KOMISSION DELEGOITU ASETUS (EU) 2021/805,

annettu 8 päivänä maaliskuuta 2021,

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 liitteen II muuttamisesta

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta 11 päivänä joulukuuta 2018 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 ([1]) ja erityisesti sen 146 artiklan 2 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) On aiheellista päivittää perusteellisesti asetuksen (EU) 2019/6 liitteessä II säädetyt vaatimukset, joilla korvattiin Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/EY ([2]) liitteessä I säädetyt hakemusaineistoa koskevat vaatimukset, koska mainitulla asetuksella ei kyseisen direktiivin kumoamisen yhteydessä päivitetty hakemusaineistoa koskevia vaatimuksia. Direktiivin 2001/82/EY liitteessä I säädetyt hakemusaineistoa koskevat vaatimukset oli päivitetty viimeksi vuonna 2009. Näin ollen liitettä II olisi muutettava, jotta voidaan ottaa huomioon vuoden 2009 jälkeen tapahtunut tieteen kehitys, mukaan lukien eläinlääkkeiden rekisteröinnin teknisten vaatimusten yhdenmukaistamiseksi tehtävästä kansainvälisestä yhteistyöstä (VICH), Maailman terveysjärjestöltä (WHO) ja Taloudellisen yhteistyön ja kehityksen järjestöltä (OECD) saadut kansainväliset ohjeet.

(2) Lisäksi on aiheellista vahvistaa vaatimukset biologisille eläinlääkkeille ja uusiin hoitomuotoihin liittyville eläinlääkkeille, jotka on otettu käyttöön uusina eläinlääkeryhminä asetuksella (EU) 2019/6. Näiden valmisteiden osalta olisi määriteltävä erityiset tekniset vaatimukset, joiden täyttyminen on osoitettava myyntilupaa haettaessa.

(3) Koska resistenssi mikrobilääkkeille on kasvava terveysongelma unionissa ja maailmanlaajuisesti, asetuksella (EU) 2019/6 otettiin käyttöön erityisiä säännöksiä, joilla pyritään rajoittamaan mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiä. Sen vuoksi on aiheellista ottaa käyttöön erityiset tekniset vaatimukset, joita sovelletaan eläimille tarkoitettuihin mikrobilääkkeisiin.

(4) Tätä asetusta olisi sovellettava 28 päivästä tammikuuta 2022 asetuksen (EU) 2019/6153 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

(5) Sen vuoksi asetusta (EU) 2019/6 olisi muutettava,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

1 artikla

Korvataan asetuksen (EU) 2019/6 liite II tämän asetuksen liitteessä olevalla tekstillä.

2 artikla

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Sitä sovelletaan 28 päivästä tammikuuta 2022.

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

([2]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/82/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä (EYVL L 311, 28.11.2001, s. 1).

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 8 päivänä maaliskuuta 2021.

Komission puolesta
Puheenjohtaja
Ursula VON DER LEYEN

LIITE

"LIITE II

8 ARTIKLAN 1 KOHDAN B ALAKOHDASSA TARKOITETUT VAATIMUKSET

Sisällysluettelo

I JAKSO YLEISET PERIAATTEET JA VAATIMUKSET 11

I.1. **Yleiset periaatteet** 11

I.2. **Asiakirja-aineiston koostumusta koskevat vaatimukset** 11

I.2.1. **1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta** 11

I.2.2. **2 osa: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)** 12

I.2.3. **3 osa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)** 13

I.2.4. **4 osa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)** 13

I.2.5. **Erityyppisiä eläinlääkkeitä tai myyntilupahakemusaineistoja koskevat yksityiskohtaiset vaatimukset** 14

II JAKSO MUITA ELÄINLÄÄKKEITÄ KUIN BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET 14

II.1. **1 OSA: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta** 14

II.2. **2 OSA: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)** 14

II.2A. **Valmisteen kuvaus** 14

II.2A1. **Laadullinen ja määrällinen koostumus** 14

II.2A2. **Lääkekehitys** 16

II.2B. **Valmistusmenetelmän kuvaus** 16

II.2C. **Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus** 16

II.2C1. **Vaikuttavat aineet** 17

II.2C1.1. **Farmakopeoissa mainitut vaikuttavat aineet** 18

II.2C1.2. **Vaikuttavat aineet, joita ei mainita farmakopeassa** 18

II. 2C1.3. **Biologiseen hyötyosuuteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet** 18

II.2C2. **Apuaineet** 19

II.2C3. **Pakkaus (säilytysastiat ja sulkemismekanismit)** 17

II. 2C3.1. **Vaikuttava aine** 17

II. 2C3.2. **Lopputuote** 17

II.2C4. **Biologista alkuperää olevat aineet** 20

II.2D. **Erotetuille välituotteille valmistusprosessin aikana tehtävät valvontatestit** 20

II.2E. **Lopputuotteen valvontatestit** 20

II.2E1. **Lopputuotteen yleiset ominaisuudet** 21

II. 2E2. **Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määritys** 21

II. 2E3. **Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja määritys** 21

II. 2E4. **Mikrobiologiset tarkastukset** 21

II. 2E5. **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus** 21

II. 2E6. **Muut tarkastukset** 22

II.2F. **Säilyvyyskoe** 22
II.2F1. **Vaikuttavat aineet** 22
II.2F2. **Lopputuote** 22
II.2G. **Muut tiedot** 23
II.3. **3 OSA: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)** 23
II.3A. **Turvallisuustutkimukset** 23
II.3A1. **Valmisteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistustiedot** 24
II.3A2. **Farmakologia** 24
II.3A2.1. **Farmakodynamiikka** 24
II.3A2.2. **Farmakokinetiikka** 25
II.3A3. **Toksikologia** 25
II.3A4. **Muut vaatimukset** 26
II.3A.4.1. **Erityistutkimukset** 26
II.3A.4.2. **Havainnot ihmisissä** 26
II.3A.4.3. **Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski ihmisissä** 27
II.3A5. **Käyttäjäturvallisuus** 27
II.3A6. **Ympäristöriskien arviointi** 27
II.3B. **Jäämätutkimukset** 28
II.3B1. **Tuotteen tunnistustiedot** 28
II.3B2. **Jäämien poistuminen (metaboloituminen ja jäämäkinetiikka)** 28
II.3B3. **Jäämiä koskeva analyysimenetelmä** 29
II.4. **4 OSA: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)** 29
II.4A. **Prekliiniset tutkimukset** 29
II.4A1. **Farmakologia** 29
II.4A.1.1. **Farmakodynamiikka** 29
II.4A.1.2. **Farmakokinetiikka** 29
II.4A2. **Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski eläimissä** 30
II.4A3. **Annoksen määrittäminen ja vahvistaminen** 30
II.4A4. **Kohde-eläinlajien sietokyky** 30
II.4B. **Kliiniset lääketutkimukset** 31
II.4B1. **Yleiset periaatteet** 31
II.4B2. **Dokumentointi** 31
II.4AB2.1. **Prekliinisten tutkimusten tulokset** 31
II.4AB2.2. **Kliinisten lääketutkimusten tulokset** 32

III JAKSO BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET 32

IIIa JAKSO MUITA BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KUIN IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET 33

IIIa.1. **1 OSA: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta** 33

IIIa.2. **2 OSA: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)** 33

IIIa.2A. **Valmisteen kuvaus** 33

IIIa.2A1. **Laadullinen ja määrällinen koostumus** 33

IIIa.2A2. **Lääkekehitys** 34

IIIa.2A3. **Karakterisointi** 34

IIIa.2A3.1. **Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen** 34

IIIa.2A3.2. **Epäpuhtaudet** 35

IIIa.2B. **Valmistusmenetelmän kuvaus** 35

IIIa.2C. **Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus** 35

IIIa.2C1. **Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet** 36

IIIa.2C2. **Lähtöaineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa** 36

IIIa.2C2.1. **Biologista alkuperää olevat lähtöaineet** 36

IIIa.2C2.2. **Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet** 37

IIIa.2D. **Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit** 37

IIIa.2E. **Lopputuotteen valvontatestit** 38

IIIa.2E1 **Lopputuotteen laatuvaatimukset** 38

IIIa.2E2. **Myyntiinvapauttamistestien menetelmäkuvaukset ja validointi** 38

IIIa.2E3. **Referenssistandardit tai -materiaalit** 39

IIIa.2F. **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus** 39

IIIa.2F1. **Vaikuttava aine** 39

IIIa.2F2. **Lopputuote** 39

IIIa.2G. **Säilyvyyskokeet** 39

IIIa.2H. **Muut tiedot** 40

IIIa.3. **3 OSA: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)** 40

IIIa.3A. **Turvallisuustutkimukset** 41

IIIa.3A1. **Valmisteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistustiedot** 41

IIIa.3A2. **Farmakologia** 41

IIIa.3A2.1. **Farmakodynamiikka** 42

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetiikka** 42

IIIa.3A3. **Toksikologia** 42

IIIa.3A3.1. **Kerta-annoksen toksisuus** 42

IIIa.3A3.2. **Toistetun annoksen toksisuus** 42

IIIa.3A3.3. **Kohde-eläinlajien sietokyky** 43

IIIa.3A3.4. **Lisääntymis- ja kehitystoksisuus** 43

IIIa.3A3.5. **Genotoksisuus** 43

IIIa.3A3.6. **Karsinogeenisuus** 43

IIIa.3A3.7. **Poikkeukset** 43

IIIa.3A4. **Muut vaatimukset** 44

IIIa.3A4.1. **Erityistutkimukset** 44

IIIa.3A4.2. **Havainnot ihmisissä** 44

IIIa.3A4.3. **Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski ihmisissä** 44

IIIa.3A5. **Käyttäjäturvallisuus** 45

IIIa.3A6. **Ympäristöriskien arviointi** 45

IIIa.3A6.1. **Sellaisten eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi, jotka eivät sisällä muuntogeenisiä organismeja tai koostu niistä** 45

IIIa.3A6.2. **Muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi** 45

IIIa.3B. **Jäämätutkimukset** 46

IIIa.3B1. **Tuotteen tunnistustiedot** 46

IIIa.3B2. **Jäämien poistuminen** 46

IIIa.3B3. **Jäämiä koskeva analyysimenetelmä** 46

IIIa.4. **4 OSA: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)** 47

IIIa.4A. **Prekliiniset tutkimukset** 47

IIIa.4A1. **Farmakologia** 47

IIIa.4A1.1. **Farmakodynamiikka** 47

IIIa.4A1.2. **Farmakokinetiikka** 47

IIIa.4A2. **Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski eläimissä** 48

IIIa.4A3. **Annoksen määrittäminen ja vahvistaminen** 48

IIIa.4A4. **Kohde-eläinlajien sietokyky** 48

IIIa.4B. **Kliiniset lääketutkimukset** 48

IIIa.4B1. **Yleiset periaatteet** 48

IIIa.4B2. **Dokumentointi** 49

IIIa.4B2.1. **Prekliinisten tutkimusten tulokset** 49

IIIa.4B2.2. **Kliinisten lääketutkimusten tulokset** 49

IIIb JAKSO IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET 50
IIIb.1. 1 OSA: **Tiivistelmä asiakirja-aineistosta** 50
IIIb.2. 2 OSA: **Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset ja mikrobiologiset tiedot)** 50
IIIb.2.A. **Valmisteen kuvaus** 50
IIIb.2A1. **Laadullinen ja määrällinen koostumus** 50
IIIb.2A2. **Lääkekehitys** 51
IIIb.2B. **Valmistusmenetelmän kuvaus** 52
IIIb.2C. **Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus** 52
IIIb.2C1. **Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet** 53
IIIb.2C2. **Lähtöaineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa** 53
IIIb.2C2.1. **Biologista alkuperää olevat lähtöaineet** 53
IIIb.2C2.2. **Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet** 54
IIIb.2D. **Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit** 54
IIIb.2E. **Lopputuotteen valvontatestit** 55
IIIb.2F. **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus** 56
IIIb.2G. **Säilyvyyskokeet** 56
IIIb.2H. **Muut tiedot** 57
IIIb.3. 3 OSA: **Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)** 57
IIIb.3A. **Yleiset vaatimukset** 57
IIIb.3B. **Prekliiniset tutkimukset** 58
IIIb.3C. **Kliiniset lääketutkimukset** 60
IIIb.3D. **Ympäristöriskien arviointi** 60
IIIb.3E. **Muuntogeenisiä organismeja sisältävistä tai niistä koostuvista eläinlääkkeistä edellytetty arviointi** 61
IIIb.3F. **Prekliinisiin tutkimuksiin sisällytettävät jäämätutkimukset** 65
IIIb.4. 4 OSA: **Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)** 61
IIIb.4A. **Yleiset vaatimukset** 61
IIIb.4B. **Prekliiniset tutkimukset** 62
IIIb.4C. **Kliiniset lääketutkimukset** 63
IV JAKSO TIETYN TYYPPISIÄ MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET 64
IV.1. **Rinnakkaiseläinlääkkeitä koskevat hakemukset** 64
IV.2. **Hybridieläinlääkkeitä koskevat hakemukset** 65
IV.3. **Yhdistelmäeläinlääkkeitä koskevat hakemukset** 66
IV.4. **Tietoiseen suostumukseen perustuvat hakemukset** 66
IV.5. **Kirjallisuustietoihin perustuvat hakemukset** 66
IV.6. **Suppeita markkinoita koskevat hakemukset** 68
IV.7. **Poikkeuksellisissa olosuhteissa tehtävät hakemukset** 68

V JAKSO TIETYN TYYPPISTEN ELÄINLÄÄKKEIDEN MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET 68
V.1. **Uusiin hoitomuotoihin liittyvät eläinlääkkeet** 68
V.1.1. **Yleiset vaatimukset** 68
V.1.2. **Laatuvaatimukset** 69
V.1.3. **Turvallisuusvaatimukset** 70
V.1.4. **Tehoa koskevat vaatimukset** 70
V.1.5. **Tietyntyyppisiä uusiin hoitomuotoihin liittyviä eläinlääkkeitä koskevat erityiset tietovaatimukset** 70
V.1.5.1. **Periaatteet** 70
V.1.5.2. **Geeniterapiassa käytettävät eläinlääkkeet** 70
V.1.5.3. **Regeneratiivisessa hoidossa, kudosmuokkauksessa ja soluterapiassa käytettävät eläinlääkkeet** 71
V.1.5.4. **Erityisesti faagiterapiaan tarkoitetut eläinlääkkeet** 72
V.1.5.5. **Nanoteknologiaan perustuvat eläinlääkkeet** 72
V.1.5.6. **RNA-antisense-terapiaan ja RNA-interferenssiterapiaan tarkoitetut valmisteet** 73
V.2. **Rokoteantigeenin kantatiedosto** 74
V.3. **Useita kantoja koskeva asiakirja-aineisto** 75
V.4. **Rokotealustateknologia** 75
V.5. **Myyntiluvan saaneet homeopaattiset eläinlääkkeet** 76

I JAKSO

YLEISET PERIAATTEET JA VAATIMUKSET

I.1 Yleiset periaatteet

I.1.1 Myyntilupahakemukseen liitetyt 8 artiklan ja 18–25 artiklan mukaiset asiakirjat on esitettävä tässä liitteessä vahvistettujen vaatimusten mukaisesti, ja niissä on otettava huomioon komission julkaisemat ohjeasiakirjat ja lääkeviraston julkaisemat sähköistä muotoa koskevat vaatimukset.

I.1.2 Kootessaan asiakirja-aineistoa myyntilupahakemusta varten hakijoiden on otettava huomioon myös uusin eläinlääkinnällinen tietämys ja lääkeviraston julkaisemat eläinlääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat tieteelliset ohjeet.

I.1.3 Eläinlääkkeiden osalta sovelletaan Euroopan farmakopean kaikkia asiaan kuuluvia monografioita, myös yleismonografioita ja yleisiä lukuja, asiakirja-aineiston asianomaisiin osiin.

I.1.4 Vaikuttavien aineiden ja lopputuotteen valmistusprosessien on oltava hyvien tuotantotapojen (GMP) mukaiset.

I.1.5 Kaikki tiedot, joilla on merkitystä asianomaisen eläinlääkkeen arvioinnissa, niin myönteiset kuin kielteisetkin, on liitettävä hakemukseen. Varsinkin keskeneräisistä tai keskeytetyistä eläinlääkettä koskevista tutkimuksista tai kokeista on annettava kaikki merkitykselliset tiedot.

I.1.6 Farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jäämätutkimukset ja prekliiniset tutkimukset on suoritettava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiveissä 2004/10/EY ([1]) ja 2004/9/EY ([2]) vahvistettujen hyvää laboratoriokäytäntöä (GLP) koskevien säännösten mukaisesti.

I.1.7 Kaikki eläinkokeet on suoritettava direktiivissä 2010/63/EU vahvistetut periaatteet huomioon ottaen riippumatta siitä, missä kokeet suoritetaan.

I.1.8 Asiakirja-aineiston on sisällettävä direktiivin 2001/18/EY 2 artiklassa tarkoitettuja geneettisesti muunnettuja organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden myyntiin vapauttamiseen liittyvien ympäristöriskien arviointi erillisenä asiakirjana. Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY säännösten mukaisesti ottaen huomioon komission julkaisemat ohjeet.

I.1.9 Hakijan on vahvistettava myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston 1 osassa, että teknisten asiakirjojen suoja ei koske mitään toimitettuja eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyviä tietoja, julkisesti saatavilla olevat tiedot mukaan luettuina.

I.2 Asiakirja-aineiston koostumusta koskevat vaatimukset

Eläinlääkkeen myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston on sisällettävä seuraavat osat:

I.2.1. *1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta*

1 osan on sisällettävä liitteessä I esitetyt hallinnolliset tiedot seuraavasti:

a) 1A osa: 1–4 kohta ja 6.1–6.4 kohta;

b) 1B osa: 5 kohta;

c) 1C osa: 6.5 kohta.

([1]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/10/EY, annettu 11 päivänä helmikuuta 2004, hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä (EUVL L 50, 20.2.2004, s. 44).

([2]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/9/EY, annettu 11 päivänä helmikuuta 2004, hyvän laboratoriokäytännön (GLP) tarkastamisesta ja todentamisesta (EUVL L 50, 20.2.2004, s. 28).

1B osan 5.1 kohdan ja 35 artiklan 1 kohdan l alakohdan osalta hakemuksen, jossa ehdotetaan eläinlääkkeen luokittelua eläinlääkkeeksi, joka ”ei edellytä eläinlääkemääräystä”, on sisällettävä valmisteen ominaisuuksien kriittinen tarkastelu, jotta voidaan perustella tällaisen luokituksen soveltuvuus ottaen huomioon kohde-eläinten ja muiden kuin kohde-eläinten turvallisuus, kansanterveys sekä ympäristöturvallisuus 34 artiklan 3 kohdan a–g alakohdassa esitettyjen perusteiden mukaisesti.

Kaikki kriittiset asiantuntijalausunnot on laadittava hakemuksen jättämishetken tieteellisen tietämyksen mukaan. Niiden on sisällettävä arvio myyntilupahakemuksen muodostavista erilaisista kokeista ja tutkimuksista, ja niissä on käsiteltävä kaikkia eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon arvioinnin kannalta merkittäviä näkökohtia. Niissä on esitettävä yksityiskohtainen yhteenveto suoritettujen kokeiden ja tutkimusten tuloksista sekä tarkat kirjallisuusviitteet. Kirjallisuusviitteistä on toimitettava jäljennökset.

Kriittisten asiantuntijalausuntojen on oltava laatijansa allekirjoittamia ja päiväämiä, ja niihin on liitettävä tiedot laatijan koulutuksesta ja ammatillisesta kokemuksesta. Lausunnon laatijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

Kriittisten asiantuntijalausuntojen ja lisäysten on sisällettävä selkeät ja tarkat ristiviittaukset teknisten asiakirjojen sisältämiin tietoihin.

Jos 2 osa esitetään yhteisen teknisen asiakirjan (CTD-asiakirjan) muodossa, on kriittisessä asiantuntijalausunnossa käytettävä yleistä laatutiivistelmää (QOS).

Kriittisen asiantuntijalausunnon on 3 ja 4 osan osalta sisällettävä myös taulukkomuotoinen yhteenveto kaikista toimitetuista teknisistä asiakirjoista ja asiaankuuluvista tiedoista.

I.2.2. ***2 osa: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)***

1) Farmaseuttista laatua koskevien (fysikaalis-kemiallisten, biologisten tai mikrobiologisten) tietojen on sisällettävä vaikuttavien aineiden ja valmiin eläinlääkkeen osalta tiedot valmistusprosessista, ominaisuuksista, laadunvalvonnan menettelyistä ja vaatimuksista sekä säilyvyydestä ja lisäksi kuvaus eläinlääkkeen koostumuksesta, lääkekehityksestä ja myyntipakkauksesta.

2) Kaikkia Euroopan farmakopean monografioita sovelletaan, mukaan lukien yksittäiset monografiat, yleismonografiat ja yleiset luvut. Immunologisten eläinlääkkeiden osalta sovelletaan kaikkia Euroopan farmakopean monografioita, mukaan lukien yksittäiset monografiat, yleismonografiat ja yleiset luvut, jollei muu ole perusteltua. Jos Euroopan farmakopean monografiaa ei ole, voidaan soveltaa jäsenvaltion farmakopean monografiaa. Jos ainetta ei ole esitetty Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, voidaan hyväksyä viittaus jonkin kolmannen maan farmakopeaan, jos sen soveltuvuus osoitetaan. Tällöin hakijan on toimitettava jäljennös kyseisestä monografiasta tarvittaessa käännöksineen. On esitettävä tiedot, jotka osoittavat, että monografialla pystytään riittävällä tavalla valvomaan aineen laatua.

3) Jos käytetään muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita, niiden käyttö on perusteltava esittämällä todisteet siitä, että aineet, jos ne testataan farmakopean mukaisesti, täyttävät kyseisen farmakopean monografian laatuvaatimukset.

4) Kaikissa analyyseihin ja laadunvalvontaan liittyvissä testausmenettelyissä on otettava huomioon vahvistetut ohjeet ja vaatimukset. Validointitutkimusten tulokset on toimitettava. Kaikki testausmenettelyt on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa valvontatesteissä ja jotta toimivaltainen viranomainen voi arvioida ne asianmukaisesti. Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää, on kuvattava riittävän tarkasti, ja mukaan voidaan tarvittaessa liittää kaaviokuva. Laboratorioreagenssien kemiallisia kaavoja on tarvittaessa täydennettävä valmistusmenetelmällä. Euroopan farmakopeaan tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien testausmenettelyjen osalta kuvaus voidaan korvata täsmällisellä viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

5) Euroopan farmakopean mukaista kemiallista ja biologista referenssimateriaalia on käytettävä, jos saatavilla. Jos käytetään muita viitevalmisteita ja -standardeja, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.

6) Vaikuttavan aineen ja/tai lopputuotteen farmaseuttista laatua koskevat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset) tiedot voidaan sisällyttää asiakirja-aineistoon yhteisen teknisen asiakirjan (CTD-asiakirjan) muodossa.

7) Biologisten eläinlääkkeiden, immunologiset eläinlääkkeet mukaan lukien, asiakirja-aineistoon on sisällytettävä tiedot lopullisena tuotteena olevan valmisteen valmistamiseen tarvittavista liuottimista. Biologista eläinlääkettä on pidettävä yhtenä valmisteena, vaikka vaadittaisiin enemmän kuin yksi liuotin, jotta voidaan valmistaa lopullisen tuotteen eri muodot, jotka voivat olla tarkoitettu eri antoreittejä tai -tapoja varten. Biologisten eläinlääkkeiden kanssa toimitettavat liuottimet voidaan pakata samaan pakkaukseen vaikuttavan aineen ampullien kanssa tai erikseen.

8) Direktiivin 2010/63/EU ja kokeellisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien selkärankaisten eläinten suojelua koskevan eurooppalaisen yleissopimuksen mukaisesti kokeet on suoritettava siten, että niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä ja että niistä aiheutuu mahdollisimman vähän kipua, tuskaa, kärsimystä tai pysyvää haittaa. Jos saatavilla on vaihtoehtoinen *in vitro* -testi, sellaista on käytettävä, jos sen avulla voidaan korvata eläinten käyttäminen tai vähentää sitä taikka vähentää kärsimystä.

I.2.3. ***3 osa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)***

1) Turvallisuustutkimuksia koskevan asiakirja-aineiston on sisällettävä

a) yhteenveto tämän osan mukaisesti suoritetuista kokeista sekä yksityiskohtaiset julkaisuviitteet ja objektiivinen analyysi kaikista saaduista tuloksista. Jonkin mainitun koe- tai tutkimustyypin poisjättäminen ja vaihtoehtoisen tutkimustyypin mukaan ottaminen on ilmoitettava ja perusteltava;

b) lausunto siitä, että prekliinisissä tutkimuksissa on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä, ja tapauksen mukaan selvitys siitä, miten muu kuin hyvän laboratoriokäytännön mukainen tutkimus voi vaikuttaa yleiseen riskinarviointiin, sekä perustelut sille, että tutkimus ei ole hyvän laboratoriokäytännön mukainen.

2) Asiakirja-aineiston on sisällettävä

a) hakemisto kaikista asiakirja-aineiston sisältämistä tutkimuksista ja kokeista;

b) perustelut jonkin tutkimus- ja koetyypin poisjättämiselle;

c) selitys vaihtoehtoisen tutkimus- tai koetyypin mukaan ottamiselle;

d) selvitys siitä, mikä vaikutus muulla kuin hyvän laboratoriokäytännön mukaisella tutkimuksella tai kokeella voi olla yleiseen riskinarviointiin, ja perustelut sille, että tutkimus ei ole hyvän laboratoriokäytännön mukainen.

I.2.4. ***4 osa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)***

1) Tehoa koskeviin asiakirjoihin on sisällyttävä kaikki eläinlääkkeiden kannalta niin myönteiset kuin kielteisetkin prekliinisiin tutkimuksiin ja kliinisiin lääketutkimuksiin liittyvät asiakirjat, jotta valmisteen riski-hyötysuhde voidaan arvioida kokonaisvaltaisesti ja objektiivisesti.

2) Tehoa koskevan asiakirja-aineiston on sisällettävä

a) yhteenveto tämän osan mukaisesti suoritetuista kokeista sekä yksityiskohtaiset julkaisuviitteet ja objektiivinen analyysi kaikista saaduista tuloksista. Jonkin mainitun koe- tai tutkimustyypin poisjättäminen ja vaihtoehtoisen tutkimustyypin mukaan ottaminen on ilmoitettava ja perusteltava;

b) lausunto siitä, että prekliinisissä tutkimuksissa on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä, ja tapauksen mukaan selvitys siitä, miten muu kuin hyvän laboratoriokäytännön mukainen tutkimus voi vaikuttaa yleiseen riskinarviointiin, sekä perustelut sille, että tutkimus ei ole hyvän laboratoriokäytännön mukainen.

3) Asiakirja-aineiston on sisällettävä

a) hakemisto kaikista asiakirja-aineiston sisältämistä tutkimuksista;

b) perustelut jonkin tutkimustyypin poisjättämiselle;

c) selitys vaihtoehtoisen tutkimustyypin mukaan ottamiselle.

4) Tässä osassa kuvattujen kokeiden tarkoituksena on osoittaa eläinlääkkeen teho. Myyntilupahakemuksen sisältämien kokeiden tulosten on tuettava täydellisesti niitä lääkkeen ominaisuuksia, vaikutuksia ja käyttöä, jotka hakija on ilmoittanut.

5) Kaikki tehon osoittamista koskevat kokeet on suoritettava perusteellisesti harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti, joka on tallennettava kirjallisesti ennen kokeen aloittamista. Koe-eläinten hyvinvoinnin on oltava eläinlääketieteellisen valvonnan alaista, ja se on otettava kaikilta osin huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeen suorittamisen aikana.

6) Kliiniset lääketutkimukset (kenttäkokeet) on suoritettava hyvän kliinisen tutkimustavan vakiintuneiden periaatteiden mukaisesti, jollei muu ole perusteltua.

7) Ennen kenttäkokeiden aloittamista niissä käytettävien eläinten omistajalta on saatava tietoinen suostumus, joka on osoitettava asiakirjalla. Eläimen omistajalle on ilmoitettava kirjallisesti erityisesti kokeeseen osallistumisen mahdollisista seurauksista, jotka koskevat hoidetun eläimen myöhempää lopettamista tai sen tuottamia elintarvikkeita.

I.2.5 ***Erityyppisiä eläinlääkkeitä tai myyntilupahakemusaineistoja koskevat yksityiskohtaiset vaatimukset***

1) Erityyppisiä eläinlääkkeitä tai tietyntyyppisiä myyntilupahakemusaineistoja koskevat yksityiskohtaiset vaatimukset esitetään tämän liitteen seuraavissa jaksoissa:

a) II jakso sisältää vakiovaatimukset muita eläinlääkkeitä kuin biologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille;

b) III jakso sisältää vakiovaatimukset biologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille:

i) IIIa jakso sisältää vakiovaatimukset muita biologisia eläinlääkkeitä kuin immunologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille;

ii) IIIb jakso sisältää vakiovaatimukset immunologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille;

c) IV jakso sisältää tietyntyyppisiä myyntilupahakemusaineistoja koskevat asiakirja-aineistovaatimukset;

d) V jakso sisältää tietyntyyppisiä eläinlääkkeitä koskevat asiakirja-aineistovaatimukset.

II JAKSO

MUITA ELÄINLÄÄKKEITÄ KUIN BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

Seuraavia yksityiskohtaisia vaatimuksia sovelletaan muihin eläinlääkkeisiin kuin biologisiin eläinlääkkeisiin, ellei IV jaksossa muuta todeta.

II.1. ***1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta***

Ks. I jakso.

II.2. ***2 osa: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)***

II.2A **Valmisteen kuvaus**

II.2A1 **Laadullinen ja määrällinen koostumus**

1) Lääkkeen kaikkien ainesosien laadullisella koostumuksella tarkoitetaan seuraavien nimitystä tai kuvausta:

a) vaikuttavat aineet;

b) apuaineet, apuaineiden ainesosat niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien väriaineet, säilytysaineet, adjuvantit, stabilointiaineet, sakeuttamisaineet, emulgaattorit ja mauste- ja aromiaineet;

c) eläinlääkkeiden ulompien kuorien, kuten kapselien, gelatiinikapselien ja depotbolien, nieltäväksi tai muulla tavoin eläimille annettavaksi tarkoitetut muut ainesosat;

d) kaikki merkitykselliset tiedot sisäpakkauksesta ja tapauksen mukaan ulkopakkauksesta sekä, jos aiheellista, sen sulkemistavasta ja eläinlääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annetaan.

2) Eläinlääkkeen ainesosien kuvauksessa käytettävillä tavanomaisilla käsitteillä tarkoitetaan, rajoittamatta 8 artiklan muiden säännösten soveltamista:

a) Euroopan farmakopeassa, jos tämä on mahdollista, tai jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta asianomaisen monografian päänimitystä, jonka yhteydessä esitetään viittaus asianomaiseen farmakopeaan;

b) muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa kansainvälistä yleisnimeä (INN), johon voi liittyä toinen yleisnimi, tai näiden puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä;

c) ainesosat, joilla ei ole kansainvälistä yleisnimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on kuvattava esittämällä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tapauksen mukaan muilla asiaankuuluvilla tiedoilla;

d) väriaineiden osalta Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2009/35/EY niille osoitettua E-tunnusta.

3) Kaikkien eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden ja apuaineiden määrällisen koostumuksen ilmoittamiseksi on, kyseisen lääkemuodon mukaan, tarpeen määrittää jokaisen vaikuttavan aineen ja apuaineen massa tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, massa- tai tilavuusyksikköä kohden.

4) Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä niiden aineiden osalta, joita ei voida määritellä kemiallisesti. Jos kansainvälinen biologisen aktiivisuuden yksikkö on määritelty, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteisen tiedon aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

5) Määrällistä koostumusta on täydennettävä:

a) kerta-annoksena käytettävien valmisteiden osalta: jokaisen vaikuttavan aineen massalla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä yksittäisessä säilytysastiassa, ottaen tarvittaessa huomioon käytettävissä oleva valmisteen määrä, myös käyttökuntoon saattamisen jälkeen;

b) tippoina annettavien eläinlääkkeiden osalta: jokaisen vaikuttavan aineen massalla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä yhdessä tipassa tai valmisteen yhtä millilitraa tai yhtä grammaa vastaavassa määrässä;

c) mitattavina määrinä annettavien lääkemuotojen osalta: jokaisen vaikuttavan aineen massalla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä määrämittaa kohden.

6) Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on kuvattava määrällisesti niiden kokonaismassan mukaan ja, jos se on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien massan mukaan.

7) Eläinlääkkeestä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan myyntilupaa ensimmäistä kertaa unionissa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien massana. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin myyntiluvan saavien eläinlääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

II.2A2 **Lääkekehitys**

1) Koostumuksen, ainesosien ja pakkauksen valinta, apuaineiden aiottu käyttötarkoitus lopputuotteessa ja valmistusmenetelmä, mukaan lukien valmistusmenetelmän valintaperusteet, on selostettava ja annettava yksityiskohtaiset tiedot lopputuotteen sterilointiprosesseista ja/tai aseptisista menettelyistä. Tämä selostus on perusteltava farmaseuttiseen tuotekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tiedoilla. Mahdollinen ylimäärä on ilmoitettava perusteluineen. Mikrobiologiset ominaisuudet (mikrobiologinen puhtaus ja antimikrobinen vaikutus) ja käyttöohjeet on osoitettava soveltuviksi myyntilupahakemuksen asiakirja-aineistossa määriteltyyn eläinlääkkeen aiottuun käyttötarkoitukseen.

2) Tutkimus lopputuotteen ja primaaripakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta on toimitettava aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen riski katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin kun kyseessä ovat injektoitavat valmisteet.

3) Ehdotetut pakkauskoot on perusteltava suhteessa ehdotettuun antoreittiin, annostukseen ja kohde-eläinlajeihin erityisesti antimikrobisten (vaikuttavien) aineiden osalta.

4) Jos lopputuotteen mukana on annostelulaite, annosten tarkkuus on osoitettava.

5) Jos lopputuotteen kanssa suositellaan käytettäväksi yhdistävää testiä (esim. diagnostinen testi), kyseisestä testistä on annettava asianmukaiset tiedot.

6) Kun kyse on rehuun lisättävistä eläinlääkkeistä, on annettava tiedot lisäysmääristä, lisäysohjeista, homogeenisuudesta rehussa sekä yhteensopivuudesta tai sopivasta rehusta.

II.2B **Valmistusmenetelmän kuvaus**

1) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan mukaisesti liitettävä valmistusmenetelmän kuvaus on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan suoritettujen toimenpiteiden luonteesta.

2) Tätä varten kuvauksen on sisällettävä ainakin

a) ehdotettujen kaupallisten eräkokojen valmistusohje sekä kaikkien käytettyjen aineiden määrälliset tiedot. Kaikki aineet, jotka saattavat hävitä valmistuksen aikana, on ilmoitettava; mahdollinen ylimäärä on ilmoitettava;

b) kuvaus valmistuksen eri vaiheista ja tiedot prosessin toimintaolosuhteista sanallisesti kuvattuna yhdessä prosessikaavion kanssa;

c) keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot varotoimista lopputuotteen homogeenisuuden varmistamiseksi. On annettava tiedot siitä, miten erä määritellään (esimerkiksi ilmaistuna suhteessa aikaan tai valmisteen määrään, ja se voidaan ilmaista vaihteluväleinä);

d) luettelo valmistuksen aikaisista tarkastuksista, mukaan lukien valmistusvaihe, jossa ne suoritetaan, ja hyväksymiskriteerit;

e) valmistusprosessin validoivat kokeelliset tutkimukset ja tapauksen mukaan prosessin validointijärjestelmä tuotantoeriä varten;

f) steriilien valmisteiden osalta, jos on käytetty muita kuin farmakopeassa mainittuja sterilointivaatimuksia, yksityiskohtaiset tiedot käytetyistä sterilointiprosesseista ja/tai aseptisista menettelyistä.

II.2C **Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus**

1) Tässä kohdassa ’lähtöaineilla’ tarkoitetaan vaikuttavia aineita, apuaineita ja pakkauksia (sisäpakkaus sulkemismekanismeineen ja tapauksen mukaan ulkopakkaus ja eläinlääkkeen mukana mahdollisesti toimitettu annostelulaite).

2) Asiakirja-aineiston on sisällettävä lähtöaineiden kaikkien erien laadunvalvontaa varten suoritettuja kokeita koskevat laatuvaatimukset ja tiedot.

3) Lähtöaineille tehtävät rutiinitestit on suoritettava asiakirja-aineistossa esitetyllä tavalla.

4) Jos lääkkeiden ja terveydenhuollon eurooppalainen laatutyöelin (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, EDQM) on myöntänyt lähtöaineelle, vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle sertifikaatin (Certificate of Suitability, CEP), kyseinen sertifikaatti toimii viittauksena Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan.

5) Jos CEP-sertifikaattiin viitataan, valmistajan on annettava hakijalle kirjallinen vakuutus siitä, että valmistusprosessia ei ole muutettu sen jälkeen, kun EDQM on myöntänyt sertifikaatin. Jos CEP-sertifikaatin kenttä ”käyttöoikeutta koskeva ilmoitus” on täytetty ja allekirjoitettu, tämä vaatimus katsotaan täytetyksi ilman, että lisävarmistus olisi tarpeen.

6) Lähtöaineista esitetään analyysitodistus, jolla osoitetaan määriteltyjen laatuvaatimusten noudattaminen.

II.2C1 **Vaikuttavat aineet**

1) Vaaditut tiedot on toimitettava jollakin 2–4 kohdassa esitetyistä kolmesta tavasta.

2) Seuraavat tiedot on toimitettava:

a) vaikuttavan aineen tunniste- ja rakennetiedot ja luettelo sen fysikaalis-kemiallisista ja muista merkityksellisistä ominaisuuksista, erityisesti fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista, jotka saattavat vaikuttaa vaikuttavan aineen turvallisuuteen ja tehoon. Tapauksen mukaan osoituksen molekyylirakenteesta on sisällettävä likimääräinen aminohappojärjestys ja suhteellinen molekyylimassa;

b) valmistusprosessia koskevien tietojen on sisällettävä vaikuttavan aineen valmistusprosessin kuvaus, joka on osoitus hakijan sitoutumisesta vaikuttavan aineen valmistamiseen. Kaikki vaikuttavien aineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava ja ilmoitettava, missä kohtaa prosessia kutakin ainetta käytetään. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. On toimitettava osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia;

c) laadunvalvontaa koskevien tietojen on tapauksen mukaan sisällettävä jokaisessa kriittisessä vaiheessa suoritetut testit (mukaan lukien hyväksymiskriteerit), välituotteiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot sekä prosessin validointi ja/tai arviointitutkimukset. Tietojen on tapauksen mukaan sisällettävä myös vaikuttavan aineen analyysimenetelmien validointitiedot;

d) epäpuhtauksia koskevissa tiedoissa on ilmoitettava ennakoitavissa olevat epäpuhtaudet sekä havaittujen epäpuhtauksien määrä ja tyyppi. Tietojen on tapauksen mukaan sisällettävä myös kyseisten epäpuhtauksien turvallisuutta koskevat tiedot.

3) Vaikuttavan aineen kantatiedosto

Kun kyseessä on muu kuin biologinen vaikuttava aine, hakija voi järjestää niin, että vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa 2 kohdassa luetellut vaikuttavaa ainetta koskevat tiedot suoraan toimivaltaisille viranomaisille vaikuttavan aineen kantatiedostona. Tällöin vaikuttavan aineen valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot (hakijan osa vaikuttavan aineen kantatiedostosta), joita hakija voi tarvita ottaakseen eläinlääkkeestä vastuun. Lääkkeen asiakirja-aineistoon on sisällytettävä jäljennös tiedoista, jotka vaikuttavan aineen valmistaja on toimittanut hakijalle. Vaikuttavan aineen valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että hän varmistaa erien keskinäisen yhdenmukaisuuden ja ettei hän muuta valmistusprosessia tai laatuvaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle.

4) EDQM:n myöntämä CEP-sertifikaatti

CEP-sertifikaatti ja lääkemuotoa koskevat merkitykselliset lisätiedot, joita sertifikaatti ei sisällä, on toimitettava.

II.2C1.1 **Farmakopeoissa mainitut vaikuttavat aineet**

1) Vaikuttavien aineiden, jotka täyttävät Euroopan farmakopean tai, jos Euroopan farmakopean monografiaa ei ole, jonkin jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävällä tavalla 8 artiklan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyysimenetelmien ja -menettelyjen kuvaus voidaan kussakin asianomaisessa jaksossa korvata asianmukaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

2) Tapauksissa, joissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean monografian sisältämät laatuvaatimukset ovat riittämättömiä aineen laadun varmistamiseksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää hakijalta soveltuvampia laatuvaatimuksia, mukaan lukien tiettyjen epäpuhtauksien hyväksymiskriteerit ja niiden validoidut testausmenettelyt.

3) Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava asiasta kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Myyntiluvan haltijan on annettava kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille tiedot väitetyistä puutteista ja sovelletuista täydentävistä laatuvaatimuksista.

II.2C1.2 **Vaikuttavat aineet, joita ei mainita farmakopeassa**

1) Vaikuttavat aineet, joita ei mainita missään farmakopeassa, on esitettävä monografian muodossa käyttäen seuraavia otsakkeita:

a) ainesosan nimeä, joka täyttää II.2A1 osan 2 kohdan vaatimukset, on täydennettävä mahdollisilla kaupallisilla tai tieteellisillä synonyymeillä;

b) aineen kuvaukseen, joka esitetään samassa muodossa kuin Euroopan farmakopeassa, on liitettävä kaikki tarvittavat perustelut, erityisesti molekyylirakenteesta. Jos aineet voidaan kuvailla ainoastaan valmistustapansa mukaan, kuvauksen olisi oltava riittävän yksityiskohtainen luonnehtimaan ainetta, joka on pysyvä sekä koostumukseltaan että vaikutuksiltaan;

c) tunnistamistavat voidaan esittää täydellisten tekniikoiden muodossa, sellaisina kuin niitä käytetään aineen tuotannossa, ja sellaisten kokeiden muodossa, jotka olisi suoritettava rutiininomaisesti;

d) puhtauskokeet on kuvattava suhteessa jokaiseen yksittäiseen ennakoitavissa olevaan epäpuhtauteen, erityisesti sellaisiin, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisiin, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti lääkkeen säilyvyyteen tai vääristää analyysin tuloksia, kun otetaan huomioon hakemuksen kohteena oleva aineyhdistelmä;

e) testit ja hyväksymiskriteerit lopputuotteen kannalta merkittävien parametrien, kuten steriiliyden, tarkastamiseksi on kuvattava, ja menetelmät validoitava tarvittaessa;

f) kun on kyse monimutkaisista kasvi- tai eläinperäisistä aineista, on erotettava toisistaan tapaukset, joissa pääasiallisten ainesosien kemiallinen, fysikaalinen tai biologinen tarkastus on välttämätöntä useiden farmakologisten vaikutusten takia, ja tapaukset, joissa aineet sisältävät yhden tai useampia samanlaisen vaikutuksen aikaansaavia yhdisteryhmiä, joille voidaan hyväksyä yleinen määritysmenetelmä.

2) Kyseisten tietojen on osoitettava, että ehdotetut testausmenettelyt ovat riittävät määriteltyä alkuperää olevan vaikuttavan aineen laadun varmistamiseksi.

II.2C1.3 **Biologiseen hyötyosuuteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet**

Seuraavat vaikuttavia aineita koskevat tiedot on toimitettava osana vaikuttavien aineiden yleiskuvausta, jos eläinlääkkeen biologinen hyötyosuus riippuu niistä:

a) kiderakenne ja liukenevuus;

b) partikkelikoko;

c) hydraatiotila;

d) öljy–vesi-jakautumiskerroin;

e) pK- ja pH-arvot.

Edellä olevia a–c kohtaa ei sovelleta aineisiin, joita käytetään yksinomaan liuoksina.

II.2C2 **Apuaineet**

1) Apuaineiden, jotka täyttävät Euroopan farmakopean tai, jos Euroopan farmakopean monografiaa ei ole, jonkin jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävällä tavalla 8 artiklan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyysimenetelmien ja -menettelyjen kuvaus voidaan kussakin asianomaisessa jaksossa korvata asianmukaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan. Tarvittaessa monografian vaatimuksia on täydennettävä lisätestein sellaisten parametrien kuten partikkelikoon, steriiliyden ja/tai liuotinjäämien tarkastamiseksi.

2) Jos farmakopean monografiaa ei ole olemassa, on esitettävä ja perusteltava laatuvaatimukset. Vaikuttavalle aineelle II.2C1.2 osan 1 kohdan a–e alakohdassa vahvistettuja laatuvaatimuksia koskevia vaatimuksia on noudatettava. Ehdotetut menetelmät ja niitä tukevat validointitiedot on ilmoitettava.

3) On toimitettava selvitys, jossa vahvistetaan, että eläinlääkkeisiin lisättäväksi tarkoitetut väriaineet ovat Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2009/35/EY ([3]) vaatimusten mukaisia, lukuun ottamatta tapauksia, joissa myyntilupahakemus koskee tiettyjä paikallisesti käytettäväksi tarkoitettuja eläinlääkkeitä, kuten lääkepannat ja lääkemerkit korvaan.

4) On toimitettava selvitys, jossa vahvistetaan, että käytetyt väriaineet täyttävät komission asetuksessa (EU) N:o 231/2012 ([4]) säädetyt puhtausvaatimukset.

5) Sellaisten uusien apuaineiden osalta, joita käytetään unionissa eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai uutta antoreittiä pitkin, on ilmoitettava valmistusta, ominaisuuksia ja tarkastuksia koskevat yksityiskohtaiset tiedot sekä ristiviittaukset, joilla tuetaan kliinisiä ja ei-kliinisiä turvallisuustietoja. Edellä 3 ja 4 kohdassa tarkoitetut selvitykset vaatimustenmukaisuudesta katsotaan väriaineiden osalta riittäviksi.

II.2C3 **Pakkaus (säilytysastiat ja sulkemismekanismit)**

II.2C3.1 **Vaikuttava aine**

1) Vaikuttavan aineen säilytysastiaa ja sen sulkemismekanismia koskevat tiedot, mukaan lukien kunkin sisäpakkausmateriaalin tunnistetiedot ja laatuvaatimukset, on annettava. Vaadittujen tietojen laajuus määräytyy vaikuttavan aineen fysikaalisen olomuodon (nestemäinen, kiinteä) mukaisesti.

2) Jos toimitetaan ehdotetusta lähteestä saatu vaikuttavaa ainetta koskeva CEP-sertifikaatti, jossa määritetään säilytysastia ja sen sulkemismekanismi, kyseisestä lähteestä peräisin olevat vaikuttavan aineen säilytysastiaa ja sen sulkemismekanismia koskevat yksityiskohtaiset tiedot voidaan korvata viittauksella kyseiseen voimassa olevaan CEP-sertifikaattiin.

3) Jos toimitetaan ehdotetusta lähteestä saatu vaikuttavan aineen kantatiedosto, jossa määritetään säilytysastia ja sen sulkemismekanismi, kyseisestä lähteestä peräisin olevat vaikuttavan aineen säilytysastiaa ja sen sulkemismekanismia koskevat yksityiskohtaiset tiedot voidaan korvata viittauksella kyseiseen vaikuttavan aineen kantatiedostoon.

II.2C3.2 **Lopputuote**

1) Lopputuotteen säilytysastiaa ja sen sulkemismekanismia ja mahdollista välinettä koskevat tiedot, mukaan lukien kunkin sisäpakkausmateriaalin tunnistetiedot ja laatuvaatimukset, on annettava. Vaadittujen tietojen laajuus määräytyy eläinlääkkeen antoreitin ja lääkemuodon fysikaalisen olomuodon (nestemäinen, kiinteä) mukaisesti.

([3]) Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2009/35/EY, annettu 23 päivänä huhtikuuta 2009, lääkkeissä sallituista väriaineista (EUVL L 109, 30.4.2009, s. 10).

([4]) Komission asetus (EU) N:o 231/2012, annettu 9 päivänä maaliskuuta 2012, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1333/2008 liitteissä II ja III lueteltujen elintarvikelisäaineiden eritelmien vahvistamisesta (EUVL L 83, 22.3.2012, s. 1).

2) Jos farmakopean monografiaa ei ole olemassa, on esitettävä ja perusteltava pakkausmateriaalia koskevat laatuvaatimukset.

3) Pakkausmateriaaleista, joita käytetään unionissa ensimmäistä kertaa ja jotka ovat kosketuksissa valmisteeseen, on esitettävä tiedot niiden koostumuksesta, valmistuksesta ja turvallisuudesta.

II.2C4 **Biologista alkuperää olevat aineet**

1) Tiedot kaikkien eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettyjen biologista alkuperää olevien (ihmis-, eläin-, kasvi- tai mikro-organismiperäisten) aineiden lähteestä, käsittelystä, ominaisuuksista ja tarkastuksesta, mukaan lukien virusturvallisuutta koskevat tiedot, on toimitettava asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

2) Asiakirjoin on osoitettava, että ainekset, jotka ovat peräisin tarttuvan spongiformisen enkefalopatian (TSE) leviämisen kannalta merkityksellisistä eläinlajeista, ovat asiakirjan "Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi" sekä Euroopan farmakopean vastaavan monografian mukaisia. EDQM:n myöntämää CEP-sertifikaattia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.

II.2D **Erotetuille välituotteille valmistusprosessin aikana tehtävät valvontatestit**

1) Tässä jaksossa 'erotetulla välituotteella' tarkoitetaan osittain käsiteltyä ainesta, jota voidaan säilyttää tietyn ajan ja jota on käsiteltävä edelleen yhdessä tai useammassa vaiheessa, ennen kuin siitä tulee lopputuote.

2) Kullekin välituotteelle on vahvistettava laatuvaatimukset, ja analyysimenetelmät on kuvattava ja validoitava soveltuvin osin.

3) Välituotteen primaaripakkauksen tiedot on toimitettava, jos ne poikkeavat lopputuotteen primaaripakkauksessa annetuista tiedoista.

4) Välituotteen kestoaika ja säilytysolosuhteet on määriteltävä säilyvyystutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

II.2E **Lopputuotteen valvontatestit**

1) Lopputuotteen tarkastuksessa lopputuote-erä muodostuu kaikista saman lääkemuodon yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisen materiaalin määrästä ja joille on tehty samat valmistus- ja/tai sterilointitoimet. Jos kyseessä on keskeytymätön valmistus, eräkoko voidaan ilmaista suhteessa aikaan tai valmisteen määrään, myös vaihteluväleinä.

2) Lopputuotteelle tehtävät testit on lueteltava. Ehdotetuille laatuvaatimuksille on esitettävä perustelut. Niiden testien toistumistiheys, joita ei suoriteta rutiininomaisesti, on ilmoitettava ja perusteltava. Myyntiin vapauttamisen hyväksymiskriteerit on ilmoitettava.

3) Asiakirja-aineiston on sisällettävä tiedot, jotka koskevat lopputuotteen myyntiin vapauttamisen yhteydessä tehtäviä valvontatestejä ja niiden validointia. Ne on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti:

4) Jos käytetään muita kuin Euroopan farmakopean tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion farmakopean asiaa koskevissa monografioissa ja yleisissä luvuissa mainittuja testausmenettelyjä ja hyväksymiskriteereitä, on tämä perusteltava toimittamalla todisteet siitä, että jos lopputuote tarkastettaisiin kyseisten monografioiden mukaisesti, se täyttäisi kyseisen farmakopean laatuvaatimukset kyseisen lääkemuodon osalta

II.2E1 **Lopputuotteen yleiset ominaisuudet**

1) Tiettyjen valmisteiden yleisiä ominaisuuksia koskevien kokeiden on aina sisällyttävä lopputuotteella suoritettaviin kokeisiin. Näiden kokeiden on soveltuvissa tapauksissa liityttävä keskimääräisten massojen tai tilavuuksien ja enimmäispoikkeamien tarkastamiseen, mekaanisiin tai fysikaalisiin kokeisiin, ulkonäköön sekä fysikaalisiin ominaisuuksiin, kuten pH-arvoon ja partikkelikokoon. Hakijan on määritettävä jokaiselle ominaisuudelle omat standardit ja hyväksymiskriteerit.

2) Koeolosuhteet ja, soveltuvin osin, käytetyt laitteet tai välineet sekä standardit on selostettava riittävän yksityiskohtaisesti, jos niitä ei ole Euroopan farmakopeassa tai jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa. Tämä koskee myös tapauksia, joissa tällaisissa farmakopeoissa kuvattuja menetelmiä ei voida soveltaa.

II.2E2 **Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määritys**

1) Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määritys on suoritettava joko tuotantoerää edustavasta näytteestä tai useasta yksittäin tutkitusta annosyksiköstä.

2) Suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa ei ilman aiheellisia perusteita saa olla suurempi kuin ± 5 prosenttia valmistushetkellä.

3) Tietyissä tapauksissa, kun on kysymys erityisen monimutkaisista seoksista, joissa vaikuttavien aineiden määrä on suuri tai niiden osuus vähäinen ja niiden pitoisuuden määrittäminen edellyttäisi mutkikasta tutkimista, joka on vaikea suorittaa jokaisesta tuotantoerästä, voidaan yhden tai useamman vaikuttavan aineen pitoisuuden määrittäminen lopputuotteessa jättää suorittamatta sillä nimenomaisella edellytyksellä, että se tehdään tuotantoprosessin välivaiheissa. Tätä yksinkertaistettua menettelyä ei saa laajentaa kyseisten aineiden ominaisuuksien määrittämiseen. Sitä on täydennettävä määrällisen arvioinnin menetelmällä, joka antaa toimivaltaiselle viranomaiselle mahdollisuuden varmistaa markkinoille saattamisen jälkeen, että lääke on edelleen laatuvaatimustensa mukainen.

4) Biologinen *in vivo*- tai *in vitro* -määritys on pakollinen silloin, kun fysikaalis-kemiallisilla menetelmillä ei voida saada riittävästi tietoa valmisteen laadusta. Tällaiseen määritykseen on aina kun mahdollista sisällyttävä referenssimateriaali ja tilastoanalyysi, jotka mahdollistavat luottamusvälien laskemisen. Jos näitä kokeita ei voida suorittaa lopputuotteesta, voidaan ne tehdä valmistusprosessin niin myöhäisessä välivaiheessa kuin mahdollista.

5) Yksittäisten hajoamistuotteiden ja niiden kokonaismäärän hyväksyttävät enimmäismäärät heti valmistuksen päätyttyä on ilmoitettava. Perusteet hajoamistuotteiden sisällyttämiselle laatuvaatimuksiin tai jättämiselle niiden ulkopuolelle on esitettävä.

II.2E3 **Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja määritys**

Tunnistuskoe sekä ylä- ja alarajakoe ovat pakolliset kullekin yksittäiselle antimikrobiselle säilytysaineelle ja jokaiselle apuaineelle, joka voi vaikuttaa vaikuttavan aineen biologiseen hyötyosuuteen, jollei biologista hyötyosuutta voida taata muunlaisin soveltuvin kokein. Tunnistuskoe ja ylärajakoe ovat pakolliset jokaiselle antioksidantille ja jokaiselle apuaineelle, joka voi vaikuttaa haitallisesti fysiologisiin toimintoihin, ja antioksidanteille on lisäksi tehtävä alarajakoe, kun ne vapautetaan myyntiin.

II.2E4 **Mikrobiologiset tarkastukset**

Mikrobiologisista kokeista, kuten steriiliyttä ja endotoksiineja koskevista kokeista saadut tiedot on esitettävä analyysiasiakirjoissa aina, kun tällaiset kokeet on suoritettava rutiininomaisesti valmisteen laadun varmistamiseksi.

II.2E5 **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus**

Jotta voidaan varmistaa valmisteen laadun yhdenmukaisuus jokaisessa erässä ja osoittaa, että valmiste on laatuvaatimusten mukainen, on toimitettava erää koskevat tiedot, joista käyvät ilmi kaikkien sellaisten kokeiden tulokset, jotka on tehty ehdotetuissa valmistuspaikoissa kuvatun tuotantoprosessin mukaisesti valmistetulle [3] erälle.

II.2E6 **Muut tarkastukset**

Kaikki muut testit, joita pidetään tarpeellisina lääkkeen laadun vahvistamiseksi, on tarkastettava.

II.2F **Säilyvyyskoe**

II.2F1 **Vaikuttavat aineet**

1) Vaikuttavan aineen analysointitiheys ja säilytysolosuhteet on täsmennettävä, paitsi silloin, kun lopputuotteen valmistaja testaa vaikuttavan aineen kokonaan uudelleen välittömästi ennen sen käyttämistä lopputuotteen valmistuksessa.

2) Säilyvyystiedot on esitettävä, jotta saadaan näyttöä siitä, miten vaikuttavan aineen laatu vaihtelee ajan kuluessa erilaisten ympäristötekijöiden vaikutuksesta, ja määritellyn analysointitiheyden ja säilytysolosuhteiden perusteeksi tapauksen mukaan. On esitettävä suoritetut säilyvyystutkimukset, käytetyt tutkimussuunnitelmat, analyysimenetelmät ja niiden validointi sekä yksityiskohtaiset tulokset.

3) Jos saatavilla on ehdotetusta lähteestä saatu vaikuttavaa ainetta koskeva CEP-sertifikaatti, jossa määritetään analysointitiheys ja säilytysolosuhteet, kyseisestä lähteestä peräisin olevat vaikuttavan aineen säilyvyystiedot voidaan korvata viittauksella kyseiseen voimassa olevaan CEP-sertifikaattiin.

4) Jos toimitetaan ehdotetusta lähteestä saatu vaikuttavan aineen kantatiedosto, jossa esitetään säilyvyystiedot, kyseisestä lähteestä peräisin olevat vaikuttavan aineen yksityiskohtaiset säilyvyystiedot voidaan korvata viittauksella kyseiseen vaikuttavan aineen kantatiedostoon.

II.2F2 **Lopputuote**

1) On esitettävä kuvaus tutkimuksista, joiden avulla hakijan esittämät kestoaika, säilytysolosuhteet ja laatuvaatimukset kestoajan lopussa on määritetty.

2) On esitettävä suoritetut säilyvyystutkimukset, käytetyt tutkimussuunnitelmat, analyysimenetelmät ja niiden validointi sekä yksityiskohtaiset tulokset.

3) Jos lopputuote on saatettava käyttökuntoon tai laimennettava ennen sen antamista, on ilmoitettava käyttökuntoon saatetun tai laimennetun valmisteen ehdotettua kestoaikaa ja laatuvaatimuksia koskevat yksityiskohtaiset tiedot asiaankuuluvilla säilyvyystiedoilla perusteltuina.

4) Tapauksen mukaan on esitettävä moniannospakkauksen säilyvyystiedot, joilla perustellaan valmisteen kestoaika, kun se on avattu ensimmäisen kerran, ja käytönaikaiset laatuvaatimukset on määritettävä.

5) Jos lopputuotteesta syntyy hajoamistuotteita, on hakijan ilmoitettava kyseiset hajoamistuotteet ja mainittava käytetyt tunnistamismenetelmät ja testausmenettelyt.

6) Jos säilyvyystiedot osoittavat, että vaikuttavan aineen pitoisuus laskee säilytyksen aikana, on lopputuotteen valvontatestien kuvauksessa tapauksen mukaan esitettävä kyseiselle aineelle tapahtuneita muutoksia koskevat kemialliset ja tarvittaessa myös farmakologis-toksikologiset tutkimukset, sekä mahdollisesti hajoamistuotteiden ominaisuuksien ja/tai pitoisuuden määritys.

7) Yksittäisten hajoamistuotteiden ja niiden kokonaismäärän hyväksyttävä enimmäismäärä kestoajan lopussa on ilmoitettava ja perusteltava.

8) Säilyvyyskokeen tulosten perusteella on lueteltava ja perusteltava lopputuotteelle kestoajan aikana tehtävät testit ja niiden hyväksymiskriteerit.

9) Päätelmien on sisällettävä analyysien tulokset, joilla perustellaan ehdotettu kestoaika ja tapauksen mukaan käytönaikainen kestoaika suositelluissa säilytysolosuhteissa.

10) Rehuun lisättävien eläinlääkkeiden osalta on lisäksi annettava tiedot säilyvyydestä ja ehdotetusta kestoajasta sen jälkeen, kun kyseiset eläinlääkkeet on lisätty rehuun. Tällaisesta lääkerehusta, joka on valmistettu suositeltujen käyttöohjeiden mukaisesti käyttämällä kyseisiä eläinlääkkeitä, on toimitettava myös laatuvaatimukset.

II.2G **Muut tiedot**

Eläinlääkkeen laatua koskevat tiedot, joita ei käsitellä muualla tässä osassa, voidaan esittää asiakirja-aineiston tässä kohdassa.

II.3. ***3 sa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)***

1) Jokaisen tutkimusraportin on sisällettävä:

a) jäljennös tutkimussuunnitelmasta;

b) tarvittaessa lausunto siitä, että on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä;

c) kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja aineista;

d) koejärjestelyn kuvaus ja perustelut;

e) riittävän yksityiskohtainen kuvaus saaduista tuloksista, jotta tulosten kriittinen arviointi on mahdollista tutkimuksen tekijän tulkinnasta riippumatta;

f) tarvittaessa tulosten tilastoanalyysi;

g) tulosten tarkastelu ja kommentit annoksesta, joka aiheuttaa havaittavan vaikutuksen, ja annoksesta, joka ei aiheuta havaittavaa vaikutusta, sekä kaikki epätavalliset havainnot;

h) laboratorion nimi;

i) tutkimusjohtajan nimi;

j) allekirjoitus ja päiväys;

k) tutkimuksen suorituspaikka ja ajanjakso, jonka kuluessa tutkimus suoritettiin;

l) lyhenteiden ja koodien selitykset riippumatta siitä, ovatko ne kansainvälisesti hyväksyttyjä;

m) matemaattisten ja tilastollisten menetelmien kuvaus.

2) Julkaistut tutkimukset voidaan hyväksyä, jos ne sisältävät riittävän määrän riittävän yksityiskohtaisia tietoja riippumattoman arvioinnin tekemiseksi. Koemenetelmät on kuvattava niin yksityiskohtaisesti, että ne voidaan toistaa, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Päteviksi asiakirjoiksi ei hyväksytä tiivistelmiä tutkimuksista, joista ei ole saatavilla yksityiskohtaisia raportteja. Jos aine on aiemmin arvioitu jäämien enimmäismäärän (MRL) vahvistamiseksi, voidaan tiettyjen turvallisuusvaatimusten osalta viitata eurooppalaisiin julkisiin jäämien enimmäismäärien arviointiraportteihin (EPMAR). EPMAR:iin viitattaessa ei ole tarpeen toimittaa tutkimuksia, jotka on jo arvioitu osana jäämien enimmäismäärien arviointia, vaan ainoastaan uudet tutkimukset, joita ei ollut saatavilla jäämien enimmäismääriä arvioitaessa, on toimitettava. Jos altistumisreitti (esimerkiksi käyttäjän osalta) ei ole sama kuin komission asetuksen (EU) 2018/782 ([5]) mukaisesti käytetty reitti, uudet tutkimukset saattavat olla tarpeen.

II.3A **Turvallisuustutkimukset**

1) Turvallisuutta koskevien asiakirjojen on sisällettävä riittävät tiedot seuraavien arvioimiseksi:

a) eläinlääkkeen mahdollinen toksisuus ja sellaiset vaaralliset tai ei-toivotut vaikutukset kohde-eläinlajeille, joita voi esiintyä, kun valmistetta käytetään ehdotetulla tavalla;

([5]) Komission asetus (EU) 2018/782, annettu 29 päivänä toukokuuta 2018, asetuksessa (EY) N:o 470/2009 tarkoitetuista riskinarviointiin ja riskinhallintasuosituksiin liittyvistä metodologisista periaatteista (EUVL L 132, 30.5.2018, s. 5).

b) mahdolliset riskit, joita voi seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle;

c) eläinlääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

2) Kun huolta aiheuttavat jäämät koostuvat kanta-aineen metaboliiteista, voi joissakin tapauksissa olla tarpeellista tutkia kyseiset metaboliitit.

3) Apuainetta, jota käytetään eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai jolla on uusi antoreitti, on kohdeltava samalla tavalla kuin vaikuttavaa ainetta.

II.3A1 **Valmisteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistustiedot**

a) kansainvälinen yleisnimi (INN);

b) International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) -nimi;

c) Chemical Abstracts Service (CAS) -numero;

d) terapeuttinen, farmakologinen ja kemiallinen luokittelu;

e) synonyymit ja lyhenteet;

f) rakennekaava;

g) molekyylikaava;

h) molekyylimassa;

i) puhtausaste;

j) epäpuhtauksien laadullinen ja määrällinen koostumus;

k) fysikaalisten ominaisuuksien kuvaus:

i) sulamispiste,

ii) kiehumispiste,

iii) höyrynpaine,

iv) liukenevuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin käyttäen yksikköä g/l ja maininta lämpötilasta,

v) tiheys,

vi) valon taittuminen, optinen rotaatio jne.;

l) valmisteen formulaatio.

II.3A2 **Farmakologia**

1) Farmakologiset tutkimukset ovat olennaisen tärkeitä selvitettäessä mekanismeja, joilla eläinlääke saa aikaan terapeuttiset vaikutuksensa, ja siksi koe- ja kohde-eläinlajeilla suoritetut farmakologiset tutkimukset on sisällytettävä aineistoon. Tapauksen mukaan voidaan viitata asiakirja-aineiston 4 osassa toimitettuihin tutkimuksiin.

2) Jos eläinlääke aiheuttaa farmakologisia vaikutuksia ilman toksista vastetta tai annoksilla, jotka ovat toksisuuden esiin saamiseksi tarvittavia annoksia pienempiä, on nämä farmakologiset vaikutukset otettava huomioon arvioitaessa eläinlääkkeen turvallisuutta käyttäjälle.

3) Ennen turvallisuutta koskevia asiakirjoja on aina ensin esitettävä koe-eläimillä suoritettujen farmakologisten tutkimusten yksityiskohtaiset tiedot ja kaikki merkitykselliset havainnot, jotka on tehty kohde-eläimellä suoritettujen kliinisten tutkimusten aikana.

II.3A2.1 **Farmakodynamiikka**

Vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismia koskevat tiedot on toimitettava, samoin kuin tiedot primaarisista ja sekundaarisista farmakodynaamisista vaikutuksista. Nämä tiedot voivat auttaa ymmärtämään eläintutkimuksissa esiintyviä haittavaikutuksia. Yksityiskohtaiset tiedot terapeuttiseen vaikutukseen liittyvistä farmakodynaamisista ominaisuuksista on esitettävä asiakirja-aineiston 4A osassa.

II.3A2.2 **Farmakokinetiikka**

Vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien käyttäytymisestä koe-eläimissä on toimitettava tiedot, jotka kattavat imeytymisen, jakautumisen, metaboloitumisen ja erittymisen (ADME). Sopivan altistuksen määrittämiseksi tietojen on liityttävä farmakologisissa ja toksikologisissa tutkimuksissa havaittuihin annosvaikutussuhteisiin.

II.3A3 **Toksikologia**

1) Toksikologiaa koskevien asiakirjojen on oltava yleistä lähestymistapaa testaukseen koskevien lääkeviraston julkaisemien ohjeiden ja tietyistä tutkimuksista annettujen ohjeiden mukaiset. Toksisuustutkimukset on tavallisesti suoritettava vaikuttavilla aineilla, ei formuloidulla valmisteella, ellei nimenomaisesti toisin vaadita.

2) Eläinkokeet on tehtävä vakiintuneilla koe-eläinkannoilla, joista on saatavilla (mielellään) aiempia tietoja.

3) Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuutta koskevia tutkimuksia voidaan käyttää ennakoimaan

a) akuutin yliannoksen mahdollisia vaikutuksia kohde-eläinlajeissa;

b) ihmisille vahingossa tapahtuneen annon mahdollisia vaikutuksia;

c) annoksia, joita voidaan käyttää toistetun annoksen tutkimuksissa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimusten on tuotava esiin aineen akuutit toksiset vaikutukset sekä niiden alkamiseen ja lievenemiseen kuluva aika.

Suoritettavat tutkimukset valitaan siten, että saadaan tietoja käyttäjäturvallisuudesta; esimerkiksi jos voidaan olettaa, että käyttäjä altistuu merkittävästi eläinlääkkeelle sisäänhengityksen tai ihokontaktin kautta, on nämä altistumisreitit tutkittava.

4) Toistetun annoksen toksisuus

Toistetun annoksen toksisuuskokeen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai patologiset muutokset, jotka tutkittavana olevan vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden yhdistelmän toistuva antaminen aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annokseen.

Yhdellä koe-eläinlajilla tehty toistetun annoksen toksisuustutkimus on tavallisesti riittävä. Tämä tutkimus voidaan korvata kohde-eläimellä suoritettavalla tutkimuksella. Antotiheys ja antoreitti sekä tutkimuksen kesto on valittava siten, että otetaan huomioon se, miten valmistetta ehdotetaan kliinisesti käytettäväksi, ja/tai käyttäjän altistuminen. Hakijan on perusteltava tutkimusten laajuus ja kesto sekä valitut annokset.

5) Kohde-eläinlajien sietokyky

On esitettävä tiivistelmä mahdollisista huonon siedettävyyden merkeistä, jotka on havaittu kohde-eläinlajeissa yleensä lopullisella formulaatiolla II.4A4 osan (Kohde-eläinlajien sietokyky) vaatimusten mukaisesti suoritettujen tutkimusten aikana. Suoritetut tutkimukset, annokset, joilla huono siedettävyys esiintyi, ja kyseiset lajit ja rodut on ilmoitettava. Lisäksi on toimitettava yksityiskohtaiset tiedot kaikista odottamattomista fysiologisista muutoksista. Täydelliset raportit näistä tutkimuksista on sisällytettävä asiakirja-aineiston 4 osaan.

6) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Tutkimus vaikutuksista lisääntymiseen

Siitoseläimille tarkoitettujen valmisteiden osalta on toimitettava VICH GL43 -ohjeiden mukaiset lisääntymisturvallisuutta koskevat tutkimukset. Koe-eläimillä ei odoteta tehtävän lisääntymistoksisuustutkimuksia käyttäjään kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi.

7) Kehitystoksisuustutkimus

Vaikutusten arvioimiseksi kohde-eläinlajeilla kehitystoksisuustutkimuksia ei vaadita valmisteilta, jotka on tarkoitettu ainoastaan muille kuin siitoseläimille. Muiden valmisteiden osalta on tehtävä kehitystoksisuustutkimus vähintään yhdellä lajilla, joka voi olla kohdelaji. Jos tutkimus suoritetaan kohde-eläinlajilla, siitä on esitettävä tiivistelmä tässä kohdassa, ja täydellinen tutkimusraportti on sisällytettävä asiakirja-aineiston 4 osaan.

Käyttäjäturvallisuuden arvioimiseksi on suoritettava vahvistettuihin ohjeisiin (mukaan lukien VICH GL32 -ohjeet ja OECD:n kokeet) perustuvien vakiomuotoisten kokeiden mukaiset kehitystoksisuuskokeet kaikissa tapauksissa, joissa käyttäjien voidaan odottaa altistuvan merkittävästi.

8) Genotoksisuus

Genotoksista potentiaalia koskevia kokeita on tehtävä, jotta voidaan osoittaa muutokset, jotka aine voi aiheuttaa solujen geeniaineksessa. Kaikki aineet, joita on tarkoitus käyttää ensimmäistä kertaa eläinlääkkeessä, on arvioitava mahdollisten genotoksisten ominaisuuksien varalta.

Vaikuttavilla aineilla on tehtävä genotoksisuuden vakiokokeet vahvistettuihin ohjeisiin perustuvien vakiokokeiden mukaisesti (mukaan lukien VICH GL23 -ohjeet ja OECD:n kokeet).

9) Karsinogeenisuus

Päätös karsinogeenisuuskokeiden tarpeellisuudesta tehdään sellaisten genotoksisuuskokeiden tulosten, rakenne-aktiivisuussuhteen ja toistetun annoksen toksisuuskokeiden löydösten perusteella, jotka saattavat osoittaa hyper- tai neoplastisten muutosten olevan mahdollisia.

Toksisuusmekanismin kaikki tunnetut lajispesifisyydet on otettava huomioon samoin kuin erot koe-eläinlajien, kohde-eläinlajien ja ihmisen aineenvaihdunnan välillä.

Karsinogeenisuuskokeet on tehtävä vahvistettuihin ohjeisiin perustuvien vakiokokeiden mukaisesti (mukaan lukien VICH GL28 -ohjeet ja OECD:n kokeet).

10) Poikkeukset

Jos eläinlääke on tarkoitettu paikallisesti käytettäväksi, on systeeminen imeytyminen tutkittava kohde-eläinlajilla. Jos systeeminen imeytyminen on merkityksetöntä, voidaan toistetun annoksen toksisuutta, lisääntymistoksisuutta, kehitystoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat kokeet jättää suorittamatta, paitsi jos

a) käytettäessä valmistetta aiotulla tavalla on odotettavissa, että eläin altistuu eläinlääkkeelle suun kautta, tai

b) käytettäessä valmistetta aiotulla tavalla on odotettavissa, että eläinlääkkeen käyttäjä altistuu suun kautta.

II.3A4 **Muut vaatimukset**

II.3A.4.1 **Erityistutkimukset**

Tiettyjen aineryhmien osalta tai jos eläimillä tehdyissä toistetun annoksen tutkimuksissa havaittuihin vaikutuksiin kuuluu muutoksia, jotka viittaavat esimerkiksi immunotoksisuuteen, neurotoksisuuteen tai endokriinisiin häiriöihin, on edellytettävä lisäkokeita, esimerkiksi herkistymistutkimuksia tai viivästyneen neurotoksisuuden tutkimuksia. Valmisteen luonteen mukaan voi olla tarpeen suorittaa lisätutkimuksia toksisen vaikutuksen tai ärsytyspotentiaalin taustalla olevan mekanismin arvioimiseksi.

Valmisteista, joita saattaa joutua iholle ja silmiin, on toimitettava ärsytys- ja herkistymistutkimukset. Tällaiset tutkimukset suoritetaan tavallisesti lopullisella formulaatiolla.

Uusin tieteellinen tietämys ja vahvistetut ohjeet on otettava huomioon suunniteltaessa tällaisia tutkimuksia ja arvioitaessa niiden tuloksia.

II.3A.4.2 **Havainnot ihmisissä**

On toimitettava tiedot, joista käy ilmi, käytetäänkö eläinlääkkeen farmakologisesti vaikuttavia aineita lääkkeinä ihmisten hoidossa. Jos näin on, on ilmoitettava kaikki ihmisissä havaitut vaikutukset (myös haittavaikutukset) ja niiden syyt siinä määrin kuin ne voivat olla tärkeitä eläinlääkkeen turvallisuuden arvioinnille, ja tapauksen mukaan on toimitettava julkaistujen tutkimusten tulokset. Jos eläinlääkkeen sisältämiä ainesosia ei käytetä tai ei enää käytetä lääkkeinä ihmisten hoidossa, on syyt tähän ilmoitettava, jos ne ovat julkisesti saatavilla.

II.3A.4.3 **Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski ihmisissä**

Tässä kohdassa kuvatut tietovaatimukset liittyvät antibakteerisiin aineisiin, eikä niitä välttämättä voida soveltaa sellaisenaan muuntyyppisiin mikrobilääkkeisiin (eli virus-, sienitauti- ja alkueläinlääkkeisiin), vaikka periaatteessa vaatimuksia voidaan noudattaa soveltuvin osin.

Tiedot sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden mahdollisesta ilmaantumisesta, joilla on merkitystä ihmisten terveydelle ja jotka liittyvät eläinlääkkeiden käyttöön, tulee toimittaa näiden valmisteiden osalta. Tällaisen resistenssin kehittymis- ja valikoitumismekanismi on erityisen tärkeä. Hakijan on tarvittaessa ehdotettava toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun käyttöön liittyvän resistenssin kehittymistä.

Valmisteen kliinisen käytön kannalta merkitykselliset resistenssitiedot on käsiteltävä II.4A2 osan mukaisesti. Tarvittaessa on tehtävä ristiviittaus II.4A2 osassa esitettyihin tietoihin.

1) Elintarviketuotantoeläinten osalta riskinarvioinnissa on käsiteltävä seuraavia asioita:

a) sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden tunnistaminen, jotka voivat liittyä ihmisen sairauteen (zoonoottiset ja/tai kommensaalibakteerit) ja jotka valikoituvat käytettäessä eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä kohde-eläimillä (vaaran tunnistaminen);

b) todennäköisyys, että kohde-eläinlajista aiheutuu tunnistettuja vaaroja tarkasteltavana olevan eläinlääkkeen käytön seurauksena;

c) todennäköisyys, että ihminen altistuu tunnistetuille vaaroille myöhemmin elintarvikkeiden tai suoran kontaktin kautta, ja sen seuraukset (haitalliset terveysvaikutukset) ihmisen terveydelle. Ohjeita on saatavilla VICH GL27:ssa ja EU:n ohjeistoissa.

2) Seuraeläinten osalta ihmisten terveydelle tai kansanterveydelle aiheutuvan riskin tarkastelussa on käsiteltävä seuraavia asioita:

a) sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden tunnistaminen, jotka voivat liittyä ihmisen sairauteen ja jotka valikoituvat käytettäessä eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä kohde-eläimillä;

b) arvio kohde-eläinlajissa olevien zoonoottisten ja kommensaalibakteerien altistumisesta tarkasteltavana olevan eläinlääkkeen käyttötavan perusteella;

c) ihmisten altistumisen tarkastelu seuranneelle mikrobilääkeresistenssille ja siitä ihmisten terveydelle aiheutuvat seuraukset.

3) Ympäristössä esiintyvää mikrobilääkeresistenssiä on käsiteltävä.

II.3A5 **Käyttäjäturvallisuus**

Tähän jaksoon sisältyy II.3A–II.3A4 osassa havaittujen vaikutusten arviointi sekä niiden suhteuttaminen siihen, millä tavalla ja missä määrin ihmiset altistuvat valmisteelle. Tavoitteena on laatia käyttäjille tarkoituksenmukaiset varoitukset sekä muut riskinhallintatoimenpiteet.

Käyttäjäturvallisuutta on käsiteltävä eläinlääkekomitean (CVMP) ohjeiden mukaisesti.

II.3A6 **Ympäristöriskien arviointi**

1) Ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, joita eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa tällaisten vaikutusten riski. Arvioinnin avulla tunnistetaan myös varotoimet, jotka voivat olla tarpeen tällaisen riskin pienentämiseksi.

2) Arviointi on kaksivaiheinen. Ensimmäinen vaihe on toteutettava kaikissa tapauksissa. Yksityiskohtaiset arviointitiedot on toimitettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti. Arvioinnissa on osoitettava ympäristön mahdollinen altistuminen valmisteelle ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat asiat:

a) kohde-eläinlajit ja ehdotettu käyttötapa;

b) antotapa ja erityisesti se, kuinka paljon valmistetta todennäköisesti pääsee suoraan ekosysteemeihin;

c) valmisteen, sen vaikuttavien aineiden tai asiaankuuluvien metaboliittien mahdollinen erittyminen kohde-eläimistä luontoon sekä näiden pysyvyys tällaisissa eritteissä;

d) käyttämättömien eläinlääkkeiden tai muiden valmistejätteiden hävittäminen.

3) Toisessa vaiheessa on suoritettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti lisätutkimuksia valmisteen käyttäytymisestä ja vaikutuksista tietyissä ekosysteemeissä. On otettava huomioon, missä määrin ympäristö altistuu valmisteelle, ja tiedot, jotka koskevat asianomaisten aineiden fysikaalisia tai kemiallisia, farmakologisia ja/tai toksikologisia ominaisuuksia, mukaan lukien metaboliittien tunnistetut riskit, jotka on saatu selville tässä asetuksessa vaadittujen muiden kokeiden ja tutkimusten aikana.

4) Elintarviketuotantolajeille tarkoitettujen valmisteiden osalta hitaasti hajoavat, biokertyvät ja myrkylliset aineet (PBT) tai erittäin hitaasti hajoavat ja erittäin voimakkaasti biokertyvät aineet (vPvB) on luokiteltava Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1907/2006 ([6]) (REACH-asetus) liitteessä XIII vahvistettujen kriteerien mukaisesti ja arvioitava lääkeviraston julkaisemien, eläinlääkkeiden sisältämien PBT- ja vPvB-aineiden arviointia koskevien ohjeiden mukaisesti.

II.3B **Jäämätutkimukset**

1) Tässä kohdassa sovelletaan asetuksen (EY) N:o 470/2009 määritelmiä.

2) Hoidetuista eläimistä peräisin olevissa syötävissä kudoksissa tai munissa, maidossa ja hunajassa (vahassa, soveltuvin osin) olevien jäämien poistumista tutkimalla on tarkoitus määrittää, missä olosuhteissa ja missä määrin jäämät saattavat pysyä kyseisistä eläimistä tuotetuissa elintarvikkeissa. Lisäksi tutkimukset mahdollistavat varoajan määrittämisen.

3) Kun kyseessä ovat elintarviketuotantoeläimille tarkoitetut eläinlääkkeet, on jäämiä koskevista asiakirjoista käytävä ilmi,

a) missä määrin ja kuinka pitkään eläinlääkkeen jäämät tai sen metaboliitit pysyvät hoidettujen eläinten syötävissä kudoksissa tai hoidetuista eläimistä saadussa maidossa, munissa ja/tai hunajassa (vahassa, soveltuvin osin);

b) että sen estämiseksi, että hoidetuista eläimistä saatavista elintarvikkeista aiheutuisi riski kuluttajien terveydelle, on mahdollista asettaa todenmukaiset varoajat, joita voidaan noudattaa käytännössä tuotantoeläinten kasvatusolosuhteissa;

c) että jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa käytetyt analyysimenetelmät ovat riittävästi validoidut, jotta ne antavat tarvittavan vakuuden toimitettujen jäämätietojen soveltumisesta varoajan asettamisen perusteeksi.

II.3B1 **Tuotteen tunnistustiedot**

Tutkimuksissa käytettyjen eläinlääkkeiden tunnistustiedot on toimitettava seuraavasti:

a) koostumus;

b) asianomaisten erien fysikaalisten ja kemiallisten (voimakkuus ja puhtaus) kokeiden tulokset;

c) erän tunniste.

II.3B2 **Jäämien poistuminen (metaboloituminen ja jäämäkinetiikka)**

1) Tutkimusten, joilla mitataan jäämien poistumisnopeutta kohde-eläimessä eläinlääkkeen viimeisen antokerran jälkeen, tarkoituksena on mahdollistaa tarvittavien varoaikojen määrittäminen sen varmistamiseksi, ettei hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ole jäämiä, jotka voisivat aiheuttaa vaaraa kuluttajille.

([6]) Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1907/2006, annettu 18 päivänä joulukuuta 2006, kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenettelyistä ja rajoituksista (REACH), Euroopan kemikaaliviraston perustamisesta, direktiivin 1999/45/EY muuttamisesta sekä neuvoston asetuksen (ETY) N:o 793/93, komission asetuksen (EY) N:o 1488/94, neuvoston direktiivin 76/769/ETY ja komission direktiivien 91/155/ETY, 93/67/ETY, 93/105/EY ja 2000/21/EY kumoamisesta (EUVL L 396, 30.12.2006, s. 1).

2) Eläinlääkkeen ainesosien jäämien enimmäismäärien nykytilanne kyseisille kohde-eläinlajeille on ilmoitettava.

3) Jäämien määrä on määritettävä riittävän monena ajankohtana sen jälkeen, kun tutkimuseläimet ovat saaneet viimeisen annoksen eläinlääkettä. Nisäkkäillä ja linnuilla suoritettavat tutkimukset on tehtävä VICH GL48 -ohjeiden ja muiden asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Hunajan jäämätutkimukset on tehtävä VICH GL56 -ohjeiden mukaisesti ja vesieläinlajien jäämätutkimukset VICH GL57 -ohjeiden mukaisesti.

4) Perustelut ehdotetulle varoajalle on käsiteltävä arvioinnissa.

II.3B3 **Jäämiä koskeva analyysimenetelmä**

Jäämien poistumista koskevien tutkimusten analyysimenetelmien ja näiden validoinnin on oltava VICH GL49 -ohjeiden mukaisia.

Analyysimenetelmän on oltava hakemuksen jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen ja teknisen tietämyksen mukainen.

II.4. ***4 sa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)***

II.4A **Prekliiniset tutkimukset**

Prekliinisten tutkimusten tarkoituksena on tutkia valmisteen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa, ja niitä vaaditaan valmisteen farmakologisen aktiivisuuden, farmakokineettisten ominaisuuksien, annoksen ja annosteluvälin, resistenssin (soveltuvin osin) ja kohde-eläinten sietokyvyn määrittämiseksi.

II.4A1 **Farmakologia**

II.4A.1.1 **Farmakodynamiikka**

1) Eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden farmakodynaamiset vaikutukset on kuvattava.

2) Vaikutustapa ja farmakologiset vaikutukset, joihin suositeltu käyttö käytännössä perustuu, on kuvattava asianmukaisesti, mukaan lukien mahdolliset toissijaiset vaikutukset. Yleisesti ottaen on tutkittava vaikutukset tärkeimpiin elintoimintoihin. Tulokset on esitettävä määrällisinä (käyttäen esimerkiksi annos-vastekäyriä ja/tai aika-vastekäyriä) ja, aina kun mahdollista, vaikutukseltaan hyvin tunnettuun aineeseen vertaamalla (jos vaikutuksen väitetään olevan suurempi kuin aineella, jonka vaikutus on hyvin tunnettu, ero on osoitettava ja sen on oltava tilastollisesti merkitsevä).

3) Valmisteen muiden ominaisuuksien (kuten antoreitti tai formulaatio) kaikki vaikutukset vaikuttavan aineen farmakologiseen aktiivisuuteen on tutkittava.

4) Koemenetelmät, elleivät ne ole vakiomenetelmiä, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja niiden validiteetti voidaan osoittaa. Kokeen tulokset on ilmaistava selkeästi, ja mahdollisten tilastollisten vertailujen tulokset on esitettävä.

5) Jollei muulle menettelylle ole hyviä perusteita, aineen toistuvasta antamisesta johtuvat vasteiden määrälliset muutokset on tutkittava.

II.4A.1.2 **Farmakokinetiikka**

1) Vaikuttavaa ainetta koskevat farmakokineettiset perustiedot vaaditaan eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa kohde-eläinlajilla koskevaa arviointia varten, etenkin jos kyseessä on uusi aine tai formulaatio.

2) Kohde-eläinlajilla tehtävien farmakokineettisten tutkimusten tavoitteet voidaan jakaa neljään pääalueeseen:

a) formulaation sisältämän vaikuttavan aineen farmakokineettisten perusominaisuuksien (imeytyminen, jakautuminen, metaboloituminen ja erittyminen) kuvaaminen;

b) näiden farmakokineettisten perusominaisuuksien käyttö annosteluohjelman, plasman ja kudosten pitoisuuden eri ajankohtina sekä farmakologisten, terapeuttisten tai toksisten vaikutusten välisten suhteiden tutkimisessa;

c) tapauksen mukaan eri kohde-eläinlajien farmakokineettisten parametrien vertailu ja sellaisten mahdollisten lajienvälisten erojen tutkiminen, joilla on vaikutusta eläinlääkkeen turvallisuuteen ja tehoon kohde-eläimillä;

d) tapauksen mukaan biologisen hyötyosuuden vertailu, jonka avulla voidaan tukea eri valmisteiden, lääkemuotojen, vahvuuksien tai antoreittien turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen yhdistelyä tai vertailla valmistuksessa tai koostumuksessa tapahtuneiden muutosten vaikutuksia.

3) Kohde-eläinlajilla tehtäviä farmakokineettisiä tutkimuksia tarvitaan yleensä täydentämään farmakodynaamisia tutkimuksia turvallisen ja tehokkaan annosteluohjelman (antoreitti ja -paikka, annos, annosteluväli, antokertojen määrä jne.) laatimisen tueksi. Farmakokineettisiä lisätutkimuksia saatetaan tarvita annosteluohjelman laatimiseksi tiettyjen populaatiomuuttujien mukaisesti.

4) Jos farmakokineettisiä tutkimuksia on toimitettu asiakirja-aineiston 3 osan mukaisesti, niihin voidaan tehdä ristiviittaus. Yhdistelmävalmisteiden osalta ks. IV jakso.

II.4A2 **Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski eläimissä**

1) Asiaankuuluvista eläinlääkkeistä (esimerkiksi mikrobilääkkeistä ja loislääkkeistä) on toimitettava tiedot nykyisestä resistenssistä (tapauksen mukaan) ja mahdollisesta sellaisen resistenssin ilmaantumisesta, jolla on kliinistä merkitystä ilmoitetun käyttöaiheen kannalta kohde-eläinlajilla. Mahdollisuuksien mukaan on esitettävä tiedot resistenssimekanismeista, resistenssin molekyyligeneettisestä perustasta ja resistenssitekijöiden siirtymisnopeudesta. Tarvittaessa on esitettävä tiedot yhteis- ja ristiresistenssistä. Hakijan on ehdotettava toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun käyttötarkoitukseen liittyvän resistenssin kehittymistä kliinisesti merkityksellisissä organismeissa.

2) Ihmisiin kohdistuvien riskien kannalta merkityksellistä resistenssiä on tarkasteltava II.3A4 osan 3 kohdan mukaisesti. Tarvittaessa on tehtävä ristiviittaus II.3A4 osan 3 kohdassa esitettyihin tietoihin.

II.4A3 **Annoksen määrittäminen ja vahvistaminen**

On toimitettava asianmukaiset tiedot, joilla perustellaan ehdotettu annos, annosteluväli, hoidon kesto ja aikaväli mahdolliseen uusintahoitoon.

Kenttäolosuhteissa tehdyistä tutkimuksista on toimitettava asiaankuuluvat tiedot II.4B osan mukaisesti, ellei muu ole perusteltua.

II.4A4 **Kohde-eläinlajien sietokyky**

Eläinlääkkeen paikallinen ja systeeminen siedettävyys on tutkittava kohde-eläinlajilla. Kohde-eläinturvallisuutta koskevien tutkimusten tarkoitus on kuvata huonon siedettävyyden merkit ja vahvistaa riittävä turvamarginaali suositeltuja antoreittejä käyttämällä. Tämä voidaan saavuttaa suurentamalla annosta ja/tai pidentämällä hoidon kestoa. Tutkimusraporteissa on annettava yksityiskohtaiset tiedot kaikista odotetuista farmakologisista vaikutuksista ja haittavaikutuksista. Kohde-eläinturvallisuutta koskevat tutkimukset on suoritettava eläinlääkkeiden rekisteröinnin teknisten vaatimusten yhdenmukaistamiseksi tehtävän kansainvälisen yhteistyön, jäljempänä 'VICH', tuottamien kansainvälisten ohjeiden ja lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Myös muista prekliinisistä tutkimuksista, 3 osassa säädetyt tutkimukset mukaan lukien, ja kliinisistä lääketutkimuksista sekä julkaisuista saaduista asiaankuuluvista tiedoista voidaan saada lisätietoa turvallisuudesta kohde-eläinlajille. Kohde-eläinlajilla tehdyt kehitystoksisuutta koskevat tutkimukset on sisällytettävä tähän kohtaan, ja tiivistelmä on esitettävä asiakirja-aineiston 3 osassa.

II.4B **Kliiniset lääketutkimukset**

II.4B1 **Yleiset periaatteet**

1) Kliiniset lääketutkimukset on suunniteltava, suoritettava ja raportoitava ottaen asianmukaisesti huomioon VICH:n tuottamat hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevat kansainväliset ohjeet ja lääkeviraston julkaisemat asiaa koskevat ohjeet. Unionin ulkopuolella suoritetuista kliinisistä lääketutkimuksista peräisin olevat tiedot voidaan ottaa huomioon myyntilupahakemuksen arvioinnissa ainoastaan, jos tiedot ovat unionin tilanteeseen nähden riittävän edustavia.

2) Kokeisiin perustuvat tiedot esimerkiksi pilottitutkimuksista tai ei-kokeellisilla menetelmillä saadut tulokset on vahvistettava kliinisillä lääketutkimuksilla, ellei muu ole perusteltua.

3) Kliinisten lääketutkimusten tarkoituksena on tutkia kenttäolosuhteissa eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa tavanomaisissa eläintenpito-olosuhteissa ja/tai osana hyvää eläinlääkintäkäytäntöä. Niillä on osoitettava eläinlääkkeen vaikutus, kun kyseistä lääkettä on annettu aiotulle kohdelajille ehdotetun annosteluohjelman ja ehdotettujen antoreittien mukaisesti. Tutkimusasetelman avulla on pyrittävä tukemaan käyttöaiheita ja ottamaan huomioon mahdolliset vasta-aiheet lajin, iän, rodun ja sukupuolen mukaan, eläinlääkkeen käyttöohjeet sekä eläinlääkkeen mahdolliset haittavaikutukset.

4) Kaikki kliiniset eläinlääketutkimukset on suoritettava yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti.

5) Kun on kyse formulaatioista, jotka on tarkoitettu käytettäviksi unionissa tehtävissä eläinlääkinnällisissä kliinisissä lääketutkimuksissa, merkinnöissä on oltava näkyvästi ja pysyvästi maininta ”ainoastaan kliinisiin eläinlääketutkimuksiin”.

6) Jollei muu ole perusteltua, on kliiniset lääketutkimukset suoritettava vertailueläimiä käyttäen (vertailevat kliiniset lääketutkimukset). Uudella valmisteella saatuja tehoa koskevia tuloksia on verrattava sellaisella kohde-eläinlajilla saatuihin tuloksiin, joka on saanut jotakin toista eläinlääkettä, jolle on unionissa myönnetty myyntilupa, jonka tehon on osoitettu olevan hyväksyttävällä tasolla ja joka on hyväksytty samoihin käyttöaiheisiin samalle kohde-eläinlajille, taikka joka on saanut lumetta tai joka ei ole saanut lääkitystä. On raportoitava niin myönteiset kuin kielteisetkin tulokset.

7) Kliinisten lääketutkimusten tutkimussuunnitelman laadinnassa ja tutkimuksen analysoinnissa ja arvioinnissa on käytettävä lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisia vakiintuneita tilastollisia periaatteita, jollei muu ole perusteltua.

II.4B2 **Dokumentointi**

II.4B2.1 **Prekliinisten tutkimusten tulokset**

Aina kun mahdollista, tiedoissa on esitettävä tulokset

a) farmakologista aktiivisuutta osoittavista kokeista, mukaan lukien kokeet, jotka osoittavat terapeuttisen vaikutuksen perustana olevat farmakodynaamiset mekanismit, ja kokeet, jotka osoittavat pääasiallisen farmakokineettisen profiilin;

b) resistenssiä koskevista kokeista ja tutkimuksista, soveltuvin osin;

c) kokeista, jotka osoittavat kohde-eläinturvallisuuden;

d) kokeista, joiden avulla määritetään ja vahvistetaan annos (mukaan lukien annosteluväli, hoidon kesto ja aikaväli mahdolliseen uusintahoitoon).

Jos kokeiden aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, niistä on annettava yksityiskohtainen kuvaus. Jos jokin näistä tiedoista jätetään pois, tämä on perusteltava. Kaikissa prekliinisiä tutkimuksia koskevissa raporteissa on annettava seuraavat tiedot:

a) tiivistelmä;

b) tutkimussuunnitelma;

c) yksityiskohtainen kuvaus tavoitteista, tutkimusasetelmasta ja sen toteuttamisesta, mukaan lukien käytetyt menetelmät, laitteet ja ainekset, eläinten laji, ikä, paino, sukupuoli, määrä, rotu tai kanta ja tunnisteet sekä annos ja antoreitti ja -ohjelma;

d) tulosten tilastoanalyysi, soveltuvin osin;

e) saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuudesta ja tehosta.

II.4B2.2 **Kliinisten lääketutkimusten tulokset**

Jokaisen tutkijan on toimitettava kaikki tiedot yksilökohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on yksilökohtainen lääkintä, ja ryhmäkohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on ryhmäkohtainen lääkintä.

Myyntiluvan haltijan on toteutettava kaikki tarpeelliset järjestelyt sen varmistamiseksi, että alkuperäisiä asiakirjoja, jotka muodostavat toimitettujen tietojen perustan, säilytetään vähintään viisi vuotta sen jälkeen, kun eläinlääkkeen myyntilupa on mennyt umpeen.

Kliiniset havainnot on kunkin kliinisen lääketutkimuksen osalta esitettävä tutkimusten ja niiden tulosten yleiskatsauksena, jossa on erityisesti mainittava:

a) yksilö- tai ryhmäkohtaisesti lääkittyjen vertailu- ja koe-eläinten lukumäärä sekä jakauma lajin, rodun tai kannan, iän ja sukupuolen mukaan;

b) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja keskeyttämisten syyt;

c) vertailueläinten osalta tieto siitä,

   i) onko ne jätetty lääkitsemättä,

   ii) ovatko ne saaneet lumetta, vai

   iii) ovatko ne saaneet jotakin toista unionissa myyntiluvan saanutta eläinlääkettä, jonka tehon on osoitettu olevan hyväksyttävällä tasolla ja joka on hyväksytty ehdotettuihin käyttöaiheisiin käytettäväksi samalla kohde-eläinlajilla, vai

   iv) ovatko ne saaneet samaa tutkittavana olevaa vaikuttavaa ainetta eri formulaationa tai eri reittiä;

d) havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys;

e) havainnot vaikutuksista eläinten suorituskykyyn, jos aiheellista;

f) yksityiskohtaiset tiedot koe-eläimistä, joilla riski voi olla erityisen suuri niiden iän, kasvatuksen, ruokinnan tai käyttötarkoituksen vuoksi, tai eläimistä, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityisharkintaa;

g) tulosten tilastollinen arviointi.

Johtavan tutkijan on tehtävä yleiset päätelmät eläinlääkkeen tehosta ja kohde-eläinturvallisuudesta, kun valmistetta käytetään ehdotetulla tavalla, ja ilmoitettava muut tiedot, jotka koskevat käyttöaiheita, vasta-aiheita, annostelua, hoidon keskimääräistä kestoa, sekä tarvittaessa muiden eläinlääkkeiden tai rehun lisäaineiden kanssa havaittuja mahdollisia yhteisvaikutuksia sekä muita erityisiä varotoimia, joihin hoidon aikana on ryhdyttävä, sekä havaittuja yliannoksen kliinisiä oireita.

III JAKSO

BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan biologisiin eläinlääkkeisiin, lukuun ottamatta tietyillä lajeilla tai tiettyihin käyttöaiheisiin käytettäviksi tarkoitettuja lääkkeitä, siten kuin IV ja V jaksossa ja asiaa koskevissa ohjeissa määritellään, sanotun kuitenkaan rajoittamatta unionin lainsäädännössä vahvistettuja erityisvaatimuksia tiettyjen tarttuvien eläintautien torjunnasta ja hävittämisestä.

IIIa JAKSO

MUITA BIOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KUIN IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan 4 artiklan 6 kohdassa määriteltyihin biologisiin eläinlääkkeisiin, lukuun ottamatta 4 artiklan 5 kohdassa määriteltyjä lääkkeitä tai jos IV jaksossa toisin säädetään.

Tässä jaksossa täsmennettyjen vaatimusten noudattamisessa sallitaan joustavuus, mutta kaikki poikkeamat tämän liitteen vaatimuksista on perusteltava tieteellisesti ja niiden on perustuttava biologisen valmisteen erityisominaisuuksiin. Tietyistä aineista voidaan valmisteen luonteesta riippuen vaatia turvallisuustietoja tässä jaksossa lueteltujen vaatimusten lisäksi.

IIIa.1. ***1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta***

Ks. I jakso.

IIIa.2. ***2 osa: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset tiedot)***

IIIa.2A **Valmisteen kuvaus**

IIIa.2A1 **Laadullinen ja määrällinen koostumus**

1) Biologisen eläinlääkkeen laadullinen ja määrällinen koostumus on ilmoitettava. Tässä jaksossa on oltava tiedot seuraavista:

   a) vaikuttavat aineet;

   b) apuaineiden ainesosat niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien adjuvantit, säilytysaineet, stabilointiaineet, sakeuttamisaineet, emulgaattorit, väriaineet, mauste- ja aromiaineet, merkintäaineet jne.;

   c) koostumus, toisin sanoen luettelo kaikista lääkemuodon ainesosista ja niiden määrä yksikköä kohti (mukaan lukien mahdolliset ylimäärät), ainesosien tehtävät ja viittaus niiden laatustandardeihin (esimerkiksi kompendiaaliset monografiat tai valmistajan laatuvaatimukset);

   d) mukana olevat liuottimet käyttökuntoon saattamista varten;

   e) lääkemuodon ja sen mukana mahdollisesti toimitettavien välineiden ja käyttökuntoon saattamista varten tarkoitettujen liuottimien säilytysastian ja sen sulkimen tyyppi, soveltuvin osin. Jos välinettä ei toimiteta biologisen eläinlääkkeen mukana, välineestä on annettava tarvittavat tiedot.

2) Kaikkien eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden ja apuaineiden määrällisen koostumuksen ilmoittamiseksi on, kyseisen lääkemuodon mukaan, tarpeen määrittää jokaisen vaikuttavan aineen ja apuaineen massa tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, massa- tai tilavuusyksikköä kohden.

3) Mahdollisuuksien mukaan on ilmoitettava biologinen aktiivisuus massa- tai tilavuusyksikköä kohden. Jos kansainvälinen biologisen aktiivisuuden yksikkö on määritelty, on sitä käytettävä, ellei muu ole perusteltua. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteisen tiedon aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

4) Biologisten eläinlääkkeiden ainesosien kuvauksessa käytettävillä ”tavanomaisilla käsitteillä” tarkoitetaan, rajoittamatta 8 artiklan muiden säännösten soveltamista:

   a) Euroopan farmakopeassa tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian päänimitystä, joka on pakollinen kaikille tällaisille aineille ja jonka yhteydessä viitataan kyseiseen farmakopeaan;

b) muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä yleisnimeä (INN), johon voi liittyä toinen yleisnimi, tai näiden puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineet, joilla ei ole kansainvälistä yleisnimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on kuvattava esittämällä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tapauksen mukaan muilla asiaankuuluvilla tiedoilla;

c) väriaineiden osalta direktiivissä 2009/35/EY niille osoitettua E-tunnusta.

IIIa.2A2 **Lääkekehitys**

Muiden muassa seuraavista on toimitettava selvitys:

a) koostumuksen ja ainesosien valinta erityisesti suhteessa niiden aiottuihin käyttötarkoituksiin ja pitoisuuksiin;

b) säilytysaineen sisällyttäminen koostumukseen on perusteltava;

c) sisäpakkaus sekä säilytysastian ja sen sulkemismekanismin soveltuvuus lopputuotteen säilytykseen ja käyttöön. Tutkimus lopputuotteen ja primaaripakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta on toimitettava aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen riski katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin kun kyseessä ovat injektoitavat valmisteet;

d) mikrobiologiset ominaisuudet (mikrobiologinen puhtaus ja antimikrobinen aktiivisuus) ja käyttöohjeet;

e) mahdollinen muu pakkaus, ulkopakkaus tapauksen mukaan;

f) ehdotetut pakkauskoot suhteessa ehdotettuun antoreittiin, annostukseen ja kohde-eläinlajeihin;

g) koostumuksen mahdolliset ylimäärät, joilla varmistetaan vähimmäisvoimakkuus kestoajan lopussa, perusteluineen;

h) vaikuttavan aineen ja lopputuotteen valmistusprosessin valinta;

i) kliinisissä lääketutkimuksissa käytettävien erien valmistusprosessien ja myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin välisiä eroja on tarkasteltava;

j) jos lopputuotteen mukana on annostelulaite, annosten tarkkuus on osoitettava;

k) jos lopputuotteen kanssa suositellaan käytettäväksi yhdistävää testiä (esim. diagnostinen testi), kyseisestä testistä on annettava asianmukaiset tiedot.

l) Tämä selvitys on perusteltava lääkekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tutkimustuloksilla.

IIIa.2A3 **Karakterisointi**

IIIa.2A3.1 **Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen**

1) Bioteknologisen tai biologisen aineen karakterisointi (johon sisältyy fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien, biologisen aktiivisuuden, immunokemiallisten ominaisuuksien, puhtauden ja epäpuhtauksien määrittäminen) asianmukaisilla tekniikoilla on tarpeen sopivien laatuvaatimusten määrittämiseksi. Viittausta ainoastaan kirjallisuusdataan ei voida hyväksyä, ellei muu ole vastaavista molekyyleistä saadun aiemman tietämyksen pohjalta perusteltua sellaisten muutosten osalta, joihin ei liity turvallisuusriskiä. Asianmukainen karakterisointi on suoritettava kehitysvaiheessa ja tarvittaessa merkittävien prosessimuutosten jälkeen.

2) Kaikki saatavilla oleva merkityksellinen tieto primaarisesta, sekundaarisesta ja korkeamman tason rakenteesta, mukaan lukien translaation jälkeinen muuntuminen (esimerkiksi glykoformit) ja muut vaikuttavan aineen muutokset toimitetaan.

3) On annettava yksityiskohtaiset tiedot biologisesta aktiivisuudesta (eli tuotteen erityisestä kyvystä saavuttaa määritelty biologinen vaikutus). Biologinen aktiivisuus on tavallisesti määritettävä tai arvioitava asianmukaisella, luotettavalla ja pätevällä menetelmällä. Tällaisen määrityksen puuttuminen on perusteltava. On selvää, että karakterisointidata lisääntyy kehitystyön aikana.

4) Karakterisoinnissa käytettävien menetelmien valinta ja niiden soveltuvuus on perusteltava.

IIIa.2A3.2 **Epäpuhtaudet**

1) Prosessiin liittyvät epäpuhtaudet (esimerkiksi isäntäsolun proteiinit, isäntäsolun DNA, soluviljelyainejäämät, kolonnin uutteet) ja valmisteisiin liittyvät epäpuhtaudet (esimerkiksi prekursorit, pilkkoutuneet muodot, hajoamistuotteet, aggregaatit) on käsiteltävä. Epäpuhtauksia koskevat määrälliset tiedot on toimitettava, mukaan lukien suurimman annoksen enimmäismäärä. Tiettyjen prosessiin liittyvien epäpuhtauksien (esimerkiksi vaahdonestoaineiden) osalta puhdistuman arviointi voi olla perusteltua.

2) Jos tietyistä epäpuhtauksista toimitetaan ainoastaan laadulliset tiedot, tämä on perusteltava.

IIIa.2B **Valmistusmenetelmän kuvaus**

1) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan mukaisesti liitettävä valmistusmenetelmän kuvaus on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan suoritettujen toimenpiteiden luonteesta.

2) Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä ehdotetut valmistukseen, testaukseen ja erän myyntiin vapauttamiseen käytettävät tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

3) Valmistusprosessin kuvauksen on sisällettävä vähintään seuraavat asiat:

a) valmistuksen eri vaiheet, mukaan lukien vaikuttavan aineen valmistus ja kuvaus puhdistusvaiheista;

b) prosessikaavio kaikista peräkkäisistä vaiheista on esitettävä, jotta voidaan arvioida valmistusmenettelyn toistettavuus ja lopputuotteeseen liittyvien haittavaikutusten, kuten mikrobiologisen kontaminaation, riski;

c) keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot varotoimista lopputuote-erien homogeenisuuden ja yhdenmukaisuuden varmistamiseksi. On toimitettava tiedot siitä, miten erä määritellään, sekä ehdotetuista kaupallisista eräko'oista;

d) luettelo kaikista aineista niissä tuotantovaiheissa, joissa niitä käytetään, myös aineista, joita ei saada talteen valmistuksen aikana;

e) yksityiskohtainen kuvaus seoksen valmistamisesta ja maininta kaikkien siihen käytettyjen aineiden määristä, sekä esimerkki edustavasta tuotantoerästä;

f) luettelo valmistuksen aikaisista tarkastuksista, mukaan lukien valmistusvaihe, jossa ne suoritetaan, ja hyväksymiskriteerit;

g) steriilien valmisteiden osalta, jos on käytetty muita kuin farmakopeassa mainittuja sterilointivaatimuksia, yksityiskohtaiset tiedot käytetyistä sterilointiprosesseista ja/tai aseptisista menettelyistä.

4) Valmistusprosessin kriittisistä vaiheista tai kriittisistä määrityksistä on toimitettava validointi- ja/tai arviointitutkimusten kuvaus, asiakirjat ja tulokset (esimerkiksi sterilointiprosessin tai aseptisen käsittelyn tai täytön validointi), ja koko tuotantoprosessin validointi on osoitettava toimittamalla tulokset kolmesta peräkkäisestä erästä, jotka on tuotettu kuvattua menetelmää käyttäen.

IIIa.2C **Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus**

1) Tässä kohdassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia biologisen eläinlääkkeen tuotannossa käytettyjä ainesosia, vaikuttavat aineet mukaan lukien. Vaikuttavien aineiden tuotantoon käytettävä elatusaine katsotaan yhdeksi lähtöaineeksi.

2) Laadullinen ja määrällinen koostumus on esitettävä siinä määrin kuin viranomaiset pitävät tätä tietoa merkityksellisenä lopputuotteen laadun ja mahdollisten riskien kannalta.

3) Jos kyseisten elatusaineiden valmistuksessa on käytetty eläinperäisiä aineksia, on ilmoitettava käytetty eläinlaji ja kudos ja on osoitettava, että ne ovat Euroopan farmakopean asiaa koskevien monografioiden, myös yleismonografioiden ja yleisten lukujen, mukaisia.

4) Hakijan on toimitettava asiakirjat sen osoittamiseksi, että lähtöaineet, mukaan lukien viljelmän aineet, soluviljelmät, seerumierät ja muu aines, joka on peräisin TSE:n siirtymisen kannalta merkityksellisistä eläinlajeista, sekä kyseisen eläinlääkkeen valmistus ovat asiakirjan ”Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi” vaatimusten sekä Euroopan farmakopean vastaavan monografian vaatimusten mukaiset.

5) EDQM:n myöntämää CEP-sertifikaattia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.

6) Asiakirja-aineiston on sisällettävä laatuvaatimukset, lähtöaineiden kaikkien erien laadunvarmistuskokeita koskevat tiedot ja kunkin käytetyn ainesosan yhtä erää koskevat tulokset. Nämä asiakirjat on toimitettava seuraavien säännösten mukaisesti.

7) Lähtöaineista on esitettävä analyysitodistus, jolla osoitetaan määriteltyjen laatuvaatimusten noudattaminen.

8) Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivin 2009/35/EY vaatimukset.

9) Antibioottien käytön tuotannossa sekä säilytysaineiden on oltava Euroopan farmakopean mukaisia.

10) Sellaisten uusien apuaineiden osalta, joita käytetään unionissa eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai uutta antoreittiä pitkin, on ilmoitettava valmistusta, ominaisuuksia ja tarkastuksia koskevat yksityiskohtaiset tiedot sekä ristiviittaukset tueksi esitettyihin kliinisiin ja ei-kliinisiin turvallisuustietoihin. Edellä olevan II.2C2 osan 3 ja 4 kohdassa tarkoitetut selvitykset vaatimustenmukaisuudesta katsotaan väriaineiden osalta riittäviksi.

IIIa.2C1 **Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet**

1) Euroopan farmakopean monografioita on sovellettava kaikkiin siinä mainittuihin lähtöaineisiin, ellei asianmukaisia perusteluja toimiteta.

2) Muiden aineiden osalta jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta lääkkeiltä oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.

3) Analyysimenetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

4) Myyntilupahakemuksessa on ilmoitettava jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat rutiinitestit. Jos muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita tehdään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät kyseisen farmakopean laatuvaatimukset.

5) Jos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean monografian sisältämät laatuvaatimukset tai muut määräykset eivät mahdollisesti riitä varmistamaan aineen laatua, toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää myyntiluvan hakijalta soveltuvampia laatuvaatimuksia. Kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille on ilmoitettava näistä väitetyistä puutteista.

IIIa.2C2 **Lähtöaineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa**

IIIa.2C2.1 **Biologista alkuperää olevat lähtöaineet**

1) Jos eläinlääkkeen valmistuksessa käytetään sellaisia lähdemateriaaleja kuin mikro-organismeja, kasvi- tai eläinperäistä solukkoa tai kudoksia, ihmis- tai eläinperäisiä soluja tai nesteitä (veri mukaan luettuna) tai bioteknologisia solurakenteita, on lähtöaineiden alkuperä, maantieteellinen alue mukaan lukien, ja tausta kuvattava ja osoitettava asiakirjalla. Tuotannossa käytettävien eläinten alkuperä, yleinen terveydentila ja immunologinen tila on ilmoitettava ja määritettyjä lähdemateriaaliseoksia on käytettävä.

2) Se, ettei vierasaineita (bakteereja, mykoplasmaa, sieniä tai viruksia) esiinny, on osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti viljelmän aineiden osalta, soluviljelmät ja seerumiseokset mukaan luettuina, sekä mahdollisuuksien mukaan niiden lähdemateriaalien osalta, joista ne on saatu.

3) Kaikista missä tahansa valmistuksen vaiheessa käytetyistä biologista alkuperää olevista aineista on toimitettava tiedot. Tietoihin on sisällyttävä valmistusstrategia, puhdistus- ja inaktivointimenettelyt ja niiden validointi sekä kaikki valmistuksen aikaiset tarkastusmenettelyt, joiden tarkoituksena on varmistaa lopputuotteen laatu, turvallisuus ja erien keskinäinen yhdenmukaisuus, sekä yksityiskohtaiset tiedot kullekin aine-erälle mahdollisesti tehdyistä kontaminaatiotesteistä. Kaikki erityiset varotoimet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kestoaika on ilmoitettava.

4) Käytettäessä eläin- tai ihmisperäisiä lähtöaineita on kuvattava toimenpiteet, joilla varmistetaan, ettei vierasaineita esiinny. Jos vierasaineita havaitaan tai epäillään niiden esiintymistä, kyseinen aine on hävitettävä tai käsiteltävä validoidulla käsittelyllä esiintymisriskin pienentämiseksi. Jos käsittelyn jälkeen havaitaan vierasaineita tai epäillään niiden esiintymistä, kyseistä ainetta saa käyttää ainoastaan, jos tuotteen jatkokäsittelyllä varmistetaan vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivoituminen; vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivoituminen on osoitettava.

5) Soluviljelmiä käytettäessä on solujen ominaisuuksien säilyminen muuttumattomana osoitettava ylimmällä tuotannossa käytetyllä siirrostustasolla.

6) Muuntogeenisten lähtöaineiden osalta näiden tietojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, kuten kuvaus lähtösoluista tai lähtösolukannoista, ilmentämisvektorin rakenne (nimi, alkuperä, replikonin toiminta, promoottorin tehostaja ja muut säätelyelementit), tosiasiallisesti sijoitetun DNA- tai RNA-sekvenssin tarkastus, soluissa olevan plasmidivektorin oligonukleotidisekvenssi, kotransfektioon käytetty plasmidi, lisätyt tai poistetut geenit, lopullisen rakenteen biologiset ominaisuudet ja ekspressoidut geenit, kopioiden määrä ja geneettinen pysyvyys.

7) Muuntogeenisiä organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden osalta laatua koskevaan hakemuksen osaan on liitettävä myös direktiivin 2001/18/EY mukaisesti vaaditut asiakirjat.

8) Kokeissa käytettävistä biologisista lähtöaineista tai reagensseista on tarvittaessa toimitettava toimivaltaisille viranomaisille näytteet tarkastuskokeita varten.

IIIa.2C2.2 **Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet**

1) Kuvaus on annettava monografian muodossa käyttäen seuraavia otsakkeita:

a) lähtöaineen nimi, joka täyttää IIIa.2A1 osan 4 kohdan vaatimukset, ja mahdolliset kaupalliset tai tieteelliset synonyymit;

b) lähtöaineen kuvaus, joka esitetään samassa muodossa kuin Euroopan farmakopean kuvauskohdassa;

c) lähtöaineen tehtävä;

d) tunnistusmenetelmät;

e) kaikki erityiset varotoimet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kestoaika on ilmoitettava.

IIIa.2D **Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit**

1) Asiakirja-aineiston on sisällettävä yksityiskohtaiset tiedot valmistuksen välivaiheissa tehdyistä valvontatesteistä, joiden tarkoituksena on varmistaa valmistusprosessin ja lopullisen tuotteen yhdenmukaisuus. Kullekin valvontatestille on vahvistettava raja-arvot, ja analyysimenetelmät on kuvattava. Valvontatestien validointi on esitettävä, ellei muu ole perusteltua.

2) Vaikuttavan aineen erien laatuvaatimuksissa on määriteltävä hyväksymiskriteerit sekä kokeet vaikuttavan aineen laadun riittävään valvontaan. Mukana on oltava biologista aktiivisuutta mittaava koe, ellei muu ole perusteltua. Epäpuhtauksille on asetettava ylärajat, joissa otetaan huomioon turvallisuusnäkökohdat. Vaikuttavan aineen mikrobiologinen laatu on täsmennettävä. Se, ettei vierasaineita (bakteereja, mykoplasmaa, sieniä tai viruksia) esiinny, on osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti.

3) Direktiivin 2010/63/EU ja kokeellisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien selkärankaisten eläinten suojelua koskevan eurooppalaisen yleissopimuksen mukaisesti kokeet on suoritettava siten, että niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä ja että niistä aiheutuu mahdollisimman vähän kipua, tuskaa, kärsimystä tai pysyvää haittaa. Jos saatavilla on vaihtoehtoinen *in vitro* -testi, sellaista on käytettävä, jos sen avulla voidaan korvata eläinten käyttäminen tai vähentää sitä taikka vähentää kärsimystä.

IIIa.2E **Lopputuotteen valvontatestit**

IIIa.2E1 **Lopputuotteen laatuvaatimukset**

Lopputuotteen analyysimenetelmät on kaikkien kokeiden osalta kuvattava laadunarviointia varten riittävän yksityiskohtaisesti.

Jos sopivat monografiat ovat olemassa ja käytetään muita kuin Euroopan farmakopean monografiassa tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion farmakopean monografiassa esitettyjä testausmenettelyjä tai rajoja, on toimitettava todisteet siitä, että lopputuote täyttäisi kyseistä lääkemuotoa koskevat farmakopean laatuvaatimukset, jos tutkiminen suoritettaisiin kyseisten monografioiden mukaan. Myyntilupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan lopputuotteen jokaisen erän edustaville näytteille. Tapauksen mukaan on ilmoitettava, kuinka usein koe tehdään pakkaamattomalle lopputuotteelle, ei siitä valmistetulle erälle tai erille. Niiden kokeiden toistumistiheys, joita ei suoriteta rutiininomaisesti, on perusteltava. Myyntiin vapauttamisen hyväksymiskriteerit on ilmoitettava ja perusteltava. Lopputuotteelle tehtävien valvontatestien validointi on esitettävä.

Epäpuhtauksille on asetettava ylärajat, joissa otetaan huomioon turvallisuusnäkökohdat.

IIIa.2E2 **Myyntiinvapauttamistestien menetelmäkuvaukset ja validointi**

1) Yleiset ominaisuudet

Yleisiä ominaisuuksia koskevat kokeet liittyvät tapauksen mukaan lopputuotteen ulkonäköön tai fysikaalisiin tai kemiallisiin kokeisiin, joilla mitataan esimerkiksi pH-arvoa tai osmolaliteettia. Hakijan on määriteltävä jokaisen ominaisuuden osalta laatuvaatimukset ja asianmukaiset luottamusvälit kussakin eri tapauksessa.

2) Tunnistus- ja voimakkuuskoe

Tarvittaessa on suoritettava erityinen vaikuttavan aineen tunnistuskoe. Tunnistuskoe voidaan soveltuvissa tapauksissa yhdistää voimakkuuskokeeseen.

Sen osoittamiseksi, että kullakin erällä on asianmukainen voimakkuus, jolla varmistetaan valmisteen turvallisuus ja teho, on mitattava vaikuttavan aineen aktiivisuus tai määritettävä sen pitoisuus tai tehtävä koe, jolla mitataan vaikuttavan aineen toimintaa (biologista aktiivisuutta tai toiminnallista vaikutusta), joka liittyy asiaankuuluviin biologisiin ominaisuuksiin.

Biologinen määritys on pakollinen silloin, kun fysikaalis-kemiallisilla menetelmillä ei saada riittävästi tietoa valmisteen laadusta. Tällaiseen määritykseen on aina kun mahdollista sisällyttävä referenssimateriaali ja tilastoanalyysi, jotka mahdollistavat luottamusvälien laskemisen. Jos näitä kokeita ei voida suorittaa lopputuotteesta, voidaan ne tehdä valmistusprosessin niin myöhäisessä välivaiheessa kuin mahdollista.

Jos lopputuotteen valmistuksen aikana tapahtuu hajoamista, on ilmoitettava yksittäisten hajoamistuotteiden ja hajoamistuotteiden kokonaismäärän hyväksyttävät enimmäismäärät välittömästi valmistuksen jälkeen.

3) Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja määritys

Tarpeen mukaan apuaineelle tai apuaineille on suoritettava vähintään tunnistuskokeet. Ylä- ja alarajakoe ovat pakolliset säilytysaineille. Ylärajakoe on suoritettava myös kaikille muille apuaineen ainesosille, jotka voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Soveltuvissa tapauksissa on adjuvantin ja sen ainesosien määrä ja luonne lopputuotteessa tarkistettava, ellei muu ole perusteltua.

4) Steriiliys- ja puhtauskokeet

Se, ettei vierasaineita (bakteereja, mykoplasmaa, sieniä tai endotoksiineja, tapauksen mukaan) esiinny, on osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti. Biologisen eläinlääkkeen luonteen, valmistusmenetelmän ja -olosuhteiden mukaan on suoritettava tarpeelliset kokeet sen osoittamiseksi, ettei muiden aineiden aiheuttamaa kontaminaatiota esiinny. Jos kullekin erälle tehdään rutiininomaisesti vähemmän kokeita kuin asianomaisessa Euroopan farmakopeassa edellytetään, tehdyt kokeet ovat monografian noudattamisen kannalta kriittisiä. On toimitettava todisteet siitä, että biologinen eläinlääke täyttäisi vaatimukset, jos se testattaisiin kokonaisuudessaan monografian mukaisesti.

5) Jäännöskosteus

Jokaisen kylmäkuivatun valmiste-tai tablettierän jäännöskosteus on tutkittava.

6) Täyttömäärä

Oikean täyttömäärän osoittamiseksi on suoritettava asianmukaiset kokeet.

IIIa.2E3 **Referenssistandardit tai -materiaalit**

Tiedot referenssimateriaalin määrittämisessä käytetystä valmistusprosessista on toimitettava. Jos lääkekehityksen aikana jossain kokeessa on käytetty useampaa kuin yhtä referenssistandardia, on toimitettava kvalifiointihistorian tiedot, joissa kuvataan standardien välinen suhde.

Jos käytetään muita kuin Euroopan farmakopeassa mainittuja viitevalmisteita ja -standardeja, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.

IIIa.2F **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus**

IIIa.2F1 **Vaikuttava aine**

Jotta voidaan varmistaa vaikuttavan aineen laadun yhdenmukaisuus jokaisessa erässä, ja osoittaa, että tuote on laatuvaatimustietojen mukainen, on toimitettava edustavia eriä koskevat tiedot.

IIIa.2F2 **Lopputuote**

Jotta voidaan varmistaa valmisteen laadun yhdenmukaisuus jokaisessa erässä ja osoittaa, että valmiste on laatuvaatimusten mukainen, on toimitettava rutiinituotannon kannalta edustava kolmen peräkkäisen erän täydellinen tuotantosuunnitelma.

IIIa.2G **Säilyvyyskokeet**

1) Säilyvyyskokeilla tutkitaan vaikuttavan aineen ja lopputuotteen säilyvyyttä, mukaan lukien soveltuvin osin myös liuottimet. Jos vaikuttavia aineita säilytetään, on suunnitellut säilytysolosuhteet ja säilytyksen kesto määritettävä säilyvyystietojen perusteella joko testaamalla kyseiset vaikuttavat aineet tai testaamalla lopputuote asianmukaisesti.

2) Hakijan on esitettävä kuvaus tehdyistä kokeista, joilla perustellaan kestoaika, suositellut säilytysolosuhteet ja ehdotetut laatuvaatimukset kestoajan lopussa. Näiden kokeiden on aina oltava reaaliaikatutkimuksia, ja ne on tehtävä vähintään kolmesta edustavasta erästä, jotka on tuotettu kuvatun prosessin mukaisesti, ja valmisteista, joita on säilytetty lopullisissa säilytysastioissa. Näihin kokeisiin kuuluvat muiden muassa biologiset ja fysikaalis-kemialliset säilyvyyskokeet, joita tehdään lopputuotteelle säännöllisin väliajoin sen väitettyyn kestoajan päättymiseen asti.

3) Päätelmien on sisällettävä analyysien tulokset, joilla perustellaan ehdotettu kestoaika kaikissa ehdotetuissa säilytysolosuhteissa. Säilyvyystutkimuksen tulokset on otettava huomioon määriteltäessä asianmukainen formulointi ja myyntiin vapauttamiseen liittyvät laatuvaatimukset sen varmistamiseksi, että valmiste säilyy väitetyn kestoajan.

4) Rehussa annettavista valmisteista on soveltuvin osin ilmoitettava tiedot valmisteen kestoajasta sekoituksen eri vaiheissa, kun sekoitus tapahtuu suositeltujen ohjeiden mukaisesti.

5) Jos lopputuote on saatettava käyttökuntoon ennen sen antamista tai se annetaan juomavedessä, on käyttöohjeiden mukaisesti käyttökuntoon saatetun valmisteen ehdotettua kestoaikaa koskevat tiedot ilmoitettava. Käyttökuntoon saatetun valmisteen esitettyä kestoaikaa tukevat tiedot on toimitettava.

6) Tapauksen mukaan on esitettävä moniannospakkauksen säilyvyystiedot, joilla perustellaan valmisteen kestoaika, kun se on avattu ensimmäisen kerran, ja käytönaikaiset laatuvaatimukset on määritettävä.

7) Jos lopputuote voi tuottaa hajoamistuotteita, on hakijan ilmoitettava kyseiset tuotteet ja mainittava käytetyt tunnistamismenetelmät ja testausmenettelyt.

8) Yhdistelmälääkkeistä saatuja säilyvyystietoja voidaan käyttää yhtä tai useampaa samaa ainesosaa sisältävien johdannaisvalmisteiden osalta, jos tämä on asianmukaisesti perusteltu.

9) Mahdollisen säilytysainejärjestelmän teho on osoitettava. Saman valmistajan muissa samankaltaisissa biologisissa eläinlääkkeissä olevien säilytysaineiden tehoa koskevat tiedot saattavat riittää.

IIIa.2H **Muut tiedot**

Biologisen eläinlääkkeen laatua koskevat tiedot, jotka eivät sisälly IIIa.2–IIIa2G osaan, voidaan sisällyttää asiakirja-aineistoon.

IIIa.3. ***3 osa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)***

1) Jokaisen tutkimusraportin on sisällettävä:

a) jäljennös tutkimussuunnitelmasta;

b) tarvittaessa lausunto siitä, että on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä;

c) kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaaleista;

d) koejärjestelyn kuvaus ja perustelut;

e) riittävän yksityiskohtainen kuvaus saaduista tuloksista, jotta tulosten kriittinen arviointi on mahdollista tutkimuksen tekijän tulkinnasta riippumatta;

f) tarvittaessa tulosten tilastoanalyysi;

g) tulosten tarkastelu ja kommentit annoksesta, joka aiheuttaa havaittavan vaikutuksen, ja annoksesta, joka ei aiheuta havaittavaa vaikutusta, sekä kaikki epätavalliset havainnot;

h) laboratorion nimi;

i) tutkimusjohtajan nimi;

j) allekirjoitus ja päiväys;

k) tutkimuksen suorituspaikka ja ajanjakso, jonka kuluessa tutkimus suoritettiin;

l) lyhenteiden ja koodien selitykset riippumatta siitä, ovatko ne kansainvälisesti hyväksyttyjä;

m) matemaattisten ja tilastollisten menetelmien kuvaus.

2) Julkaistut tutkimukset voidaan hyväksyä, jos ne sisältävät riittävän määrän riittävän yksityiskohtaisia tietoja riippumattoman arvioinnin tekemiseksi. Koemenetelmät on kuvattava niin yksityiskohtaisesti, että ne voidaan toistaa, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Päteviksi asiakirjoiksi ei hyväksytä tiivistelmiä tutkimuksista, joista ei ole saatavilla yksityiskohtaisia raportteja. Tiettyjen turvallisuusvaatimusten huomioon ottamiseksi voidaan viitata eurooppalaisiin julkisiin jäämien enimmäismäärien arviointiraportteihin (EPMAR), kun aine on aiemmin arvioitu jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi. EPMAR:eihin viitattaessa ei ole tarpeen toimittaa tutkimuksia, jotka on jo arvioitu osana jäämien enimmäismäärien arviointia, vaan ainoastaan uudet tutkimukset, joita ei ollut saatavilla jäämien enimmäismääriä arvioitaessa, on toimitettava. Jos altistumisreitti (esimerkiksi käyttäjän osalta) ei ole sama kuin asetuksen (EU) 2018/78 mukaisesti käytetty reitti, uudet tutkimukset saattavat olla tarpeen.

IIIa.3A **Turvallisuustutkimukset**

1) Turvallisuutta koskevien asiakirjojen on sisällettävä riittävät tiedot seuraavien arvioimiseksi:

a) eläinlääkkeen mahdollinen toksisuus ja sellaiset vaaralliset tai ei-toivotut vaikutukset kohde-eläinlajeille, joita voi esiintyä käytettäessä valmistetta ehdotetulla tavalla;

b) mahdolliset riskit, joita voi seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle;

c) eläinlääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

2) Kun huolta aiheuttavat jäämät koostuvat kanta-aineen metaboliiteista, voi joissakin tapauksissa olla tarpeellista tutkia kyseiset metaboliitit.

3) Apuainetta, jota käytetään eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai jolla on uusi antotapa, on kohdeltava samalla tavalla kuin vaikuttavaa ainetta.

4) Kaikkia IIIa.3A osassa lueteltuja kohtia on käsiteltävä. Valmisteen luonteesta riippuen tietyt kohdat eivät välttämättä ole merkityksellisiä, ja tutkimukset voidaan perustelluissa tapauksissa jättää pois.

IIIa.3A1 **Valmisteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistustiedot**

a) kansainvälinen yleisnimi (INN);

b) International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) -nimi;

c) Chemical Abstracts Service (CAS) -numero;

d) terapeuttinen, farmakologinen ja kemiallinen luokittelu;

e) synonyymit ja lyhenteet;

f) rakennekaava;

g) molekyylikaava;

h) molekyylimassa;

i) epäpuhtausaste;

j) epäpuhtauksien laadullinen ja määrällinen koostumus;

k) fysikaalisten ominaisuuksien kuvaus:

l) liukenevuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin käyttäen yksikköä g/l ja maininta lämpötilasta;

m) valon taittuminen, optinen rotaatio jne.;

n) valmisteen formulaatio.

IIIa.3A2 **Farmakologia**

1) Farmakologiset tutkimukset ovat olennaisen tärkeitä selvitettäessä mekanismeja, joilla eläinlääke saa aikaan terapeuttiset vaikutuksensa, ja siksi kohde-eläinlajeilla ja tapauksen mukaan muilla kuin kohde-eläinlajeilla suoritetut farmakologiset tutkimukset on sisällytettävä aineistoon. Tapauksen mukaan voidaan viitata asiakirja-aineiston 4 osassa toimitettuihin tutkimuksiin.

2) Farmakologiset tutkimukset voivat auttaa ymmärtämään myös toksikologisia ilmiöitä. Jos eläinlääke aiheuttaa farmakologisia vaikutuksia ilman toksista vastetta tai annoksilla, jotka ovat toksisuuden esiin saamiseksi tarvittavia annoksia pienempiä, on nämä farmakologiset vaikutukset otettava huomioon eläinlääkkeen turvallisuutta arvioitaessa.

3) Ennen turvallisuutta koskevia asiakirjoja on aina ensin esitettävä koe-eläimillä suoritettujen farmakologisten tutkimusten yksityiskohtaiset tiedot ja kaikki merkitykselliset havainnot, jotka on tehty kohde-eläimellä suoritettujen kliinisten tutkimusten aikana.

IIIa.3A2.1 **Farmakodynamiikka**

Vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismia koskevat tiedot on toimitettava, samoin kuin tiedot primaarisista ja sekundaarisista farmakodynaamisista vaikutuksista. Nämä tiedot voivat auttaa ymmärtämään eläintutkimuksissa esiintyviä haittavaikutuksia. Yksityiskohtaiset tiedot terapeuttiseen vaikutukseen liittyvistä farmakodynaamisista ominaisuuksista on esitettävä asiakirja-aineiston 4A osassa.

IIIa.3A2.2 **Farmakokinetiikka**

Vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien käyttäytymisestä koe-eläimissä on toimitettava tiedot, jotka kattavat imeytymisen, jakautumisen, metaboloitumisen ja erittymisen (ADME). Sopivan altistuksen määrittämiseksi tietojen on liityttävä farmakologisissa ja toksikologisissa tutkimuksissa havaittuihin annosvaikutussuhteisiin.

IIIa.3A3 **Toksikologia**

1) Toksikologiaa koskevien asiakirjojen on oltava yleistä lähestymistapaa testaukseen koskevien lääkeviraston julkaisemien ohjeiden ja tietyistä tutkimuksista annettujen ohjeiden mukaiset. Nämä ohjeet kattavat toksikologiset tiedot, joita tarvitaan käyttäjäturvallisuuden vahvistamiseksi, sekä kohde-eläimiin ja ympäristöön kohdistuvien haittavaikutusten arvioimiseksi.

2) Toksisuustutkimukset on suoritettava vaikuttavilla aineilla, ei formuloidulla valmisteella, ellei nimenomaisesti toisin vaadita.

3) Eläinkokeet on tehtävä vakiintuneilla koe-eläinkannoilla, joista on saatavilla (mielellään) aiempia tietoja.

IIIa.3A3.1 **Kerta-annoksen toksisuus**

Kerta-annoksen toksisuutta koskevia tutkimuksia voidaan käyttää ennakoimaan

a) akuutin yliannoksen mahdollisia vaikutuksia kohde-eläinlajeissa;

b) ihmisille vahingossa tapahtuneen annon mahdollisia vaikutuksia;

c) annoksia, joita voidaan käyttää toistetun annoksen tutkimuksissa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimusten on tuotava esiin aineen akuutit toksiset vaikutukset sekä niiden alkamiseen ja lievenemiseen kuluva aika.

Suoritettavat tutkimukset valitaan siten, että saadaan tietoja käyttäjäturvallisuudesta; esimerkiksi jos voidaan olettaa, että käyttäjä altistuu merkittävästi eläinlääkkeelle sisäänhengityksen tai ihokontaktin kautta, on nämä altistumisreitit tutkittava.

IIIa.3A3.2 **Toistetun annoksen toksisuus**

Toistetun annoksen toksisuuskokeen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai patologiset muutokset, jotka tutkittavana olevan vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden yhdistelmän toistuva antaminen aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annokseen.

Yhdellä koe-eläinlajilla tehty toistetun annoksen toksisuustutkimus on tavallisesti riittävä. Tämä tutkimus voidaan korvata kohde-eläimellä suoritettavalla tutkimuksella. Antotiheys ja antoreitti sekä tutkimuksen kesto on valittava siten, että otetaan huomioon se, miten valmistetta ehdotetaan kliinisesti käytettäväksi, ja/tai käyttäjän altistuminen. Hakijan on perusteltava tutkimusten laajuus ja kesto sekä valitut annokset.

IIIa.3A3.3 **Kohde-eläinlajien sietokyky**

On esitettävä tiivistelmä mahdollisista huonon siedettävyyden merkeistä, jotka on havaittu kohde-eläinlajeissa yleensä lopullisella formulaatiolla IIIa.4A4 osan (kohde-eläinturvallisuus) vaatimusten mukaisesti suoritettujen tutkimusten aikana. Suoritetut tutkimukset, annokset, joilla huono siedettävyys esiintyi, ja kyseiset lajit ja rodut on ilmoitettava. Lisäksi on toimitettava yksityiskohtaiset tiedot kaikista odottamattomista fysiologisista muutoksista. Täydelliset raportit näistä tutkimuksista on sisällytettävä asiakirja-aineiston 4 osaan.

IIIa.3A3.4 **Lisääntymis- ja kehitystoksisuus**

1) Tutkimus vaikutuksista lisääntymiseen

Siitoseläimille tarkoitettujen valmisteiden osalta on toimitettava VICH GL43 -ohjeiden mukaiset lisääntymisturvallisuutta koskevat tutkimukset. Koe-eläimillä ei odoteta tehtävän lisääntymistoksisuustutkimuksia käyttäjään kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi.

2) Kehitystoksisuustutkimus

Vaikutusten arvioimiseksi kohde-eläinlajeilla kehitystoksisuustutkimuksia ei vaadita valmisteilta, jotka on tarkoitettu ainoastaan muille kuin siitoseläimille. Muiden valmisteiden osalta on tehtävä kehitystoksisuustutkimus vähintään yhdellä lajilla, joka voi olla kohdelaji.

Käyttäjäturvallisuuden arvioimiseksi on suoritettava vahvistettuihin ohjeisiin (mukaan lukien VICH GL32 -ohjeet ja OECD:n kokeet) perustuvien vakiomuotoisten kokeiden mukaiset kehitystoksisuuskokeet kaikissa tapauksissa, joissa käyttäjien voidaan odottaa altistuvan merkittävästi.

IIIa.3A3.5 **Genotoksisuus**

Genotoksista potentiaalia koskevia kokeita on tehtävä, ellei muu ole perusteltua, jotta voidaan osoittaa muutokset, jotka aine voi aiheuttaa solujen geeniaineksessa. Kaikki aineet, joita on tarkoitus käyttää ensimmäistä kertaa eläinlääkkeessä, on arvioitava mahdollisten genotoksisten ominaisuuksien varalta.

Vaikuttavilla aineilla on yleensä tehtävä genotoksisuuden vakiokokeet vahvistettuihin ohjeisiin perustuvien vakiokokeiden mukaisesti (mukaan lukien VICH GL23 -ohjeet ja OECD:n kokeet).

IIIa.3A3.6 **Karsinogeenisuus**

Päätös karsinogeenisuuskokeiden tarpeellisuudesta tehdään sellaisten genotoksisuuskokeiden tulosten, rakenne-aktiivisuussuhteen ja toistetun annoksen toksisuuskokeiden löydösten perusteella, jotka saattavat osoittaa hyper- tai neoplastisten muutosten olevan mahdollisia.

Toksisuusmekanismin kaikki tunnetut lajispesifisyydet on otettava huomioon samoin kuin erot koe-eläinlajien, kohde-eläinlajien ja ihmisen aineenvaihdunnan välillä.

Karsinogeenisuuskokeet on tehtävä vahvistettuihin ohjeisiin perustuvien vakiokokeiden mukaisesti (mukaan lukien VICH GL28 -ohjeet ja OECD:n kokeet).

IIIa.3A3.7 **Poikkeukset**

Jos eläinlääke on tarkoitettu paikallisesti käytettäväksi, on systeeminen imeytyminen tutkittava kohde-eläinlajilla. Jos systeeminen imeytyminen on merkityksetöntä, voidaan toistetun annostelun toksisuutta, kehitystoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat kokeet jättää suorittamatta, paitsi jos

a) käytettäessä valmistetta aiotulla tavalla on odotettavissa, että eläin altistuu eläinlääkkeelle suun kautta, tai

b) käytettäessä valmistetta aiotulla tavalla on odotettavissa, että eläinlääkkeen käyttäjä altistuu suun kautta.

IIIa.3A4 **Muut vaatimukset**

IIIa.3A4.1 **Erityistutkimukset**

Tiettyjen aineryhmien osalta tai jos eläimillä tehdyissä toistetun annoksen tutkimuksissa havaittuihin vaikutuksiin kuuluu muutoksia, jotka viittaavat esimerkiksi immunogeenisuuteen, immunotoksisuuteen, neurotoksisuuteen tai endokriinisiin häiriöihin, on edellytettävä lisäkokeita, esimerkiksi herkistymistutkimuksia tai viivästyneen neurotoksisuuden tutkimuksia. Valmisteen luonteen mukaan voi olla tarpeen suorittaa lisätutkimuksia toksisen vaikutuksen tai ärsytyspotentiaalin taustalla olevan mekanismin arvioimiseksi.

Valmisteista, joita saattaa joutua iholle ja silmiin, on toimitettava ärsytys- ja herkistymistutkimukset. Nämä tutkimukset suoritetaan tavallisesti lopullisella formulaatiolla.

Tieteellinen tietämys ja vahvistetut ohjeet on otettava huomioon suunniteltaessa tällaisia tutkimuksia ja arvioitaessa niiden tuloksia.

IIIa.3A4.2 **Havainnot ihmisissä**

On toimitettava tiedot siitä, käytetäänkö eläinlääkkeen farmakologisesti vaikuttavia aineita lääkkeinä ihmisten hoidossa. Jos näin on, kaikista ihmisillä havaituista vaikutuksista (myös haittavaikutuksista) ja niiden syistä on laadittava kooste julkaistujen tutkimusten perusteella, siltä osin kuin vaikutukset voivat olla tärkeitä eläinlääkkeen turvallisuuden arvioinnin kannalta. Jos eläinlääkkeen ainesosia ei käytetä tai niitä ei enää käytetä lääkkeinä ihmisten hoidossa turvallisuussyistä, syyt on ilmoitettava, jos ne ovat julkisesti saatavilla.

IIIa.3A4.3 **Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski ihmisissä**

Tässä kohdassa mainitut tietovaatimukset liittyvät antibakteerisiin aineisiin, eikä niitä välttämättä voida soveltaa muuntyyppisiin mikrobilääkkeisiin (eli virus-, sienitauti- ja alkueläinlääkkeisiin). Kun on kyse muista kuin antibakteerisista aineista, joiden osalta mikrobilääkeresistenssin esiintyminen on hyvin tiedossa, samoja vaatimuksia voidaan noudattaa soveltuvin osin.

Tiedot sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden mahdollisesta ilmaantumisesta, joilla on merkitystä ihmisten terveydelle ja jotka liittyvät eläinlääkkeiden käyttöön, tulee toimittaa. Tällaisen resistenssin kehittymis- ja valikoitumismekanismi on erityisen tärkeä. Tarvittaessa on ehdotettava toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun käyttöön liittyvän resistenssin kehittymistä.

Valmisteen kliinisen käytön kannalta merkityksellisiä resistenssitietoja on käsiteltävä IIIa.4A2 osan mukaisesti. Tarvittaessa on tehtävä ristiviittaus IIIa.4A2 osassa esitettyihin tietoihin.

1) Elintarviketuotantoeläinten osalta riskinarvioinnissa on käsiteltävä seuraavia seikkoja:

a) sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden tunnistaminen, jotka voivat liittyä ihmisen sairauteen (zoonoottiset ja/tai kommensaalibakteerit) ja jotka valikoituvat käytettäessä eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä kohde-eläimillä (vaaran tunnistaminen);

b) todennäköisyys, että kohde-eläinlajista aiheutuu tunnistettuja vaaroja tarkasteltavana olevan eläinlääkkeen käytön seurauksena;

c) todennäköisyys, että ihminen altistuu tunnistetuille vaaroille myöhemmin elintarvikkeiden tai suoran kontaktin kautta, ja sen seuraukset (haitalliset terveysvaikutukset) ihmisen terveydelle. Ohjeita on saatavilla VICH GL27:ssa ja EU:n ohjeistoissa.

2) Seuraeläinten osalta ihmisten terveydelle tai kansanterveydelle aiheutuvan riskin tarkastelussa on käsiteltävä seuraavia seikkoja:

a) sellaisten resistenttien bakteerien tai resistenssitekijöiden tunnistaminen, jotka voivat liittyä ihmisen sairauteen ja jotka valikoituvat käytettäessä eläimille tarkoitettua mikrobilääkettä kohde-eläimillä;

b) arvio kohde-eläinlajissa olevien zoonoottisten ja kommensaalibakteerien altistumisesta tarkasteltavana olevan eläinlääkkeen käyttötavan perusteella;

c) ihmisten myöhemmän mikrobilääkeresistenssille altistumisen tarkastelu ja siitä ihmisten terveydelle aiheutuvat seuraukset.

3) Ympäristössä esiintyvää mikrobilääkeresistenssiä on käsiteltävä.

IIIa.3A5 **Käyttäjäturvallisuus**

Käyttäjäturvallisuutta koskevassa jaksossa arvioidaan IIIa.3A–IIIa.3A4 osassa havaitut vaikutukset, jotka liittyvät siihen, millä tavalla ja missä määrin ihmiset altistuvat valmisteelle. Tavoitteena on suunnitella tarkoituksenmukaiset käyttäjille tarkoitetut varoitukset ja muita riskinhallintatoimenpiteitä.

Käyttäjäturvallisuutta on käsiteltävä eläinlääkekomitean ohjeiden mukaisesti.

IIIa.3A6 **Ympäristöriskien arviointi**

IIIa.3A6.1 **Sellaisten eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi, jotka eivät sisällä muuntogeenisiä organismeja tai koostu niistä**

1) Ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, joita eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa tällaisten vaikutusten riski. Arvioinnin avulla määritetään myös varotoimet, jotka voivat olla tarpeen tällaisen riskin pienentämiseksi.

2) Arviointi on kaksivaiheinen. Ensimmäinen vaihe on toteutettava kaikissa tapauksissa. Yksityiskohtaiset arviointitiedot on toimitettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti. Tiedoissa on ilmoitettava, miten ympäristö mahdollisesti altistuu valmisteelle, ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat asiat:

a) kohde-eläinlajit ja ehdotettu käyttötapa;

b) antotapa ja erityisesti se, kuinka paljon valmistetta todennäköisesti pääsee suoraan ekosysteemeihin;

c) mahdollisuus, että hoidetut eläimet erittävät ympäristöön valmistetta, sen vaikuttavia aineita tai niiden merkityksellisiä metaboliitteja; niiden pysyvyys tällaisissa eritteissä;

d) käyttämättömien eläinlääkkeiden tai muiden valmistejätteiden hävittäminen.

3) Toisessa vaiheessa on suoritettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti lisätutkimuksia valmisteen käyttäytymisestä ja vaikutuksista tietyissä ekosysteemeissä. On otettava huomioon, missä määrin ympäristö altistuu valmisteelle, sekä tiedot, jotka koskevat asianomaisten aineiden, metaboliitit mukaan lukien, fysikaalisia tai kemiallisia, farmakologisia ja/tai toksikologisia ominaisuuksia tunnistetun riskin tapauksessa ja jotka on saatu tässä asetuksessa vaadittujen muiden kokeiden ja tutkimusten aikana.

Elintarviketuotantolajeille tarkoitettujen valmisteiden osalta hitaasti hajoavat, biokertyvät ja myrkylliset aineet (PBT) tai erittäin hitaasti hajoavat ja erittäin voimakkaasti biokertyvät aineet (vPvB) on luokiteltava Reach-asetuksen liitteessä XIII vahvistettujen kriteerien mukaisesti ja arvioitava lääkeviraston julkaisemien, eläinlääkkeiden sisältämien PBT- ja vPvB-aineiden arviointia koskevien ohjeiden mukaisesti.

IIIa.3A6.2 **Muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi**

1) Muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden tapauksessa hakemukseen on liitettävä myös direktiivin 2001/18/EY 2 artiklassa ja C osassa vaaditut asiakirjat.

2) Mahdolliset ihmisten terveyteen ja ympäristöön kohdistuvat haitalliset vaikutukset, jotka voivat ilmetä muuntogeenisistä organismeista muihin organismeihin tapahtuvan geenisiirron välityksellä tai joita voi aiheutua geenimuunnoksista, on arvioitava tarkasti ja tapauskohtaisesti. Tällaisen ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on tunnistaa ja arvioida muuntogeenisten organismien mahdolliset suorat ja välilliset, välittömästi tai viipeellä ilmenevät haitalliset vaikutukset ihmisten terveyteen ja ympäristöön (kasvit ja eläimet mukaan lukien), ja se on tehtävä direktiivin 2001/18/EY liitteessä II säädettyjen periaatteiden mukaisesti.

IIIa.3B **Jäämätutkimukset**

1) Tässä kohdassa sovelletaan asetuksen (EY) N:o 470/2009 määritelmiä.

2) Hoidetuista eläimistä peräisin olevissa syötävissä kudoksissa tai munissa, maidossa ja hunajassa (vahassa, soveltuvin osin) olevien jäämien poistumista tutkimalla on tarkoitus määrittää, missä olosuhteissa ja missä määrin jäämät saattavat pysyä kyseisistä eläimistä tuotetuissa elintarvikkeissa. Lisäksi tutkimukset mahdollistavat varoajan määrittämisen.

3) Kun kyseessä ovat elintarviketuotantoeläimille tarkoitetut eläinlääkkeet, on jäämiä koskevista asiakirjoista käytävä ilmi,

a) missä määrin ja kuinka pitkään eläinlääkkeen jäämät tai sen metaboliitit pysyvät hoidettujen eläinten syötävissä kudoksissa tai hoidetuista eläimistä saadussa maidossa, munissa ja/tai hunajassa (vahassa, soveltuvin osin);

b) että sen estämiseksi, että hoidetuista eläimistä saatavista elintarvikkeista aiheutuisi riski kuluttajien terveydelle, on mahdollista asettaa todenmukaiset varoajat, joita voidaan noudattaa käytännössä tuotantoeläinten kasvatusolosuhteissa;

c) että jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa käytetyt analyysimenetelmät ovat riittävän validoidut, jotta ne antavat tarvittavan takuun siitä, että toimitetut jäämätiedot soveltuvat varoajan asettamisen perusteeksi.

IIIa.3B1 **Tuotteen tunnistustiedot**

On toimitettava seuraavat kokeissa käytettävien eläinlääkkeiden tunnistustiedot:

a) koostumus;

b) asianomaisten erien fysikaalisten ja kemiallisten (voimakkuus ja puhtaus) kokeiden tulokset;

c) erän tunniste.

IIIa.3B2 **Jäämien poistuminen**

1) Tutkimusten, joilla mitataan jäämien poistumisnopeutta kohde-eläimessä eläinlääkkeen viimeisen antokerran jälkeen, tarkoituksena on mahdollistaa tarvittavien varoaikojen määrittäminen sen varmistamiseksi, ettei hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ole jäämiä, jotka voisivat aiheuttaa vaaraa kuluttajille.

2) Eläinlääkkeen ainesosien jäämien enimmäismäärien nykytilanne asianomaisissa kohde-eläinlajeissa on ilmoitettava.

3) Jäämien määrä on määritettävä riittävän monena ajankohtana sen jälkeen, kun tutkimuseläimet ovat saaneet viimeisen annoksen eläinlääkettä. Nisäkkäillä ja linnuilla suoritettavat tutkimukset on tehtävä VICH GL48 -ohjeiden ja muiden asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Hunajan jäämätutkimukset on tehtävä VICH GL56 -ohjeiden mukaisesti ja vesieläinlajien jäämätutkimukset VICH GL57 -ohjeiden mukaisesti.

4) Perustelut ehdotetulle varoajalle on käsiteltävä arvioinnissa.

IIIa.3B3 **Jäämiä koskeva analyysimenetelmä**

1) Jäämien poistumista koskevien tutkimusten analyysimenetelmien ja näiden validoinnin on oltava VICH GL49 -ohjeiden mukaisia.

2) Ehdotetun analyysimenetelmän sopivuus on arvioitava hakemuksen jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen ja teknisen tietämyksen perusteella.

IIIa.4. ***4 osa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)***

IIIa.4A **Prekliiniset tutkimukset**

Prekliinisten tutkimusten tarkoituksena on tutkia valmisteen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa, ja niitä vaaditaan valmisteen farmakologisen aktiivisuuden, farmakokineettisten ominaisuuksien, annoksen ja annosteluvälin, resistenssin (soveltuvin osin) ja kohde-eläinten sietokyvyn määrittämiseksi.

IIIa.4A1 **Farmakologia**

IIIa.4A1.1 **Farmakodynamiikka**

1) Eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden farmakodynaamiset vaikutukset on kuvattava.

2) Vaikutustapa ja farmakologiset vaikutukset, joihin suositeltu käyttö käytännössä perustuu, on kuvattava asianmukaisesti, mukaan lukien mahdolliset toissijaiset vaikutukset. Yleisesti ottaen on tutkittava vaikutukset tärkeimpiin elintoimintoihin. Tulokset on esitettävä määrällisinä (käyttäen esimerkiksi annos-vastekäyriä ja/tai aika-vastekäyriä) ja, aina kun mahdollista, vaikutukseltaan hyvin tunnettuun aineeseen vertaamalla. Jos vaikuttavalla aineella ilmoitetaan olevan suurempi vaikutus, on ero osoitettava, ja sen on oltava tilastollisesti merkitsevä.

3) Valmisteen muiden ominaisuuksien (kuten antoreitti tai formulaatio) kaikki vaikutukset vaikuttavan aineen farmakologiseen aktiivisuuteen on tutkittava.

4) Koemenetelmät, elleivät ne ole vakiomenetelmiä, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja niiden validiteetti voidaan osoittaa. Kokeen tulokset on ilmaistava selkeästi, ja mahdollisten tilastollisten vertailujen tulokset on esitettävä.

5) Jollei muulle menettelylle ole hyviä perusteita, aineen toistuvasta antamisesta johtuvat vasteiden määrälliset muutokset on tutkittava.

IIIa.4A1.2 **Farmakokinetiikka**

1) Vaikuttavaa ainetta koskevat farmakokineettiset perustiedot vaaditaan eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa kohde-eläinlajilla koskevaa arviointia varten, etenkin jos kyseessä on uusi aine tai formulaatio.

2) Kohde-eläinlajilla tehtävien farmakokineettisten tutkimusten tavoitteet voidaan jakaa neljään pääalueeseen:

   a) formulaation sisältämän vaikuttavan aineen farmakokineettisten perusominaisuuksien (imeytyminen, jakautuminen, metaboloituminen ja erittyminen) kuvaaminen;

   b) anto-ohjelman, plasman ja kudosten pitoisuuden eri ajankohtina sekä farmakologisten, terapeuttisten tai toksisten vaikutusten välisten suhteiden tutkiminen;

   c) tapauksen mukaan eri kohde-eläinlajien farmakokineettisten parametrien vertailu ja sellaisten mahdollisten lajienvälisten erojen tutkiminen, joilla on vaikutusta eläinlääkkeen turvallisuuteen ja tehoon kohde-eläimillä;

   d) tapauksen mukaan biologisen hyötyosuuden vertailu, jonka avulla voidaan tukea eri valmisteiden, lääkemuotojen, vahvuuksien tai antoreittien turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen yhdistelyä tai vertailla valmistuksessa tai koostumuksessa tapahtuneiden muutosten vaikutuksia, lopulliset ja pilottiformulaatiot mukaan lukien.

3) Kohde-eläinlajilla tehtäviä farmakokineettisiä tutkimuksia tarvitaan yleensä täydentämään farmakodynaamisia tutkimuksia turvallisen ja tehokkaan annosteluohjelman (antoreitti ja -paikka, annos, annosteluväli, antokertojen määrä jne.) laatimisen tueksi. Farmakokineettisiä lisätutkimuksia saatetaan tarvita annosteluohjelman laatimiseksi tiettyjen populaatiomuuttujien mukaisesti.

4) Jos farmakokineettisiä tutkimuksia on toimitettu asiakirja-aineiston 3 osan mukaisesti, niihin voidaan tehdä ristiviittaus.

5) Yhdistelmävalmisteiden osalta ks. IV jakso.

IIIa.4A2 **Resistenssin kehittyminen ja siihen liittyvä riski eläimissä**

1) Asiaankuuluvista biologisista eläinlääkkeistä (esimerkiksi aineista, joilla on antimikrobinen ja antiparasiittinen vaikutus) on toimitettava tiedot nykyisestä resistenssistä (tapauksen mukaan) ja mahdollisesta sellaisen resistenssin ilmaantumisesta, jolla on kliinistä merkitystä ilmoitetun käyttöaiheen kannalta kohde-eläinlajilla. Mahdollisuuksien mukaan on esitettävä tiedot resistenssimekanismeista, resistenssin molekyyligeneettisestä perustasta ja resistenssitekijöiden siirtymisnopeudesta. Tarvittaessa on esitettävä tiedot yhteis- ja ristiresistenssistä. Hakijan on ehdotettava toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun käyttötarkoitukseen liittyvän resistenssin kehittymistä kliinisesti merkityksellisissä organismeissa.

2) Ihmisiin kohdistuvien riskien kannalta merkityksellistä resistenssiä on tarkasteltava asiakirja-aineiston 3 osassa. Tarvittaessa on tehtävä ristiviittaus asiakirja-aineiston 3 osassa esitettyihin tietoihin.

IIIa.4A3 **Annoksen määrittäminen ja vahvistaminen**

1) On toimitettava asianmukaiset tiedot, joilla perustellaan ehdotettu annos, annosteluväli, hoidon kesto ja aikaväli mahdolliseen uusintahoitoon.

2) Kenttäolosuhteissa tehdyistä tutkimuksista on toimitettava asiaankuuluvat tiedot kliinisiä tutkimuksia koskevan kohdan mukaisesti.

IIIa.4A4 **Kohde-eläinlajien sietokyky**

1) Eläinlääkkeen paikallinen ja systeeminen siedettävyys on tutkittava kohde-eläinlajilla. Kohde-eläinturvallisuutta koskevien tutkimusten tarkoitus on kuvata huonon siedettävyyden merkit ja vahvistaa riittävä turvamarginaali suositeltuja antoreittejä käyttämällä. Tämä voidaan saavuttaa suurentamalla annosta ja/tai pidentämällä hoidon kestoa.

2) Tutkimusraporteissa on annettava yksityiskohtaiset tiedot kaikista odotetuista farmakologisista vaikutuksista ja haittavaikutuksista. Kohde-eläinturvallisuutta koskevat tutkimukset on suoritettava VICH:n ja lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Myös muista prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista sekä julkaisuista saaduista asiaankuuluvista tiedoista voidaan saada lisätietoa turvallisuudesta kohde-eläinlajille.

IIIa.4B **Kliiniset lääketutkimukset**

IIIa.4B1 **Yleiset periaatteet**

1) Kliiniset lääketutkimukset on suunniteltava, suoritettava ja raportoitava ottaen huomioon VICH-ohjeet ja lääkeviraston julkaisemat asiaa koskevat ohjeet. Unionin ulkopuolella suoritetuista kliinisistä lääketutkimuksista peräisin olevat tiedot voidaan ottaa huomioon myyntilupahakemuksen arvioinnissa ainoastaan, jos tiedot ovat unionin tilanteeseen verrattuna riittävän edustavia.

2) Kokeisiin perustuvat tiedot esimerkiksi pilottitutkimuksista tai ei-kokeellisilla menetelmillä saadut tulokset on vahvistettava tavanomaisissa kenttäolosuhteissa saaduilla tiedoilla, ellei muu ole perusteltua.

3) Kliinisten lääketutkimusten tarkoituksena on tutkia kenttäolosuhteissa eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuutta ja tehoa tavanomaisissa eläintenpito-olosuhteissa ja/tai osana hyvää eläinlääkintäkäytäntöä. Niillä on osoitettava eläinlääkkeen vaikutus, kun kyseistä lääkettä on annettu aiotulle kohdelajille ehdotetun annosteluohjelman ja ehdotettujen antoreittien mukaisesti. Tutkimusasetelman avulla on pyrittävä tukemaan käyttöaiheita ja ottamaan huomioon mahdolliset vasta-aiheet lajin, iän, rodun ja sukupuolen mukaan, eläinlääkkeen käyttöohjeet sekä eläinlääkkeen mahdolliset haittavaikutukset.

4) Kaikki kliiniset eläinlääketutkimukset on suoritettava yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti. Kun on kyse formulaatioista, jotka on tarkoitettu käytettäviksi unionissa tehtävissä eläinlääkinnällisissä kliinisissä lääketutkimuksissa, merkinnöissä on oltava näkyvästi ja pysyvästi maininta ”ainoastaan kliinisiin eläinlääketutkimuksiin”.

5) Jollei muu ole perusteltua, on kliiniset lääketutkimukset suoritettava vertailueläimiä käyttäen (vertailevat kliiniset lääketutkimukset). Uudella valmisteella saatuja tehoa koskevia tuloksia on verrattava sellaisella kohde-eläinlajilla saatuihin tuloksiin, joka on saanut jotakin toista eläinlääkettä, jolle on unionissa myönnetty myyntilupa, jonka tehon on osoitettu olevan hyväksyttävällä tasolla ja joka on hyväksytty samoihin käyttöaiheisiin samalle kohde-eläinlajille, taikka joka on saanut lumetta tai joka ei ole saanut lääkitystä. On raportoitava niin myönteiset kuin kielteisetkin tulokset.

6) Kliinisten lääketutkimusten tutkimussuunnitelman laadinnassa ja tutkimuksen analysoinnissa ja arvioinnissa on käytettävä lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisia vakiintuneita tilastollisia periaatteita, jollei muu ole perusteltua.

IIIa.4B2 **Dokumentointi**

Tehoa koskeviin asiakirjoihin on sisällyttävä kaikki eläinlääkkeiden kannalta niin myönteiset kuin kielteisetkin prekliinisiin tutkimuksiin ja kliinisiin lääketutkimuksiin liittyvät asiakirjat, jotta valmisteen riski-hyötysuhde voidaan arvioida kokonaisvaltaisesti ja objektiivisesti.

IIIa.4B2.1 **Prekliinisten tutkimusten tulokset**

Aina kun mahdollista, tiedoissa on esitettävä tulokset

a) kokeista, jotka osoittavat farmakologisen aktiivisuuden;

b) kokeista, jotka osoittavat terapeuttisen vaikutuksen perustana olevat farmakodynaamiset mekanismit;

c) kokeista, jotka osoittavat pääasiallisen farmakokineettisen profiilin;

d) kokeista, jotka osoittavat kohde-eläinturvallisuuden;

e) kokeista, joiden avulla määritetään ja vahvistetaan annos (mukaan lukien annosteluväli, hoidon kesto ja aikaväli mahdolliseen uusintahoitoon);

f) resistenssiä koskevista kokeista ja tutkimuksista, soveltuvin osin.

Jos kokeiden aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, niistä on annettava yksityiskohtainen kuvaus. Kaikissa prekliinisiä tutkimuksia koskevissa raporteissa on lisäksi ilmoitettava seuraavat tiedot:

a) tiivistelmä;

b) tutkimussuunnitelma;

c) yksityiskohtainen kuvaus tavoitteista, tutkimusasetelmasta ja sen toteuttamisesta, mukaan lukien käytetyt menetelmät, laitteet ja ainekset, eläinten laji, ikä, paino, sukupuoli, määrä, rotu tai kanta ja tunnisteet sekä annos ja antoreitti ja -ohjelma;

d) tulosten tilastoanalyysi;

e) saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät eläinlääkkeen kohde-eläinturvallisuudesta ja tehosta.

Jos jokin näistä tiedoista jätetään pois, tämä on perusteltava.

IIIa.4B2.2 **Kliinisten lääketutkimusten tulokset**

Jokaisen tutkijan on toimitettava kaikki tiedot yksilökohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on yksilökohtainen lääkintä, ja ryhmäkohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on ryhmäkohtainen lääkintä.

Myyntiluvan haltijan on toteutettava kaikki tarpeelliset järjestelyt sen varmistamiseksi, että alkuperäisiä asiakirjoja, jotka muodostavat toimitettujen tietojen perustan, säilytetään vähintään viisi vuotta sen jälkeen, kun eläinlääkkeen myyntilupa on mennyt umpeen.

Kliiniset havainnot on kunkin kliinisen lääketutkimuksen osalta esitettävä tutkimusten ja niiden tulosten yleiskatsauksena, jossa on erityisesti mainittava:

a) yksilö- tai ryhmäkohtaisesti lääkittyjen vertailu- ja koe-eläinten lukumäärä sekä jakauma lajin, rodun tai kannan, iän ja sukupuolen mukaan;

b) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja keskeyttämisten syyt;

c) vertailueläinten osalta tieto siitä,

i) onko ne jätetty lääkitsemättä,

ii) ovatko ne saaneet lumetta,

iii) ovatko ne saaneet jotakin toista unionissa myyntiluvan saanutta eläinlääkettä, jonka tehon on osoitettu olevan hyväksyttävällä tasolla ja joka on hyväksytty ehdotettuihin käyttöaiheisiin käytettäväksi samalla kohde-eläinlajilla, vai

iv) ovatko ne saaneet samaa tutkittavana olevaa vaikuttavaa ainetta eri formulaationa tai eri reittiä;

d) havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys;

e) havainnot vaikutuksista eläinten suorituskykyyn, jos aiheellista;

f) yksityiskohtaiset tiedot koe-eläimistä, joilla riski voi olla erityisen suuri niiden iän, kasvatuksen, ruokinnan tai käyttötarkoituksen vuoksi, tai eläimistä, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityisharkintaa;

g) tulosten tilastollinen arviointi.

Johtavan tutkijan on tehtävä yleiset päätelmät eläinlääkkeen tehosta ja kohde-eläinturvallisuudesta ehdotetuissa käyttöolosuhteissa, kun valmistetta käytetään ehdotetulla tavalla, ja ilmoitettava muut tiedot, jotka koskevat käyttöaiheita, vasta-aiheita, annostelua, hoidon keskimääräistä kestoa, sekä tarvittaessa muiden eläinlääkkeiden tai rehun lisäaineiden kanssa havaittuja mahdollisia yhteisvaikutuksia sekä muita erityisiä varotoimia, joihin hoidon aikana on ryhdyttävä, sekä havaittuja yliannoksen kliinisiä oireita.

IIIb JAKSO

IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan 4 artiklan 5 kohdassa määriteltyihin immunologisiin eläinlääkkeisiin, paitsi jos IV jaksossa toisin säädetään.

IIIb.1. ***1 osa: Tiivistelmä asiakirja-aineistosta***

Ks. I jakso.

IIIb.2. ***2 osa: Laatua koskevat asiakirjat (fysikaalis-kemialliset, biologiset ja mikrobiologiset tiedot)***

IIIb.2.A **Valmisteen kuvaus**

IIIb.2A1 **Laadullinen ja määrällinen koostumus**

1) Immunologisten eläinlääkkeiden kaikkien ainesosien laadullisella koostumuksella tarkoitetaan seuraavien kuvausta:

a) vaikuttavat aineet;

b) adjuvanttien ainesosat;

c) muiden apuaineiden ainesosat niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien säilytysaineet, stabilointiaineet, väriaineet, mauste- ja aromiaineet, merkintäaineet jne.;

d) mukana olevat liuottimet käyttökuntoon saattamista varten.

2) Edellä 1 kohdassa lueteltujen tietojen lisäksi on toimitettava asiaankuuluvat tiedot sisäpakkauksesta ja tapauksen mukaan ulkopakkauksesta sekä, jos aiheellista, sen sulkemistavasta ja immunologisen eläinlääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annetaan. Jos välinettä ei toimiteta immunologisen eläinlääkkeen mukana, on toimitettava tarvittavat tiedot välineestä, jos se on tarpeen lääkkeen arviointia varten.

3) Immunologisten eläinlääkkeiden ainesosien kuvauksessa käytettävillä tavanomaisilla käsitteillä tarkoitetaan, rajoittamatta 8 artiklan muiden säännösten soveltamista:

a) Euroopan farmakopeassa tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian päänimitystä, joka on pakollinen kaikille tällaisille aineille ja jonka yhteydessä viitataan kyseiseen farmakopeaan;

b) muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä yleisnimeä (INN), johon voi liittyä toinen yleisnimi, tai näiden puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineet, joilla ei ole kansainvälistä yleisnimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on kuvattava esittämällä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tapauksen mukaan muilla asiaankuuluvilla tiedoilla;

c) väriaineiden osalta direktiivissä 2009/35/EY niille osoitettua E-tunnusta.

4) Immunologisen eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden määrällisen koostumuksen ilmoittamiseksi on aina mahdollisuuksien mukaan täsmennettävä organismien määrä, proteiinipitoisuus, massa, kansainvälisten yksiköiden (IU) määrä tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos- tai tilavuusyksikköä kohden, ottaen huomioon adjuvantin sekä apuaineiden kunkin ainesosan massan tai tilavuuden ja IIb.2B osassa esitetyt tiedot.

5) Jos kansainvälinen biologisen aktiivisuuden yksikkö on määritelty, on sitä käytettävä.

6) Biologisen aktiivisuuden yksiköt, joista ei ole julkaistua tietoa, on ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteistä tietoa ainesosien vaikutuksesta, esimerkiksi mainitsemalla niiden kunkin määrä siten kuin se on määritetty titraamalla lopullinen tuote tai testaamalla sen voimakkuus.

7) Koostumus on ilmoitettava vähimmäismäärinä ja tarvittaessa enimmäismäärinä.

IIIb.2A2 **Lääkekehitys**

1) Muiden muassa seuraavista on toimitettava selvitys:

a) koostumuksen ja ainesosien valinta erityisesti suhteessa niiden aiottuihin käyttötarkoituksiin ja pitoisuuksiin;

b) säilytysaineen sisällyttäminen koostumukseen on perusteltava;

c) sisäpakkaus sekä säilytysastian ja sen sulkemismekanismin soveltuvuus lopputuotteen säilytykseen ja käyttöön. Tutkimus lopputuotteen ja primaaripakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta on toimitettava aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen riski katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin kun kyseessä ovat injektoitavat valmisteet;

d) mahdollinen muu pakkaus, ulkopakkaus tapauksen mukaan;

e) ehdotetut pakkauskoot suhteessa ehdotettuun antoreittiin, annostukseen ja kohde-eläinlajeihin;

f) formulaation mahdolliset ylimäärät, joilla varmistetaan vähimmäisvoimakkuus / antigeenipitoisuus kestoajan lopussa, perusteluineen;

g) vaikuttavan aineen ja lopputuotteen valmistusprosessin valinta;

h) kliinisissä lääketutkimuksissa käytettävien erien valmistusprosessien ja myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin välisiä eroja on tarkasteltava;

i) jos lopputuotteen kanssa suositellaan käytettäväksi yhdistävää testiä (esim. diagnostinen testi), kyseisestä testistä on annettava asianmukaiset tiedot.

2) Tämä selvitys on perusteltava lääkekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tutkimustuloksilla.

IIIb.2B **Valmistusmenetelmän kuvaus**

1) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan mukaisesti liitettävä valmistusmenetelmän kuvaus on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan suoritettujen toimenpiteiden luonteesta, ja siinä on myös mainittava valmistusprosessin tärkeimmät vaiheet.

2) Valmistusprosessin kuvauksen on sisällettävä vähintään seuraavat asiat:

a) valmistuksen eri vaiheet (myös antigeenin tuotanto ja puhdistusmenettelyt) ja prosessikaavio, jotta voidaan arvioida valmistusmenettelyn toistettavuus ja lopputuotteeseen liittyvien haittavaikutusten, kuten mikrobiologisen kontaminaation, riski;

b) keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot varotoimista lopputuote-erien homogeenisuuden ja yhdenmukaisuuden varmistamiseksi. On toimitettava tiedot siitä, miten erä määritellään, sekä ehdotetuista kaupallisista eräko'oista;

c) luettelo kaikista aineista niissä tuotantovaiheissa, joissa niitä käytetään, myös aineista, joita ei saada talteen valmistuksen aikana;

d) yksityiskohtainen kuvaus seoksen valmistamisesta ja maininta kaikkien siihen käytettyjen aineiden määristä, sekä esimerkki edustavasta tuotantoerästä;

e) luettelo valmistuksen aikaisista tarkastuksista, mukaan lukien valmistusvaihe, jossa ne suoritetaan;

f) steriilien valmisteiden osalta, jos on käytetty muita kuin farmakopeassa mainittuja sterilointivaatimuksia, yksityiskohtaiset tiedot käytetyistä sterilointiprosesseista ja/tai aseptisista menettelyistä.

3) Kaikkien valmistusprosessissa käytettyjen tarkastusmenetelmien validointi on kuvattava ja dokumentoitava ja tulokset esitettävä, ellei muu ole perusteltua. Tuotantoprosessin tärkeimpien vaiheiden validointi on osoitettava ja koko tuotantoprosessin validointi on osoitettava toimittamalla tulokset kuvattua menetelmää käyttämällä tuotetusta kolmesta peräkkäisestä erästä.

IIIb.2C **Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus**

1) Tässä osassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia immunologisen eläinlääkkeen tuotannossa käytettyjä ainesosia.

2) Kaupallisesti saatavilla olevat käyttövalmiit adjuvantilliset elatusaineet, joilla on tuotenimi, ja vaikuttavan aineen tuotantoon käytettävä elatusaine, joka koostuu useista ainesosista, katsotaan yhdeksi lähtöaineeksi. Laadullinen ja määrällinen koostumus on kuitenkin esitettävä siinä määrin kuin viranomaiset pitävät tätä tietoa merkityksellisenä lopputuotteen laadun ja mahdollisten riskien kannalta.

3) Jos kyseisten elatusaineiden tai adjuvanttijärjestelmien valmistuksessa on käytetty eläinperäisiä aineksia, on ilmoitettava käytetty eläinlaji ja kudos ja osoitettava, että ne ovat Euroopan farmakopean asiaa koskevien monografioiden, myös yleismonografioiden ja yleisten lukujen, mukaisia.

4) Hakijan on toimitettava asiakirjat sen osoittamiseksi, että lähtöaineet, mukaan lukien viljelmän aineet, soluviljelmät, seerumierät ja muu aines, joka on peräisin TSE:n siirtymisen kannalta merkityksellisistä eläinlajeista, sekä kyseisen eläinlääkkeen valmistus ovat asiakirjan "Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi" vaatimusten sekä Euroopan farmakopean vastaavan monografian vaatimusten mukaiset. EDQM:n myöntämää CEP-sertifikaattia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.

5) Asiakirja-aineiston on sisällettävä laatuvaatimukset, lähtöaineiden kaikkien erien laadunvarmistuskokeita koskevat tiedot ja kunkin käytetyn ainesosan yhtä erää koskevat tulokset. Nämä asiakirjat on toimitettava tämän osan vaatimusten mukaisesti.

6) Lähtöaineista esitetään analyysitodistus, jolla osoitetaan määriteltyjen laatuvaatimusten noudattaminen.

7) Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivin 2009/35/EY vaatimukset.

8) Antibioottien käyttö tuotannossa ja säilytysaineiden sisällyttäminen lopputuotteen koostumukseen on perusteltava ja suoritettava Euroopan farmakopean mukaisesti.

9) Sellaisten uusien apuaineiden osalta, joita käytetään unionissa eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai uutta antoreittiä pitkin, on ilmoitettava valmistusta, ominaisuuksia ja tarkastuksia koskevat yksityiskohtaiset tiedot sekä ristiviittaukset tueksi esitettyihin kliinisiin ja ei-kliinisiin turvallisuustietoihin. Edellä olevan II.2C2 osan 3 ja 4 kohdassa tarkoitetut selvitykset vaatimustenmukaisuudesta katsotaan väriaineiden osalta riittäviksi.

IIIb.2C1 **Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet**

1) Euroopan farmakopean monografioita on sovellettava kaikkiin siinä mainittuihin lähtöaineisiin, ellei asianmukaisia perusteluja toimiteta.

2) Muiden aineiden osalta jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta lääkkeiltä oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.

3) Analyysimenetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

4) Myyntilupahakemuksessa on ilmoitettava jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat rutiinitestit. Jos muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita tehdään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät kyseisen farmakopean laatuvaatimukset.

5) Tapauksissa, joissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean monografian sisältämät laatuvaatimukset tai muut määräykset eivät mahdollisesti riitä varmistamaan aineen laatua, toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää myyntiluvan hakijalta soveltuvampia laatuvaatimuksia. Kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille on ilmoitettava näistä väitetyistä puutteista.

IIIb.2C2 **Lähtöaineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa**

IIIb.2C2.1 **Biologista alkuperää olevat lähtöaineet**

1) Kuvaus on annettava monografian muodossa.

2) Rokotetuotannon on perustuttava emokantajärjestelmään ja vakiintuneisiin soluviljelmiin aina, kun se on mahdollista. Tuotettaessa seerumeja sisältäviä immunologisia eläinlääkkeitä on tuotantoeläinten alkuperä, yleinen terveydentila ja immunologinen tila ilmoitettava ja määriteltyjä lähdemateriaaliseoksia käytettävä.

3) Lähtöaineiden alkuperä, myös maantieteellinen alue, ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

4) Muuntogeenisten lähtöaineiden osalta näiden tietojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, kuten kuvaus lähtösoluista tai lähtösolukannoista, ilmentämisvektorin rakenne (nimi, alkuperä, replikonin toiminta, promoottorin tehostaja ja muut säätelyelementit), tosiasiallisesti sijoitetun DNA- tai RNA-sekvenssin tarkastus, soluissa olevan plasmidivektorin oligonukleotidisekvenssi, kotransfektioon käytetty plasmidi, lisätyt tai poistetut geenit, lopullisen rakenteen biologiset ominaisuudet ja ekspressoidut geenit, kopioiden määrä ja geneettinen pysyvyys.

5) Muuntogeenisiä organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden osalta laatua koskevaan hakemuksen osaan on liitettävä myös direktiivin 2001/18/EY mukaisesti vaaditut asiakirjat.

6) Viljelmän aineille, mukaan lukien soluviljelmät ja antiseerumin tuotantoon käytetty raakaseerumi, on tehtävä tunnistuskokeet, ja se, ettei vierasaineita esiinny, on osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti.

7) Kaikista missä tahansa valmistuksen vaiheessa käytetyistä biologista alkuperää olevista aineista on toimitettava tiedot. Tietojen on sisällettävä seuraavat:

a) yksityiskohtainen kuvaus aineiden alkuperästä;

b) yksityiskohtainen kuvaus jokaisesta käsittelystä, puhdistuksesta ja inaktivoinnista sekä tiedot näiden prosessien validoinnista ja valmistuksen aikaisista tarkastuksista;

c) yksityiskohtainen kuvaus kaikista kontaminaatiotutkimuksista, jotka suoritetaan jokaiselle aine-erälle.

8) Jos vierasaineita havaitaan tai epäillään niiden esiintymistä, kyseinen aine on hävitettävä tai käsiteltävä validoidulla käsittelyllä esiintymisriskin pienentämiseksi. Jos käsittelyn jälkeen havaitaan vierasaineita tai epäillään niiden esiintymistä, kyseistä ainetta saa käyttää ainoastaan, jos tuotteen jatkokäsittelyllä varmistetaan vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivoituminen; vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivoituminen on osoitettava.

9) Soluviljelmiä käytettäessä on solujen ominaisuuksien säilyminen muuttumattomana osoitettava ylimmällä tuotannossa käytetyllä siirrostustasolla.

10) Elävien heikennettyjen rokotteiden osalta on toimitettava vahvistus viljelmän heikennettyjen ominaisuuksien pysyvyydestä. Ellei heikentymiseen liity tiettyä ominaisuutta (esim. geneettinen markkeri, terminen pysyvyys), tämä voidaan tavallisesti osoittaa sillä, että rokote ei muutu virulentiksi kohde-eläinlajissa.

11) Kokeissa käytettävistä biologisista lähtöaineista tai reagensseista on tarvittaessa toimitettava toimivaltaisille viranomaisille näytteet tarkastuskokeita varten.

IIIb.2C2.2 **Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet**

Kuvaus on annettava monografian muodossa käyttäen seuraavia otsakkeita:

a) lähtöaineen nimi, joka täyttää IIIb.2A1 osan 3 kohdan vaatimukset, ja mahdolliset kaupalliset tai tieteelliset synonyymit;

b) lähtöaineen kuvaus, joka esitetään samassa muodossa kuin Euroopan farmakopean kuvauskohdassa;

c) lähtöaineen tehtävä;

d) tunnistusmenetelmät;

e) kaikki erityiset varotoimet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kestoaika on ilmoitettava.

IIIb.2D **Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit**

1) Asiakirja-aineiston on sisällettävä yksityiskohtaiset tiedot valmistuksen välivaiheissa tehdyistä valvontatesteistä, joiden tarkoituksena on varmistaa valmistusprosessin ja lopullisen tuotteen yhdenmukaisuus. Kullekin valvontatestille on vahvistettava raja-arvot, ja analyysimenetelmät on kuvattava. Valmistusprosessin kannalta kriittisiksi katsottujen parametrien valvontatestien validointi on esitettävä, ellei muu ole perusteltua.

2) Inaktivoiduista tai detoksifioiduista rokotteista on tutkittava inaktivaatio tai detoksifikaatio jokaisen tuotantojakson aikana mahdollisimman pian inaktivaatio- tai detoksifikaatioprosessin jälkeen ja mahdollisen neutraloinnin jälkeen, mutta ennen seuraavaa tuotantovaihetta.

3) Direktiivin 2010/63/EU säännösten ja kokeellisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien selkärankaisten eläinten suojelua koskevan eurooppalaisen yleissopimuksen mukaisesti kokeet on suoritettava siten, että niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä ja että niistä aiheutuu mahdollisimman vähän kipua, tuskaa, kärsimystä tai pysyvää haittaa. Jos saatavilla on vaihtoehtoinen *in vitro* -testi, sellaista on käytettävä, jos sen avulla voidaan korvata eläinten käyttäminen tai vähentää sitä taikka vähentää kärsimystä.

IIIb.2E **Lopputuotteen valvontatestit**

1) Lopputuotteen analyysimenetelmät on kaikkien kokeiden osalta kuvattava laadunarviointia varten riittävän yksityiskohtaisesti.

2) Jos sopivat monografiat ovat olemassa ja käytetään muita kuin Euroopan farmakopean monografiassa tai, jos se ei ole mahdollista, jonkin jäsenvaltion farmakopean monografiassa esitettyjä testausmenettelyjä tai rajoja, on toimitettava todisteet siitä, että lopputuote täyttäisi kyseistä lääkemuotoa koskevat farmakopean laatuvaatimukset, jos tutkiminen suoritettaisiin kyseisten monografioiden mukaan. Myyntilupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan lopputuotteen jokaisen erän edustaville näytteille. On ilmoitettava, kuinka usein koe tehdään pakkaamattomalle lopulliselle rokotteelle, ei siitä valmistetulle erälle tai erille. Vapauttamisrajat on ilmoitettava ja perusteltava. Lopputuotteelle tehtävien valvontatestien validointi on esitettävä.

3) Referenssimateriaalin määrittämistä ja vaihtamista koskevat tiedot on toimitettava. Jos on käytetty useampaa kuin yhtä referenssistandardia, on toimitettava kvalifiointihistorian tiedot, joissa kuvataan standardien välinen suhde.

4) Euroopan farmakopean mukaista kemiallista ja biologista referenssimateriaalia on käytettävä, jos saatavilla. Jos käytetään muita viitevalmisteita ja -standardeja, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.

5) Direktiivin 2010/63/EU säännösten ja kokeellisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien selkärankaisten eläinten suojelua koskevan eurooppalaisen yleissopimuksen mukaisesti kokeet on suoritettava siten, että niissä käytetään mahdollisimman vähän eläimiä ja että niistä aiheutuu mahdollisimman vähän kipua, tuskaa, kärsimystä tai pysyvää haittaa. Jos saatavilla on vaihtoehtoinen *in vitro* -testi, sellaista on käytettävä, jos sen avulla voidaan korvata eläinten käyttäminen tai vähentää sitä taikka vähentää kärsimystä.

6) Lopputuotteen yleiset ominaisuudet

Yleisiä ominaisuuksia koskevat kokeet liittyvät tapauksen mukaan ulkonäköön tai fysikaalisiin tai kemiallisiin kokeisiin, joilla mitataan esimerkiksi johtavuutta, pH-arvoa tai viskositeettia. Hakijan on määriteltävä jokaisen ominaisuuden osalta laatuvaatimukset ja asianmukaiset hyväksymisrajat kussakin eri tapauksessa.

7) Vaikuttavien aineiden tunnistustiedot

Tarvittaessa on suoritettava erityinen tunnistuskoe. Tunnistuskoe voidaan soveltuvissa tapauksissa yhdistää erän titterin tai voimakkuuden määritykseen.

8) Erän titteri tai voimakkuus

Vaikuttavan aineen kvantifiointi on suoritettava kustakin erästä sen asianmukaisen voimakkuuden tai titterin osoittamiseksi, jotta voidaan taata kunkin erän turvallisuus ja teho.

9) Adjuvanttien tunnistaminen ja määritys

Adjuvantin ja sen ainesosien määrä ja luonne lopputuotteessa on tarkistettava, ellei muu ole perusteltua.

10) Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja määritys

Siinä määrin kuin on tarpeellista, apuaineille on suoritettava vähintään tunnistuskokeet.

Ylä- ja alarajakoe ovat pakolliset säilytysaineille. Ylärajakoe on suoritettava myös kaikille muille apuaineen ainesosille, jotka voivat aiheuttaa haittavaikutuksia.

11) Steriiliys- ja puhtauskoe

Se, ettei vierasaineita (bakteereja, mykoplasmaa, sieniä tai endotoksiineja, tapauksen mukaan) esiinny, on parenteraalisesti annettavien valmisteiden osalta osoitettava Euroopan farmakopean mukaisesti. Sellaisten valmisteiden osalta, jotka eivät ole nestemäisessä muodossa ja joita ei anneta parenteraalisesti, voidaan asianmukaisesti perustelluissa tapauksissa hyväksyä alkukontaminaation enimmäisrajan noudattaminen steriiliyskokeen sijasta.

Immunologisen eläinlääkkeen luonteen, valmistusmenetelmän ja -olosuhteiden mukaisesti on suoritettava tarpeelliset kokeet sen osoittamiseksi, että vierasaineiden tai muiden aineiden aiheuttamaa kontaminaatiota ei esiinny. On käytettävä riskiperusteista lähestymistapaa sen osoittamiseksi, ettei Euroopan farmakopeassa kuvattuja vierasaineita esiinny.

12) Jäännöskosteus

Jokaisen kylmäkuivatun tuote-erän jäännöskosteus on tutkittava.

13) Täyttömäärä

Oikean täyttömäärän osoittamiseksi on suoritettava asianmukaiset kokeet.

IIIb.2F **Erien keskinäinen yhdenmukaisuus**

Jotta voidaan varmistaa valmisteen laadun yhdenmukaisuus jokaisessa erässä ja osoittaa, että valmiste on laatuvaatimusten mukainen, on toimitettava rutiinituotannon kannalta edustava kolmen peräkkäisen erän täydellinen tuotantosuunnitelma, josta käyvät ilmi kaikkien tuotannon aikana ja lopputuotteelle tehtyjen kokeiden tulokset. Yhdistelmälääkkeistä saatuja yhdenmukaisuustietoja voidaan käyttää yhtä tai useampaa samaa ainesosaa sisältävien johdannaisvalmisteiden osalta.

IIIb.2G **Säilyvyyskokeet**

1) Säilyvyyskokeilla tutkitaan vaikuttavan aineen ja lopputuotteen säilyvyyttä, mukaan lukien soveltuvin osin myös liuottimet.

2) On esitettävä kuvaus tehdyistä kokeista, joilla perustellaan kestoaika, suositellut säilytysolosuhteet ja vaikuttavalle aineelle ja lopputuotteelle ehdotetut laatuvaatimukset kestoajan lopussa. Näiden kokeiden on aina oltava reaaliaikatutkimuksia.

Jos valmistuksen eri vaiheissa saatuja välituotteita säilytetään, on suunnitellut säilytysolosuhteet ja säilytyksen kesto perusteltava riittävästi saatavilla olevien säilyvyystietojen perusteella.

3) Lopputuotteelle on tehtävä säilyvyyskokeet vähintään kolmesta edustavasta erästä, jotka on tuotettu kuvatun prosessin mukaisesti, ja valmisteista, joita on säilytetty lopullisissa säilytysastioissa. Näihin kokeisiin kuuluvat muiden muassa biologiset ja fysikaalis-kemialliset säilyvyyskokeet, joita tehdään lopputuotteelle säännöllisin väliajoin, kunnes lopputuotteen väitetyn kestoajan päättymisestä on kulunut kolme kuukautta.

4) Päätelmien on sisällettävä analyysien tulokset, joilla perustellaan ehdotettu kestoaika kaikissa ehdotetuissa säilytysolosuhteissa. Säilyvyystutkimuksen tulokset on otettava huomioon määriteltäessä asianmukainen formulointi ja myyntiin vapauttamiseen liittyvät laatuvaatimukset sen varmistamiseksi, että valmiste säilyy väitetyn kestoajan.

5) Rehussa annettavista valmisteista on soveltuvin osin ilmoitettava tiedot valmisteen kestoajasta sekoituksen eri vaiheissa, kun sekoitus tapahtuu suositeltujen ohjeiden mukaisesti.

6) Jos lopputuote on saatettava käyttökuntoon ennen sen antamista tai se annetaan juomavedessä, on käyttöohjeiden mukaisesti käyttökuntoon saatetun valmisteen ehdotettua kestoaikaa koskevat tiedot ilmoitettava. Käyttökuntoon saatetun valmisteen esitettyä kestoaikaa tukevat tiedot on toimitettava.

7) Yhdistelmälääkkeistä saatuja säilyvyystietoja voidaan käyttää yhtä tai useampaa samaa ainesosaa sisältävien johdannaisvalmisteiden osalta, jos tämä on asianmukaisesti perusteltu.

8) Tapauksen mukaan on esitettävä moniannospakkauksen säilyvyystiedot, joilla perustellaan valmisteen kestoaika, kun se on avattu ensimmäisen kerran, ja käytönaikaiset kestoaikaa koskevat laatuvaatimukset on määritettävä.

9) Mahdollisen säilytysainejärjestelmän teho on osoitettava.

10) Saman valmistajan muissa samankaltaisissa immunologisissa eläinlääkkeissä olevien säilytysaineiden tehoa koskevat tiedot saattavat riittää.

11) Jos vaikuttavia aineita säilytetään, on suunnitellut säilytysolosuhteet ja säilytyksen kesto määritettävä säilyvyystietojen perusteella joko testaamalla kyseiset vaikuttavat aineet tai testaamalla lopputuote asianmukaisesti.

IIIb.2H **Muut tiedot**

Immunologisen eläinlääkkeen laatua koskevat tiedot, jotka eivät sisälly tähän jaksoon, voidaan sisällyttää asiakirja-aineistoon.

IIIb.3. **3 osa: Turvallisuutta koskevat asiakirjat (turvallisuus- ja jäämätutkimukset)**

IIIb.3A **Yleiset vaatimukset**

1) Turvallisuutta koskevien asiakirjojen on sisällettävä riittävät tiedot seuraavien arvioimiseksi:

a) immunologisen eläinlääkkeen turvallisuus, kun sitä annetaan kohde-eläinlajille, ja mahdolliset ei-toivotut vaikutukset, joita voi ilmetä, kun valmistetta käytetään ehdotetulla tavalla; kyseiset ei-toivotut vaikutukset on arvioitava suhteessa valmisteen mahdollisiin hyötyihin;

b) hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa olevien eläinlääke- tai ainejäämien mahdolliset haitalliset vaikutukset ihmisiin;

c) mahdolliset riskit, joita voi seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle;

d) eläinlääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

2) Prekliiniset tutkimukset on suoritettava hyvän laboratoriokäytännön (GLP) vaatimusten mukaisesti.

Muut kuin hyvän laboratoriokäytännön mukaiset (non-GLP) tutkimukset voidaan hyväksyä muissa kuin kohdelajitutkimuksissa sekä tutkimuksissa, joissa arvioidaan rokotekantojen immunologisia, biologisia tai geneettisiä ominaisuuksia asianmukaisesti valvotuissa olosuhteissa. Muut poikkeamat on perusteltava.

3) Kaikki turvallisuuskokeet on suoritettava perusteellisesti harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti, joka on tallennettava kirjallisesti ennen kokeen aloittamista. Koe-eläinten hyvinvoinnin on oltava eläinlääketieteellisen valvonnan alaista, ja se on otettava kaikilta osin huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeen suorittamisen aikana.

4) Ennakolta vahvistetut järjestelmälliset kirjalliset menettelyt vaaditaan turvallisuuskokeiden järjestämisestä, suorittamisesta, tietojen keruusta, dokumentoinnista ja varmentamisesta.

5) Kliiniset lääketutkimukset (kenttäkokeet) on suoritettava hyvän kliinisen tutkimustavan (GCP) vakiintuneiden periaatteiden mukaisesti. Poikkeamat on perusteltava.

6) Turvallisuustutkimusten on oltava Euroopan farmakopean vaatimusten mukaisia. Poikkeamat on perusteltava.

7) Turvallisuuskokeet on suoritettava kohde-eläinlajilla. Käytettävän annoksen on oltava käytettäväksi suositeltu määrä valmistetta, ja turvallisuustutkimuksessa käytettävä erä on otettava erästä tai eristä, jotka on valmistettu hakemuksen 2 osassa kuvatun valmistusprosessin mukaisesti.

8) Edellä B.1, B.2 ja B.3 jaksossa kuvatuissa laboratoriokokeissa eläinlääkkeen annoksen on sisällettävä enimmäistitteri tai suurin mahdollinen antigeenipitoisuus tai voimakkuus. Antigeenin konsentraatiota voidaan tarvittaessa mukauttaa vaaditun annoksen aikaansaamiseksi.

9) Immunologisen eläinlääkkeen turvallisuus on osoitettava jokaisen kohde-eläinlajiryhmän osalta, jolle sen käyttöä suositellaan, käyttäen jokaista suositeltua antoreittiä ja -tapaa ja ehdotettua rokotusohjelmaa. Antoreitin ja -tavan osalta voidaan käyttää huonoimman vaihtoehdon skenaariota, jos se on tieteellisesti perusteltua.

10) Elävistä organismeista koostuvia immunologisia eläinlääkkeitä koskevat erityisvaatimukset sisältyvät B.6 kohtaan.

11) Myyntilupahakemukseen liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava IIIb.4B osan 4 kohdassa ja IIIb.4C osan 3 kohdassa kuvattuja prekliinisiä tutkimuksia ja kliinisiä lääketutkimuksia koskevien vaatimusten mukaisesti.

IIIb.3B **Prekliiniset tutkimukset**

1) Kerta-annoksen turvallisuus

Immunologinen eläinlääke on annettava suositeltuna annoksena ja jokaista suositeltua antoreittiä ja -tapaa käyttäen jokaiselle eläinlajille ja jokaiselle asianomaiselle eläinryhmälle (esimerkiksi vähimmäisikä, tiineet eläimet, tapauksen mukaan), jolle se on tarkoitettu käytettäväksi.

Eläimiä on tarkkailtava ja tutkittava päivittäin systeemisten ja paikallisten reaktioiden varalta, kunnes reaktioita ei enää voida odottaa mutta joka tapauksessa vähintään 14 päivän ajan annon jälkeen. Tarvittaessa tutkimusten on sisällettävä injektiokohdan yksityiskohtaiset makroskooppiset ja mikroskooppiset *post mortem* -tutkimukset. Muut objektiiviset arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja suorituskykymittaukset, on kirjattava.

Tämä tutkimus voi olla osa 3 kohdan mukaisesti vaadittua toistetun annoksen tutkimusta tai se voidaan jättää pois, jos 2 kohdan mukaisesti vaaditussa yliannostutkimuksessa ei ole ilmennyt selkeitä merkkejä systeemisistä tai paikallisista reaktioista. Jos tämä tutkimus jätetään pois, on valmisteyhteenvedossa valmisteen turvallisuuden kuvaamisen perustana käytettävä yliannostutkimuksessa havaittuja systeemisiä tai paikallisia reaktioita.

2) Kertayliannoksen turvallisuus

Ainoastaan eläville immunologisille eläinlääkkeille on tehtävä yliannostutkimus.

Kohde-eläinlajin herkimpiä ryhmiä edustaville eläimille on annettava yliannos immunologista eläinlääkettä, tavallisesti kymmenkertainen annos, jokaista suositeltua antoreittiä ja -tapaa käyttäen, jollei herkistävimmän antoreitin valinta useista samankaltaisista reiteistä ole perusteltua. Jos immunologinen eläinlääke annetaan injektiona, annokset, antoreitit ja antotavat on valittava sen enimmäismäärän mukaan, joka voidaan antaa yhteen injektiokohtaan.

Eläimiä on tarkkailtava ja tutkittava päivittäin systeemisten ja paikallisten reaktioiden varalta vähintään 14 päivän ajan annon jälkeen. Muut arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja suorituskykymittaukset, on kirjattava.

Tarvittaessa kyseisten tutkimusten on sisällettävä injektiokohdan yksityiskohtaiset makroskooppiset ja mikroskooppiset *post mortem* -tutkimukset, jos niitä ei ole tehty 1 kohdan mukaisesti.

3) Toistetun kerta-annoksen turvallisuus

Jos immunologista eläinlääkettä on rokotusohjelman mukaisesti määrä antaa useammin kuin kerran, on suoritettava toistettua kerta-annosta koskeva tutkimus tällaisen annon aiheuttamien mahdollisten haittavaikutusten selvittämiseksi.

Koe on suoritettava kohde-eläinlajin herkimmillä ryhmillä (kuten tietyt rodut tai ikäryhmät) käyttäen kutakin suositeltua antoreittiä ja -tapaa.

Antokertojen määrä ei saa olla pienempi kuin suositeltu enimmäismäärä, ja rokotteiden osalta on otettava huomioon antokertojen määrä perusrokotusta ja ensimmäistä uusintarokotusta varten.

Antokertojen välinen aika voi olla lyhyempi kuin valmisteyhteenvedossa ilmoitettu aika. Valittu aikaväli on perusteltava suhteessa ehdotettuun käyttötapaan.

Eläimiä on tarkkailtava ja tutkittava päivittäin systeemisten ja paikallisten reaktioiden varalta vähintään 14 päivän ajan lääkkeen viimeisen annon jälkeen. Muut objektiiviset arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja suorituskykymittaukset, on kirjattava.

4) Lisääntymiskyvyn tutkiminen

Lisääntymiskyvyn tutkimista on harkittava silloin, kun immunologinen eläinlääke on tarkoitettu käytettäväksi tai sitä voidaan käyttää tiineillä eläimillä tai munivilla linnuilla ja kun tiedot viittaavat siihen, että lähtöaine, josta valmiste on johdettu, voi olla mahdollinen riskitekijä.

Urosten sekä tiineiden ja muiden kuin tiineiden naaraiden lisääntymiskyky on tutkittava suositellulla annoksella ja herkistävintä antoreittiä ja -tapaa käyttäen.

Sellaisten immunologisten eläinlääkkeiden osalta, joita suositellaan käytettäviksi tiineillä eläimillä, lisääntymiskyvyn tutkimisessa on kiinnitettävä huomiota lääkkeen antamisen turvallisuuteen koko tiineysajan tai tietyllä jaksolla tiineysaikana, ottaen huomioon valmisteen aiotun käyttötarkoituksen.

Tarkkailujaksoa on jatkettava synnytykseen saakka, jotta voidaan tutkia mahdolliset haitalliset vaikutukset jälkeläisiin, mukaan lukien epämuodostumia aiheuttavat ja tiineyden keskeytymisen aiheuttavat vaikutukset.

Nämä tutkimukset voivat olla osa 1, 2 ja 3 kohdassa kuvattuja turvallisuustutkimuksia tai IIIb.3C jaksossa säädettyjä kenttäkokeita.

5) Immunologisten toimintojen tutkiminen

Jos immunologinen eläinlääke saattaa vaikuttaa haitallisesti rokotetun eläimen tai sen jälkeläisen immuunivasteeseen, on suoritettava immunologisia toimintoja koskevat soveltuvat kokeet.

6) Eläviä rokotteita koskevat erityisvaatimukset

1) Rokotekannan leviäminen

Rokotekannan leviäminen rokotetuista kohde-eläimistä rokottamattomiin on tutkittava käyttäen sitä suositeltua antoreittiä, joka todennäköisimmin johtaa leviämiseen. Lisäksi voi olla tarpeen tutkia leviämistä eläimiin, jotka eivät kuulu kohde-eläinlajeihin mutta jotka voisivat olla erityisen herkkiä elävälle rokotekannalle. On esitettävä arvio siitä, kuinka monta kertaa kanta tavanomaisena käyttötavan perusteella todennäköisesti leviää eläimestä toiseen, ja tämän mahdollisista seurauksista.

2) Jakaantuminen rokotetussa eläimessä

Ulosteista, virtsasta, maidosta, munista, sierain- ja muista eritteistä on tapauksen mukaan tutkittava organismin esiintyminen. Lisäksi tutkimuksia saatetaan tarvita rokotekannan jakaantumisesta eläimessä kiinnittäen erityistä huomiota paikkoihin, joissa organismin replikaatio tyypillisesti tapahtuu. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2003/99/EY tarkoitettujen, elintarvikkeiden tuotantoon käytettäville eläimille annettavien zoonooseja vastaan tarkoitettujen elävien rokotteiden tapauksessa näissä tutkimuksissa on eritoten otettava huomioon organismin pysyvyys injektiokohdassa.

3) Virulenssin lisääntyminen

Virulenssin lisääntyminen tai virulentiksi muuntuminen on tutkittava käyttäen master seed -kantaa. Jos master seed -kantaa ei ole saatavissa riittävää määrää, tutkitaan matalin tuotannossa käytetty siirrostustaso. Muun siirrostusvaihtoehdon käyttäminen on perusteltava. Ensirokotus on suoritettava käyttämällä sitä antoreittiä ja -tapaa, joka todennäköisimmin johtaa virulentiksi muuntumista osoittavaan virulenssin lisääntymiseen. Perättäisiä siirrostuksia on tehtävä viiden kohde-eläinryhmän kautta, ellei ole perusteltua tehdä useampia siirrostuksia tai jos organismi häviää koe-eläimistä aikaisemmin. Jos organismi on kyvytön replikoimaan riittävästi, kohde-eläinlajilla on suoritettava niin monta siirrostusta kuin mahdollista.

4) Rokotekannan biologiset ominaisuudet

Muut kokeet voivat olla tarpeen käytettävän rokotekannan mahdollisten luontaisten biologisten ominaisuuksien (esim. neurotropismi) määrittämiseksi niin tarkasti kuin mahdollista.

Kun on kyse eläviä muuntogeenisiä organismeja sisältävistä rokotteista, joissa vieraan geenin tuote on sisällytetty kantaan rakenneproteiinina, on otettava huomioon riski, että kannan tropismi tai virulenssi muuttuu, ja tarvittaessa on tehtävä erityisiä testejä.

5) Kantojen rekombinaatio tai genomien uudelleenjärjestyminen

Rekombinaation tai genomien uudelleenjärjestymisen mahdollisuus luonnon- tai muiden kantojen kanssa on arvioitava ja niiden vaikutuksia on tarkasteltava.

7) Käyttäjäturvallisuus

Tässä jaksossa tarkastellaan IIIb.3A–IIIb.3B osassa havaittuja vaikutuksia ja suhteutetaan kyseiset vaikutukset siihen, millä tavalla ja missä määrin ihmiset altistuvat valmisteelle. Tavoitteena on suunnitella tarkoituksenmukaiset käyttäjille tarkoitetut varoitukset ja muita riskinhallintatoimenpiteitä.

Käyttäjäturvallisuus on huomioitava lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

8) Yhteisvaikutukset

Jos valmisteyhteenvedossa on maininta yhteensopivuudesta toisten eläinlääkkeiden kanssa, yhdistelmän turvallisuus on tutkittava. Kaikki muut tunnetut yhteisvaikutukset muiden eläinlääkkeiden kanssa on kuvattava.

IIIb.3C **Kliiniset lääketutkimukset**

Jollei muu ole perusteltua, prekliinisten tutkimusten tuloksia on täydennettävä kliinisistä lääketutkimuksista saaduilla tiedoilla käyttämällä eriä, jotka ovat myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin mukaisia. Samoissa kliinisissä lääketutkimuksissa voidaan tutkia niin turvallisuutta kuin tehoakin.

IIIb.3D **Ympäristöriskien arviointi**

1) Ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, joita eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa tällaisten vaikutusten riski. Arvioinnin avulla määritetään myös varotoimet, jotka voivat olla tarpeen tällaisen riskin pienentämiseksi.

2) Arviointi on kaksivaiheinen. Ensimmäinen vaihe on toteutettava kaikissa tapauksissa. Yksityiskohtaiset arviointitiedot on toimitettava lääkeviraston ohjeiden mukaisesti. Niissä on ilmoitettava, miten ympäristö mahdollisesti altistuu valmisteelle, ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat asiat:

a) kohde-eläinlajit ja ehdotettu käyttötapa;

b) antoreitti ja -tapa ja erityisesti se, kuinka paljon valmistetta todennäköisesti pääsee suoraan ekosysteemeihin;

c) mahdollisuus, että hoidetut eläimet erittävät ympäristöön valmistetta ja sen vaikuttavia aineita, ja niiden pysyvyys eritteissä;

d) käyttämättömien valmisteiden tai valmistejätteiden hävittäminen.

3) Jos elävät rokotekannat saattavat olla zoonoottisia, on ihmisille aiheutuva riski arvioitava.

4) Jos ensimmäisen vaiheen johtopäätöksistä ilmenee, että valmiste saattaa aiheuttaa merkityksellisen riskin ympäristölle, on hakijan edettävä toiseen vaiheeseen ja arvioitava eläinlääkkeen mahdolliset ympäristöriskit. Tarvittaessa on tehtävä lisätutkimuksia valmisteen vaikutuksista (maaperään, veteen, ilmaan, vesistöihin ja muihin kuin kohdeorganismeihin).

5) DNA-rokotteissa on erityinen turvallisuuteen liittyvä huolenaihe: mahdollinen riski, että DNA siirtyy sukurauhaskudoksiin ja mahdollisesti rokotettujen uros- ja naaraspuolisten eläinten sukusoluihin ja siten mahdollisesti jälkeläisiin. Hakijan on arvioitava mahdolliset riskit, joita tällaiset immunologiset eläinlääkkeet voivat aiheuttaa ihmisten terveydelle ja ympäristölle (mukaan lukien kasvit ja eläimet), ja tarkasteltava niitä. Jos mahdollisia riskejä havaitaan, on tehtävä tutkimuksia rokotteen vaikutuksesta sen mukaan, käytetäänkö sitä seuraeläimille tai elintarviketuotantoeläimille, jotta saadaan tätä kohtaa koskevia tietoja.

IIIb.3E **Muuntogeenisiä organismeja sisältävistä tai niistä koostuvista eläinlääkkeistä edellytetty arviointi**

1) Muuntogeenisiä organismeja (GMO) sisältäviä tai niistä koostuvia eläinlääkkeitä koskevaan hakemukseen on liitettävä direktiivin 2001/18/EY 2 artiklan ja C osan nojalla vaaditut asiakirjat sekä erityiset muuntogeenisiä organismeja koskevat ohjeet.

2) Mahdolliset ihmisten terveyteen ja ympäristöön kohdistuvat haitalliset vaikutukset, jotka voivat ilmetä muuntogeenisistä organismeista muihin organismeihin tapahtuvan geenisiirron välityksellä tai joita voi aiheutua geenimuunnoksista, on arvioitava tarkasti ja tapauskohtaisesti. Tällaisen ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on tunnistaa ja arvioida muuntogeenisten organismien mahdolliset suorat ja välilliset, välittömästi tai viipeellä ilmenevät haitalliset vaikutukset ihmisten terveyteen ja ympäristöön (kasvit ja eläimet mukaan lukien), ja se on tehtävä direktiivin 2001/18/EY liitteessä II säädettyjen periaatteiden mukaisesti.

IIIb.3F **Prekliinisiin tutkimuksiin sisällytettävät jäämätutkimukset**

1) Immunologisista eläinlääkkeistä ei yleensä ole tarpeen suorittaa jäämätutkimuksia.

2) Jos elintarviketuotantoeläimille tarkoitettujen immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa käytetään antibiootteja, adjuvantteja, säilytysaineita tai muita apuaineita ja/tai niitä sisältyy lopulliseen formulaatioon, on otettava huomioon kuluttajien mahdollinen altistuminen hoidetuista eläimistä peräisin olevissa elintarvikkeissa oleville jäämille sekä jäämien enimmäismääriä koskevan lainsäädännön noudattaminen. Kuluttajaturvallisuuteen liittyviä vaikutuksia, jotka johtuvat niiden mahdollisesta esiintymisestä lopputuotteessa, on käsiteltävä.

3) Jos on kyse vakiintuneiden zoonoosien torjuntaan tarkoitetuista elävistä rokotteista, leviämistutkimusten lisäksi saattaa olla tarpeen määrittää rokoteorganismien jäämät injektiokohdassa. Tällaisten jäämien vaikutukset on tarvittaessa tutkittava.

4) Varoaikaa koskeva ehdotus on esitettävä, ja sen riittävyyttä on tarkasteltava suhteessa mahdollisesti suoritettuihin jäämätutkimuksiin.

IIIb.4. ***4 osa: Tehoa koskevat asiakirjat (prekliiniset tutkimukset ja kliiniset lääketutkimukset)***

IIIb.4A **Yleiset vaatimukset**

1) Seuraavia yleisiä vaatimuksia on noudatettava:

a) tehoa koskevien tutkimusten on oltava Euroopan farmakopean yleisten vaatimusten mukaisia. Poikkeamat on perusteltava;

b) tutkijan on tutkimusasetelman laatimisen yhteydessä määriteltävä ensisijainen parametri, johon tehon määrittäminen perustuu, eikä sitä saa muuttaa tutkimuksen valmistumisen jälkeen;

c) suunniteltu tilastoanalyysi on kuvattava yksityiskohtaisesti tutkimussuunnitelmissa;

d) antigeenien tai rokotekantojen valinta on perusteltava epizoologisten tietojen pohjalta;

e) laboratoriossa suoritettujen tehoa koskevien tutkimusten on oltava vertailevia tutkimuksia, joissa on mukana vertailueläimiä, jotka eivät ole saaneet lääkitystä, paitsi jos se ei ole perusteltua eläinten hyvinvointiin liittyvistä syistä ja jos teho voidaan osoittaa muulla tavoin.

2) Prekliinisiä tutkimuksia on yleensä tuettava kenttäolosuhteissa suoritettavilla kokeilla.

Jos prekliiniset tutkimukset tukevat täysin valmisteyhteenvedossa esitettyjä väitteitä, kenttäolosuhteissa suoritettavia kokeita ei vaadita.

Jollei muu ole perusteltua, prekliinisten tutkimusten tuloksia on täydennettävä kliinisistä lääketutkimuksista saaduilla tiedoilla käyttämällä eriä, jotka ovat myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin mukaisia. Samoissa kliinisissä lääketutkimuksissa voidaan tutkia niin turvallisuutta kuin tehoakin.

3) Kaikki kokeet on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta toimivaltaiset viranomaiset voivat arvioida ne asianmukaisesti. Kaikkien kokeessa käytettyjen tekniikoiden validiteetti on osoitettava.

4) Kaikki saadut tulokset, niin myönteiset kuin kielteisetkin, on ilmoitettava:

a) Immunologisen eläinlääkkeen teho on osoitettava jokaisen kohde-eläinlajiryhmän osalta, jolle sen käyttöä suositellaan, käyttäen jokaista suositeltua antoreittiä ja -tapaa ja ehdotettua anto-ohjelmaa. Jollei muu ole perusteltua, immuniteetin alkaminen ja kesto on määritettävä kokeista saatujen tietojen perusteella.

b) Passiivisesti saatujen maternaalisten vasta-aineiden vaikutus rokotteiden tehoon, kun rokotteita annetaan iässä, jossa emältä saatu immuniteetti on edelleen olemassa, on tarvittaessa arvioitava asianmukaisesti.

c) Multivalenttien ja yhdistelmämuotoisten immunologisten eläinlääkkeiden jokaisen ainesosan teho on osoitettava. Jos valmiste suositellaan annettavaksi toisen eläinlääkkeen kanssa yhdistelmänä tai yhtäaikaisesti, on yhdistelmän teho osoitettava asianmukaisilla tutkimuksilla. Kaikki tunnetut yhteisvaikutukset muiden eläinlääkkeiden kanssa on kuvattava.

d) Aina kun valmiste on osa hakijan suosittelemaa rokotusohjelmaa, immunologisen eläinlääkkeen käynnistys- tai tehostevaikutus tai valmisteen osuus koko ohjelman toimivuuteen on osoitettava.

e) Käytettävän annoksen on oltava se määrä valmistetta, jota suositellaan käytettäväksi, ja tehon osoittamista koskevassa kokeessa käytettävä erä on otettava erästä tai eristä, jotka on valmistettu hakemuksen 2 osassa kuvatun valmistusprosessin mukaisesti.

f) Hakijan on ilmoitettava, kuinka eläimille annettujen diagnostisten immunologisten eläinlääkkeiden aiheuttamat reaktiot on tarkoitus tulkita.

g) Niiden rokotteiden osalta, jotka on tarkoitettu mahdollistamaan rokotettujen ja tartunnan saaneiden eläinten erottaminen toisistaan (markkerirokotteet), jos tehoa koskeva väite perustuu diagnostisiin *in vitro* -testeihin, on toimitettava riittävät tiedot, jotta markkeriominaisuuksiin liittyvät väitteet voidaan arvioida asianmukaisesti.

IIIb.4B **Prekliiniset tutkimukset**

1) Periaatteessa teho on osoitettava tarkasti määritellyissä laboratorio-olosuhteissa suorittamalla altistus sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohde-eläimelle suositellulla tavalla. Altistusolosuhteiden on vastattava mahdollisimman tarkoin infektion luonnollisia olosuhteita. Altistuskantaa koskevat yksityiskohtaiset tiedot ja sen merkityksellisyys on ilmoitettava.

2) Elävien rokotteiden osalta tehon testaamiseen käytettävä valmiste on otettava vähimmäistitterin tai -voimakkuuden sisältävästä erästä tai eristä. Muiden valmisteiden osalta on käytettävä kestoajan päättyessä odotettavissa olevan vähimmäismäärän aktiivisuutta tai vähimmäisvoimakkuuden sisältäviä eriä, jollei muu ole perusteltua.

3) Jos mahdollista, immuunimekanismi (soluvälitteinen tai humoraalinen, immunoglobuliinin paikalliset tai yleiset luokat), joka käynnistyy sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohde-eläimille suositeltua antoreittiä käyttäen, on määritettävä ja osoitettava asiakirjalla.

4) Seuraavat tiedot on toimitettava kaikista prekliinisistä tutkimuksista:

a) tiivistelmä;

b) lausunto siitä, että prekliinisissä tutkimuksissa on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä, tapauksen mukaan;

c) tutkimukset suorittaneen laitoksen nimi;

d) yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa kuvataan käytetyt menetelmät, laitteet ja ainekset, tiedot kuten eläinten laji tai rotu, luokka, alkuperä, tunnisteet ja määrä, niiden elin- ja ruokintaolosuhteet (muun muassa toteamus siitä, olivatko ne vapaita erikseen määritellyistä taudinaiheuttajista ja/tai erikseen määritellyistä vasta-aineista, rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden tyyppi ja määrä), annos, antoreitti, -ohjelma ja -päivämäärät, kuvaus käytetyistä tilastollisista menetelmistä ja niiden käyttämisen perustelut;

e) saivatko vertailueläimet lumetta vai jätettiinkö ne lääkitsemättä;

f) soveltuvin osin tieto siitä, onko hoidetuille eläimille annettu testattavaa valmistetta vai muuta unionissa myyntiluvan saanutta valmistetta;

g) kaikki yleiset ja yksilökohtaiset havainnot ja tulokset, niin myönteiset kuin kielteisetkin (myös keskiarvot ja keskihajonnat). Tiedot on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta tulokset voidaan arvioida kriittisesti riippumatta tutkimuksen tekijän niistä esittämistä tulkinnoista. Yksilökohtaiset tiedot on esitettävä taulukkomuodossa. Selityksenä ja valaisevana esimerkkinä voidaan tuloksiin liittää jäljennöksiä kirjauksista, mikrovalokuvia jne.;

h) havaittujen haittavaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;

i) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja keskeyttämisten syyt;

j) tulosten tilastoanalyysi silloin, kun testausohjelma sitä edellyttää, ja tulosten varianssi;

k) muun samanaikaisen sairauden esiintyminen ja kulku;

l) yksityiskohtaiset tiedot kaikista eläinlääkkeistä (muista kuin tutkittavasta valmisteesta), joita oli annettava tutkimuksen aikana;

m) mahdolliset muut havainnot ja poikkeamat tutkimussuunnitelmasta ja mahdolliset vaikutukset tuloksiin;

n) saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät valmisteen turvallisuudesta ja tehosta.

IIIb.4C **Kliiniset lääketutkimukset**

1) Jollei muu ole perusteltua, prekliinisten tutkimusten tuloksia on täydennettävä kenttäkokeista saaduilla tiedoilla käyttämällä eriä, jotka ovat myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin mukaisia. Samoissa kenttäkokeissa voidaan tutkia niin turvallisuutta kuin tehoakin.

2) Jos prekliinisillä tutkimuksilla ei saada valmisteen tehoa osoitetuksi, voi pelkkien kenttäkokeiden suorittaminen olla hyväksyttävää.

3) Kenttäkokeita koskevien asiakirjojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, jotta voidaan tehdä objektiivinen päätelmä. Niiden on sisällettävä seuraavat tiedot:

a) tiivistelmä;

b) lausunto siitä, että on noudatettu hyvää kliinistä tutkimustapaa;

c) vastuullisen tutkijan nimi, osoite, tehtävä ja pätevyys;

d) annon tapahtumapaikka ja -aika, eläimen tai eläinten omistajan nimeen ja osoitteeseen liitettävissä oleva tunnistekoodi;

e) yksityiskohtaiset tiedot tutkimussuunnitelmasta, kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaaleista, antoreitti, -tapa ja -ohjelma, annos, eläinryhmät, havainnoinnin kesto, serologinen vaste ja muut annon jälkeen eläimillä suoritetut tutkimukset;

f) saivatko vertailueläimet lumetta tai kilpailevaa valmistetta vai jätettiinkö ne lääkitsemättä;

g) lääkittyjen ja vertailueläinten tunnisteet (ryhmäkohtaiset tai yksilökohtaiset, tapauksen mukaan), kuten laji, rotu tai kanta, ikä, paino, sukupuoli, fysiologinen tila;

h) lyhyt kuvaus kasvatus- ja ruokintatavasta ja rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden tyypit ja määrät;

i) kaikki tiedot havainnoista, suorituskyvystä ja tuloksista (myös keskiarvot ja keskihajonta); yksilökohtaiset tiedot on ilmoitettava, jos kokeet ja mittaukset on suoritettu yksilöillä;

j) tulosten tilastoanalyysi silloin, kun testausohjelma sitä edellyttää, ja tulosten varianssi;

k) kokeiden kaikki havainnot ja tulokset, niin myönteiset kuin kielteisetkin, ja täydellinen lausunto valmisteen arvioimiseksi vaadittavista havainnoista ja objektiivisten aktiivisuuskokeiden tuloksista; käytetyt menetelmät on täsmennettävä ja tulosten vaihtelujen merkitys selitettävä;

l) vaikutukset eläinten suorituskykyyn;

m) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja keskeyttämisten syyt;

n) havaittujen haittavaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;

o) muun samanaikaisen sairauden esiintyminen ja kulku;

p) kaikki tiedot tutkittavista eläinlääkkeistä (muista kuin tutkittavasta valmisteesta), joita on annettu joko ennen tutkittavaa valmistetta tai yhtäaikaisesti sen kanssa tai havainnointijakson aikana; yksityiskohtaiset tiedot mahdollisesti havaituista yhteisvaikutuksista;

q) mahdolliset muut havainnot ja poikkeamat tutkimussuunnitelmasta ja mahdolliset vaikutukset tuloksiin;

r) saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät valmisteen turvallisuudesta ja tehosta.

IV JAKSO

TIETYN TYYPPISIÄ MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET

IV.1 Rinnakkaiseläinlääkkeitä koskevat hakemukset

IV.1.1 Hakemusten, jotka perustuvat 18 artiklaan (rinnakkaiseläinlääkkeet), on sisällettävä tämän liitteen II jakson 1 ja 2 osan mukaiset tiedot. Vaadittaessa on 18 artiklan 7 kohdan nojalla tehtävä ympäristöriskien arviointi. Lisäksi asiakirja-aineistossa on oltava tiedot, jotka osoittavat, että valmisteella on sama vaikuttavien aineiden laadullinen ja määrällinen koostumus ja sama lääkemuoto kuin viitelääkkeellä, sekä tiedot, joista käy ilmi rinnakkaislääkkeen biologinen samanarvoisuus tai perustelut sille, miksi kyseisiä tutkimuksia ei ole tehty vahvistettujen ohjeiden mukaisesti. Lääkeainetta välittömästi vapauttavia suun kautta annosteltavia lääkemuotoja on pidettävä samana lääkemuotona.

Biologisten (myös immunologisten) eläinlääkkeiden osalta vakiomuotoista geneeristä lähestymistapaa ei periaatteessa pidetä asianmukaisena, vaan on noudatettava hybridilähestymistapaa (ks. IV.2 osa).

IV.1.2 Rinnakkaiseläinlääkkeiden osalta turvallisuutta ja tehoa koskevissa kriittisissä asiantuntijalausunnoissa on keskityttävä erityisesti seuraaviin tekijöihin:

a) perusteet biologista samanarvoisuutta koskevalle väitteelle;

b) yhteenveto vaikuttavien aineiden erien ja lopullisen lääkkeen sisältämistä epäpuhtauksista (ja soveltuvin osin säilytyksen aikana syntyvistä hajoamistuotteista) sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi;

c) biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai muut tiedot, jotka voivat tukea biologisen samanarvoisuuden toteamista lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti;

d) on annettava lisätiedot, joilla osoitetaan luvan saaneen vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisten turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus;

e) käyttäjäturvallisuutta koskevan riskinarvioinnin uudelleentarkastelu, jossa keskitytään rinnakkais- ja viite-eläinlääkkeiden eroihin (esimerkiksi apuaineiden koostumus);

f) ympäristöriskien arvioinnin uudelleentarkastelu, tapauksen mukaan.

IV.1.3 Antimikrobista ainetta sisältäviä rinnakkaiseläinlääkkeitä koskevissa hakemuksissa on annettava kirjallisuustiedoista tunnettua resistenssin tasoa koskevat tiedot.

IV.1.4 Antiparasiittista ainetta sisältäviä rinnakkaiseläinlääkkeitä koskevissa hakemuksissa on annettava kirjallisuustiedoista tunnettua resistenssin tasoa koskevat tiedot.

IV.1.5 Lihakseen, ihon alle tai ihon läpi annettavaksi tarkoitetuista rinnakkaiseläinlääkkeistä on toimitettava seuraavat lisätiedot:

a) antokohdan jäämien vastaavan tai poikkeavan poistumisen osoittava näyttö, joka voidaan vahvistaa asianmukaisilla jäämien poistumista koskevilla tutkimuksilla;

b) kohde-eläinten sietokykyä antokohdassa osoittava näyttö, joka voidaan vahvistaa asianmukaisilla kohde-eläimen sietokykyä koskevilla tutkimuksilla.

IV.2 **Hybridieläinlääkkeitä koskevat hakemukset**

IV.2.1 Hakemukset, jotka perustuvat 19 artiklaan (hybridieläinlääkkeet), koskevat eläinlääkkeitä, jotka ovat samankaltaisia kuin viite-eläinlääke mutta jotka eivät täytä rinnakkaiseläinlääkkeen määritelmän vaatimuksia.

IV.2.2 Tällaisten hakemusten mukana on toimitettava seuraavat tiedot:

a) kaikki tämän liitteen II tai III jakson 1 ja 2 osassa tarkoitetut tiedot, tapauksen mukaan;

b) asiakirja-aineiston 3 ja 4 osan osalta hybridieläinlääkkeitä koskevat hakemukset voivat perustua osittain jo myyntiluvan saaneen viite-eläinlääkkeen asianmukaisten turvallisuus-, jäämä- ja prekliinisten tutkimusten ja kliinisten lääketutkimusten tuloksiin ja osittain uusiin tietoihin. Uusiin tietoihin on soveltuvin osin sisällyttävä käyttäjäturvallisuutta koskeva riskinarviointi ja ympäristöriskien arviointi 18 artiklan 7 kohdan mukaisesti. Lisäksi asianomaisten valmisteiden (esimerkiksi mikrobilääkkeiden ja loislääkkeiden) osalta on soveltuvin osin otettava huomioon resistenssin kehittymisriski.

IV.2.3 Kun kyseessä ovat biologiset (myös immunologiset) eläinlääkkeet, on toimitettava kattava vertailu, jossa käsitellään laatua, turvallisuutta ja tehoa.

IV.2.4 Jos viitataan myyntiluvan saaneesta toisesta eläinlääkkeestä peräisin oleviin tietoihin, on perusteltava kyseisten tietojen käyttö ja merkityksellisyys uuden valmisteen osalta.

IV.2.5 Turvallisuuden ja tehon tueksi tarvittavien uusien tietojen laajuus riippuu uuden valmisteen erityispiirteistä ja sen eroista viite-eläinlääkkeeseen nähden, ja laajuus on määritettävä tapauskohtaisesti. Uutta valmistetta koskevat uudet prekliiniset ja kliiniset tiedot on esitettävä kaikista niistä näkökohdista, joiden osalta viite-eläinlääke ei tarjoa asiaankuuluvaa tukea.

IV.2.6 Jos uusia tutkimuksia tehdään sellaisten viite-eläinlääkkeiden erillä, joille on myönnetty myyntilupa kolmannessa maassa, hakijan on osoitettava, että viite-eläinlääke on saanut myyntiluvan unionissa vahvistettuja vaatimuksia vastaavien vaatimusten mukaisesti ja että valmisteet ovat niin samankaltaiset, että niitä voidaan käyttää toistensa sijasta prekliinisissä tutkimuksissa tai kliinisissä lääketutkimuksissa.

IV.3 **Yhdistelmäeläinlääkkeitä koskevat hakemukset**

IV.3.1 Sellaista yhdistelmävalmistetta koskeva hakemus, joka sisältää yksittäisiä vaikuttavia aineita, joille on jo myönnetty myyntilupa eläinlääkkeessä tapahtuvaa käyttöä varten Euroopan talousalueella, on toimitettava 20 artiklan mukaisesti.

Sellaista yhdistelmävalmistetta koskeva hakemus, joka sisältää vähintään yhtä uutta vaikuttavaa ainetta, jolle ei ole vielä myönnetty myyntilupaa eläinlääkkeessä Euroopan talousalueella, on toimitettava 8 artiklan mukaisesti.

IV.3.2 Hakemuksista, jotka esitetään 20 artiklan mukaisesti, on toimitettava täydellinen 1, 2, 3 ja 4 osan sisältävä asiakirja-aineisto.

IV.3.3 Vaikuttavien aineiden yhdistelmän osalta on toimitettava valideihin terapeuttisiin periaatteisiin perustuvat vankat tieteelliset perustelut, kliiniset tiedot mukaan lukien, jotka osoittavat kaikkien vaikuttavien aineiden tarpeen ja vaikutuksen hoidon aikana.

IV.3.4 Yhdistelmävalmisteen osalta on yleensä toimitettava kaikki turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot eikä yksittäisten vaikuttavien aineiden turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja vaadita, paitsi niiden yksittäisten farmakologisten ominaisuuksien selventämiseksi.

IV.3.5 Jos hakijan saatavilla on riittävän yksityiskohtaisia tietoja tunnetun yksittäisen vaikuttavan aineen turvallisuudesta ja tehosta, nämä tiedot voidaan toimittaa, jotta yhdistelmävalmisteella ei tarvitsisi tehdä tiettyjä tutkimuksia tai toimittaa niistä merkityksellisiä tietoja. Siinä tapauksessa on tutkittava myös vaikuttavien aineiden mahdollinen yhteisvaikutus.

IV.3.6 Yhdistelmävalmisteelle on tehtävä käyttäjäturvallisuuden arviointi, ympäristöriskien arviointi, jäämien poistumista koskevat tutkimukset ja kliiniset tutkimukset.

IV.3.7 Kohde-eläinturvallisuutta koskeva tutkimus on tehtävä lopullisella formulaatiolla, ellei tutkimuksen poisjättäminen ole perusteltua.

IV.4 **Tietoiseen suostumukseen perustuvat hakemukset**

IV.4.1 Hakemukset, jotka perustuvat 21 artiklaan, koskevat valmisteita, joilla on sama koostumus, lääkemuoto ja valmistusprosessi (mukaan lukien raaka-aineet ja lähtöaineet, prosessiparametrit ja valmistuspaikat) kuin jo myyntiluvan saaneilla eläinlääkkeillä.

IV.4.2 Tällaisten hakemusten asiakirja-aineiston on sisällettävä ainoastaan liitteessä I olevan 1A ja 1B osan (1–6.4 kohdan) mukaiset tiedot edellyttäen, että jo myyntiluvan saaneen eläinlääkkeen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle kirjallisen suostumuksensa viitata kyseisen valmisteen asiakirja-aineiston 1C, 2, 3 ja 4 osan sisältämiin tietoihin. Tällöin ei ole tarpeen toimittaa laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevia kriittisiä asiantuntijalausuntoja. Hakijan on liitettävä hakemukseensa todiste kirjallisesta suostumuksesta.

IV.5 **Kirjallisuustietoihin perustuvat hakemukset**

IV.5.1 Seuraavat erityissäännöt koskevat eläinlääkkeitä, joiden vaikuttavilla aineilla on 22 artiklassa tarkoitettu ”vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö”, tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

IV.5.2 Täydellinen (1, 2, 3 ja 4 osan sisältävä) asiakirja-aineisto on toimitettava. Hakijan on toimitettava tämän liitteen 1 ja 2 osan mukaiset tiedot. 3 ja 4 osasta on toimitettava yksityiskohtainen tieteellinen julkaisuluettelo sekä tiedot, jotka osoittavat, että kirjallisuusviitteiden ja eläinlääkkeen välillä on turvallisuuden ja tehon kannalta merkityksellinen yhteys. Kirjallisuustietoja voidaan joutua täydentämään joillakin valmistetta koskevilla asiakirjoilla, esimerkiksi käyttäjäturvallisuuden ja ympäristöriskien arvioinneilla tai jäämätutkimustiedoilla, joilla perustellaan ehdotetut varoajat.

IV.5.3 Vakiintuneen eläinlääkinnällisen käytön osoittamiseksi sovelletaan IV.5.3.1–IV.5.3.12 osassa vahvistettuja erityissääntöjä.

IV.5.3.1 Eläinlääkkeiden ainesosien vakiintuneen eläinlääkinnällisen käytön osoittamisessa on otettava huomioon seuraavat tekijät:

a) aika, jona vaikuttavaa ainetta on käytetty säännöllisesti kohde-eläinlajilla ehdotettua antoreittiä ja annosteluohjelmaa käyttäen;

b) vaikuttavien aineiden käytön määrälliset näkökohdat ottaen huomioon, missä määrin ja kuinka laajalla maantieteellisellä alueella aineita on käytännössä käytetty;

c) vaikuttavia aineita kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrään);

d) tieteellisten arvioiden keskinäinen yhdenmukaisuus.

IV.5.3.2 Eri vaikuttavien aineiden kohdalla voidaan tarvita eri pituinen aika vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkkeen ainesosan vakiintuneen eläinlääkinnällisen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä eläinlääkkeenä unionissa.

IV.5.3.3 Eläinlääkinnällinen käyttö ei tarkoita pelkästään käyttöä myyntiluvan saaneena eläinlääkkeenä. Vakiintuneella eläinlääkinnällisellä käytöllä tarkoitetaan käyttöä kohde-eläinlajilla tiettyyn terapeuttiseen tarkoitukseen.

IV.5.3.4 Jos vakiintuneessa käytössä olevaa ainetta ehdotetaan täysin uusiin käyttöaiheisiin, ei voida pelkästään viitata vakiintuneeseen eläinlääkinnälliseen käyttöön. Uudesta käyttöaiheesta on esitettävä lisätietoja, asianmukaiset turvallisuus- ja jäämätutkimukset sekä prekliiniset ja kliiniset tiedot, ja tällaisessa tapauksessa 21 artiklaan perustuvat hakemukset eivät ole mahdollisia.

IV.5.3.5 Hakijan toimittamien julkaistujen asiakirjojen on oltava julkisesti saatavilla, ja niiden on oltava hyvämaineisen lähteen julkaisemia ja mieluiten vertaisarvioituja.

IV.5.3.6 Asiakirjojen on sisällettävä riittävän yksityiskohtaiset tiedot riippumattoman arvioinnin tekemiseksi.

IV.5.3.7 Asiakirjojen on katettava kaikki valmisteen turvallisuuden ja/tai tehon arviointiin liittyvät näkökohdat, kun valmistetta käytetään ehdotettuun käyttöaiheeseen kohde-eläinlajilla ehdotettua antoreittiä ja anto-ohjelmaa noudattaen. Asiakirjoissa on oltava katsaus aiheeseen liittyvään kirjallisuuteen tai viittaus tällaiseen katsaukseen, jossa otetaan huomioon myyntilupaa edeltävät ja sen jälkeiset tutkimukset sekä epidemiologisista tutkimuksista ja erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista laaditut tieteelliset julkaisut.

IV.5.3.8 Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava. Vakiintunutta eläinlääkinnällistä käyttöä koskevien sääntöjen osalta on erityisesti korostettava, että testeihin ja tutkimuksiin viittaavien tietojen lisäksi myös kirjallisuusviittaukset muihin lähteisiin (myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, epidemiologisiin tutkimuksiin jne.) voivat toimia hyväksyttävänä osoituksena valmisteen turvallisuudesta ja tehosta, jos hakija antaa asianmukaisesti selvityksen ja perustelut näiden tietolähteiden käytölle.

IV.5.3.9 Julkisten arviointilausuntojen tai julkisuusperiaatetta toteuttavien tiivistelmien ei voida katsoa antavan riittäviä tietoja, lukuun ottamatta arviointiraporttia, jonka lääkevirasto julkaisee jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevan hakemuksen arvioinnin jälkeen ja jota voidaan käyttää asianmukaisella tavalla kirjallisuutena, erityisesti turvallisuustutkimusten osalta.

IV.5.3.10 Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota, ja on perusteltava, miksi hyväksyttävän turvallisuus- ja/tai tehotason osoittamista voidaan pitää riittävänä, vaikka jotkin tiedot puuttuvat.

IV.5.3.11 Turvallisuutta ja tehoa koskevissa kriittisissä asiantuntijalausunnoissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää merkityksellisinä. On arvioitava, voidaanko kirjallisuudessa tutkittu valmiste yhdistää tyydyttävästi tai tieteellisesti valmisteeseen, jolle on haettu myyntilupaa, näiden valmisteiden eroista huolimatta.

IV.5.3.12 Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä valmisteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.

IV.6 **Suppeita markkinoita koskevat hakemukset**

IV.6.1 Myyntilupa voidaan myöntää suppeille markkinoille ilman kattavia turvallisuutta ja/tai tehoa koskevia tietoja, jos hakija osoittaa 23 artiklassa säädetyllä tavalla, että valmiste on tarkoitettu käytettäväksi suppeilla markkinoilla ja että uuden valmisteen saatavuudesta koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin riskit, jotka liittyvät joidenkin tässä liitteessä vaadittujen turvallisuutta tai tehoa koskevien tietojen toimittamatta jättämiseen.

IV.6.2 Hakijan on tällaisten hakemusten osalta toimitettava tämän liitteen 1 ja 2 osan mukaiset tiedot.

IV.6.3 Joitakin tässä liitteessä vaadittuja turvallisuutta tai tehoa koskevia tietoja voidaan 3 ja 4 osan osalta jättää toimittamatta. Niiden turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen laajuuden määrittämisessä, jotka voidaan jättää pois, on otettava huomioon lääkeviraston julkaisemat asiaa koskevat ohjeet.

IV.7 **Poikkeuksellisissa olosuhteissa tehtävät hakemukset**

IV.7.1 Eläinlääkkeelle voidaan poikkeuksellisissa eläinterveyteen tai kansanterveyteen liittyvissä olosuhteissa myöntää myyntilupa 25 artiklan nojalla tietyin erityisvelvoittein, edellytyksin ja/tai rajoituksin.

IV.7.2 Hakijan on tällaista hakemusta varten toimitettava tässä liitteessä kuvattu 1 osa sekä perustelut sille, miksi kyseisen eläinlääkkeen välittömästä saatavuudesta markkinoilla koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin riskit, jotka liittyvät tiettyjen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien asiakirjojen toimittamatta jättämiseen.

IV.7.3 Tietyt tässä liitteessä vaaditut laatua, turvallisuutta tai tehoa koskevat tiedot voidaan 2, 3 ja 4 osan osalta jättää pois, jos hakija perustelee, ettei kyseisiä tietoja voida esittää hakemuksen toimittamisen yhteydessä. Jotta voidaan määrittää kaikkia tällaisia hakemuksia koskevat olennaiset vaatimukset, on otettava huomioon lääkeviraston julkaisemat asiaa koskevat ohjeet.

IV.7.4 Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tutkimuksia voidaan edellyttää osana myyntiluvan ehtoja, ja tutkimukset on suunniteltava, suoritettava, analysoitava ja esitettävä tässä liitteessä vahvistettujen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien kokeiden yleisten periaatteiden ja asiaa koskevien ohjeasiakirjojen mukaisesti riippuen siitä, mitä asiaa tutkimuksessa käsitellään.

V JAKSO

TIETYN TYYPPISTEN ELÄINLÄÄKKEIDEN MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET

Tässä jaksossa vahvistetaan tietyn tyyppisiä eläinlääkkeitä koskevat erityisvaatimukset siltä osin kuin on kyse niiden sisältämien vaikuttavien aineiden luonteesta.

V.1 **Uusiin hoitomuotoihin liittyvät eläinlääkkeet**

V.1.1 **Yleiset vaatimukset**

V.1.1.1 Uusiin hoitomuotoihin liittyvä eläinlääke voisi vaikuttavan aineen ja vaikutustavan mukaan kuulua johonkin seuraavista kolmesta valmisteryhmästä:

a) muut eläinlääkkeet kuin biologiset eläinlääkkeet;

b) muut biologiset eläinlääkkeet kuin immunologiset eläinlääkkeet;

c) immunologiset eläinlääkkeet.

V.1.1.2 Tämän asetuksen 4 artiklan 43 kohdassa määriteltyjä uusiin hoitomuotoihin liittyviä eläinlääkkeitä koskevissa myyntilupahakemuksissa on yleisesti ottaen noudatettava tämän liitteen II tai III jaksossa kuvattuja muoto- ja tietovaatimuksia sen mukaan, miten uusi hoitomuoto on luokiteltu. Tavallisesti on toimitettava 1, 2, 3 ja 4 osan sisältävä täydellinen asiakirja-aineisto II tai III jaksossa kuvattujen vaatimusten ja lääkeviraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti. Perustelluissa tapauksissa voi olla mahdollista poiketa tämän liitteen vaatimuksista. Soveltuvissa tapauksissa ja kun otetaan huomioon uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden erityispiirteet, lisävaatimukset saattavat olla aiheellisia tietyntyyppisille valmisteille.

V.1.1.3 Uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden valmistusprosessien on oltava hyvien tuotantotapojen (GMP) periaatteiden mukaisia, ja niitä on tarvittaessa mukautettava kyseisten valmisteiden erityisluonteen huomioon ottamiseksi. Uusiin hoitomuotoihin liittyviä eläinlääkkeitä varten on laadittava ohjeet, joissa otetaan asianmukaisesti huomioon niiden valmistusprosessin erityisluonne.

V.1.1.4 Uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden käyttöön saattaa liittyä erityisiä riskejä kunkin valmisteen erityisluonteesta riippuen. Tällaiset riskit on tunnistettava riskiprofilointimenetelmällä, jolla tunnistetaan tiettyyn valmisteeseen liittyvät riskit ja näihin riskeihin vaikuttavat riskitekijät. Tässä yhteydessä riskejä ovat kaikki mahdolliset epäsuotuisat vaikutukset, joita uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden käytöllä saattaa olla ja jotka ovat kohdepopulaation ja/tai käyttäjän, kuluttajan ja/tai ympäristön kannalta huolta aiheuttavia. Riskianalyysi voi kattaa koko kehityksen. Riskitekijöitä, jotka voidaan ottaa huomioon, ovat lähtöaineen (solut jne.) alkuperä, vaikutustapa eläimessä (lisääntyminen, immuunivasteen käynnistyminen, pysyvyys elimistössä jne.), solujen käsittelyaste (esimerkiksi valmistusprosessi), vaikuttavan aineen yhdistäminen bioaktiivisiin molekyyleihin tai rakenneaineisiin, sellaisten virusten tai mikro-organismien monistumiskyvyn laajuus, joita käytetään *in vivo*, nukleiinihapposekvenssien tai geenien genomiin integroitumisen aste, pitkän aikavälin toiminnallisuus, kasvaimien kehittymisen riski, ennakoimattomaan kohteeseen kohdistuvat vaikutukset sekä anto- tai käyttötapa.

V.1.1.5 Tunnistettuja riskejä ja riskitekijöitä koskevien tietojen arvioinnin perusteella on vahvistettava kunkin tiettyyn valmisteeseen liittyvän yksittäisen riskin profiili, jota voidaan käyttää sen määrittämiseksi ja perustelemiseksi, että toimitetut tiedot antavat tarvittavat takeet laadusta, turvallisuudesta ja tehosta ja tukevat riittävästi myyntilupahakemusta, etenkin niiden uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden näkökohtien osalta, joita nykytietämys ei kata.

V.1.1.6 Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä tai tutkimuksia voidaan harkita tapauskohtaisesti, jotta voitaisiin puuttua valmisteen hyväksymisen yhteydessä ilmenneisiin puutteellisiin tietoihin tai epävarmuustekijöihin. Jotta voidaan havaita haittavaikutusten varhaiset tai viipeellä ilmenevät merkit, estää tällaisten haittavaikutusten kliiniset seuraukset ja varmistaa oikea-aikainen hoito sekä saada tietoa uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden pitkän aikavälin turvallisuudesta ja tehosta, riskinhallintasuunnitelmassa on esitettävä yksityiskohtaisesti toimenpiteet, jotka on suunniteltu tällaisen seurannan varmistamiseksi.

V.1.1.7 Kaikkiin niihin uusiin hoitomuotoihin liittyvien valmisteiden osalta, joita eläinlääketieteessä pidetään kehittyvinä aloina, on suositeltavaa pyytää lääkevirastolta neuvontaa hyvissä ajoin ennen myyntilupa-asiakirjojen toimittamista, jotta valmiste voidaan luokitella, määrittää sovellettava asiakirja-aineiston rakenne ja saada asiaankuuluvaa tietoa siitä, mitkä lisätiedot saattavat olla tarpeen laadun, turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi.

V.1.2 **Laatuvaatimukset**

V.1.2.1 Tavallisesti on toimitettava kuvaus koostumuksesta, valmistusmenetelmästä, tuotannon johdonmukaisuudesta, lähtöaineiden tarkastuksista, valmistusprosessin aikana suoritetuista tarkastuksista, lopputuotteen testauksesta mukaan lukien vaikuttavan aineen aktiivisuuskoe tai kvantifiointi sekä säilyvyystiedot.

V.1.2.2 Tietovaatimusten, jotka koskevat biologista alkuperää olevien ja biologisiksi tai immunologisiksi lääkkeiksi luokiteltujen uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden valmistusta ja testausta, on tavallisesti vastattava biologisia tai immunologisia lääkkeitä koskevia tietovaatimuksia (sellaisina kuin ne on kuvattu tämän liitteen III jaksossa), mukaan lukien tarvittava asianmukainen voimakkuuskoe. Soveltuvissa tapauksissa voidaan asettaa lisävaatimuksia koskien esimerkiksi soluja ja vektorigeenikonstrukteja.

V.1.2.3 Kemiallisen synteesin avulla valmistettuihin, uusiin hoitomuotoihin liittyviin eläinlääkkeisiin sovelletaan yleisesti muita kuin biologisia eläinlääkkeitä koskevia tietovaatimuksia (sellaisina kuin ne on kuvattu tämän liitteen II jaksossa). Soveltuvissa tapauksissa voidaan asettaa lisävaatimuksia, esimerkiksi asianmukainen voimakkuuskoe.

V.1.3 **Turvallisuusvaatimukset**

V.1.3.1 Valmisteen luonteesta ja aiotusta käyttötarkoituksesta riippuen lisätiedot, joiden avulla arvioidaan turvallisuutta kohde-eläimelle, käyttäjälle, kuluttajalle tai ympäristölle, saattavat olla merkityksellisiä, sillä ne määritetään kussakin tapauksessa riskianalyysin perusteella.

V.1.3.2 Direktiivin 2001/18/EY vaatimukset on otettava huomioon, jos hoidetusta eläimestä itsestään voi tulla muuntogeeninen organismi. Vaikka direktiiviä 2001/18/EY sovelletaan muuntogeenisiä organismeja sisältäviin lopputuotteisiin, se on edelleen paras saatavilla oleva tekninen opas, jossa luetellaan tarvittavat tiedot. Keskeinen kysymys on erityisesti DNA:n integroitumisaste sukusoluihin (jolloin siirtyminen jälkeläisiin on mahdollista) tai geneettisesti muunnettujen solujen mahdollinen siirtyminen jälkeläisiin. On huomattava myös, että tämä ongelma ei ole täysin sama, kun on kyse seuraeläimistä tai elintarviketuotantoeläimistä (geneettisesti muunnettuja organismeja sisältävien tuotteiden käyttö ihmisravintona).

V.1.3.3 Aineille, jotka on tarkoitettu integroitaviksi genomiin tai genomin muokkaukseen, on tehtävä asianmukaiset kokeet, joilla arvioidaan ei-aiotun kohteen muutosten ja/tai insertiomutageneesin riski.

V.1.4 **Tehoa koskevat vaatimukset**

V.1.4.1 Tehoa koskeviin tietoihin sovellettavat vaatimukset vaihtelevat pääasiassa sen mukaan, mikä on eläinlääkkeen käyttöaihe kohdelajilla. II tai III jaksossa vahvistettuja tehoa koskevia vaatimuksia voidaan soveltaa uusiin hoitomuotoihin liittyvään eläinlääkkeeseen sen mukaan, miten uusiin hoitomuotoihin liittyvä eläinlääke on luokiteltu ja mikä on sen suunniteltu käyttö kohdelajilla.

V.1.4.2 Ilmoitettujen käyttöaiheiden tueksi on esitettävä kohdelajia koskevat asianmukaiset tiedot.

V.1.5 **Tietyntyyppisiä uusiin hoitomuotoihin liittyviä eläinlääkkeitä koskevat erityiset tietovaatimukset**

V.1.5.1 **Periaatteet**

V.1.5.1.1 Kun otetaan huomioon uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden erityispiirteet, laadun, turvallisuuden ja tehon arviointia koskevien vakiovaatimusten lisäksi voi olla aiheellista asettaa erityisvaatimuksia.

V.1.5.1.2 Seuraavissa jaksoissa käsitellään erityisvaatimuksia, jotka on otettava huomioon tietyntyyppisten uusiin hoitomuotoihin liittyvien eläinlääkkeiden kohdalla. Nämä uusiin hoitomuotoihin liittyville eläinlääkkeille asetetut erityisvaatimukset muodostavat luettelon, joka ei kuitenkaan ole tyhjentävä ja jota voidaan joutua mukauttamaan kyseiseen valmisteeseen tapauskohtaisesti ja riskianalyysin perusteella.

V.1.5.1.3 Kaikissa tapauksissa ja erityisesti sellaisten uusien hoitomuotojen osalta, joiden katsotaan olevan kehittymässä eläinlääketieteen alalla, hakijoiden on tarpeen ottaa huomioon nykyinen eläinlääketieteellinen tietämys sekä lääkeviraston ja komission julkaisemat tieteelliset ohjeet tämän liitteen I jakson mukaisesti.

V.1.5.2 **Geeniterapiassa käytettävät eläinlääkkeet**

V.1.5.2.1 Geeniterapiavalmisteet ovat biologisia eläinlääkkeitä, jotka sisältävät vaikuttavaa ainetta, joka sisältää yhdistelmänukleiinihappoa tai koostuu siitä ja jota käytetään eläimissä tai annetaan eläimille geenisekvenssin säätelemiseksi, korjaamiseksi, korvaamiseksi, lisäämiseksi tai poistamiseksi. Niiden terapeuttinen, profylaktinen tai diagnostinen vaikutus liittyy suoraan niiden sisältämään yhdistelmänukleiinihapposekvenssiin tai tämän sekvenssin geneettisen ilmentymän tuotteeseen.

V.1.5.2.2 Edellä II ja III jaksossa esitettyjen tietovaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

a) on annettava tiedot kaikista vaikuttavan aineen valmistuksessa käytetyistä lähtöaineista, mukaan lukien solujen geneettisessä muuntamisessa tarvittavat tuotteet sekä tarvittaessa geneettisesti muunnettujen solujen myöhempi viljely ja säilöntä, ottaen huomioon puhdistusvaiheiden mahdollisen puuttumisen;

b) mikro-organismin tai viruksen sisältävien valmisteiden osalta on annettava tiedot geneettisestä muunnoksesta, sekvenssianalyysista, virulenssin heikentymisestä, tropismista tiettyjen kudos- ja solutyyppien osalta, mikro-organismin tai viruksen riippuvuudesta solusyklistä, patogeenisuudesta ja emokannan ominaispiirteistä;

c) prosessiin ja valmisteeseen liittyvät epäpuhtaudet on kuvattava asiakirja-aineiston asianomaisissa kohdissa, ja erityisesti on mainittava monistumiskykyiset viruskontaminantit, jos vektorin ei ole tarkoitus kyetä monistumaan;

d) plasmidien osalta eri plasmidimuodot on ilmaistava määrällisesti valmisteen koko säilyvyysajan osalta;

e) geneettisesti muunnettujen solujen osalta on testattava solujen ominaisuudet ennen geneettistä muuntamista ja sen jälkeen sekä ennen mahdollista myöhemmin tehtävää jäädyttämistä/säilytystä ja sen jälkeen. Geneettisesti muunnettujen solujen osalta sovelletaan geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien erityisvaatimusten lisäksi soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevia laatuvaatimuksia;

f) ei-aiottuun kohteeseen kohdistuvat insertiot (jotka aiheuttavat esimerkiksi kasvaimia/syöpää, aineenvaihdunnan häiriöitä) sekä insertiomutageneesi ja genotoksisuus (geneettisen materiaalin insertio ja DNA:ta muokkaavien proteiinien ilmentyminen genotoksisten sivuvaikutusten välittäjinä) kohde-eläinlajeissa on otettava huomioon;

g) solulinjaan siirtymistä koskevat tutkimukset on toimitettava, ellei muu ole perusteltua.

V.1.5.3 **Regeneratiivisessa hoidossa, kudosmuokkauksessa ja soluterapiassa käytettävät eläinlääkkeet**

V.1.5.3.1 Regeneratiivisen hoidon katsotaan kattavan laajan valikoiman valmisteita ja hoitoja, joiden yleisenä tarkoituksena on toimintojen palauttaminen. Näihin hoitoihin kuuluu soluterapia, johon kudosmuokkaus-tuotteet sisältyvät.

V.1.5.3.2 Soluterapiassa käytettävät eläinlääkkeet ovat biologisia eläinlääkkeitä, jotka sisältävät soluja tai kudoksia tai koostuvat soluista tai kudoksista, joiden luonnetta tai toimintaa on merkittävästi muokattu siten, että aiotun kliinisen käytön kannalta merkityksellisiä biologisia ominaisuuksia, fysiologisia toimintoja tai rakenteellisia ominaisuuksia on muutettu, tai soluja tai kudoksia ei ole tarkoitettu käytettäviksi samoihin olennaisiin toimintoihin vastaanottajassa ja luovuttajassa. Niillä esitetään olevan ominaisuuksia, jotka edistävät sairauden hoitoa, ehkäisemistä tai diagnosointia eläimen solujen tai kudosten farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen kautta taikka kudoksen uusiutumiseksi, korjaamiseksi tai korvaamiseksi, tai että niitä käytetään eläimissä tai annetaan eläimille näitä tarkoituksia varten.

V.1.5.3.3 Edellä II ja III jaksossa esitettyjen tietovaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

a) lähtöaineina käytettävien eläinkudosten ja -solujen hankinnasta ja testauksesta on toimitettava yhteenvetotiedot. Jos lähtöaineina käytetään muita kuin terveitä soluja tai kudoksia, niiden käyttö on perusteltava;

b) eläinten kudoksista ja soluista johtuva valmisteisiin mahdollisesti tuleva vaihtelu on otettava huomioon valmistusprosessia validoitaessa, vaikuttavan aineen ja lopputuotteen ominaispiirteitä kuvattaessa, määritysmenetelmiä kehitettäessä ja vaatimuksia ja säilyvyyttä vahvistettaessa;

c) solujen geneettiseen muuntamiseen on sovellettava geeniterapiavalmisteille määritettyjä teknisiä vaatimuksia;

d) on annettava solupopulaation tai soluseoksen kuvauksen kannalta olennaiset tiedot, jotka koskevat tunnistamista, puhtautta (esim. vierasaineet ja solujen epäpuhtaudet), elinkelpoisuutta, tehoa, karyologiaa, tuumorigeenisyyttä sekä aiottuun lääkintäkäyttöön soveltuvuutta. Solujen geneettinen säilyvyys on osoitettava;

e) kaikkien vaikuttavien aineiden kanssa todennäköisesti (suoraan tai hajoamisen tai metaboloitumisen tuloksena) vuorovaikutuksessa olevien aineiden vaikutukset ja yhteisvaikutukset on tutkittava;

f) jos kolmiulotteinen rakenne on osa aiottua toimintoa, solujen erilaistumisen aste ja rakenteellinen ja toiminnallinen organisaatio sekä – tarvittaessa – luotu solunulkoinen matriksi ovat osa näiden solupohjaisten valmisteiden kuvausta.

V.1.5.4 **Erityisesti faagiterapiaan tarkoitetut eläinlääkkeet**

V.1.5.4.1 Bakteriofagit ovat viruksia, joiden leviäminen riippuu niiden isäntäbakteereista ja joiden vaikutukset kohdentuvat tiettyihin bakteerikantoihin. Faagiterapiaa voidaan käyttää esimerkiksi antibioottien vaihtoehtona. Bakteriofagit koostuvat yleensä genomista, joka koostuu yksi- tai kaksisäikeisestä DNA:sta tai RNA:sta pakattuna proteiinikuoreen. Koska aiotut hoitokohteet vaihtelevat ja bakteriofagit ovat spesifejä, taudin aiheuttavan bakteerikannan torjuntaan on valittava soveltuva bakteriofagikanta tapauskohtaisesti kunkin taudinpurkauksen osalta.

V.1.5.4.2 Lopputuotteessa käytettäviksi tarkoitettujen bakteriofagien laatu ja määrä yleensä vaihtelevat. Bakteriofageilla ei tavallisesti ole kiinteää laadullista ja määrällistä koostumusta, koska faageja on mukautettava jatkuvasti. Tämän vuoksi on luotava bakteriofagikantojen siemenkanta ja ylläpidettävä sitä (verrattavissa useaan kantaan perustuvaan lähestymistapaan).

V.1.5.4.3 Bakteriofagit sekä niiden valmistusta varten olevat isäntäbakteerit tai kantasolupankit on mieluiten tuotettava master seed -kantaan perustuen. On annettava vahvistus siitä, että käytetty bakteriofagi on lyyttinen.

V.1.5.4.4 Resistenssigeenien puuttuminen ja virulenssitekijöitä koodaavien geenien puuttuminen on osoitettava kaikissa master seed -kannoissa.

V.1.5.4.5 Käyttöaiheena on oltava yhden tai useamman infektion tai tartuntataudin profylaktinen, metafylaktinen ja/tai terapeuttinen hoito. Hoidon teho liittyy faagien lyyttiseen aktiivisuuteen, joka saa bakteriofageissa aikaan bakteereja tappavan vaikutuksen, joka kohdistuu kyseiseen bakteerikantaan.

V.1.5.4.6 Geneettisesti muunnettujen faagien osalta on kuvattava geneettinen muuntaminen.

V.1.5.5 **Nanoteknologiaan perustuvat eläinlääkkeet**

V.1.5.5.1 Nanoteknologiaa pidetään ensisijaisesti teknologiana, joka tuottaa kantaja-aineita kemiallisesti syntetisoiduille aineille, mutta kyse voi olla myös biologisten aineiden kantajista. Nanopartikkeleita käyttämällä saatetaan pystyä valvomaan heikosti liukenevien aineiden tai myrkyllisten yhdisteiden kuljetusta.

V.1.5.5.2 'Nanoteknologialla' tarkoitetaan nanomateriaalien suunnittelua, karakterisointia ja tuotantoa säätämällä niiden muotoa ja kokoa nanomittakaavassa (enintään noin 100 nm).

V.1.5.5.3 'Nanopartikkeleilla' katsotaan olevan kaksi tai useampia ulottuvuuksia nanomittakaavassa.

V.1.5.5.4 Lääkkeitä kuljettavat nanopartikkelit ovat merkityksellisiä nanoteknologiatuotteita eläinlääkinnässä: nanopartikkelit konjugoidaan aineisiin farmakokineettisten ja/tai farmakodynaamisten ominaisuuksien muuttamiseksi. mRNA-lääkkeet sen sijaan on kapseloitu nanohiukkasten kuljetusjärjestelmiin.

V.1.5.5.5 Edellä II ja III jaksossa esitettyjen laatuvaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

a) partikkelien kokojakauma on määritettävä;

b) on käytettävä soveltuvaa *in vitro* -testiä, jolla tutkitaan niiden toimintaa ja mahdollista kuljetuskykyä (kun niitä käytetään lääkkeen kantajana).

V.1.5.5.6 Turvallisuuden osalta voidaan todeta, että nanopartikkelien käytöstä lääkkeiden kuljetuksessa aiheutuvat vaarat voivat olla suurempia kuin perinteiset vaarat, joita kemialliset aineet aiheuttavat klassisissa kuljetusmatrikseissa. Sen vuoksi turvallisuuden osalta on otettava huomioon seuraavat näkökohdat:

a) Lääkkeitä kuljettavat nanopartikkelit voivat vaikuttaa lääkkeen toksisuuteen. Vaikuttavan aineen toksisuus on valmisteelle ratkaisevan tärkeää, mutta myös lääkettä kuljettavan nanohiukkasen toksisuus on otettava huomioon, koska se voi aiheuttaa erityisiä riskejä (agglomeraatit, sytotoksisuus), saada aikaan epäpuhtauksia pintaan kiinnittymällä, tuottaa myrkyllisiä aineita hajoamisen tai liukenemisen välityksellä tai siirtyä fysiologisen esteen läpi (veri-aivoeste, sikiö-istukkaeste, solu-tumakalvoeste jne.). Tässä yhteydessä

i) jos siirtyminen fysiologisen esteen läpi tapahtuu, nanohiukkasten vaikutus lääkkeiden kuljetukseen on tutkittava vastaavissa elimissä;

ii) agglomeraattien vaikutusta on tutkittava eri kohde-elimissä keskittyen erityisesti pienempien verisuonten emboliariskiin;

iii) lääkkeiden kuljetukseen tarkoitettujen nanopartikkelien turvallisuuskysymykset voivat liittyä kumulatiiviseen vaikutukseen, hajoamisprofiiliin tai pysyvyyteen elimistössä, jolloin aiheutuu haittavaikutuksia kohteena olevien elinten toimintaan;

iv) turvallisuusongelmia voidaan havaita myös solutasolla. Solut eivät ehkä aina pysty eliminoimaan solukalvon läpi kulkeutuneita nanopartikkeleita, mikä aiheuttaa sytotoksisuutta erityisesti oksidatiivisen stressin takia. Tämä sytotoksisuus ja siihen liittyvät näkökohdat, kuten toksisten vapaiden radikaalien muodostuminen ja biopersistenssi, on voitava arvioida toksikologisilla määrityksillä.

b) Lääkkeiden kuljetukseen tarkoitettujen nanopartikkelien sisältämien vaikuttavien aineiden toksikologiset ominaisuudet saattavat vaihdella, koska ne voivat jakautua eri tavoin eri sisäelimiin (liukenevuus biologisiin matrikseihin vaihtelee) tai koska ne voivat yllättäen ylittää erilaisia biologisia esteitä elimistössä, kuten aivoesteen.

c) Vaikuttaviin aineisiin liittyvät sivuvaikutukset voivat pahentua, kun kyseisiä aineita kuljetetaan nanopartikkeleilla.

d) Nanolääketieteessä on jo havaittu immuuniturvallisuuteen liittyviä ongelmia, kuten immunotoksisuutta (välitöntä vahinkoa immuunisoluille), immunostimulaatiota, immunosuppressiota ja immunomodulaatiota (kuten komplementtiaktivaatio, tulehdus, luontaisen tai adaptiivisen immuniteetin aktivointi).

e) Nanopartikkelien kyky aiheuttaa tulehdus- tai allergisia reaktioita on otettava huomioon. Kyky tunkeutua verenvirtaan ja aiheuttaa tulehdusreaktioita voi johtaa yleistyneeseen suonensisäiseen hyytymiseen tai fibrinolyysiin, joilla on muita seurauksia, kuten tromboosi. Siksi nanopartikkelien hemokompatibiliteetti on tarkistettava.

V.1.5.6 **RNA-antisense-terapiaan ja RNA-interferenssiterapiaan tarkoitetut valmisteet**

V.1.5.6.1 Antisense-terapiaan ja interferenssiterapiaan tarkoitettuja valmisteita voidaan tuottaa synteesillä tai yhdistelmätekniikalla.

V.1.5.6.2 Antisense-RNA on yksisäikeinen RNA, joka on komplementaarinen proteiinin koodaavan lähetti-RNA:n kanssa, jonka kanssa se pariutuu estäen sen kääntämisen proteiiniksi.

V.1.5.6.3 RNA-interferenssi on biologinen prosessi, jossa RNA-molekyylit estävät geenin ilmentymisen tai translaation neutraloimalla kohteena olevat mRNA-molekyylit.

V.1.5.6.4 Edellä II ja III jaksossa esitettyjen tietovaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

a) RNA-segmenttien vähimmäismäärä tilavuutta kohti on määritettävä osana lopputuotteen valvontatestejä, ja lisäksi on esitettävä vahvistus siitä, että RNA-segmentit ovat oikeassa järjestyksessä;

b) tiettyjen tämän liitteen II jakson soveltamisalaan kuuluvien antisense-terapiaan tarkoitettujen valmisteiden osalta saatetaan tarvita voimakkuuden biomääritys niiden myyntiinvapauttamistestausta varten;

c) säilyvyystutkimuksiin on sisällyttävä koe, jolla seurataan RNA-segmenttien hajoamisnopeutta ajan mittaan;

d) RNA-antisense-terapiaan tarkoitettujen valmisteiden osalta on käsiteltävä mahdollisia haitallisia vaikutuksia, jotka johtuvat sitoutumisesta aiottuun tai ei-aiottuun kohteeseen, sekä mahdollisia haitallisia vaikutuksia, jotka eivät liity antisense-terapiaan vaan jotka johtuvat esimerkiksi kertymisestä, proinflammatorisista vasteista ja aptameerisesta sitoutumisesta;

e) RNAi-terapiaan tarkoitettujen valmisteiden osalta on käsiteltävä ennakoimattoman kohteeseen kohdistuvan interferenssin mahdollisia haitallisia vaikutuksia (jotka johtuvat positiivisjuosteisesta RNAi-säikeestä) sekä mahdollista veri-aivoesteen ylittämistä ja aiheutuvia keskushermoston häiriöitä;

f) niiden RNA-antisense-terapiaan ja RNA-interferenssiterapiaan tarkoitettujen valmisteiden osalta, jotka on tarkoitettu geeniterapiaan, on otettava huomioon geeniterapiassa käytettäviä eläinlääkkeitä koskevat vaatimukset.

V.2 **Rokoteantigeenin kantatiedosto**

Tiettyjen immunologisten eläinlääkkeiden osalta ja poiketen 2 osan IIIb jaksosta otetaan käyttöön rokoteantigeenin kantatiedoston käsite.

V.2.1 Periaatteet

V.2.1.1 Tässä liitteessä rokoteantigeenin kantatiedostolla tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksesta erillistä osaa, joka sisältää kaikki olennaiset laatua koskevat tiedot jokaisesta kyseisen eläinlääkkeen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.

V.2.1.2 Rokoteantigeenin kantatiedostojen käyttö on vapaaehtoista. Yhdistelmärokotteista on eriteltävä rokoteantigeenin kantatiedostoihin sisällytettävät rokoteantigeenit, ja jokaisesta rokoteantigeenistä on laadittava erillinen rokoteantigeenin kantatiedosto.

V.2.1.3 Rokoteantigeenin kantatiedostoja toimitettaessa ja hyväksyttäessä on noudatettava lääkeviraston julkaisemia asiaa koskevia ohjeita.

V.2.2 Sisältö

Rokoteantigeenin kantatiedostoaineiston on sisällettävä V.2.2.1–V.2.3.3 osassa esitetyt tiedot, jotka on saatu tämän liitteen IIIb jakson 1 osan (Tiivistelmä asiakirja-aineistosta) ja 2 osan (Laatua koskevat asiakirjat) asiaankuuluvista kohdista:

V.2.2.1 Tiivistelmä asiakirja-aineistosta (1 osa)

On toimitettava valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite sekä paikka (paikat), jossa vaikuttavan aineen valmistuksen ja valvonnan eri vaiheet on toteutettu, sekä jäljennökset vastaavista valmistusluvista.

V.2.2.2 Ainesosien laadullinen ja määrällinen koostumus (2.A osa)

Vaikuttavan aineen täydellinen ja tarkka nimi (esimerkiksi virus- tai bakteerikanta, antigeeni) on ilmoitettava samalla tavalla kuin se on merkitty jokaiseen lopputuotteeseen. Tiedot vaikuttavan aineen kannalta merkityksellisestä lääkekehityksestä on toimitettava.

V.2.2.3 Valmistusmenetelmän kuvaus (2.B osa)

Vaikuttavan aineen valmistusmenetelmän kuvaus on toimitettava, mukaan lukien tuotannon tärkeimpien vaiheiden validointi ja, soveltuvissa tapauksissa, mahdollisen ehdotetun välivarastoinnin perustelut. Inaktivoitujen rokotteiden osalta on toimitettava vaikuttavan aineen inaktivointivaihetta koskevat merkitykselliset tiedot, mukaan lukien inaktivointiprosessin validointi.

V.2.2.4 Lähtöaineiden tuotanto ja tarkastus (2.C osa)

V.2.2.4.1 Sovelletaan IIIb.2C jaksossa kuvattuja vaikuttavan aineen kannalta merkityksellisiä vakiovaatimuksia.

V.2.2.4.2 Tiedot vaikuttavasta aineesta (esimerkiksi virus-/bakteerikannasta), substraatista/substraateista (solut, elatusaine) ja kaikista vaikuttavan aineen tuotannossa käytetyistä raaka-aineista (farmakopea tai muu kuin farmakopea, biologinen tai muu kuin biologinen) on toimitettava.

V.2.2.4.3 Asiakirja-aineiston on sisällettävä laatuvaatimukset, toteutettuja prosesseja ja lähtöaineiden kaikkien erien laadun varmistamiseksi suoritettavia kokeita koskevat tiedot ja kaikkien käytettyjen ainesosien eriä koskevat tulokset.

V.2.2.4.4 TSE:tä ja vierasaineita koskeva riskinarviointi on toimitettava soveltuvissa tapauksissa. On huomattava, että niiden lopputuotteiden osalta merkitykselliset kohdelajit, joiden kohdalla viitataan rokoteantigeenin kantatiedostoon, on otettava huomioon TSE:tä ja vierasaineita koskevissa riskinarvioinneissa. Rokoteantigeenin kantatiedostoon voidaan toimitetuista tiedoista riippuen lisätä käyttöä koskevia varoituksia tai rajoituksia, joita voidaan lieventää riskianalyysin aikana lopputuotteen osalta.

V.2.2.4.5 Jos vaikuttava aine on saatu yhdistelmätekniikkaa käyttämällä, on toimitettava kaikki vastaavat merkitykselliset tiedot geneettisesti muunnetuista viruksista/bakteereista.

V.2.2.5 Valmistusprosessin aikana suoritettavat valvontatestit (2.D osa)

Vaikuttavan aineen valmistuksen aikana suoritettaviin valvontatesteihin sovelletaan IIIb.2D jaksossa kuvattuja vakiovaatimuksia, mukaan lukien keskeisten valvontatestien validointi ja, soveltuvissa tapauksissa, mahdollisesti ehdotettu välivarastointi (ennen sekoittamista).

V.2.2.6 Erien keskinäinen yhdenmukaisuus (2.F osa)

Antigeenin valmistuksen yhdenmukaisuuden osoittamiseen sovelletaan IIIb.2F jaksossa kuvattuja vakiovaatimuksia.

V.2.2.7 Säilyvyys (2.G osa)

Antigeenin säilyvyyden osoittamiseen, mahdollinen välivarastointi mukaan lukien, sovelletaan IIIb.2G jaksossa kuvattuja vakiovaatimuksia.

V.2.3 Arviointi ja todistukset

V.2.3.1 Uusia rokoteantigeenejä sisältävien rokotteiden osalta, joista ei ole vielä olemassa rokoteantigeenin kantatiedostoa, hakijan on toimitettava lääkevirastolle täydellinen myyntilupahakemusaineisto, joka sisältää kaikki rokoteantigeenien kantatiedostot, jotka vastaavat kutakin yksittäistä rokoteantigeeniä, jonka osalta rokoteantigeenin kantatiedostoa on tarkoitus käyttää. Lääkevirasto tekee rokoteantigeenin kantatiedoston tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena rokoteantigeenin kantatiedostosta laaditaan unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla unionissa.

V.2.3.2 Osaa V.2.3.1 on sovellettava myös kaikkiin rokotteisiin, jotka koostuvat rokoteantigeenien uudesta yhdistelmästä, riippumatta siitä, onko yksi tai useampi näistä rokoteantigeeneistä osa unionissa jo myyntiluvan saanutta rokotetta.

V.2.3.3 Lääkevirasto tekee tieteellisen ja teknisen arvioinnin unionissa hyväksyttyä rokotetta koskevan rokoteantigeenin kantatiedoston sisältöön tehtävistä muutoksista. Myönteisen arvioinnin tuloksena lääkevirasto antaa rokoteantigeenin kantatiedostolle unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen. Annettu todistus on voimassa kaikkialla unionissa.

V.3 **Useita kantoja koskeva asiakirja-aineisto**

V.3.1 Tiettyjen immunologisten eläinlääkkeiden osalta ja poiketen 2 osan IIIb jakson säännöksistä otetaan käyttöön useita kantoja koskeva asiakirja-aineisto.

V.3.2 Useita kantoja koskevalla asiakirja-aineistolla tarkoitetaan yhtä aineistoa, joka sisältää tarvittavat tiedot erilaisten kantavaihtoehtojen tai -yhdistelmien ainutkertaista ja yhtä, perusteellista tieteellistä arviointia varten, jotta voidaan myöntää myyntilupa antigeenirakenteeltaan muuntuvia viruksia tai bakteereja vastaan annettaville inaktivoiduille rokotteille, joiden osalta tarvitaan nopeita tai toistuvia muutoksia rokoteformulaatioiden koostumuksessa, jotta varmistetaan rokotteiden teho kulloisessakin epidemiologisessa tilanteessa. Sen epidemiologisen tilanteen mukaan, jossa rokotetta on tarkoitus käyttää, voidaan lopullisen tuotteen formuloimiseksi valita useita asiakirja-aineistoon sisältyvistä kannoista.

V.3.3 Kutakin useita kantoja koskevaa asiakirja-aineistoa voidaan soveltaa vain yhteen tietyn taudin viruslajiin, bakteerisukuun tai vektoriin: eri heimoihin, sukuihin tai lajeihin kuuluvia viruksia tai eri heimoihin tai sukuihin kuuluvia bakteereja ei voida hyväksyä useita kantoja koskevassa asiakirja-aineistossa.

V.3.4 Kun on kyse sellaisia useita kantoja koskevista uusista myyntilupahakemuksista, joiden osalta tietylle virukselle/bakteerille/taudille ei ole jo myyntiluvan saanutta useita kantoja sisältävää rokotetta, lääkeviraston on ennen hakemuksen jättämistä vahvistettava, että useita kantoja koskevaa toimintatapaa on mahdollista käyttää.

V.3.5 Useita kantoja koskevia asiakirja-aineistoja toimitettaessa on noudatettava lääkeviraston julkaisemia asiaa koskevia ohjeita.

V.4 **Rokotealustateknologia**

V.4.1 Periaatteet

V.4.1.1 Rokotealustateknologia on kokoelma tekniikoita, joilla on yhteinen kantaja tai vektori, jota on muunnettu eri antigeenillä tai useilla antigeeneillä kutakin rokotealustan avulla kehitettyä rokotetta varten. Tämä kattaa muiden muassa proteiinipohjaiset alustat (virusten kaltaiset partikkelit), DNA-rokotealustat, mRNA-pohjaiset alustat, replikonit (itsenäisesti replikoituva RNA) sekä virus- ja bakteerivektorirokotteet.

V.4.1.2 Rokotealustateknologian pohjalta valmistettujen immunologisten eläinlääkkeiden myyntilupahakemusten osalta katsotaan, että niihin voidaan soveltaa kevennettyjä tietovaatimuksia. Valmistajan on toimitettava täydellinen asiakirja-aineisto ensimmäisestä valmisteesta, joka perustuu tiettyyn kohdelajiin liittyvään alustateknologiaan. Hakija voi ensimmäistä (täydellistä) alustateknologiaan perustuvaa asiakirja-aineistoa toimittaessaan toimittaa samassa yhteydessä ”alustateknologian kantatiedoston”, joka sisältää kaikki alustaan liittyvät tiedot, joista ollaan tieteellisesti kohtuullisen varmoja ja jotka säilyvät muuttumattomina riippumatta siitä, mitä antigeenejä tai geenejä alustalle on lisätty. Alustateknologian kantatiedostoon sisällytettävien tietojen luonne riippuu alustatyypistä.

V.4.1.3 Kun alustateknologian kantatiedosto on sertifioitu, todistusta voidaan käyttää täyttämään asiaankuuluvat tietovaatimukset myöhemmissä myyntilupahakemuksissa, jotka perustuvat samaan alustaan ja jotka on tarkoitettu samalle kohdelajille.

V.4.2 Arviointi ja todistukset

V.4.2.1 Alustateknologian kantatiedostoja toimitettaessa on noudatettava lääkeviraston julkaisemia asiaa koskevia ohjeita. Lääkevirasto tekee alustateknologian kantatiedoston tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena alustateknologian kantatiedostosta laaditaan unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon on liitettävä arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla unionissa.

V.4.2.2 Lääkevirasto tekee tieteellisen ja teknisen arvioinnin unionissa hyväksyttyä rokotetta koskevan alustateknologian kantatiedoston sisältöön tehtävistä muutoksista.

V.4.2.3 Myönteisen arvioinnin tuloksena lääkevirasto antaa alustateknologian kantatiedostolle unionin lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen.

V.5 Myyntiluvan saaneet homeopaattiset eläinlääkkeet

V.5.1 Laatu (2 osa)

85 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja homeopaattisia eläinlääkkeitä koskeviin myyntilupa-asiakirjoihin sovelletaan II.2 jakson 2 osan säännöksiä seuraavin muutoksin:

V.5.2 Terminologia

Myyntilupahakemuksessa kuvatun homeopaattisen kannan latinankielisen nimen on oltava yhdenmukainen Euroopan farmakopeassa mainitun latinankielisen nimen kanssa, tai jos nimi ei sisälly Euroopan farmakopeaan, jäsenvaltion virallisessa farmakopeassa mainitun nimen kanssa. Myös jäsenvaltioissa käytössä olevat tavanomaiset nimet on tarvittaessa ilmoitettava.

V.5.3 Lähtöaineiden tarkastus

Hakemukseen sisällytettäviä tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineksista, myös raaka-aineista ja välituotteista, joita on käytetty lopulliseen, luvan saaneeseen homeopaattiseen eläinlääkkeeseen lisättävään laimennukseen, on täydennettävä lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

Yleisiä laatuvaatimuksia sovelletaan kaikkiin lähtö- ja raaka-aineisiin sekä valmistusprosessin välivaiheisiin lopulliseen homeopaattiseen lääkkeeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti. Jos toksisia ainesosia esiintyy, tämä on mahdollisuuksien mukaan tarkastettava lopullisessa laimennuksessa. Jos tämä ei ole mahdollista korkean laimennusasteen vuoksi, toksiset ainesosat on tarkastettava aikaisemmassa vaiheessa. Valmistusprosessin jokainen vaihe lähtöaineista lopputuotteeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti on kuvattava kokonaisuudessaan.

Mahdollisten laimennusten eri vaiheet on suoritettava Euroopan farmakopean asianomaisessa monografiassa tai sen puuttuessa jäsenvaltiossa virallisesti voimassa olevassa farmakopeassa vahvistettujen homeopaattisten valmistusmenetelmien mukaisesti.

V.5.4 **Lopullisen lääkkeen valvontatestit**

Valmiisiin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin sovelletaan yleisiä laatuvaatimuksia. Hakijan on perusteltava kaikki poikkeukset asianmukaisesti.

Kaikki toksikologisesti merkitykselliset ainesosat on tunnistettava ja niiden pitoisuus on määritettävä. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti merkityksellisten ainesosien tunnistaminen ja/tai pitoisuuden määrittäminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkkeeseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessin validoinnin avulla.

V.5.5 **Säilyvyyskokeet**

Lopullisen lääkkeen säilyvyys on osoitettava. Homeopaattisten kantojen säilyvyyttä koskevat tiedot ovat yleensä siirrettävissä kannoista tehtyihin laimennuksiin tai potentointiin. Jos vaikuttavan aineen tunnistaminen tai pitoisuuden määritys ei ole mahdollista laimennusasteen vuoksi, voidaan antaa selvitys lääkemuotoa koskevista säilyvyystiedoista.

V.5.6 **Turvallisuutta koskevat asiakirjat (3 osa)**

3 osaa sovelletaan tämän asetuksen 4 artiklan 10 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin seuraavien vaatimusten mukaisesti, sanotun kuitenkaan rajoittamatta farmakologisesti vaikuttavista aineista ja niiden eläinperäisissä elintarvikkeissa esiintyvien jäämien enimmäismääriä koskevasta luokituksesta annetun komission asetuksen (EU) N:o 37/2010 ([7]) säännösten soveltamista.

Kaikki puuttuvat tiedot on perusteltava, esimerkiksi on annettava perustelut sille, miksi turvallisuustason osoittamista voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka kaikkia tutkimuksia ei ole tehty.”

([7]) Komission asetus (EU) N:o 37/2010, annettu 22 päivänä joulukuuta 2009, farmakologisesti vaikuttavista aineista ja niiden eläinperäisissä elintarvikkeissa esiintyvien jäämien enimmäismääriä koskevasta luokituksesta (EUVL L 15, 20.1.2010, s. 1).”