultaterne fra prækliniske undersøgelser med supplerende data fra feltforsøg gennem anvendelse af batcher, som er repræsentative for den fremstillingsproces, der er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelse. Både sikkerhed og virkning må undersøges i det samme feltforsøg.

2) Hvis lægemidlets virkning ikke kan belyses gennem prækliniske undersøgelser, kan det tillades, at der alene gennemføres feltforsøg.

3) Oplysninger om feltforsøg skal være tilstrækkeligt udførlige til at danne grundlag for en objektiv vurdering. De skal omfatte følgende:

a) et resumé

b) en erklæring om overholdelse af god klinisk praksis

c) forsøgslederens navn, adresse, stilling og kvalifikationer

d) sted og dato for indgift, identitetskode, som kan forbindes til dyreejerens navn og adresse

e) udførlige oplysninger om forsøgsprotokollen med beskrivelse af anvendte metoder, apparatur og materialer, oplysninger som f.eks. administrationsvej og anvendelsesmåde, indgiftsplan, dosering, kategorier af dyr, observationens varighed, serologisk respons og andre undersøgelser af dyrene efter indgift

f) hvorvidt kontroldyrene har fået et placebopræparat, et konkurrerende lægemiddel eller ikke har været genstand for behandling

g) identifikation af behandlede dyr og kontroldyr (i gruppe eller enkeltvis, alt efter hvad der er relevant), såsom art, race eller stamme, alder, vægt, køn, fysiologisk status

h) kort beskrivelse af opdræt og fodring med angivelse af art og mængde af eventuelle tilsætningsstoffer i foderet

i) alle oplysninger om observationer, ydelser og resultater (med gennemsnits- og standardafvigelser); i tilfælde af individuelle test og målinger gives oplysningerne for hvert enkelt individ

j) statistisk analyse af resultaterne, når tilrettelæggelsen af testene kræver en sådan, og spredningen af resultaterne

k) alle observationer og resultater af forsøgene, hvad enten de er gunstige eller ugunstige, med fyldestgørende angivelse af observationer og resultater af de objektive test af aktivitet, som indgår i vurderingen af lægemidlet; de anvendte metoder skal angives, og betydningen af eventuelle iagttagne afvigelser i resultaterne skal forklares

l) indvirkning på dyrenes ydelse

m) antal dyr, der er udgået af forsøgene før tiden, samt årsagerne til denne afbrydelse

n) art, hyppighed og varighed af konstaterede bivirkninger

o) indtræden og forløb af eventuelle samtidige sygdomme

p) alle oplysninger om andre veterinærlægemidler, der er blevet anvendt enten før eller samtidigt med det testede lægemiddel eller i observationsperioden; alle konstaterede interaktioner skal anføres

q) eventuelle andre observationer og afvigelser fra protokollen og eventuel indvirkning på resultaterne

r) en objektiv diskussion af de opnåede resultater, hvoraf der uddrages konklusioner vedrørende lægemidlets sikkerhed og virkning.

AFSNIT IV

KRAV TIL SÆRLIGE ANSØGNINGER OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

IV.1. Ansøgninger vedrørende generiske veterinærlægemidler

IV.1.1. Ansøgninger i henhold til artikel 18 (generiske veterinærlægemidler) skal indeholde de data, der er omhandlet i del 1 og 2 i dette bilags afsnit II. Hvis det kræves, skal der i henhold til artikel 18, stk. 7, indgå en miljørisikovurdering. Dossieret skal desuden indeholde data, der viser, at lægemidlet har samme kvalitative og kvantitative sammensætning i det virksomme stof/de virksomme stoffer og den samme dispenseringsform som referencelægemidlet; og data, der viser bioækvivalens med referencelægemidlet eller en begrundelse for, hvorfor sådanne undersøgelser ikke er blevet foretaget i henhold til gældende retningslinjer. Alle orale dispenseringsformer med øjeblikkelig udløsning skal betragtes som samme dispenseringsform.

For biologiske (herunder immunologiske) veterinærlægemidler anses den generiske standardtilgang i princippet ikke for at være hensigtsmæssig, og der skal anvendes en hybrid tilgang (se del IV.2).

IV.1.2. For generiske veterinærlægemidler skal de kritiske ekspertrapporter om sikkerhed og virkning især fokusere på følgende elementer:

a) grundene til, at der påstås at være bioækvivalens

b) et resumé af de urenheder, der findes i batcher af det virksomme stof/de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og, hvis det er relevant, af de nedbrydningsprodukter, der opstår under lagring), samt en evaluering af disse urenheder

c) en evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller andre oplysninger, der kan understøtte påstanden om bioækvivalens, i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort

d) eventuelle supplerende data med henblik på at påvise ækvivalensen af sikkerheds- og virkningsegenskaber for forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof

e) en gennemgang af risikovurderingen af brugersikkerheden med fokus på forskelle mellem generiske veterinærlægemidler og referenceveterinærlægemidler (f.eks. sammensætningen af hjælpestoffer)

f) en gennemgang af miljørisikovurderingen, hvis det er relevant.

IV.1.3. For en ansøgning om et generisk veterinærlægemiddel, der indeholder et antimikrobielt stof, skal der gives oplysninger om resistensniveauet, som det fremgår af bibliografiske data.

IV.1.4. For et generisk veterinærlægemiddel, der indeholder et antiparasitært stof, skal der gives oplysninger om resistensniveauet, som det fremgår af bibliografiske data.

IV.1.5. For så vidt angår generiske veterinærlægemidler beregnet til intramuskulær, subkutan eller transdermal indgift, fremlægges følgende yderligere data:

a) dokumentation for ækvivalent eller afvigende nedbrydning af restkoncentrationer fra indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af restkoncentrationsnedbrydning

b) dokumentation for tolerance hos målarterne ved indgiftsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af tolerancen hos målarterne.

IV.2. **Ansøgninger vedrørende hybride veterinærlægemidler**

IV.2.1. Ansøgninger i henhold til artikel 19 (hybride veterinærlægemidler) vedrører veterinærlægemidler, som ligner et referenceveterinærlægemiddel, men som ikke opfylder betingelserne i definitionen af et generisk veterinærlægemiddel.

IV.2.2. For sådanne ansøgninger skal der gives følgende oplysninger:

a) alle de data, der er omhandlet i del 1 og 2 i dette bilags afsnit II eller III, alt efter hvad der er relevant

b) for så vidt angår dossierets del 3 og 4 kan hybridansøgninger delvis baseres på resultaterne af passende sikkerheds- og restkoncentrationsundersøgelser, prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg for et allerede godkendt referenceveterinærlægemiddel og til dels på nye data. Nye data skal omfatte en sikkerhedsrisikovurdering for brugerne og en miljørisikovurdering i overensstemmelse med artikel 18, stk. 7, hvis det er relevant. For relevante lægemidler (f.eks. antimikrobielle, antiparasitære) skal risikoen for udvikling af resistens desuden imødegås, hvis det er relevant.

IV.2.3. Hvis der er tale om biologiske (herunder immunologiske) veterinærlægemidler, skal der foretages en omfattende sammenligning, der vedrører kvalitet, sikkerhed og virkning.

IV.2.4. Når der henvises til data fra et andet godkendt veterinærlægemiddel, skal der gives en begrundelse for anvendelsen og relevansen af disse data for det nye lægemiddel.

IV.2.5. Omfanget af nye data, der kræves til støtte for sikkerhed og virkning, afhænger af det enkelte nye lægemiddels særlige egenskaber og dets forskelle i forhold til referenceveterinærlægemidlet og fastlægges fra sag til sag. Nye prækliniske og kliniske data for det nye lægemiddel skal fremlægges for alle aspekter, hvor referenceveterinærlægemidlet ikke yder relevant støtte.

IV.2.6. Hvis der gennemføres nye undersøgelser med batcher af et referenceveterinærlægemiddel, der er godkendt i et tredjeland, skal ansøgeren påvise, at referenceveterinærlægemidlet er blevet godkendt i overensstemmelse med krav, der svarer til dem, der er fastsat i Unionen, og er så tilstrækkeligt ensartede, at de kan erstatte hinanden i de prækliniske undersøgelser eller kliniske forsøg.

IV.3. **Ansøgninger vedrørende kombinationsveterinærlægemidler**

IV.3.1. En ansøgning vedrørende et fast kombinationslægemiddel med individuelle virksomme stoffer, som allerede har været genstand for en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel i EØS, skal fremlægges i henhold til artikel 20.

Et fast kombinationslægemiddel, der indeholder mindst ét nyt virksomt stof, som endnu ikke er godkendt for et veterinærlægemiddel i EØS, skal fremlægges i henhold til artikel 8.

IV.3.2. For ansøgninger indgivet i henhold til artikel 20 skal der fremlægges et fuldstændigt dossier, der indeholder del 1, 2, 3 og 4.

IV.3.3. Der skal fremlægges en god videnskabelig begrundelse baseret på gyldige behandlingsprincipper for kombinationen af virksomme stoffer, herunder kliniske data, som påviser behovet for og bidraget fra alle virksomme stoffer på behandlingstidspunktet.

IV.3.4. Generelt skal alle data om sikkerhed og virkning fremlægges for det faste kombinationslægemiddel, og data om sikkerhed og virkning for de enkelte virksomme stoffer kræves ikke, medmindre deres individuelle farmakologiske egenskaber skal præciseres.

IV.3.5. Hvis ansøgeren har adgang til data om sikkerheden og virkningen af et individuelt kendt virksomt stof med tilstrækkelig detaljeringsgrad, kan disse data fremlægges for at undgå, at der er behov for visse undersøgelser med den faste kombination, eller bidrage med relevante oplysninger. I så fald skal den mulige interaktion mellem virksomme stoffer også undersøges.

IV.3.6. Brugersikkerhedsvurdering, miljørisikovurdering, undersøgelser af restkoncentrationsnedbrydning og kliniske undersøgelser skal udføres med det faste kombinationslægemiddel.

IV.3.7. Medmindre udeladelsen er begrundet, skal der fremlægges en sikkerhedsundersøgelse for de dyr, lægemidlet er bestemt for, med den endelige formulering.

IV.4. **Ansøgninger baseret på informeret samtykke**

IV.4.1. Ansøgninger i henhold til artikel 21 vedrører lægemidler, der har samme sammensætning, dispenseringsform og fremstillingsproces (herunder råvarer og udgangsmaterialer, procesparametre og fremstillingssteder) som allerede godkendte veterinærlægemidler.

IV.4.2. Dossieret for sådanne ansøgninger skal kun indeholde data for del 1A og 1B som beskrevet i bilag I (punkt 1-6.4), forudsat at indehaveren af markedsføringstilladelsen for det allerede godkendte veterinærlægemiddel skriftligt har givet ansøgeren sit samtykke til at henvise til indholdet af del 1C, 2, 3 og 4 i dossieret for det pågældende lægemiddel. I så fald er der heller ikke behov for at fremlægge kritiske ekspertrapporter om kvalitet, sikkerhed og virkning. Ansøgeren skal fremlægge dokumentation for det skriftlige samtykke sammen med ansøgningen.

IV.5. **Ansøgninger baseret på bibliografiske data**

IV.5.1. Hvad angår veterinærlægemidler, for hvilke det virksomme stof/de virksomme stoffer finder almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin, jf. artikel 22, og er virkningsfulde og tilstrækkeligt sikre, gælder følgende særlige bestemmelser.

IV.5.2. Der fremlægges et fuldstændigt dossier, der indeholder del 1, 2, 3 og 4. Ansøgeren skal fremlægge del 1 og 2 som beskrevet i dette bilag. For del 3 og 4 skal der fremlægges en detaljeret videnskabelig bibliografi sammen med oplysninger, der dokumenterer, at der er en passende forbindelse mellem bibliografiske referencer og veterinærlægemidlet, for så vidt angår sikkerhed og virkning. Det kan være nødvendigt at supplere de bibliografiske data med dokumentation, der er specifik for lægemidlet, f.eks. brugersikkerheds- og miljørisikovurderinger eller data fra undersøgelser af restkoncentrationer for at begrunde eventuelle foreslåede tilbageholdelsestider.

IV.5.3. De særlige regler i del IV.5.3.1-IV.5.3.12 finder anvendelse med henblik på at påvise en almindeligt anerkendt veterinær anvendelse.

IV.5.3.1. For at fastslå en almindelig anerkendt veterinærmedicinsk anvendelse af bestanddele i veterinærlægemidler skal der tages hensyn til følgende faktorer:

a) det tidsrum, hvori et virksomt stof regelmæssigt er blevet anvendt i den dyreart, lægemidlet er bestemt for, ved anvendelse af den foreslåede administrationsvej og dosering

b) kvantitative aspekter af anvendelsen af det virksomme stof/de virksomme stoffer under hensyntagen til, i hvilket omfang stoffet/stofferne er blevet anvendt i praksis, og omfanget af den geografiske anvendelse

c) graden af videnskabelig interesse i anvendelse af det virksomme stof/de virksomme stoffer (som det afspejles i offentliggjort videnskabelig litteratur)

d) kohærens mellem de videnskabelige vurderinger.

IV.5.3.2. Det kan være nødvendigt at anvende forskellige perioder for at fastslå forskellige virksomme stoffers almindeligt anerkendte anvendelse. Under alle omstændigheder kan den periode, der er nødvendig for at fastslå en almindeligt anerkendt anvendelse inden for veterinærmedicin af et lægemiddels bestanddel, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterede anvendelse af det pågældende stof som veterinærlægemiddel i Unionen.

IV.5.3.3. Anvendelse inden for veterinærmedicin betyder ikke udelukkende anvendelse som godkendt veterinærlægemiddel. Almindeligt anerkendt veterinær anvendelse henviser til anvendelse til et specifikt terapeutisk formål hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for.

IV.5.3.4. Hvis der foreslås et stof i almindelig anerkendt anvendelse til helt nye terapeutiske indikationer, er det ikke muligt udelukkende at henvise til en almindeligt anerkendt veterinær anvendelse. Der skal fremlægges yderligere data om den nye terapeutiske indikation sammen med passende sikkerheds- og restkoncentrationstest samt prækliniske og kliniske data, og i så fald er det ikke muligt at ansøge i henhold til artikel 21.

IV.5.3.5. Den offentliggjorte dokumentation, som ansøgeren forelægger, skal være frit tilgængelig for offentligheden og offentliggøres af en velrenommeret kilde, helst fagfællebedømt.

IV.5.3.6. Dokumentationen skal indeholde tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en uafhængig vurdering.

IV.5.3.7. Dokumentationen skal omfatte alle aspekter vedrørende sikkerheds- og/eller virkningsvurderingen af lægemidlet, når det anvendes ved den foreslåede indikation i den dyreart, lægemidlet er bestemt for, og efter forskrifterne for administrationsvej og dosering. Dokumentationen skal omfatte eller henvise til en oversigt over den relevante litteratur under hensyntagen til undersøgelser foretaget før og efter markedsføring og offentliggjort videnskabelig litteratur vedrørende erfaringer i form af epidemiologiske undersøgelser, især sammenlignende epidemiologiske undersøgelser.

IV.5.3.8. Al dokumentation, både gunstig og ugunstig, skal fremlægges. Med hensyn til bestemmelserne om almindeligt anerkendt veterinær anvendelse er det særligt nødvendigt at påpege, at bibliografisk henvisning til andre dokumentationskilder (undersøgelser efter markedsføringen, epidemiologiske undersøgelser osv.) og ikke blot data vedrørende test og forsøg kan anvendes som gyldig dokumentation for et lægemiddels sikkerhed og virkning, hvis anvendelsen af disse dokumentationskilder beskrives og begrundes på tilfredsstillende vis af ansøgeren.

IV.5.3.9. Offentlige vurderingsrapporter eller informationsresuméer kan ikke anses for at give tilstrækkelige oplysninger, bortset fra den vurderingsrapport, som agenturet offentliggør efter en evaluering af en ansøgning om fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer, som kan anvendes på passende vis som litteratur, navnlig i forbindelse med sikkerhedstest.

IV.5.3.10. Man skal især være opmærksom på manglende oplysninger, og det skal begrundes, hvorfor der har kunnet påvises anerkendt sikkerheds- og/eller virkningsniveau, skønt der mangler nogle oplysninger.

IV.5.3.11. De kritiske ekspertrapporter om sikkerhed og virkning skal forklare relevansen af alle forelagte data, som vedrører et lægemiddel, der er forskellig fra det lægemiddel, der påtænkes markedsført. Det skal vurderes, hvorvidt det lægemiddel, der er undersøgt i bibliografien, på tilfredsstillende vis eller videnskabeligt kan forbindes med det lægemiddel, som der er ansøgt om markedsføringstilladelse for, på trods af de eksisterende forskelle.

IV.5.3.12. Erfaringer efter markedsføring med andre lægemidler, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål.

IV.6. **Ansøgninger til begrænsede markeder**

IV.6.1. Der kan udstedes en markedsføringstilladelse for et begrænset marked, hvis der ikke foreligger fuldstændige sikkerheds- og/eller virkningsdata, og hvis ansøgeren, jf. artikel 23, påviser, at lægemidlet er beregnet til anvendelse på et begrænset marked, og at fordelene ved tilgængeligheden af det nye lægemiddel opvejer den risiko, der er forbundet med udeladelsen af nogle af de sikkerheds- eller virkningsdata, der kræves i henhold til dette bilag.

IV.6.2. For sådanne ansøgninger skal ansøgeren fremlægge del 1 og 2 som beskrevet i dette bilag.

IV.6.3. For del 3 og 4 kan nogle af de sikkerheds- eller virkningsdata, der kræves i henhold til dette bilag, udelades. For så vidt angår omfanget af sikkerheds- og virkningsdata, der kan udelades, skal der tages hensyn til de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

IV.7. **Ansøgninger under særlige omstændigheder**

IV.7.1. Under særlige omstændigheder vedrørende dyre- eller folkesundheden kan der i henhold til artikel 25 udstedes en markedsføringstilladelse for et veterinærlægemiddel med forbehold af visse særlige forpligtelser, betingelser og/eller begrænsninger.

IV.7.2. For sådanne ansøgninger skal ansøgeren indsende del 1 som beskrevet i dette bilag sammen med en begrundelse for, hvorfor fordelene ved det pågældende veterinærlægemiddels umiddelbare tilgængelighed på markedet opvejer den risiko, der er forbundet med, at der ikke er fremlagt visse data om kvalitet, sikkerhed eller virkning.

IV.7.3. For del 2, 3 og 4 kan visse data vedrørende kvalitet, sikkerhed eller virkning, som kræves i henhold til dette bilag, udelades, hvis ansøgeren begrunder, at disse data ikke kan fremlægges på indgivelsestidspunktet. For så vidt angår bestemmelsen af de væsentlige krav for sådanne ansøgninger, skal der tages hensyn til de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

IV.7.4. Der kan anmodes om undersøgelser efter tilladelse til markedsføring som led i betingelserne for markedsføringstilladelse, og de skal udformes, gennemføres, analyseres og præsenteres i overensstemmelse med de generelle principper for kvalitets-, sikkerheds- og virkningstest, der er fastsat i dette bilag, og relevante vejledninger, alt efter hvilket spørgsmål der skal behandles i undersøgelsen.

AFSNIT V

KRAV TIL ANSØGNINGER OM TILLADELSE TIL MARKEDSFØRING AF SÆRLIGE VETERINÆRLÆGEMIDLER

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

V.1. **Veterinærlægemidler til nye terapiformer**

V.1.1. **Generelle krav**

V.1.1.1. Afhængigt af det virksomme stof og virkningsmåden kan et veterinærlægemiddel til nye terapiformer falde ind under en af de tre produktkategorier:

a) veterinærlægemidler, bortset fra biologiske veterinærlægemidler

b) biologiske veterinærlægemidler, bortset fra immunologiske veterinærlægemidler

c) immunologiske veterinærlægemidler.

V.1.1.2. Ansøgninger om markedsføringstilladelse for veterinærlægemidler til ny terapiformer som anført i artikel 4, stk. 43, skal generelt følge det format og de datakrav, der er beskrevet i afsnit II eller III i dette bilag, afhængigt af, hvordan den nye terapiform kategoriseres. Et fuldstændigt dossier, der indeholder del 1, 2, 3 og 4, skal normalt forelægges i overensstemmelse med kravene i afsnit II eller III og eventuelle relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Afvigelser fra kravene i dette bilag kan være mulige, hvis det er begrundet. Hvis det er relevant, og under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til nye terapiformer, kan yderligere krav være relevante for bestemte lægemiddeltyper.

V.1.1.3. Fremstillingsprocesserne for veterinærlægemidler til nye terapiformer skal være i overensstemmelse med principperne for god fremstillingspraksis (GMP), der om nødvendigt tilpasses for at afspejle disse lægemidlers særlige karakter. Der skal udarbejdes særlige retningslinjer for veterinærlægemidler til nye terapiformer for på passende vis at afspejle fremstillingsprocessens særlige karakter.

V.1.1.4. Afhængigt af den særlige karakter hos et lægemiddel til nye terapiformer kan anvendelsen af lægemidlet potentielt være forbundet med særlige risici. Disse risici identificeres ved hjælp af en risikoprofileringsmetode til at identificere de risici, der er forbundet med det specifikke lægemiddel, og de risikofaktorer, der bidrager til disse risici. I denne forbindelse vil risici være eventuelle negative virkninger, der kan tilskrives anvendelsen af lægemidlet til nye terapiformer, som berører målgruppen og/eller brugeren, forbrugeren og/eller miljøet. Risikoanalysen kan dække hele udviklingen. Risikofaktorer, der kan tages i betragtning, omfatter udgangsmaterialets (cellernes osv.) oprindelse, virkningsmåde i dyret (proliferation, initiering af immunrespons, permanens i kroppen osv.), cellemanipulationsniveauet (f.eks. fremstillingsprocessen), kombinationen af det virksomme stof med bioaktive molekyler eller strukturelle materialer, omfanget af den evne, som virus og mikroorganismer, der anvendes in vivo, har til replikation, graden af nukleinsyresekvensers eller geners integration i genomet, langtidsfunktionaliteten, risikoen for onkogenicitet, ikke mål-virkninger og administrationsmåde eller anvendelsesmåde.

V.1.1.5. På grundlag af evalueringen af oplysningerne om de identificerede risici og risikofaktorer fastlægges der en særlig profil for hver enkelt risiko, der er forbundet med et bestemt lægemiddel, og som kan anvendes til at fastlægge og begrunde, hvordan det fremlagte datasæt giver den fornødne garanti for kvalitet, sikkerhed og virkning og er tilstrækkelig til at understøtte en ansøgning om markedsføringstilladelse, navnlig for så vidt angår de aspekter af veterinærlægemidler til nye terapiformer, der ligger ud over den nuværende viden.

V.1.1.6. For at afhjælpe datamangler eller usikkerheder på tidspunktet for produktgodkendelsen kan gennemførelsen af foranstaltninger eller undersøgelser efter tilladelse til markedsføring overvejes fra sag til sag. Med henblik på at påvise tidlige eller forsinkede tegn på bivirkninger, forebygge kliniske konsekvenser af sådanne bivirkninger og sikre rettidig behandling og indhente oplysninger om den langsigtede sikkerhed og virkning for veterinærlægemidler til nye terapiformer skal en risikostyringsplan indeholde en detaljeret beskrivelse af de foranstaltninger, der er planlagt for at sikre en sådan opfølgning.

V.1.1.7. For alle lægemidler til nye terapiformer, navnlig dem, der betragtes som et fremspirende område inden for veterinærmedicin, anbefales det at rådføre sig med agenturet i god tid inden indsendelse af dossieret om markedsføringstilladelse med henblik på at klassificere lægemidlet, fastlægge den relevante dossierstruktur og modtage relevante oplysninger om det supplerende datasæt, der kan være nødvendige for at understøtte kvalitet, sikkerhed og virkning.

V.1.2. **Kvalitetskrav**

V.1.2.1. Generelt skal der indsendes en beskrivelse af sammensætningen, fremstillingsmetoden, produktionens ensartethed, kontrol af udgangsmaterialer, kontroller gennemført under fremstillingsprocessen, testning af det færdige lægemiddel, herunder gennemførelse af en aktivitetstest eller en kvantificering af det virksomme stof og stabilitetsdata.

V.1.2.2. Datakravene til fremstilling og testning af veterinærlægemidler til nye terapiformer af biologisk oprindelse, der er klassificeret som et biologisk lægemiddel eller som et immunologisk lægemiddel, skal generelt være i overensstemmelse med datakravene for biologiske eller immunologiske lægemidler (som beskrevet i dette bilags afsnit III), herunder behovet for en relevant potenstest. Der kan være tilfælde, hvor der gælder yderligere krav, f.eks. celle- og vektorgenkonstruktioner.

V.1.2.3. For veterinærlægemidler til nye terapiformer fremstillet ved kemisk syntese gælder datakravene for andre veterinærlægemidler end biologiske lægemidler (som beskrevet i dette bilags afsnit II) generelt. Der kan være tilfælde, hvor der gælder yderligere krav, f.eks. en relevant potenstest.

V.1.3. **Sikkerhedskrav**

V.1.3.1. Afhængigt af lægemidlets art og påtænkte anvendelse kan yderligere data til vurdering af sikkerheden for måldyret, brugeren, forbrugeren eller miljøet være relevante som fastlagt ved en risikoanalyse i hvert enkelt tilfælde.

V.1.3.2. Der skal tages hensyn til kravene i direktiv 2001/18/EF, når det behandlede dyr selv kan blive en genetisk modificeret organisme. Direktiv 2001/18/EF finder ganske vist anvendelse på færdige lægemidler, der indeholder genetisk modificerede organismer, men det er fortsat den bedste tekniske vejledning, der i øjeblikket findes til at opstille de nødvendige data. Et af de vigtigste spørgsmål er integreringen af DNA i kimceller (som således kan overføres til afkom) eller den potentielle overførsel af de genetisk modificerede celler til afkom. Det skal også bemærkes, at dette problem ikke er helt det samme, når selskabsdyr og dyr bestemt til fødevareproduktion tages i betragtning (konsum af lægemidler, der indeholder genetisk modificerede organismer).

V.1.3.3. For stoffer, der er beregnet til integration i eller redigering af genomet, skal der udføres passende test for at vurdere risikoen for ændringer uden for målgruppen og/eller mutationer ved indsættelse.

V.1.4. **Krav til virkning**

V.1.4.1. Kravene til virkningsdata varierer primært afhængigt af de påtænkte indikationer for anvendelse hos de dyrearter, lægemidlet er bestemt for. Afhængigt af kategoriseringen af lægemidlet til nye terapiformer og den påtænkte anvendelse hos den dyreart, lægemidlet er bestemt for, kan de virkningskrav, der er fastsat i afsnit II eller III, finde anvendelse på et veterinærlægemiddel til nye terapiformer.

V.1.4.2. De angivne indikationer skal underbygges af passende data for den dyreart, lægemidlet er bestemt for.

V.1.5. **Særlige datakrav for bestemte typer af lægemidler til nye terapiformer**

V.1.5.1. **Principper**

V.1.5.1.1. Under hensyntagen til de særlige forhold, der gør sig gældende for lægemidler til nye terapiformer, kan der være behov for særlige krav ud over standardkravene til vurdering af kvalitet, sikkerhed og virkning.

V.1.5.1.2. I de følgende afsnit fremhæves de særlige krav, der skal tages i betragtning for bestemte typer af lægemidler til nye terapiformer. De særlige krav, der er fastsat for en bestemt type lægemidler til nye terapiformer, udgør en ikke-udtømmende liste over krav, der eventuelt skal tilpasses til det pågældende lægemiddel fra sag til sag og på grundlag af en risikoanalyse.

V.1.5.1.3. I alle tilfælde og navnlig i forbindelse med nye terapiformer, der betragtes som fremspirende inden for veterinærmedicin, skal ansøgerne tage hensyn til den aktuelle viden om veterinærmedicin og de videnskabelige retningslinjer, som agenturet og Kommissionen har offentliggjort, jf. afsnit I i dette bilag.

V.1.5.2. **Veterinærlægemidler til genterapi**

V.1.5.2.1. Lægemidler til genterapi er biologiske veterinærlægemidler, der indeholder et virksomt stof, som indeholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til dyr med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en genetisk sekvens. Deres terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som de indeholder, eller til produktet af denne sekvens' genetiske ekspression.

V.1.5.2.2. Ud over de datakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:

a) Der skal gives oplysninger om alle udgangsmaterialer, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof, herunder de produkter, der er nødvendige til den genetiske modificering af celler, alt efter hvad der er relevant, efterfølgende dyrkning og præservering af de genetisk modificerede celler, under hensyntagen til eventuelt manglende rensningstrin.

b) For lægemidler, der indeholder en mikroorganisme eller en virus, skal der gives data om den genetiske modificering, sekvensanalyse, svækkelse af virulens, tropisme for særlige væv og celletyper, mikroorganismens eller virussets cellecyklusafhængighed, patogenicitet og den parentale stammes egenskaber.

c) Procesbetingede urenheder og produktbetingede urenheder skal beskrives i de relevante afsnit i dossieret og navnlig kontaminering med replikationskompetente virus, hvis vektoren er replikationsinkompetent.

d) For plasmider skal der i hele lægemidlets holdbarhedstid foretages kvantificering af de forskellige plasmidformer.

e) For genetisk modificerede celler skal cellernes egenskaber før og efter den genetiske modificering samt før og efter alle efterfølgende fryse-/opbevaringsprocedurer testes. For genetisk modificerede celler gælder — ud over de særlige krav til lægemidler til genterapi — også kvalitetskravene for lægemidler til celleterapi og lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv.

f) Indsættelser uden for målgruppen (der f.eks. fører til tumorer/kræft, metaboliske dysfunktioner) og mutationer ved indsættelse og genotoksicitet (indsættelse af genetiske elementer og ekspression af DNA-modificerende proteiner som mediatorer for genotoksiske bivirkninger) i målarter skal tages i betragtning.

g) Der skal fremlægges undersøgelser af kønscelleoverførsel, medmindre andet er begrundet.

V.1.5.3. **Regenerativ medicin, vævsteknologi og veterinærlægemidler til celleterapi**

V.1.5.3.1. Regenerative lægemidler anses for at omfatte en bred vifte af lægemidler og terapiformer, der generelt har til formål at genoprette funktioner. Disse lægemidler omfatter cellebaserede terapier, hvori lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv er omfattet.

V.1.5.3.2. Veterinærlægemidler til celleterapi er biologiske veterinærlægemidler, der indeholder eller består af celler eller væv, der har været genstand for væsentlig manipulation med hensyn til enten art eller funktion, således at de biologiske egenskaber, fysiologiske funktioner eller strukturelle egenskaber, der er relevante for den påtænkte kliniske anvendelse, er blevet ændret, eller af celler eller væv, der ikke er beregnet til at blive anvendt til samme væsentlige funktion(er) hos modtageren og donoren. De præsenteres som havende egenskaber for eller anvendes i eller gives til dyr med henblik på behandling, forebyggelse eller diagnosticering af en sygdom gennem deres cellers eller vævs farmakologiske, immunologiske eller metaboliske virkning eller regenerering, reparation eller udskiftning af væv.

V.1.5.3.3. Ud over de datakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:

a) Der skal gives kortfattede oplysninger om udtagning og testning af animalsk væv og celler, der anvendes som udgangsmateriale. Hvis ikke-raske celler eller væv anvendes som udgangsmateriale, skal deres anvendelse begrundes.

b) Den potentielle variabilitet, der indføres via de animalske væv og celler, skal behandles i forbindelse med validering af fremstillingsprocessen, karakterisering af det virksomme stof og det færdige lægemiddel, udvikling af assay, fastsættelse af specifikationer og stabilitet.

c) For genetisk modifikation af cellerne finder de tekniske krav, der er fastsat for lægemidler til genterapi, anvendelse.

d) Der skal gives relevante oplysninger om karakteriseringen af cellepopulationen eller celleblandingen med hensyn til identitet, renhed (f.eks. fremmede agenser og cellulære kontaminanter), levedygtighed, potens, karyologi, tumorigenicitet og egnethed for den tilsigtede medicinske anvendelse. Cellernes genetiske stabilitet skal påvises.

e) Virkningen af og interaktionen mellem alle bestanddele, der kan forventes at interagere (direkte eller som følge af nedbrydning eller metabolisme) med de virksomme stoffer, skal undersøges.

f) Hvis en tredimensional struktur er en del af den påtænkte funktion, skal differentieringsniveauet, cellernes strukturelle og funktionelle organisering og eventuelt den genererede ekstracellulære matrice være en del af karakteriseringen for disse cellebaserede lægemidler.

V.1.5.4. **Veterinærlægemiddel, der er specielt beregnet til bakteriofagterapi**

V.1.5.4.1. Bakteriofager er virus, der er afhængige af bakterieværter for at kunne spredes, og virker meget specifikt på visse bakteriestammer. Bakteriofagterapi kan f.eks. anvendes som et alternativ til antibiotika. Generelt består bakteriofager af et genom, der består af enkelt- eller dobbeltstrenget DNA eller RNA, der er indkapslet af et proteinkapsid. På grund af de mange forskellige tilsigtede mål for behandling og bakteriofagernes specificitet vil det være nødvendigt at vælge den passende bakteriofagstamme i forhold til den sygdomsfremkaldende bakteriestamme fra sag til sag for det enkelte sygdomsudbrud.

V.1.5.4.2. Kvaliteten og mængden af bakteriofager, der skal anvendes i det færdige lægemiddel, varierer normalt. Derfor vil en fast kvalitativ og kvantitativ sammensætning af bakteriofager ikke være normen, da fagerne skal tilpasses løbende. På grundlag heraf er det nødvendigt at etablere og vedligeholde et lager af frø af bakteriofagstammer (som kan sammenlignes med en multi-strain-metode).

V.1.5.4.3. Bakteriofager samt værtsbakterie- og mastercellebanker til fremstilling skal helst fremstilles på grundlag af et master seed-system. Det skal bekræftes, at den anvendte bakteriofag er lytisk.

V.1.5.4.4. Fravær af resistensgener og fravær af gener, der koder for virulensfaktorer, skal vises på alle master seeds.

V.1.5.4.5. Indikationen skal være for profylaktisk, metafylaktisk og/eller terapeutisk behandling af en eller flere specifikke infektioner eller infektionssygdomme. Behandlingens virkning er knyttet til den lytiske aktivitet i fager, der fører til bakteriedræbende aktivitet på bakteriofager med specificitet for den pågældende bakteriestamme.

V.1.5.4.6. For genetisk modificerede fager beskrives den genetiske modifikation.

V.1.5.5. **Nanoteknologisk afledt veterinærlægemiddel**

V.1.5.5.1. Nanoteknologi ses primært som en teknologi til at generere bærere for kemisk fremstillede stoffer, men kan også være bærere for biologiske stoffer. Anvendelsen af nanopartikler kan være en måde at kontrollere tilførslen af stoffer med lav opløselighed eller toksiske forbindelser på.

V.1.5.5.2. »Nanoteknologi« dækker over udformning, karakterisering og fremstilling af nanomaterialer ved at styre form og størrelse på nanoskalaen (op til ca. 100 nm).

V.1.5.5.3. »Nanopartikler« anses for at have to eller flere dimensioner i nanoskala.

V.1.5.5.4. På veterinærområdet er nanopartikler til lægemiddelfremføringssystemer relevante som »nanoteknologisk afledte produkter«: Nanopartikler konjugeres med stoffer for at ændre de farmakokinetiske og/eller farmakodynamiske egenskaber. mRNA-lægemidler er snarere indkapslet i nanopartikelfremføringssystemer.

V.1.5.5.5. Ud over de kvalitetsdatakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:

a) partikelstørrelsesfordelingen bestemmes

b) der skal anvendes en egnet in vitro-test for deres funktion og mulige fremføringskapacitet (hvis de anvendes som et lægemiddelfremføringsystem).

V.1.5.5.6. Med hensyn til sikkerhed kan den type farer, der opstår ved brug af nanopartikler til fremføring af lægemidler, være mere vidtgående end konventionelle farer, der er forbundet med kemikalier i klassiske fremføringsmatricer. Derfor skal følgende aspekter tages i betragtning med hensyn til sikkerhed:

a) Nanopartikler til lægemiddelfremføring kan påvirke lægemidlets toksicitet. Det virksomme stofs toksicitet er afgørende for lægemidlet, men nanopartiklens toksicitet for lægemiddelfremføringen skal også tages i betragtning, da de kan indebære specifikke risici (agglomerater, cytotoksicitet), kan overføre urenheder ved adsorption, kan generere toksiske materialer ved nedbrydning eller opløsning eller kan overføres gennem fysiologiske barrierer (blod-hjernebarriere, føtoplacentær barriere, celle- og kernemembraner osv.). I denne sammenhæng gælder følgende:

i) når fysiologiske barrierer krydses, skal nanopartiklers virkning for lægemiddelfremføring undersøges for de(t) pågældende organ(er)

ii) virkningen af agglomerater skal undersøges i de forskellige målorganer med særlig fokus på risikoen for emboli i de mindre blodkar

iii) sikkerhedsspørgsmål i forbindelse med nanopartikler til lægemiddelfremføring kan være forbundet med en akkumulerende virkning, en nedbrydningsprofil eller persistens i kroppen med negative virkninger for de pågældende organers funktioner

iv) der kan også være sikkerhedsspørgsmål på celleniveau. Celler er måske ikke altid i stand til at fjerne nanopartikler, der overføres gennem cellemembranen, hvilket fører til cytotoksicitet, navnlig via induktion af oxidativt stress. De toksikologiske assay, der skal gennemføres, skal kunne bruges til at vurdere denne cytotoksicitet og de dermed forbundne aspekter som f.eks. generering af giftfrie radikaler og biopersistens.

b) Den toksikologiske profil af de virksomme stoffer i nanopartikler til lægemiddelfremføring kan variere, da de kan fordeles forskelligt i forskellige indre organer (forskellig opløselighed i biologiske matricer), og da de uventet kan krydse forskellige biologiske barrierer i kroppen, som f.eks. hjernebarrieren.

c) De bivirkninger, der er forbundet med de virksomme stoffer, kan forværres, når de fremføres af nanopartikler.

d) For nanomedicin blev der allerede konstateret immunsikkerhedsproblemer, som f.eks. immunotoksicitet (direkte beskadigelse af immunceller), immunstimulering, immunsuppression og immunmodulation (som f.eks. komplementaktivering, betændelse, aktivering af medfødt eller afpasset immunitet).

e) Nanopartiklers evne til at fremkalde inflammatoriske eller allergiske reaktioner skal tages i betragtning. Evnen til at trænge ind i blodstrømmen og fremkalde inflammatoriske reaktioner kan føre til disseminеret intravaskulær koagulation eller fibrinolyse med yderligere konsekvenser som f.eks. trombose. Nanopartiklernes hæmokompatibilitet skal derfor kontrolleres.

V.1.5.6. **RNA-antisensterapi og RNA-interferensterapilægemidler**

V.1.5.6.1. Lægemidler til antisensterapi og interferensterapi kan genereres ved syntese eller ved rekombinante teknikker.

V.1.5.6.2. Antisens-RNA er et enkeltstrenget RNA, der supplerer et messenger-RNA, som koder for protein, og med hvilket det hybridiserer, og derved blokeres dets omsætning til protein.

V.1.5.6.3. RNA-interferens er en biologisk proces, hvor RNA-molekyler forhindrer genekspression eller -omsætning ved at neutralisere omfattede mRNA-molekyler.

V.1.5.6.4. Ud over de datakrav, der er fastsat i afsnit II eller III, gælder følgende krav:

a) minimumsmængden af RNA-segmenter pr. volumen skal fastsættes som led i kontroltest af det færdige lægemiddel samt bekræftelse af, at RNA-segmenterne fremviser den korrekte sekvens

b) for visse antisensterapilægemidler, der er omfattet af dette bilags afsnit II, kan der være behov for en potensassay til frigivelsestestning heraf

c) stabilitetsundersøgelser skal omfatte en test til overvågning af nedbrydningshastigheden for RNA-segmenterne over tid

d) for RNA-antisensterapilægemidler skal de mulige skadelige virkninger som følge af tilsigtet eller utilsigtet binding imødegås, og det samme skal mulige ikke-antisens-skadelige virkninger som følge af f.eks. akkumulering, proinflammatoriske reaktioner og binding af aptamerer

e) for RNAi-terapilægemidler skal de mulige skadelige virkninger af utilsigtet interferens (som følge af den positive RNAi-streng) imødegås, og det samme skal muligheden for at krydse blod-hjernebarrieren og forårsage forstyrrelser i centralnervesystemet

f) for RNA-antisensterapi- og RNA-interferensterapilægemidler, der er beregnet til genterapi, skal kravene til veterinærlægemidlet til genterapi tages i betragtning.

V.2. **Vaccineantigen-masterfil**

For særlige immunologiske veterinærlægemidler og som undtagelse fra afsnit IIIb, del 2, indføres begrebet »vaccineantigen-masterfil«.

V.2.1. Principper

V.2.1.1. I dette bilag forstås ved en vaccineantigen-masterfil en selvstændig del af dossieret i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse til en vaccine, som indeholder alle relevante oplysninger om kvaliteten af hvert af de virksomme stoffer, som indgår i veterinærlægemidlet. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse.

V.2.1.2. Det er valgfrit at anvende vaccineantigen-masterfiler. For kombinerede vacciner skal vaccineantigenet/-antigenerne, der skal indgå i vaccineantigen-masterfilen/-filerne, specificeres, og der kræves en særskilt vaccineantigen-masterfil for hver af dem.

V.2.1.3. Indsendelse og godkendelse af en vaccineantigen-masterfil skal være i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

V.2.2. Indhold

Dossieret vedrørende vaccineantigen-masterfilen skal indeholde de oplysninger i del V.2.2.1-V.2.3.3, som er udtrukket fra de relevante afsnit i del 1 (Sammendrag af dossieret) og del 2 (Kvalitetsdokumentation), jf. dette bilags afsnit IIIb:

V.2.2.1. Sammendrag af dossieret (del 1)

Navn og adresse på fremstilleren/fremstillerne og de(t) sted(er), der er involveret i de forskellige trin i fremstillingen af og kontrollen med det virksomme stof, skal angives sammen med kopier af de tilsvarende fremstillingstilladelser.

V.2.2.2. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning af indholdsstofferne (del 2.A)

Det virksomme stofs fuldstændige og nøjagtige navn (f.eks. virus- eller bakteriestamme, antigen) skal oplyses på samme måde som anført i et hvilket som helst færdigt lægemiddel. Der skal fremlægges oplysninger om produktudvikling, der er relevante for det virksomme stof.

V.2.2.3. Beskrivelse af fremstillingsmåden (del 2.B)

Der skal fremlægges en beskrivelse af fremstillingsmåden for det virksomme stof, herunder validering af de vigtigste produktionstrin og begrundelse, hvis det er relevant, for eventuel foreslået mellemlagring. For inaktiverede vacciner skal der fremlægges data, der er relevante for inaktiveringen af det virksomme stof, herunder validering af inaktiveringsprocessen.

V.2.2.4. Produktion og kontrol af udgangsmaterialer (del 2.C)

V.2.2.4.1. De standardkrav, der er beskrevet i afsnit IIIb.2C, og som er relevante for det virksomme stof, finder anvendelse.

V.2.2.4.2. Der skal gives oplysninger om det virksomme stof (f.eks. virus-/bakteriestammen), substratet/substraterne (celler, dyrkningsmedium) og alle råvarer (farmakopé eller ikke-farmakopé, biologiske eller ikke-biologiske), der anvendes ved produktionen af det virksomme stof.

V.2.2.4.3. Dossieret skal omfatte specifikationerne, oplysninger om de gennemførte processer og de test, der skal gennemføres med henblik på kvalitetskontrol af alle batcher af udgangsmaterialer, og resultater for et batch af alle anvendte bestanddele.

V.2.2.4.4. Der skal fremlægges en risikovurdering for TSE og fremmede agenser, hvis det er relevant. Det skal bemærkes, at de målarter, der beholdes for de færdige lægemidler, og som henviser til vaccineantigen-masterfilen, skal indgå i risikovurderingen for TSE og fremmede agenser. Der kan indføres advarsler eller begrænsninger i anvendelsen på vaccineantigen-masterfil-niveau afhængigt af de fremlagte oplysninger, som kan afbødes i forbindelse med risikoanalysen for det færdige lægemiddel.

V.2.2.4.5. Hvis det virksomme stof opnås ved rekombinante teknikker, skal alle relevante data om det genetisk modificerede virus/den genetisk modificerede bakterie fremlægges.

V.2.2.5. Kontroltest under fremstillingsprocessen (del 2.D)

Standardkravene i afsnit IIIb.2D finder anvendelse på de proceskontroltest, der udføres under fremstillingen af det virksomme stof, herunder valideringer af centrale kontroltest og, hvis det er relevant, foreslået mellemlagring (inden opblanding).

V.2.2.6. Ensartethed mellem batcher (del 2.F)

Standardkravene i afsnit IIIb.2F finder anvendelse for påvisning af ensartethed i fremstillingen af antigenet.

V.2.2.7. Stabilitet (del 2.G)

Standardkravene i afsnit IIIb.2G til påvisning af antigenets stabilitet og, hvor det er relevant, mellemlagring finder anvendelse.

V.2.3. Evaluering og certificering

V.2.3.1. For vacciner, der indeholder nye vaccineantigener, og hvor der ikke allerede findes en vaccineantigen-masterfil, skal ansøgeren forelægge agenturet et fuldstændigt dossier for ansøgning om markedsføringstilladelse, herunder alle de vaccineantigen-masterfiler, der svarer til hvert enkelt af de vaccineantigener, for hvilke det er hensigten at anvende en vaccineantigen-masterfil. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af hver vaccineantigen-masterfil. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at hver enkelt vaccineantigen-masterfil er i overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Unionen.

V.2.3.2. Del V.2.3.1 finder også anvendelse på alle vacciner, der består af en ny kombination af vaccineantigener, uanset om et eller flere af disse vaccineantigener indgår i vacciner, der allerede er godkendt i Unionen.

V.2.3.3. Ændringer af indholdet af en vaccineantigen-masterfil for en vaccine, der er godkendt i Unionen, skal underkastes en videnskabelig og teknisk evaluering foretaget af agenturet. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at vaccineantigen-masterfilen er i overensstemmelse med EU-lovgivningen. Det udstedte certifikat finder anvendelse i hele Unionen.

V.3. **Multi-strain-dossier**

V.3.1. For visse immunologiske veterinærlægemidler og som undtagelse fra bestemmelserne i afsnit IIIb, del 2, indføres begrebet multi-strain-dossier.

V.3.2. Et multi-strain-dossier er et enkelt dossier, der indeholder de relevante data til en entydig og grundig videnskabelig vurdering af de forskellige muligheder for stammer/kombinationer af stammer, der gør det muligt at godkende inaktiverede vacciner mod antigenvarierende virus eller bakterier, for hvilke der er behov for hurtige eller hyppige ændringer i sammensætningen af vaccineformuleringer for at sikre virkning med hensyn til den epidemiologiske situation på området. Afhængigt af den epidemiologiske situation kan der, hvor vaccinen er beregnet til at blive anvendt, udvælges en række stammer blandt dem, der indgår i dossieret, til formulering af et færdigt lægemiddel.

V.3.3. Hvert multi-strain-dossier kan kun anvendes på én virusart, én bakterieslægt eller én vektor for en given sygdom. Blandinger af forskellige virus, der tilhører forskellige familier, slægter, arter eller bakterier, der tilhører forskellige familier eller slægter, kan ikke godkendes i forbindelse med et multi-strain-dossier.

V.3.4. I forbindelse med nye ansøgninger om markedsføringstilladelser med et multi-strain-dossier, hvor der ikke allerede findes nogen godkendt multi-strain-vaccine mod et bestemt virus/en bestemt bakterie/en bestemt sygdom, skal agenturet bekræfte, at ansøgningen opfylder kriterierne for anvendelse af multi-strain-dossier-metoden, inden ansøgningen indsendes.

V.3.5. Indsendelsen af multi-strain-dossieret skal være i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort.

V.4. **Vaccineplatformsteknologi**

V.4.1. Principper

V.4.1.1. Vaccineplatformsteknologi er en samling teknologier, som har det til fælles, at de anvender en »backbone carrier« eller en vektor, der er modificeret med et andet antigen eller sæt af antigener for hver vaccine, der stammer fra platformen. Dette omfatter, men er ikke begrænset til, proteinbaserede platforme (viruslignende partikler), DNA-vaccineplatforme, mRNA-baserede platforme, replikoner (selvreplikerende RNA) og virus- og bakterievektorvacciner.

V.4.1.2. Ansøgninger om markedsføringstilladelse for immunologiske veterinærlægemidler, der er fremstillet på grundlag af vaccineplatformsteknologier, anses for at være berettigede til begrænsede datakrav. Der kræves et fuldstændigt dossier for det første lægemiddel fra en producent baseret på en bestemt platformsteknologi for en bestemt målart. På tidspunktet for indsendelsen af det første (fuldstændige) dossier baseret på platformsteknologien kan ansøgeren sideløbende indsende en »platformsteknologi-masterfil«, der omfatter alle de data vedrørende platformen, for hvilke der er rimelig videnskabelig sikkerhed, som forbliver uændret, uanset hvilke(t) antigen(er)/gen(er) der føjes til platformen. Arten af de data, der skal indgå i platformsteknologi-masterfilen, afhænger af platformstypen.

V.4.1.3. Når en platformsteknologi-masterfil er certificeret, kan certifikatet anvendes til at opfylde de relevante datakrav i efterfølgende ansøgninger om markedsføringstilladelser, der er baseret på samme platform og er beregnet til samme målart.

V.4.2. Evaluering og certificering

V.4.2.1. Indsendelsen af platformsteknologi-masterfiler skal være i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som agenturet har offentliggjort. Agenturet skal foretage en videnskabelig og teknisk evaluering af en platformsteknologi-masterfil. En positiv evaluering medfører, at der udstedes et certifikat om, at platformsteknologi-masterfilen er i overensstemmelse med EU-lovgivningen, og dette certifikat skal ledsages af evalueringsrapporten. Certifikatet finder anvendelse i hele Unionen.

V.4.2.2. Ændringer af indholdet af en platformsteknologi-masterfil for en vaccine, der er godkendt i Unionen, skal underkastes en videnskabelig og teknisk evaluering foretaget af agenturet.

V.4.2.3. Er evalueringen positiv, udsteder agenturet et certifikat om, at platformsteknologi-masterfilen er i overensstemmelse med EU-lovgivningen.

V.5. **Godkendte homøopatiske veterinærlægemidler**

V.5.1. **Kvalitet (del 2)**

Bestemmelserne i afsnit II.2. Del 2 finder anvendelse på de dokumenter med henblik på godkendelse af homøopatiske veterinærlægemidler, der er omhandlet i artikel 85, stk. 2, med følgende ændringer.

V.5.2. **Terminologi**

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

V.5.3. **Kontrol med udgangsmaterialer**

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

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

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

V.5.4. **Kontrol af det færdige lægemiddel**

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

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

V.5.5. **Stabilitetstest**

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

V.5.6. **Sikkerhedsdokumentation (del 3)**

Del 3 finder anvendelse på homøopatiske veterinærlægemidler som omhandlet i artikel 4, stk. 10, i nærværende forordning med følgende specifikation, uden at det berører Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 ([7]) om farmakologisk virksomme stoffer og disses klassifikation med hensyn til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer i animalske fødevarer.

Udeladelse af oplysninger skal begrundes. F.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv hvor nogle undersøgelser mangler.«

([7]) Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 af 22. december 2009 om farmakologisk virksomme stoffer og disses klassifikation med hensyn til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer i animalske fødevarer (EUT L 15 af 20.1.2010, s. 1).