A BIZOTTSÁG (EU) 2021/805 FELHATALMAZÁSON ALAPULÓ RENDELETE

(2021. március 8.)

az (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendelet II. mellékletének módosításáról

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az állatgyógyászati készítményekről és a 2001/82/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2018. december 11-i (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendeletre ([1]) és különösen annak 146. cikke (2) bekezdésére,

mivel:

(1) Helyénvaló jelentősen aktualizálni az (EU) 2019/6 rendelet II. mellékletében foglalt követelményeket, amelyek átvették a 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv ([2]) I. mellékletében meghatározott, dokumentációra vonatkozó követelményeket, mivel az említett rendelet nem aktualizálta ezeket a dokumentációra vonatkozó követelményeket az irányelv hatályon kívül helyezésekor. A 2001/82/EK irányelv I. mellékletében meghatározott, dokumentációra vonatkozó követelményeket legutóbb 2009-ben aktualizálták. Ezért a II. mellékletet módosítani kell, hogy figyelembe vegye a 2009 óta bekövetkezett tudományos fejlődést és fejleményeket, ideértve az állatgyógyászati készítmények törzskönyvezésére vonatkozó technikai követelmények egységesítésére irányuló nemzetközi együttműködés (VICH), az Egészségügyi Világszervezet (WHO) nemzetközi iránymutatásait és a Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (OECD) szabványait.

(2) Szintén helyénvaló követelményeket megállapítani a biológiai állatgyógyászati készítmények és az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények tekintetében, amelyeket az (EU) 2019/6 rendelet az állatgyógyászati készítmények új kategóriáiként vezetett be. E termékek tekintetében meg kell határozni a forgalombahozatali engedély kérelmezésekor bemutatandó egyedi technikai követelményeket.

(3) Felismerve, hogy a gyógyszerekkel szembeni antimikrobiális rezisztencia egyre növekvő probléma az Unióban és világszerte, az (EU) 2019/6 rendelet egyedi jogi követelményeket vezetett be, amelyek célja, hogy korlátozzák a gyógyszerekkel szembeni antimikrobiális rezisztencia kialakulását. Ezért helyénvaló az antimikrobiális állatgyógyászati készítményekkel kapcsolatban egyedi technikai követelményeket bevezetni.

(4) Ezt a rendeletet az (EU) 2019/6 rendelet 153. cikkének (3) bekezdésével összhangban 2022. január 28-tól kell alkalmazni.

(5) Az (EU) 2019/6 rendeletet ezért ennek megfelelően módosítani kell,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

1. cikk

Az (EU) 2019/6 rendelet II. mellékletének helyébe e rendelet mellékletének szövege lép.

2. cikk

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ezt a rendeletet 2022. január 28-tól kell alkalmazni.

([1]) HL L 4., 2019.1.7., 43. o.

([2]) Az Európai Parlament és a Tanács 2001/82/EK irányelve (2001. november 6.) az állatgyógyászati készítmények közösségi kódexéről (HL L 311., 2001.11.28., 1. o.).

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2021. március 8-án.

a Bizottság részéről
az elnök
Ursula VON DER LEYEN

MELLÉKLET

„II. MELLÉKLET

A 8. CIKK (1) BEKEZDÉSÉNEK B) PONTJÁBAN EMLÍTETT KÖVETELMÉNYEK

„Tartalomjegyzék

I. SZAKASZ ÁLTALÁNOS ELVEK ÉS KÖVETELMÉNYEK 11

I.1. **Általános elvek** 11

I.2. **A dokumentáció összetételére vonatkozó követelmények** 11

I.2.1. **1. rész: A dokumentáció összefoglalása** 11

I.2.2. **2. rész: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)** 12

I.2.3. **3. rész: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok)** 13

I.2.4. **4. rész: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)** 13

I.2.5. **A különböző állatgyógyászati készítményekre, illetve forgalombahozatali engedéllyel kapcsolatos dokumentációra vonatkozó részletes követelmények** 14

II. SZAKASZ A NEM BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK 14

II.1. **1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása** 14

II.2. **2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)** 14

II.2A. **Termékleírás** 14

II.2A1. **Minőségi és mennyiségi összetétel** 14

II.2A2. **Termékfejlesztés** 16

II.2B. **A gyártási módszer leírása** 16

II.2C. **A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése** 16

II.2C1. **Hatóanyag(ok)** 17

II.2C1.1. **Gyógyszerkönyvekben szereplő hatóanyagok** 18

II.2C1.2. **Gyógyszerkönyvekben nem szereplő hatóanyagok** 18

II. 2C1.3. **A biológiai hasznosulást befolyásoló fizikai-kémiai jellemzők** 18

II.2C2. **Segédanyagok** 19

II.2C3. **Csomagolás (tartályok és zárórendszereik)** 19

II. 2C3.1. **Hatóanyag** 19

II. 2C3.2. **Késztermék** 19

II.2C4. **Biológiai eredetű anyagok** 20

II.2D. **Az izolált köztitermékeken végzett gyártásközi ellenőrző vizsgálatok** 20

II.2E. **A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok** 20

II.2E1. **A késztermék általános jellemzői** 21

II. 2E2. **A hatóanyag(ok) azonosítása és mintaelemzése** 21

II. 2E3. **A segédanyagok összetevőinek azonosítása és mintaelemzése** 21

II. 2E4. **Mikrobiológiai ellenőrzések** 21

II. 2E5. **A tételek állandósága** 21

II. 2E6. **Egyéb ellenőrzések** 22

II.2F. **Stabilitásvizsgálat** 22

II.2F1. **Hatóanyag(ok)** 22

II.2F2. **Késztermék** 22

II.2G. **Egyéb információk** 23

II.3. 3. **RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag -vizsgálatok)** 23

II.3A. **Ártalmatlansági vizsgálatok** 23

II.3A1. **A termék és hatóanyagának/hatóanyagainak pontos meghatározása** 24

II.3A2. **Farmakológia** 24

II.3A2.1. **Farmakodinámia** 24

II.3A2.2. **Farmakokinetika** 25

II.3A3. **Toxikológia** 25

II.3A4. **További előírások** 26

II.3A.4.1. **Egyedi vizsgálatok** 26

II.3A.4.2. **Embereken végzett megfigyelések** 26

II.3A.4.3. **A rezisztencia kialakulása és az embereket illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok** 27

II.3A5. **Felhasználói biztonság** 27

II.3A6. **Környezeti kockázatértékelés** 27

II.3B. **Maradékanyag-vizsgálatok** 28

II.3B1. **A termék azonosítása** 28

II.3B2. **A maradékanyagok kiürülése (metabolizmus és a maradékanyagok kinetikája)** 28

II.3B3. **A maradékanyagok analízisére szolgáló módszerek** 29

II.4. 4. **RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)** 29

II.4A. **Preklinikai vizsgálatok** 29

II.4A1. **Farmakológia** 29

II.4A.1.1. **Farmakodinámia** 29

II.4A.1.2. **Farmakokinetika** 29

II.4A2. **A rezisztencia kialakulása és az állatokat illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok** 30

II.4A3. **Az adag meghatározása és megerősítése** 30

II.4A4. **Célállat-tolerancia** 30

II.4B. **Klinikai vizsgálat(ok)** 31

II.4B1. **Általános elvek** 31

II.4B2. **Dokumentáció** 31

II.4AB2.1. **A preklinikai vizsgálatok eredményei** 31

II.4AB2.2. **A klinikai vizsgálatok eredménye** 32

III. SZAKASZ A BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK 32

IIIa. SZAKASZ A NEM IMMUNOLÓGIAI BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK 33

IIIa.1. **1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása** 33

IIIa.2. **2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)** 33

IIIa.2A. **Termékleírás** 33

IIIa.2A1. **Minőségi és mennyiségi összetétel** 33

IIIa.2A2. **Termékfejlesztés** 34

IIIa.2A3. **Jellemzés** 34

IIIa.2A3.1. **Szerkezeti és egyéb jellemzők megvilágítása** 34

IIIa.2A3.2. **Szennyeződések** 35

IIIa.2B. **A gyártási módszer leírása** 35

IIIa.2C. **A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése** 35

IIIa.2C1. **Gyógyszerkönyvekben szereplő kiindulási anyagok** 36

IIIa.2C2. **Gyógyszerkönyvekben nem szereplő kiindulási anyagok** 36

IIIa.2C2.1. **Biológiai eredetű kiindulási anyagok** 36

IIIa.2C2.2. **Nem biológiai eredetű kiindulási anyagok** 37

IIIa.2D. **Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok** 37

IIIa.2E. **A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok** 38

IIIa.2E1. **A késztermékre vonatkozó specifikáció** 38

IIIa.2E2. **A felszabadítási vizsgálatok módszereinek leírása és validálása** 38

IIIa.2E3. **Referenciaszabványok vagy -anyagok** 39

IIIa.2F. **A tételek állandósága** 39

IIIa.2F1. **Hatóanyag** 39

IIIa.2F2. **Késztermék** 39

IIIa.2G. **Stabilitásvizsgálatok** 39

IIIa.2H. **Egyéb információk** 40

IIIa.3. 3. **RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag -vizsgálatok)** 40

IIIa.3A. **Ártalmatlansági vizsgálatok** 41

IIIa.3A1. **A termék és hatóanyagának/hatóanyagainak pontos meghatározása:** 41

IIIa.3A2. **Farmakológia** 41

IIIa.3A2.1. **Farmakodinámia** 42

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetika** 42

IIIa.3A3. **Toxikológia** 42

IIIa.3A3.1. **Egyszeri dózisú toxicitás** 42

IIIa.3A3.2. **Ismételt dózisú toxicitás** 42

IIIa.3A3.3. **Célállat-tolerancia** 43

IIIa.3A3.4. **Reprodukciós toxicitás, ideértve a fejlődési toxicitást is** 43

IIIa.3A3.5. **Genotoxicitás** 43

IIIa.3A3.6. **Karcinogenitás** 43

IIIa.3A3.7. **Kivételek** 43

IIIa.3A4. **További előírások** 44

IIIa.3A4.1. **Egyedi vizsgálatok** 44

IIIa.3A4.2. **Embereken végzett megfigyelések** 44

IIIa.3A4.3. **A rezisztencia kialakulása és az embereket illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok** 44

IIIa.3A5. **Felhasználói biztonság** 45

IIIa.3A6. **Környezeti kockázatértékelés** 45

IIIa.3A6.1. **Géntechnológiával módosított szervezeteket nem tartalmazó vagy nem azokból álló állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatainak értékelése** 45

IIIa.3A6.2. **Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatainak értékelése** 45

IIIa.3B. **Maradékanyag-vizsgálatok** 46

IIIa.3B1. **A termék azonosítása** 46

IIIa.3B2. **A maradékanyagok kiürülése** 46

IIIa.3B3. **A maradékanyagok analízisére szolgáló módszerek** 46

IIIa.4. 4. **RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)** 47

IIIa.4A. **Preklinikai vizsgálatok** 47

IIIa.4A1. **Farmakológia** 47

IIIa.4A1.1. **Farmakodinámia** 47

IIIa.4A1.2. **Farmakokinetika** 47

IIIa.4A2. **A rezisztencia kialakulása és az állatokat illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok** 48

IIIa.4A3. **Az adag meghatározása és megerősítése** 48

IIIa.4A4. **Célállat-tolerancia** 48

IIIa.4B. **Klinikai vizsgálatok** 48

IIIa.4B1. **Általános elvek** 48

IIIa.4B2. **Dokumentáció** 49

IIIa.4B2.1. **A preklinikai vizsgálatok eredményei** 49

IIIa.4B2.2. **A klinikai vizsgálatok eredménye** 49

IIIb. SZAKASZ AZ IMMUNOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK 50

IIIb.1. 1. **RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása** 50

IIIb.2. 2. **RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai és mikrobiológiai adatok)** 50

IIIb.2.A. **Termékleírás** 50

IIIb.2A1. **Minőségi és mennyiségi összetétel** 50

IIIb.2A2. **Termékfejlesztés** 51

IIIb.2B. **A gyártási módszer leírása** 52

IIIb.2C. **A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése** 52

IIIb.2C1. **Gyógyszerkönyvekben szereplő kiindulási anyagok** 53

IIIb.2C2. **Gyógyszerkönyvekben nem szereplő kiindulási anyagok** 53

IIIb.2C2.1. **Biológiai eredetű kiindulási anyagok** 53

IIIb.2C2.2. **Nem biológiai eredetű kiindulási anyagok** 54

IIIb.2D. **Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok** 54

IIIb.2E. **A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok** 55

IIIb.2F. **A tételek állandósága** 56

IIIb.2G. **Stabilitásvizsgálatok** 56

IIIb.2H. **Egyéb információk** 57

IIIb.3. 3. **RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag -vizsgálatok)** 57

IIIb.3A. **Általános követelmények** 57

IIIb.3B. **Preklinikai vizsgálatok** 58

IIIb.3C. **Klinikai vizsgálatok** 60

IIIb.3D. **Környezeti kockázatértékelés** 60

IIIb.3E. **Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények esetében szükséges értékelés** 61

IIIb.3F. **A preklinikai vizsgálatokba felveendő maradékanyag-vizsgálatok** 61

IIIb.4. **4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)** 61

IIIb.4A. **Általános követelmények** 61

IIIb.4B. **Preklinikai vizsgálatok** 62

IIIb.4C. **Klinikai vizsgálatok** 63

IV. SZAKASZ AZ EGYEDI FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEKKEL KAPCSOLATOS KÖVETELMÉNYEK 64

IV.1. **A generikus állatgyógyászati készítményekre vonatkozó követelmények** 64

IV.2. **A hibrid állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek** 65

IV.3. **A több hatóanyagot tartalmazó állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek** 66

IV.4. **Hozzáférési felhatalmazás birtokában benyújtott kérelmek** 66

IV.5. **Szakirodalmi adatokon alapuló kérelmek** 66

IV.6. **Korlátozott piacokra vonatkozó kérelmek** 68

IV.7. **Rendkívüli körülmények esetén benyújtott kérelmek** 68

V. SZAKASZ A KÜLÖNLEGES ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEKKEL KAPCSOLATOS KÖVETELMÉNYEK 68

V.1. **Újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények** 68

V.1.1. **Általános követelmények** 68

V.1.2. **Minőségi követelmények** 69

V.1.3. **Biztonsági követelmények** 70

V.1.4. **Hatékonysági követelmények** 70

V.1.5. **Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények konkrét típusaira vonatkozó különös adatkövetelmények** 70

V.1.5.1. **Alapelvek** 70

V.1.5.2. **Génterápiás állatgyógyászati készítmények** 70

V.1.5.3. **Regeneratív gyógyászati, módosítottszövet-alapú és sejtterápiás állatgyógyászati készítmények** 71

V.1.5.4. **Kifejezetten fágterápia céljára kifejlesztett állatgyógyászati készítmények** 72

V.1.5.5. **Nanotechnológiák által kibocsátott állatgyógyászati készítmények** 72

V.1.5.6. **RNS antiszensz terápiás és RNS interferenciaterápiás készítmények** 73

V.2. **Vakcinaantigén-törzsadatok** 74

V.3. **Több törzsre kiterjedő dokumentációk** 75

V.4. **Vakcinaplatform-technológia** 75

V.5. **Engedélyezett homeopátiás állatgyógyászati készítmények** 76

I. SZAKASZ

ÁLTALÁNOS ELVEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

I.1. **Általános elvek**

I.1.1. A 8. és a 18–25. cikk értelmében a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez mellékelendő dokumentációt az e mellékletben megállapított követelményekkel összhangban kell benyújtani, a Bizottság által közzétett iránymutatásoknak és az Ügynökség által közzétett, az elektronikus formátumot előíró követelményeknek megfelelően.

I.1.2. A forgalombahozatali engedély iránti kérelem összeállításánál a kérelmezőknek figyelembe kell venniük a legújabb állatgyógyászati ismereteket, valamint az Ügynökség által az állatgyógyászati készítmények minőségével, ártalmatlanságával és hatékonyságával kapcsolatosan kiadott tudományos iránymutatásokat.

I.1.3. Az állatgyógyászati készítmények tekintetében az Európai Gyógyszerkönyv minden vonatkozó monográfiáját, ideértve az általános monográfiáit és általános fejezeteit is, alkalmazni kell a dokumentáció megfelelő részeire.

I.1.4. A hatóanyag(ok) és a késztermék gyártási folyamatának meg kell felelnie a helyes gyártási gyakorlatnak (GMP).

I.1.5. Minden, az érintett állatgyógyászati készítmény értékelése szempontjából lényeges információt szerepeltetni kell a kérelemben, legyenek ezek kedvezőek vagy kedvezőtlenek a készítményre nézve. Különösen minden olyan lényeges adatot meg kell adni, amely az állatgyógyászati készítményre irányuló befejezetlen vagy abbamaradt vizsgálatra vagy kísérletre vonatkozik.

I.1.6. A farmakológiai, toxikológiai, maradékanyag- és preklinikai vizsgálatokat a 2004/10/EK irányelvben ([1]) és a 2004/9/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvben ([2]) megállapított helyes laboratóriumi gyakorlattal (GLP) kapcsolatos rendelkezéseknek megfelelően kell elvégezni.

I.1.7. Az állatokon végzett minden kísérletet a 2010/63/EU irányelvben megállapított elvek figyelembevételével kell elvégezni, a kísérlet lefolytatásának helyétől függetlenül.

I.1.8. A dokumentációba külön dokumentumként kell csatolni a 2001/18/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 2. cikke értelemben vett GMO-kat (géntechnológiával módosított szervezeteket) tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények felszabadításával kapcsolatos környezeti kockázatértékelést. Az információt a 2001/18/EK irányelv rendelkezéseivel összhangban kell bemutatni, figyelembe véve a Bizottság által kiadott iránymutatást.

I.1.9. A forgalombahozatali engedély iránti kérelem dokumentációjának 1. részében a kérelmező megerősíti, hogy az állatgyógyászati készítmény minősége, ártalmatlansága és hatékonysága tekintetében benyújtott adatok nem állnak a technikai dokumentáció védelmének hatálya alatt.

I.2. **A dokumentáció összetételére vonatkozó követelmények**

Az állatgyógyászati készítmények forgalombahozatali engedélyére vonatkozó kérelem dokumentációja a következő részekből áll:

I.2.1. ***1. rész: A dokumentáció összefoglalása***

Az 1. rész az I. mellékletben foglalt adminisztratív adatokat tartalmazza, a következőképpen:

a) 1A. rész: 1–4. pont és 6.1–6.4. pont;

b) 1B. rész: 5. pont;

c) 1C. rész: 6.5. pont.

([1]) Az Európai Parlament és a Tanács 2004/10/EK irányelve (2004. február 11.) a helyes laboratóriumi gyakorlat elveinek alkalmazására és annak a vegyi anyagokkal végzett kísérleteknél történő alkalmazásának ellenőrzésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről (HL L 50., 2004.2.20., 44. o.).

([2]) Az Európai Parlament és a Tanács 2004/9/EK irányelve (2004. február 11.) a helyes laboratóriumi gyakorlat (GLP) ellenőrzéséről és felülvizsgálatáról (HL L 50., 2004.2.20., 28. o.).

Az 1B. rész 5.1. pontja tekintetében, a 35. cikk (1) bekezdésének l) pontjával összefüggésben, az állatgyógyászati készítményt »állatorvosi vényhez nem kötött« készítményként besorolni kívánó kérelembe bele kell foglalni a készítmény jellemzőinek kritikai átvizsgálását, hogy megindokolják e besorolás megfelelőségét, figyelembe véve a célállat- és nem célállatfajok biztonságát, a közegészséget, valamint a környezetbiztonságot, a 34. cikk (3) bekezdésének a)–g) pontjában foglalt kritériumok szerint.

Minden egyes bíráló szakértői jelentést a kérelem benyújtásakor rendelkezésre álló tudományos ismeretek figyelembevételével kell elkészíteni. A jelentésnek tartalmaznia kell azoknak a vizsgálatoknak és kísérleteknek az értékelését, amelyek a forgalombahozatali engedélyhez tartozó dokumentációt képezik, és ki kell térnie valamennyi, az állatgyógyászati készítmény minőségének, ártalmatlanságának és hatékonyságának értékelése tekintetében lényeges szempontra. Tartalmaznia kell ezenkívül a benyújtott vizsgálatok és kísérletek részletes eredményeit, valamint a pontos szakirodalmi hivatkozásokat. Az idézett szakirodalmi hivatkozások másolatát be kell nyújtani.

A bíráló szakértői jelentéseket a jelentés szerzőjének alá kell írnia és keltezéssel kell ellátnia, és csatolnia kell a szerző iskolai végzettségére, képesítésére és szakmai gyakorlatára vonatkozó tájékoztatást. Nyilatkozni kell a szerző és a kérelmező között fennálló szakmai viszonyról.

A bíráló szakértői jelentéseknek és a függelékeknek pontos és egyértelmű kereszthivatkozásokat kell tartalmazniuk a technikai dokumentációban szereplő adatokra.

Ha a 2. részt közös műszaki dokumentum (CTD) formátumban nyújtják be, az általános minőségi összefoglalót (QOS) fogják használni a minőségre vonatkozó bíráló szakértői jelentésre.

A 3. és 4. rész tekintetében a bíráló szakértői jelentés táblázatban foglalja össze a benyújtott összes technikai dokumentációt és a releváns adatokat.

I.2.2. ***2. rész: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)***

1. A gyógyszerészeti minőségre vonatkozó (fizikai–kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai) adatoknak tájékoztatást kell adniuk a hatóanyag(ok) és az állatgyógyászati késztermékek gyártási folyamatáról, jellemzéséről és tulajdonságairól, stabilitásukról, valamint a kapcsolódó minőség-ellenőrzési műveletekről és követelményekről, továbbá tartalmazniuk kell az állatgyógyászati készítmény összetételének, kifejlesztésének és kiszerelésének leírását.

2. Az Európai Gyógyszerkönyv minden monográfiáját, ideértve a különös monográfiáit, az általános monográfiáit és az általános fejezeteit is, alkalmazni kell. Az immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében az Európai Gyógyszerkönyv minden monográfiáját, ideértve a különös monográfiáit, az általános monográfiáit és az általános fejezeteit is, alkalmazni kell, az indokolt esetek kivételével. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának hiányában valamely tagállam gyógyszerkönyvének monográfiája is alkalmazható. Azokban az esetekben, amikor az anyag sem az Európai Gyógyszerkönyvben, sem a tagállami gyógyszerkönyvekben nem szerepel, kellő bizonyítékok megléte esetén elfogadható egy harmadik ország gyógyszerkönyvi monográfiájának való megfelelés; ilyenkor a kérelmezőnek be kell nyújtania a monográfia egy – adott esetben fordítással kísért – példányát. Be kell nyújtani az annak bizonyításával kapcsolatos adatokat, hogy a monográfia alkalmas az anyag minőségének ellenőrzésére.

3. Ha a gyógyszerkönyvben nem szereplő vizsgálatokat alkalmaznak, az ilyen vizsgálatok alkalmazását meg kell indokolni annak bizonyításával, hogy az anyagok, ha azokat a gyógyszerkönyvnek megfelelően vizsgálnák, megfelelnének a gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiája minőségi követelményeinek.

4. Valamennyi vizsgálati eljárás és minőség-ellenőrzés során figyelembe kell venni a megállapított iránymutatást és követelményeket. A validálási vizsgálatok eredményeit meg kell adni. Az összes vizsgálati módszert kellő részletességgel le kell írni annak érdekében, hogy azokat az illetékes hatóságok kérelmére végzett ellenőrző vizsgálatok során meg lehessen ismételni, és hogy azokat az illetékes hatóság megfelelően értékelhesse. Minden speciális készüléket és berendezést, amelyet esetlegesen használnak, megfelelően le kell írni, lehetőleg ábrát is mellékelve hozzá. A laboratóriumi reagensek kémiai képletét szükség esetén elkészítési módszerük leírásával is ki kell egészíteni. Az Európai Gyógyszerkönyvben vagy valamelyik tagállam gyógyszerkönyvében megtalálható vizsgálatok esetében ezt a leírást az említett gyógyszerkönyvre vonatkozó részletes hivatkozás is helyettesítheti.

5. Az Európai Gyógyszerkönyv kémiai és biológiai referenciaanyagait kell használni, amennyiben azok rendelkezésre állnak. Más referenciakészítmények és szabványok alkalmazása esetén azokat azonosítani kell, és részletesen le kell írni.

6. A hatóanyag és/vagy a késztermék gyógyszerészeti minőségére vonatkozó (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai) adatokat közös műszaki dokumentum formátumban (CTD) is fel lehet venni a dokumentációba.

7. A biológiai állatgyógyászati készítmények, köztük az immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében a késztermék készítményeinek elkészítéséhez szükséges oldószerekre vonatkozó adatokat bele kell foglalni a dokumentációba. A biológiai állatgyógyászati készítményt akkor is egy terméknek tekintik, ha egynél több oldószer szükséges a késztermék különféle készítményeinek elkészítéséhez, amelyeket különféle módon és módszerekkel történő alkalmazásra lehet használni. A biológiai állatgyógyászati készítménnyel együtt szállított oldószerek és a hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegek együtt és külön-külön is csomagolhatók.

8. A 2010/63/EU irányelvvel és a kísérleti és más tudományos célra használt gerinces állatok védelméről szóló európai egyezménnyel összhangban a vizsgálatokat úgy kell elvégezni, hogy minél kevesebb állat felhasználását igényeljék, és hogy a legkevesebb fájdalmat, szenvedést, félelmet vagy maradandó egészségkárosodást okozzák. Ha rendelkezésre áll, alternatív *in vitro* vizsgálatot kell végezni, ha ezzel helyettesíthető vagy csökkenthető az állatok alkalmazása vagy mérsékelhető a szenvedésük.

I.2.3. ***3. rész: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok)***

1. Az ártalmatlansági vizsgálatok dokumentációjának a következőket kell tartalmaznia:

a) azon vizsgálatok összegzése, amelyeket e résznek megfelelően végeztek el, részletesen hivatkozva a kapott eredményeket objektíven kifejtő, közzétett szakirodalomra. A felsorolt bármely vizsgálat vagy kísérlet elhagyását, valamint bármely alternatív típusú vizsgálat felvételét fel kell tüntetni és indokolni kell;

b) a helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat a preklinikai vizsgálatok tekintetében, adott esetben annak kifejtésével, hogy bármely nem GLP vizsgálat mennyiben járul hozzá az általános kockázatértékeléshez, valamint a nem GLP státusz indokolása.

2. A dokumentáció a következőket tartalmazza:

a) a dokumentációban szereplő valamennyi vizsgálat és kísérlet jegyzéke;

b) valamelyik típusú vizsgálat és kísérlet elhagyása esetén annak megindoklása;

c) alternatív típusú vizsgálat vagy kísérlet elvégzése esetén az erről szóló magyarázat;

d) bármely nem GLP vizsgálat mennyiben járul hozzá az általános kockázatértékeléshez, valamint a nem GLP státusz indokolása.

I.2.4. ***4. rész: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)***

1. A hatékonyságra vonatkozó dokumentációnak tartalmaznia kell az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó összes – akár kedvező, akár kedvezőtlen – preklinikai és klinikai dokumentációt a termék előny-kockázat viszonyának objektív, általános értékelése érdekében.

2. A hatékonysági vizsgálatok dokumentációjának a következőket kell tartalmaznia:

a) azon vizsgálatok összegzése, amelyeket e résznek megfelelően végeztek el, részletesen hivatkozva a kapott eredményeket objektíven kifejtő, közzétett szakirodalomra. A felsorolt bármely vizsgálat vagy kísérlet elhagyását, valamint bármely alternatív típusú vizsgálat felvételét fel kell tüntetni és indokolni kell;

b) a helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat a preklinikai vizsgálatok tekintetében, adott esetben annak kifejtésével, hogy bármely nem GLP vizsgálat mennyiben járul hozzá az általános kockázatértékeléshez, valamint a nem GLP státusz indokolása.

3. A dokumentáció a következőket tartalmazza:

a) a dokumentációban szereplő valamennyi vizsgálat jegyzéke;

b) valamelyik típusú vizsgálat elhagyása esetén annak megindoklása;

c) alternatív típusú vizsgálat elvégzése esetén az erről szóló magyarázat.

4. Az e részben ismertetett vizsgálatok célja az állatgyógyászati készítmény hatékonyságának kimutatása. A kérelmező által közölt és a termék tulajdonságaira, hatásaira és használatára vonatkozó állításokat a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben meghatározott külön vizsgálatok eredményeinek teljes mértékben alá kell támasztaniuk.

5. Minden hatékonysági vizsgálatot teljes mértékben figyelembe vett, részletes jegyzőkönyv szerint kell végrehajtani, amelyet írásban, a vizsgálat megkezdése előtt kell rögzíteni. A kísérleti állatok jóllétét állatorvosnak kell felügyelni, és azt a vizsgálati jegyzőkönyv összeállításakor és a vizsgálatok során a legnagyobb mértékben figyelembe kell venni.

6. A klinikai vizsgálatot (gyakorlati kipróbálást) – az indokolt esetek kivételével – a helyes klinikai gyakorlat megállapított elveivel összhangban kell végezni.

7. A gyakorlati kipróbálás megkezdése előtt meg kell szerezni és dokumentálni kell a vizsgálat során használt állatok tulajdonosának tájékoztatáson alapuló beleegyezését. Az állatok tulajdonosát különösen arról kell írásban tájékoztatni, hogy a vizsgálatban való részvétel milyen következményekkel jár a kezelt állatok azt követő ártalmatlanítása vagy a kezelt állatokból előállított élelmiszerek tekintetében.

I.2.5. ***A különböző állatgyógyászati készítményekre, illetve forgalombahozatali engedéllyel kapcsolatos dokumentációra vonatkozó részletes követelmények***

1. A különböző állatgyógyászati készítményekre, illetve a forgalombahozatali engedéllyel kapcsolatos dokumentációk egyes típusaira vonatkozó részletes követelményeket e melléklet következő szakaszai határozzák meg:

a) a II. szakasz a nem biológiai állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek egységes követelményeit ismerteti;

b) a III. szakasz a biológiai állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek egységes követelményeit ismerteti:

i. a IIIa. szakasz a nem immunológiai biológiai állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek egységes követelményeit ismerteti;

ii. a IIIb. szakasz az immunológiai állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek egységes követelményeit ismerteti;

c) a IV. szakasz a forgalombahozatali engedéllyel kapcsolatos dokumentáció egyedi típusaira vonatkozó követelményeket ismerteti;

d) az V. szakasz az állatgyógyászati készítmények különleges típusaira vonatkozó dokumentáció követelményeit ismerteti.

II. SZAKASZ

A NEM BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK

A IV. szakaszban meghatározott, eltérő rendelkezések hiányában az állatgyógyászati készítményekre – a biológiai állatgyógyászati készítmények kivételével – a következő részletes követelmények vonatkoznak.

II.1. ***1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása***

Lásd az I. szakaszt.

II.2. ***2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)***

II.2A. **Termékleírás**

II.2A1. **Minőségi és mennyiségi összetétel**

1. A minőségi összetétel a gyógyszer valamennyi összetevője esetében az alábbiak megnevezése vagy leírása:

a) hatóanyag(ok);

b) segédanyagok, a segédanyagok összetevői, bármilyen is azok jellege és felhasznált mennyisége, ideértve a színezékeket, a tartósítószereket, az adjuvánsokat, a stabilizátorokat, a sűrítőanyagokat, az emulgeálószereket, az ízesítő- és aromaanyagokat is;

c) az állatoknak szájon át vagy más módon alkalmazandó állatgyógyászati készítmények külsejét bevonó összetevők, úgymint kapszulák, zselatinkapszulák, intraruminális eszközök;

d) a készítmény közvetlen csomagolására és – szükség esetén – külső csomagolására vonatkozó releváns adatok, valamint – adott esetben – a csomagolás lezárási módjával és az azon eszközökre vonatkozó adatokkal, amelyeket a gyógyszer alkalmazására vagy beadására használnak, és amelyek a gyógyszerrel együtt kerülnek kiszerelésre.

2. Az állatgyógyászati készítmények összetevőinek leírásakor használandó szokásos terminológia a 8. cikk egyéb rendelkezéseinek alkalmazásától függetlenül az alábbiakat jelenti:

a) az Európai Gyógyszerkönyvben – vagy ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében – szereplő anyagok tekintetében az érintett monográfia főcíme az érintett gyógyszerkönyvre való hivatkozással;

b) egyéb anyagok tekintetében az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által javasolt nemzetközi szabadnév (INN), amely mellett fel lehet tüntetni más szabadnevet is, vagy ezek hiányában a pontos tudományos megnevezés;

c) azon összetevőknél, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt adják meg, hogy hogyan és miből állították elő őket, megfelelő esetben egyéb fontos adatokkal kiegészítve;

d) a színezékek tekintetében meg kell adni a 2009/35/EGK európai parlamenti és tanácsi irányelv által a színezékekhez rendelt »E«-számot.

3. Az állatgyógyászati készítményekben található összes hatóanyag és segédanyag mennyiségi összetételeként meg kell adni minden egyes hatóanyag és segédanyag adott gyógyszerforma szerinti tömegét, illetve biológiai aktivitását egységekben, az egy adagolási egységre, egy tömeg- vagy térfogategységre jutó egységszám meghatározásával.

4. A kémiailag nem meghatározható anyagokra az egységben kifejezett biológiai aktivitást kell alkalmazni. Ha a biológiai aktivitás tekintetében nemzetközi egységet határoztak meg, ezt kell használni. Ha nem állapítottak meg nemzetközi egységet, a biológiai aktivitás egységeit úgy kell kifejezni, hogy az anyag aktivitása – adott esetben az Európai Gyógyszerkönyv egységeinek alkalmazása révén – egyértelműen azonosítható legyen.

5. A mennyiségi összetételt a következők egészítik ki:

a) egyadagos készítmények esetében: a kiszerelési egységben található minden hatóanyag tömegét vagy egységben kifejezett biológiai aktivitását meg kell adni, figyelembe véve a készítmény alkalmazásra kerülő térfogatát, adott esetben a készítmény feloldása után;

b) cseppekben alkalmazandó állatgyógyászati készítmények esetében: meg kell adni minden hatóanyagnak az egy cseppre vagy az 1 ml-ben vagy 1 g-ban lévő cseppszámra eső tömegét, illetve biológiai aktivitását egységekben kifejezve;

c) mért mennyiségekben alkalmazandó gyógyszerformák esetében: minden hatóanyagnak a mért mennyiségre eső tömegét vagy egységekben kifejezett biológiai aktivitását kell megadni.

6. Meg kell adni a vegyületeik vagy származékaik formájában jelenlevő hatóanyagok össztömegben kifejezett mennyiségét, valamint – ha ez szükséges vagy fontos – a molekula aktív elemének vagy elemeinek tömegét.

7. Az olyan hatóanyagot tartalmazó állatgyógyászati készítmények esetében, amelyre az Unióban először nyújtottak be forgalombahozatali engedély iránti kérelmet, a só vagy hidrát hatóanyagok mennyiségét szisztematikusan a molekula aktív elemének vagy elemeinek tömege alapján kell megadni. Ugyanezen hatóanyaggal kapcsolatosan az összes – ezt követően a tagállamokban engedélyezett – állatgyógyászati készítmény mennyiségi összetételét a továbbiakban így kell megadni.

II.2A2. **Termékfejlesztés**

1. A készítmény összetételéhez, az összetevők, a csomagolás megválasztásához, a segédanyagoknak a késztermékben betöltött tervezett funkciójához, továbbá a késztermék gyártási módszeréhez magyarázatot kell fűzni, ideértve a módszer megválasztásának indokolását, emellett a késztermék tekintetében használt sterilizálás módszerét és/vagy aszeptikus eljárásokat részletesen ismertetni kell. E magyarázatot tudományos gyógyszerfejlesztési adatokkal kell alátámasztani. A rámérést is fel kell tüntetni, annak indoklásával együtt. A mikrobiológiai jellemzőknek (mikrobiológiai tisztaság és antimikrobiális aktivitás) és a használati utasításoknak bizonyítottan alkalmasnak kell lenniük az állatgyógyászati készítmény forgalombahozatali engedélyére vonatkozó kérelmezési dokumentációban meghatározott tervezett felhasználásra.

2. A késztermék és az elsődleges csomagolás közötti kölcsönhatásra irányuló vizsgálatot kell benyújtani, ha felmerül az ilyen kölcsönhatás lehetősége, különösen, ha injekciós készítményekről van szó.

3. A javasolt csomagméreteket a javasolt alkalmazási móddal, az adagolással és a célállatfajokkal összefüggésben kell megindokolni, különösen az antimikrobiális (ható)anyagok tekintetében.

4. Ha a késztermékhez adagoló eszközt is adnak, az adag(ok) pontosságát igazolni kell.

5. Ha ajánlott kapcsolódó vizsgálatot (pl. diagnosztikai vizsgálatot) végezni a késztermékkel, meg kell adni a vizsgálattal kapcsolatos releváns információkat.

6. A takarmányban történő felhasználásra szánt állatgyógyászati készítmények esetében információval kell szolgálni a felhasználási arányról, a felhasználási utasításokról, a takarmánybeli homogenitásról, a takarmányokkal való kompatibilitásáról/a takarmányokban történő felhasználásra való alkalmasságról.

II.2B. **A gyártási módszer leírása**

1. A gyártási módszernek a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk értelmében mellékelt leírását úgy kell megfogalmazni, hogy megfelelő áttekintést adjon az elvégzett műveletek jellegéről.

2. Ennek érdekében legalább az alábbiakat magában kell foglalnia:

   a) a tényleges gyártási előírás a javasolt kereskedelmi tételek mérete(i) tekintetében, a felhasznált anyagok minden mennyiségi adatával. Meg kell említeni minden olyan anyagot, amely eltűnhet a gyártás során; a rámérést fel kell tüntetni;

   b) a gyártás különböző szakaszait be kell mutatni, a folyamat üzemi körülményeire vonatkozó információval, ahol a leíró részeket folyamatábra kíséri;

   c) folyamatos gyártás esetében a késztermék homogenitását biztosító óvintézkedések valamennyi részlete. Tájékoztatást kell adni arról, hogy miként határozzák meg a tételt (például időszakban, a termék mennyiségében kifejezve, vagy kifejezhető tartományként is);

   d) a gyártásközi ellenőrzések listája, ideértve a gyártás azon szakaszát is, amelyben az ellenőrzést lefolytatják, valamint az elfogadási kritériumok;

   e) a gyártási folyamat validálására szolgáló kísérleti vizsgálatok és adott esetben a gyártási nagyságrendben előállított tételek folyamatvalidálási rendszere;

   f) steril készítmények esetében – ha a gyógyszerkönyvekben nem szereplő sterilizálási feltételeket alkalmaznak – a sterilizálás módszerét és/vagy a használt aszeptikus eljárásokat részletesen ismertetni kell.

II.2C. **A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése**

1. E pont alkalmazásában »kiindulási anyag« a hatóanyagok, a segédanyagok és a csomagolás (a közvetlen csomagolás a zárórendszerével, és adott esetben a külső csomagolás és bármilyen adagoló eszköz, amelyet az állatgyógyászati készítménnyel együtt szállítanak le).

2. A dokumentációnak tartalmaznia kell a kiindulási anyagok valamennyi tételének minőség-ellenőrzése tekintetében elvégzendő vizsgálatok specifikációit és adatait.

3. A kiindulási anyagokon végzett rutinvizsgálatokat a dokumentációban foglaltakkal azonos módon kell lefolytatni.

4. Ha a kiindulási anyag, hatóanyag vagy egy segédanyag tekintetében a gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) megfelelőségi tanúsítványt állított ki, akkor ez a tanúsítvány képezi az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiájára történő hivatkozást.

5. Megfelelőségi tanúsítványra történő hivatkozás esetén a gyártónak írásban kell biztosítékot adnia a kérelmező részére, hogy a gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság által megadott megfelelőségi tanúsítvány kiállítása óta nem módosult a gyártási folyamat. Amennyiben a tanúsítványon kitöltik és aláírják a »*hozzáférési rovat*« mezőt, ezt a követelményt teljesítettnek kell tekinteni, további biztosíték szüksége nélkül.

6. A meghatározott specifikációnak való megfelelés bizonyítása érdekében a kiindulási anyagokra vonatkozóan analitikai bizonyítványokat kell benyújtani.

II.2C1. **Hatóanyag(ok)**

1. Az előírt adatokat a (2)–(4) pontban részletezett három mód valamelyikének megfelelően kell benyújtani.

2. A következő adatokat kell közölni:

a) tájékoztatást kell adni a hatóanyag azonosításáról, szerkezetéről, továbbá fel kell sorolni a fizikai-kémiai és más releváns tulajdonságait, különösen azokat a fizikai-kémiai tulajdonságokat, amelyek érinthetik a hatóanyag ártalmatlanságát és hatékonyságát. Adott esetben a molekuláris szerkezetre vonatkozó bizonyítéknak tartalmaznia kell a sematikus aminosav-szekvenciát és a relatív molekuláris tömeget;

b) a gyártási folyamattal kapcsolatos információk között kell, hogy szerepeljen a hatóanyag gyártási folyamatának leírása, amely a kérelmezőnek a hatóanyag gyártására vonatkozó kötelezettségvállalását képviseli. A hatóanyag(ok) gyártásához szükséges valamennyi anyagot fel kell sorolni, és meg kell határozni azt, hogy az egyes anyagokat a folyamat során mikor használják. Információkat kell benyújtani az említett anyagok minőségére és ellenőrzésére vonatkozóan is. Információkat kell biztosítani arra vonatkozóan, hogy az anyagok megfelelnek a tervezett felhasználásuk szempontjából megfelelő előírásoknak;

c) a minőség-ellenőrzésre vonatkozó információknak tartalmazniuk kell az egyes kritikai lépések alkalmával elvégzett vizsgálatokat (ideértve az elfogadási kritériumokat is), a köztitermékek minőségére és ellenőrzésére vonatkozó információkat és a folyamatvalidálási és/vagy adott esetben az értékelő vizsgálatokat. Validálási adatokat kell tartalmazniuk továbbá adott esetben a hatóanyagra alkalmazott analitikai módszerekre vonatkozóan is;

d) a szennyeződésekre vonatkozó információk között fel kell tüntetni az előre jelezhető szennyeződéseket, a megfigyelt szennyeződések szintjeivel és jellegével együtt. Ezeknek tartalmazniuk kell továbbá adott esetben az e szennyeződések ártalmatlanságára vonatkozó információkat.

3. Hatóanyag-törzsadatok

Nem biológiai hatóanyag esetében a kérelmező gondoskodhat arról, hogy a hatóanyaggal kapcsolatos, (2) pontban szereplő információt a hatóanyag gyártója hatóanyag-törzsadatként közvetlenül az illetékes hatóságoknak nyújtsa be. Ebben az esetben a hatóanyag gyártójának meg kell adnia a kérelmezőnek minden olyan adatot (a hatóanyag-törzsadatok kérelmezőre vonatkozó része), amely a kérelmező számára szükséges lehet ahhoz, hogy felelősséget vállaljon az állatgyógyászati készítményért. A hatóanyag gyártója által a kérelmező részére továbbított adatok másolatát bele kell foglalni a gyógyászati készítmény dokumentációjába. A hatóanyag gyártójának írásban meg kell erősítenie a kérelmező felé, hogy biztosítja a tételek állandóságát, és a kérelmező értesítése nélkül nem változtat a gyártási folyamaton, illetve a specifikációkon.

4. A gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) által kiadott megfelelőségi tanúsítvány

A megfelelőségi tanúsítványt és a gyógyszerformára vonatkozó, a megfelelőségi tanúsítványban nem szereplő további releváns adatokat meg kell adni.

II.2C1.1. **Gyógyszerkönyvekben szereplő hatóanyagok**

1. Az Európai Gyógyszerkönyvben vagy az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának hiányában valamelyik tagállami gyógyszerkönyvben meghatározott követelményeknek megfelelő hatóanyagokat úgy kell tekinteni, hogy azok eleget tesznek a 8. cikknek. Ebben az esetben az analitikai módszerek és eljárások leírását a megfelelő szakaszokban az érintett gyógyszerkönyvre vonatkozó megfelelő hivatkozás is helyettesítheti.

2. Azokban az esetekben, amikor az Európai Gyógyszerkönyv vagy valamely tagállam nemzeti gyógyszerkönyvének monográfiáiban szereplő specifikáció elégtelen az anyag minőségének biztosításához, az illetékes hatóságok a kérelmezőtől ennél részletesebb leírást kérhetnek, ideértve az egyes szennyeződésekre vonatkozó elfogadhatósági kritériumokat is a validált vizsgálati eljárásokkal együtt.

3. Az illetékes hatóságoknak tájékoztatniuk kell az adott gyógyszerkönyvért felelős hatóságokat. A forgalombahozatali engedély jogosultjának a gyógyszerkönyvi hatóság rendelkezésére kell bocsátania a vélelmezett hiányosságok részletes ismertetését és az alkalmazott kiegészítő specifikációkat.

II.2C1.2. **Gyógyszerkönyvekben nem szereplő hatóanyagok**

1. Az egyetlen gyógyszerkönyvben sem szereplő hatóanyagokat a következő címekre tagolódó monográfia formájában kell leírni:

a) az összetevő neve, a II.2A1. szakasz (2) pontjában szereplő követelményeknek megfelelően, kiegészítve kereskedelmi vagy tudományos szinonimákkal;

b) az anyagnak az Európai Gyógyszerkönyvben használthoz hasonló formában meghatározott fogalma, amelyet a szükséges magyarázó bizonyíték kísér különösen a molekuláris szerkezet tekintetében. Ha az anyagok csak gyártási módszerükkel írhatók le, a leírásnak kellően részletesnek kell lennie ahhoz, hogy egy mind az összetétele, mind pedig hatásai tekintetében állandó anyagot jellemezzen;

c) az azonosítási módszereket le lehet írni az anyag gyártása során alkalmazott teljes technológiai folyamatok formájában, valamint a rutinszerűen elvégzendő vizsgálatok formájában is;

d) a tisztasági vizsgálatokat a várható minden egyes szennyeződést figyelembe véve kell leírni, ideértve különösen azokat, amelyek ártalmasak lehetnek, és szükség esetén azokat is, amelyek – figyelembe véve azon anyagkombinációkat, amelyekre a kérelem vonatkozik – kedvezőtlenül befolyásolhatják a gyógyszer stabilitását vagy torzíthatják az analitikai eredményeket;

e) a késztermékkel kapcsolatos paramétereket, mint például a sterilitás ellenőrzéséhez szükséges vizsgálatokat és elfogadhatósági kritériumokat le kell írni, a módszereket pedig adott esetben validálni kell;

f) növényi vagy állati eredetű, összetett anyagok vonatkozásában különbséget kell tenni azon esetek között, amikor az összetett farmakológiai hatás teszi szükségessé az alapvető összetevők kémiai, fizikai vagy biológiai ellenőrzését, és amikor az alkotórészek egy vagy több csoportját tartalmazó anyagok hatása hasonló, amely utóbbi tekintetében általános vizsgálati módszer is elfogadható.

2. Ezeknek az adatoknak bizonyítaniuk kell, hogy a javasolt vizsgálati eljárások összessége elegendő a meghatározott forrásból származó hatóanyag minőségének ellenőrzésére.

II. 2C1.3. **A biológiai hasznosulást befolyásoló fizikai-kémiai jellemzők**

A hatóanyagok általános leírása részeként a hatóanyagokra vonatkozó alábbi adatokat kell megadni, ha az állatgyógyászati készítmény biológiai hasznosulása ezektől függ:

a) kristályforma és oldhatóság;

b) részecskeméret;

c) hidratációs fok;

d) víz/olajmegoszlási hányados;

e) a pK-/pH-értékek.

Az a)–c) pont nem vonatkozik a kizárólag oldott formában használt anyagokra.

II.2C2. **Segédanyagok**

1. Az Európai Gyógyszerkönyvben vagy az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának hiányában valamelyik tagállami gyógyszerkönyvben meghatározott követelményeknek megfelelő segédanyagokat úgy kell tekinteni, hogy azok eleget tesznek a 8. cikknek. Ebben az esetben az analitikai módszerek és eljárások leírását a megfelelő szakaszokban az érintett gyógyszerkönyvre vonatkozó megfelelő hivatkozás is helyettesítheti. Adott esetben a monográfia követelményeit további, az olyan paraméterek ellenőrzésére irányuló vizsgálatok egészíthetik ki, mint a részecskeméret, a sterilitás és/vagy az oldószermaradékok.

2. Gyógyszerkönyvi monográfia hiányában javaslatot kell tenni a specifikációra, és azt indoklással is el kell látni. A hatóanyag tekintetében a II.2C1.2.1. rész a)–e) pontjában a specifikációkkal kapcsolatban meghatározott követelményeket be kell tartani. A javasolt módszerek leírását és az azokat alátámasztó validálási adatokat be kell nyújtani.

3. Állatgyógyászati készítményekben való felhasználásra szánt színezékek esetében nyilatkozatot kell benyújtani arról, hogy azok megfelelnek a 2009/35/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv ([3]) követelményeinek, kivéve a helyi alkalmazásra szánt állatgyógyászati készítményre, mint például gyógyszeres nyakörvekre vagy füljelzőkre vonatkozó forgalombahozatali engedély iránti kérelem esetét.

4. Nyilatkozatot kell benyújtani annak megerősítésére, hogy a használt színezékek megfelelnek a 231/2012/EU bizottsági rendeletben ([4]) megállapított tisztasági kritériumoknak.

5. Az újszerű segédanyagok – azaz állatgyógyászati készítményben az Unióban első alkalommal vagy új alkalmazási móddal használt segédanyag(ok) – tekintetében meg kell adni a gyártási adatokat, a jellemzést és az ellenőrzéseket, a bizonyító ártalmatlansági – klinikai és nem klinikai – adatokra történő kereszthivatkozással együtt. A színezékek tekintetében a 3. és 4. pontban említett megfelelőségi nyilatkozatok elegendőnek tekinthetők.

II.2C3. **Csomagolás (tartályok és zárórendszereik)**

II. 2C3.1. **Hatóanyag**

1. A hatóanyag tartályára és annak zárórendszerére vonatkozó információt meg kell adni, ezen belül azonosítani kell az összes közvetlen csomagolóanyagot és fel kel tüntetni azok specifikációit. A kívánt tájékoztatás terjedelme a hatóanyag halmazállapotától (folyékony, szilárd) függ.

2. Ha a javasolt forrásból származó hatóanyagra vonatkozó megfelelőségi tanúsítványt nyújtottak be, és az meghatározza a tartályt és annak zárórendszerét, az ezekre vonatkozó részletes információ az említett forrásból származó hatóanyag tekintetében helyettesíthető az érvényes megfelelőségi tanúsítványra való hivatkozással.

3. Ha a javasolt forrásból származó hatóanyagra vonatkozóan törzsadatokat nyújtottak be, és azok meghatározzák a tartályt és annak zárórendszerét, az ezekre vonatkozó részletes információ az említett forrásból származó hatóanyag tekintetében helyettesíthető a hatóanyag-törzsadatokra való hivatkozással.

II. 2C3.2. **Késztermék**

1. A késztermék tartályára és annak zárórendszerére és bármely eszközére vonatkozó információt meg kell adni, ezen belül azonosítani kell az összes közvetlen csomagolóanyagot és fel kel tüntetni azok specifikációit. A kívánt tájékoztatás terjedelme az állatgyógyászati készítmény alkalmazási módjától és a gyógyszerforma halmazállapotától (folyékony, szilárd) függ.

([3]) Az Európai Parlament és a Tanács 2009/35/EK irányelve (2009. április 23.) a gyógyszerekhez hozzáadható színezőanyagokról (HL L 109., 2009.4.30., 10. o.).

([4]) A Bizottság 231/2012/EU rendelete (2012. március 9.) az 1333/2008/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet II. és III. mellékletében felsorolt élelmiszer-adalékanyagok specifikációinak meghatározásáról (HL L 83., 2012.3.22., 1. o.).

2. Gyógyszerkönyvi monográfia hiányában javaslatot kell tenni a specifikációra, és azt indoklással is el kell látni.

3. Az Unióban első alkalommal használt olyan csomagolóanyagokat illetően, amelyek érintkeznek a termékkel, be kell mutatni az összetételükre, gyártásukra és ártalmatlanságukra vonatkozó információt.

II.2C4. **Biológiai eredetű anyagok**

1. Az állatgyógyászati készítmények gyártása során használt minden biológiai (emberi, állati, növényi vagy mikroorganizmus-) eredetű anyag forrására, feldolgozására, jellemzésére és ellenőrzésére vonatkozó információt meg kell adni, ideértve a vírusbiztonsági adatokat, a vonatkozó iránymutatásokkal összhangban.

2. Dokumentációt kell benyújtani annak bizonyítása érdekében, hogy a fertőző szivacsos agyvelőbántalom (TSE) átvitele tekintetében releváns állatfajoktól származó anyagok megfelelnek az állati szivacsos agyvelőbántalom kórokozóinak emberi felhasználásra szánt és állatgyógyászati készítmények útján történő átviteli kockázatának minimálisra csökkentéséről szóló iránymutatásnak, valamint az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiájának. A gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) által kiadott megfelelőségi tanúsítványok – az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájára való hivatkozással – felhasználhatók a megfelelés bizonyítására.

II.2D. **Az izolált köztitermékeken végzett gyártásközi ellenőrző vizsgálatok**

1. E szakasz alkalmazásában »izolált köztitermék« olyan részben feldolgozott anyag, amelyet meghatározott ideig lehet tárolni, és amelyet további feldolgozási lépés(ek)nek kell alávetni a késztermékké alakulása előtt.

2. Minden egyes köztitermékre specifikációt kell megállapítani, az analitikai módszereket le kell írni és validálni kell, adott esetben.

3. A köztitermék elsődleges csomagolására vonatkozó információt meg kell adni, ha a csomagolás eltér a késztermékétől.

4. A köztitermék eltarthatósági idejét és tárolási feltételeit a stabilitásvizsgálatok eredményeként adódó adatok alapján meg kell határozni.

II.2E. **A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok**

1. A késztermék ellenőrzése céljából egy tételnek minősül a gyógyszerforma minden olyan mennyiségi egysége, amely ugyanazon kiindulási anyagmennyiségből származik, és amelyek ugyanazon gyártási és/vagy sterilizálási folyamatokon ment keresztül. Folyamatos gyártás esetén a tétel meghatározható időszakban, a termék mennyiségében kifejezve, vagy kifejezhető tartományként is.

2. A készterméken végzett vizsgálatokat fel kell sorolni. A javasolt specifikációt meg kell indokolni. Meg kell adni és indokolni kell azon vizsgálatok gyakoriságát is, amelyekre nem rutinszerűen kerül sor. A felszabadításra vonatkozó elfogadhatósági kritériumokat fel kell tüntetni.

3. A dokumentációnak tartalmaznia kell a készterméken a felszabadításkor végzett ellenőrző vizsgálatokkal és validálásukkal kapcsolatos adatokat. Ezeket a következő követelményekkel összhangban kell benyújtani.

4. Ha az Európai Gyógyszerkönyvben vagy – ennek hiányában valamely tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében – található általános monográfiákban nem szereplő vizsgálati eljárásokat és elfogadhatósági kritériumokat alkalmaznak, ezen eljárásokat és kritériumokat meg kell indokolni annak bizonyításával, hogy a késztermék megfelelne az adott gyógyszerkönyvben az adott gyógyszerformára meghatározott minőségi követelményeknek, ha ezeknek a monográfiáknak megfelelően vizsgálnák.

II.2E1. **A késztermék általános jellemzői**

1. A készterméken elvégzett vizsgálatok közé mindig be kell iktatni egyes, a termék általános jellemzőire irányuló vizsgálatokat. Ezek a vizsgálatok adott esetben az átlagos tömeg/térfogat és az ettől való legnagyobb eltérés ellenőrzéséből, mechanikai, fizikai vizsgálatokból, a külső megjelenéssel és a fizikai jellemzőkkel, úgymint pH-érték, részecskeméret, kapcsolatos vizsgálatából állnak. A kérelmezőnek minden ilyen jellemzőre meg kell adnia a szabványos értékeket és az elfogadhatósági kritériumokat.

2. A vizsgálatok körülményeit és adott esetben az alkalmazott műszereket/készülékeket és szabványokat kellő részletességgel ismertetni kell minden olyan esetben, amikor azok nem szerepelnek az Európai Gyógyszerkönyvben vagy valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében; ugyanezt az eljárást kell alkalmazni azokban az esetekben, amikor a gyógyszerkönyvekben előírt módszerek nem alkalmazhatók.

II. 2E2. **A hatóanyag(ok) azonosítása és mintaelemzése**

1. A hatóanyag(ok) azonosítását és mintaelemzését vagy egy gyártási tételből származó reprezentatív mintán, vagy több adagolási egység egyedi analízisével kell elvégezni.

2. Megfelelően indokolt esetek kivételével a késztermékben található hatáserősség legnagyobb elfogadható eltérése a gyártás idején nem haladhatja meg a ± 5 %-ot.

3. Bizonyos kivételes esetekben, különlegesen összetett keverékeknél, amikor a nagy számban vagy igen kis mennyiségben jelen lévő hatóanyag mintaelemzéséhez nehezen kivitelezhető, bonyolult vizsgálatokra lenne szükség minden egyes gyártási tételnél, a késztermék egy vagy több hatóanyagának mintaelemzésétől el lehet tekinteni; azzal a kifejezett feltétellel, hogy ezeket a gyártás közbenső szakaszaiban végzik el. Ez az egyszerűsített eljárás nem terjeszthető ki az érintett anyagok jellemzésére. Az egyszerűsített eljárást mennyiségi vizsgálati módszerrel kell kiegészíteni, amely az illetékes hatóság számára lehetővé teszi annak ellenőrzését, hogy az állatgyógyászati készítmény a forgalomba hozatala után is megfelel-e a specifikációinak.

4. *In vivo* vagy *in vitro* biológiai teszt kötelező minden olyan esetben, amikor a fizikai-kémiai módszerek nem adnak megfelelő információt a termék minőségéről. Az ilyen tesztnek – ha lehetséges – referenciaanyagokat és olyan statisztikai analízist kell tartalmaznia, amely lehetővé teszi a konfidenciaszintek kiszámolását. Ha ezeket a vizsgálatokat a késztermékben nem lehet elvégezni, akkor a gyártási folyamat minél későbbi közbenső szakaszában kell lefolytatni őket.

5. Az egyes bomlástermékek és az összes bomlástermék tekintetében fel kell tüntetni a közvetlenül a gyártás után elfogadható maximális határértékeket. A bomlástermékek specifikációba való felvételét vagy abból való elhagyását indokolni kell.

II. 2E3. **A segédanyagok összetevőinek azonosítása és mintaelemzése**

Az azonosítási vizsgálat és az alsó és felső határérték vizsgálata kötelező valamennyi antimikrobiális tartósítószer és bármilyen más olyan segédanyag esetében, amely a hatóanyag biológiai hasznosulását befolyásolhatja, kivéve, ha a biológiai hasznosulás más, megfelelő vizsgálatokkal garantálható. Az azonosítási vizsgálat és a felső határérték vizsgálata kötelező valamennyi antioxidáns és bármilyen más olyan segédanyag esetében, amely az élettani funkciókat kedvezőtlenül befolyásolhatja, az antioxidánsokon a felszabadításkor az alsó határérték vizsgálatát is el kel végezni.

II. 2E4. **Mikrobiológiai ellenőrzések**

A mikrobiológiai vizsgálatokra, mint például a sterilitási és a bakteriális endotoxinokra irányuló vizsgálatokra vonatkozó adatoknak minden olyan esetben szerepelniük kell az analitikai adatok között, amikor az ilyen vizsgálatokat a termék minőségének ellenőrzése érdekében rutinszerűen kell elvégezni.

II. 2E5. **A tételek állandósága**

Az egyes tételekben lévő termékek megegyező minőségének garantálására és a specifikációknak való megfelelés bizonyítására meg kell adni a javasolt gyártóhely(ek)en a leírt gyártási folyamat szerint gyártott, általában [3] tételen elvégzett valamennyi vizsgálat eredményét tartalmazó, a gyártási tételekre vonatkozó adatokat.

II. 2E6. **Egyéb ellenőrzések**

A gyógyszer minőségének megerősítéséhez szükségesnek ítélt bármely más vizsgálatot ellenőrizni kell.

II.2F. **Stabilitásvizsgálat**

II.2F1. **Hatóanyag(ok)**

1. A hatóanyag tekintetében ismételt vizsgálati időszakot és tárolási körülményeket kell meghatározni, kivéve, ha a késztermék gyártója teljes egészében újravizsgálja a hatóanyagot közvetlenül annak a késztermék gyártása során való felhasználása előtt.

2. Stabilitási adatokat kell bemutatni annak bizonyítása érdekében, hogy miként változik a hatóanyag minősége az idővel számos különböző környezeti tényező hatására, és hogy alátámasszák a meghatározott ismételt vizsgálati időszakot és adott esetben a tárolási körülményeket. Ismertetni kell az elvégzett stabilitásvizsgálatok típusát, az alkalmazott vizsgálati terveket (jegyzőkönyveket) és analitikai eljárásokat, valamint azok validálását a részletes eredményekkel együtt.

3. Ha a javasolt forrásból származó hatóanyagra vonatkozó megfelelőségi tanúsítványt nyújtottak be, és az meghatározza az ismételt vizsgálati időszakot és a tárolási körülményeket, az említett forrásból származó hatóanyag tekintetében a stabilitási adatok helyettesíthetők az érvényes megfelelőségi tanúsítványra való hivatkozással.

4. Ha a javasolt forrásból származó hatóanyagra vonatkozóan törzsadatokat nyújtottak be, és azok meghatározzák a stabilitási adatokat, az említett forrásból származó hatóanyag tekintetében a stabilitásra vonatkozó részletes információ helyettesíthető a hatóanyag-törzsadatokra való hivatkozással.

II.2F2. **Késztermék**

1. Leírást kell adni azokról a vizsgálatokról, amelyekkel a kérelmező az eltarthatósági időt, az ajánlott tárolási körülményeket és az eltarthatósági időtartam végére érvényes specifikációkat meghatározta.

2. Ismertetni kell az elvégzett stabilitásvizsgálatok típusát, az alkalmazott vizsgálati terveket (jegyzőkönyveket) és analitikai eljárásokat, valamint azok validálását a részletes eredményekkel együtt.

3. Ha a készterméket az alkalmazás előtt fel kell oldani vagy hígítani kell, a feloldott/hígított termék javasolt eltarthatósági idejét, valamint az arra vonatkozó specifikációt – a megfelelő stabilitási adatokkal alátámasztva – meg kell adni.

4. Többadagos tartályoknál adott esetben ismertetni kell a stabilitási adatokat a termék eltarthatósági idejének igazolására az adagok megkezdését vagy a termék felnyitását követően, továbbá a már használatban lévő termékre érvényes specifikációt is meg kell határozni.

5. Ha a készítményekben bomlástermékek keletkezhetnek, a kérelmezőnek ezeket be kell jelentenie, és fel kell tüntetnie az alkalmazott azonosítási módszereket és vizsgálati eljárásokat.

6. Ha a stabilitási adatok azt mutatják, hogy a hatóanyag kimutathatósága a tárolás során hanyatlik, a készítményen végzett ellenőrző vizsgálatok leírásának ki kell terjednie adott esetben az ezen anyagban végbement változásoknak a kémiai, szükség esetén toxiko-farmakológiai vizsgálatára, valamint lehetőség szerint a bomlástermékek jellemzésére és/vagy mintaelemzésére.

7. Az egyes bomlástermékek és az összes bomlástermék tekintetében fel kell tüntetni és indokolni kell az eltarthatósági idő végén elfogadható maximális határértékeket.

8. A stabilitásvizsgálat eredményei alapján a készítményen az eltarthatósági ideje alatt végzett vizsgálatokat és azok elfogadhatósági kritériumait fel kell sorolni és indokolni kell.

9. A következtetéseknek tartalmazniuk kell az elemzések eredményét, és meg kell indokolniuk az ajánlott tárolási körülmények mellett javasolt eltarthatósági időt, és adott esetben a már használatban lévő termék eltarthatósági idejét.

10. A takarmányban történő felhasználásra szánt állatgyógyászati készítmények esetében információval kell szolgálni emellett a takarmányhoz történő hozzáadást követő stabilitásról és javasolt eltarthatósági időről. Meg kell adni azon gyógyszeres takarmányok specifikációját, amelyeket az ajánlott felhasználási utasításokkal összhangban ezen állatgyógyászati készítmények felhasználásával gyártottak.

II.2G. **Egyéb információk**

A dokumentáció e pontjába az állatgyógyászati készítmény minőségével kapcsolatos, az e részben máshol nem tárgyalt információk is felvehetők.

II.3. ***3. RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok)***

1. Minden vizsgálati jelentésnek tartalmaznia kell a következőket:

a) a vizsgálati terv (jegyzőkönyv) másolata;

b) adott esetben a helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat;

c) az alkalmazott módszerek, készülékek és anyagok leírása;

d) a vizsgálati rendszer leírása és indoklása;

e) a kapott eredmények leírása, amelynek elegendő adatot kell tartalmaznia ahhoz, hogy az eredményeket a szerző általi értelmezéstől függetlenül kritikusan lehessen értékelni;

f) adott esetben az eredmények statisztikai elemzése;

g) az eredmények kifejtése, amelyben az észlelt és nem észlelt hatások szintjét, valamint bármely szokatlan eredményt megjegyzés kísér;

h) a laboratórium neve;

i) a vizsgálatvezető neve;

j) aláírás és dátum;

k) a vizsgálat végzésének helye és a vizsgálat időtartama;

l) a rövidítések és kódok kifejtése, függetlenül attól, hogy ezek nemzetközileg elfogadottak-e vagy sem;

m) a matematikai és statisztikai eljárások leírása.

2. A közzétett szakirodalom is elfogadható, ha kellő mennyiségű adatot tartalmaz, és kellően részletes ahhoz, hogy lehetővé tegye a független értékelést. A kísérleti módszereket olyan részletességgel kell leírni, hogy megismételhetőek legyenek, és a vizsgálónak validálnia kell őket. Az olyan vizsgálatok összefoglalói, amelyek tekintetében nem áll rendelkezésre részletes jelentés, nem fogadhatók el érvényes dokumentációként. Ha az anyagot a maradékanyag-határérték (MRL) megállapítása céljából korábban értékelték bizonyos ártalmatlansági követelményeknek megfelelően, hivatkozni lehet az európai nyilvános MRL-értékelési jelentésekre (EPMAR). Az EPMAR-ra történő hivatkozás esetén nem kell benyújtani az MRL-értékelés részeként már értékelt vizsgálatokat; csak az MRL-értékelés keretében nem elérhető új vizsgálatokat kell közölni. Ha az expozíciós út (például a felhasználó tekintetében) nem egyezik meg az (EU) 2018/782 rendeletnek ([5]) megfelelően alkalmazottal, új vizsgálatokra lehet szükség.

II.3A. **Ártalmatlansági vizsgálatok**

1. Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció a következők értékelésére alkalmas:

a) az állatgyógyászati készítmény esetleges mérgező hatása és bármely olyan veszélyes vagy nemkívánatos hatás, amely a célállatfajokban az alkalmazás javasolt körülményei mellett előfordulhat;

([5]) A Bizottság (EU) 2018/782 rendelete (2018. május 29.) a 470/2009/EK rendeletben említett kockázatértékelésre és kockázatkezelési ajánlásokra vonatkozó módszertani elvek meghatározásáról (HL L 132., 2018.5.30., 5. o.).

b) azok az esetleges kockázatok, amelyeknek az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatba kerülő emberek ki vannak téve, például amikor a készítményt az állaton alkalmazzák;

c) az állatgyógyászati készítmény használatából eredő esetleges környezeti kockázatok.

2. Egyes esetekben szükséges lehet az anyavegyület metabolitjainak vizsgálata is, amennyiben esetükben olyan maradékanyagokról van szó, amelyek aggodalomra adhatnak okot.

3. Egy állatgyógyászati készítményben első alkalommal vagy új alkalmazási módon használt segédanyagot hatóanyagként kell kezelni.

II.3A1. **A termék és hatóanyagának/hatóanyagainak pontos meghatározása**

a) nemzetközi szabadnév (INN);

b) az Elméleti és Alkalmazott Kémia Nemzetközi Uniója (IUPAC) által adott név;

c) CAS (Vegyianyag Nyilvántartási Szolgálat nyilvántartási)-szám;

d) terápiás, farmakológiai és kémiai besorolás;

e) szinonimák és rövidítések;

f) szerkezeti képlet;

g) molekuláris képlet;

h) molekulatömeg;

i) tisztasági fok;

j) a szennyeződések minőségi és mennyiségi összetétele;

k) fizikai tulajdonságok leírása:

i. olvadáspont,

ii. forráspont,

iii. gőznyomás,

iv. vízben és szerves oldószerekben való oldhatóság gramm/literben kifejezve, a hőmérséklet feltüntetése mellett,

v. sűrűség,

vi. fénytörés, optikai forgatóképesség stb.;

l) a termék formulációja.

II.3A2. **Farmakológia**

1. A farmakológiai vizsgálatok alapvető fontosságúak azoknak a mechanizmusoknak a tisztázásában, amelyek révén az állatgyógyászati készítmények terápiás hatásukat kifejtik, ezért ki kell térni a kísérleti és célállatfajokon végzett farmakológiai vizsgálatokra. Adott esetben kereszthivatkozások tehetők a dokumentáció 4. részében benyújtott vizsgálatokra.

2. Ha az állatgyógyászati készítmény toxikus válasz hiányában vagy a toxicitás kiváltásához szükséges adagnál kisebb adag mellett is farmakológiai hatásokat vált ki, ezt figyelembe kell venni az állatgyógyászati készítmény felhasználó tekintetében vett ártalmatlanságának értékelésekor.

3. Az ártalmatlansági dokumentációt mindig a laboratóriumi állatokon végzett farmakológiai kísérletek részleteinek és a célállaton folytatott klinikai vizsgálatok során tett releváns megfigyelések ismertetésének kell megelőznie.

II.3A2.1. **Farmakodinámia**

Információt kell benyújtani a hatóanyag(ok) hatásmechanizmusára vonatkozóan, az elsődleges és másodlagos farmakodinámiás hatásokra vonatkozó információkkal együtt az állatokkal kapcsolatos vizsgálatok kapcsán bekövetkezett bármely káros hatás megértésének elősegítése érdekében. A terápiás hatással összefüggő farmakodinámiás tulajdonságokról a dokumentáció 4A. részében kell részletesen beszámolni.

II.3A2.2. **Farmakokinetika**

Adatokat kell biztosítani arról, hogy mi történik a hatóanyaggal és metabolitjaival a laboratóriumi állatokban, ideértve a felszívódást, az eloszlást, a metabolizmust és a kiválasztást (ADME) is. Az adatoknak a farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokban megállapított dózis-hatás összefüggésekhez kell kapcsolódniuk, hogy meg lehessen határozni a megfelelő mértékű terhelést.

II.3A3. **Toxikológia**

1. A toxikológiai dokumentáció tekintetében az Ügynökség által közzétett, a vizsgálatokkal kapcsolatos általános megközelítésre és az egyes vizsgálatokra vonatkozó iránymutatást kell követni. Általánosságban a toxicitási vizsgálatokat a hatóanyag(ok)on, nem pedig az összeállított terméken kell elvégezni, ettől kifejezetten eltérő rendelkezés hiányában.

2. Az állatokon végzendő vizsgálatokat régóta alkalmazott laboratóriumi állatokon kell lefolytatni, amelyek tekintetében (lehetőleg) rendelkezésre állnak korábbi adatok.

3. Egyszeri dózisú toxicitás

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálatot a következők előrejelzésére lehet használni:

a) a célállatfajok heveny túladagolásának lehetséges hatásai;

b) az embereken történő véletlen alkalmazás lehetséges hatásai;

c) az ismételt dózisú vizsgálatokhoz használható adagok.

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálatok arra irányulnak, hogy feltárják az anyag heveny toxikus hatásait, valamint e hatások fellépéséig és enyhüléséig eltelt időt.

Az elvégzendő vizsgálatokat a felhasználói biztonsággal kapcsolatos tájékoztatásra tekintettel kell kiválasztani, például ha az állatgyógyászati készítmény felhasználója belégzéssel vagy bőrön át feltehetően jelentős mértékben ki lesz téve az anyag hatásának, ezeket a terhelési módokat is vizsgálni kell.

4. Ismételt dózisú toxicitás

Az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok arra irányulnak, hogy felfedjék a vizsgált hatóanyag vagy a vizsgált hatóanyagok kombinációjának ismételt alkalmazásával okozott élettani és/vagy kóros elváltozásokat, és meghatározzák, hogy e változások miként függnek össze az adagolással.

Általában elegendő egy kísérletiállat-fajon elvégezni az ismételt dózisú toxicitásra vonatkozó vizsgálatot. Ez a vizsgálat a célállaton végzett vizsgálattal is helyettesíthető. A gyógyszer alkalmazásának gyakoriságát és módját, valamint a vizsgálat időtartamát a klinikai felhasználás javasolt körülményeit és/vagy a felhasználói terhelést figyelembe véve kell megválasztani. A kérelmezőnek meg kell indokolnia a vizsgálatok tárgykörét és időtartamát, valamint a kiválasztott adagokat.

5. Célállat-tolerancia

A II.4A4. részben (Célállat-tolerancia) foglalt követelményeknek megfelelően a célállatfajokon – a rendszerint a végleges formulációjú készítménnyel – végzett vizsgálatok során megfigyelt intolerancia jeleiről összefoglalót kell benyújtani. Az említett vizsgálatokat, az intoleranciát kiváltó adagokat, valamint az érintett fajokat és fajtákat azonosítani kell. A nem várt élettani változásokat is részletesen le kell írni. Az e vizsgálatokról szóló teljes jelentéseket a dokumentáció 4. részében kell szerepeltetni.

6. Reprodukciós toxicitás, ideértve a fejlődési toxicitást is

A reprodukcióra gyakorolt hatások vizsgálata

A tenyészállatokban való alkalmazásra szánt termékek tekintetében a reprodukciós szempontból vett ártalmatlanságra vonatkozó vizsgálatokat kell végezni a VICH GL43 szerint. A felhasználóra gyakorolt hatás értékeléséhez nem elvárt a laboratóriumi állatokon végzett reprodukciós toxicitásvizsgálatok elvégzése.

7. A fejlődési toxicitás vizsgálata

A célállatfajokban kiváltott hatások értékeléséhez nincs szükség fejlődési toxicitási vizsgálatokra a kizárólag nem tenyészállatokban való alkalmazásra szánt termékek tekintetében. Az egyéb termékek tekintetében a fejlődési toxicitást legalább egy fajban vizsgálni kell, amely lehet a célállatfaj is. Ha a vizsgálatot a célfajokon végzik, egy összefoglalót kell benyújtani, és a vizsgálatról szóló teljes jelentést bele kell foglalni a dokumentáció 4. részébe.

A felhasználó biztonságának értékelése tekintetében a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL32-t és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatokkal összhangban álló szabványos fejlődési toxicitási vizsgálatokat kell végezni minden olyan esetben, amikor a felhasználó jelentős terhelése várható.

8. Genotoxicitás

A genotoxikus hatás vizsgálatának célja, hogy felmérje azokat a változásokat, amelyeket egy anyag a sejtek genetikai anyagában okozhat. Az állatgyógyászati készítményben első alkalommal történő felhasználásra szánt minden anyagot meg kell vizsgálni genotoxikus tulajdonságai tekintetében.

A hatóanyag(ok)on szabványos genotoxicitási vizsgálatsorozatot kell végezni a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL23-at és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatokkal.

9. Karcinogenitás

Az arra vonatkozó döntés során, hogy szükség van-e karcinogenitási vizsgálatra, figyelembe kell venni a genotoxicitási vizsgálatokat, a struktúra–aktivitás kapcsolatokat és az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok során tett azon megállapításokat, amelyek a hiper-/neoplasztikus elváltozások eshetőségét igazolják.

A toxicitás mechanizmusa tekintetében bármely ismert fajspecificitást figyelembe kell venni, a vizsgált fajok, a célállatfajok és az emberek metabolizmusa közötti bármely eltéréssel együtt.

A karcinogenitási vizsgálatot a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL28-at és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatok szerint kell elvégezni.

10. Kivételek

Ha egy állatgyógyászati készítményt helyi alkalmazásra szánnak, a célállatfajon el kell végezni a szisztémás felszívódásra vonatkozó vizsgálatokat. Amennyiben bizonyítást nyer, hogy a szisztémás felszívódás elhanyagolható, az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokat, a reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat és a karcinogenitási vizsgálatokat el lehet hagyni, kivéve, ha:

a) a tervezett alkalmazási körülmények között feltételezhető, hogy az állatgyógyászati készítményt az állat lenyeli, vagy

b) a tervezett alkalmazási körülmények között az állatgyógyászati készítmény felhasználójának terhelése várható.

II.3A4. **További előírások**

II.3A.4.1. **Egyedi vizsgálatok**

Az anyagok meghatározott csoportjai tekintetében, vagy ha az állatokon ismételt dózisú vizsgálatokban észlelt hatások például immuntoxikológiai, neurotoxikológiai hatásokat vagy az endokrin rendszer rendellenességét jelzik, további vizsgálatot kell végezni, például szenzibilizációs vizsgálatokat vagy késleltetett neurotoxikológiai vizsgálatokat. A termék jellegétől függően kiegészítő vizsgálatok elvégzésére lehet szükség a toxikus hatás vagy az irritációs potenciál mögöttes mechanizmusának felmérésére.

A bőr és a szem esetleges expozíciójával járó termékek tekintetében gondoskodni kell irritációs és szenzibilizációs vizsgálatokról. Ezeket a vizsgálatokat a végleges formulációjú készítményen kell végezni.

Az ilyen vizsgálatok tervezésekor és eredményeik értékelésekor a legújabb tudományos ismereteket és a megállapított iránymutatást figyelembe kell venni.

II.3A.4.2. **Embereken végzett megfigyelések**

Tájékoztatást kell adni arról, hogy az állatgyógyászati készítmény farmakológiailag aktív anyagait használják-e gyógyszerként a humán gyógyászatban. Ha igen, össze kell foglalni az emberen megfigyelt hatásokat (a mellékhatásokat is beleértve) és ezek okait, olyan mélységben, amennyire az állatgyógyászati készítmény ártalmatlanságának értékelése szempontjából fontosak lehetnek, adott esetben a szakirodalomban szereplő eredményekre is kitérve; ha magukat az állatgyógyászati készítményben felhasznált összetevőket a humán gyógyászatban gyógyszerként nem, vagy már nem alkalmazzák, akkor ennek okait is meg kell adni, ha azok nyilvánosak.

II.3A.4.3. **A rezisztencia kialakulása és az embereket illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok**

Az e pontban leírt adatkövetelmények az antibakteriális anyagokhoz kapcsolódnak, és nem feltétlenül alkalmazandók teljeskörűen az antimikrobiális szerek egyéb típusaira (nevezetesen az antivirális szerekre, a gombaölő szerekre és a protozoaellenes szerekre), jóllehet elvben e követelményeket adott esetben be kell tartani.

E készítmények tekintetében szükség van az állatgyógyászati készítmény használatával összefüggő, az emberi egészség szempontjából releváns, rezisztens baktériumok és a rezisztencia determinánsai esetleges megjelenésével kapcsolatos adatokra. Ebből a szempontból különösen az fontos, hogy a rezisztencia milyen mechanizmusok szerint alakul ki és szelektálódik. A kérelmezőnek szükség esetén olyan intézkedésekre kell javaslatot tennie, amelyek korlátozzák az állatgyógyászati készítmény tervezett felhasználásából eredő rezisztencia kialakulását.

A termék célállatfajokban történő klinikai felhasználása tekintetében releváns, rezisztenciával kapcsolatos adatokat illetően a II.4A2. résszel összhangban kell eljárni. Adott esetben kereszthivatkozásokat kell tenni a II.4A2. részben szereplő adatokra.

1. Az élelmiszer-termelő állatok tekintetében a kockázatértékelésnek ki kell térnie a következőkre:

a) az emberi betegséggel összefüggésbe hozható azon rezisztens baktériumoknak vagy a rezisztencia azon determinánsainak (zoonózisbaktériumok és/vagy kommenzális baktériumok) azonosítása, amelyek az antimikrobiális állatgyógyászati készítmények célállatfajokban történő használatával szelektálódnak (veszélyazonosítás);

b) az azonosított veszély(ek) célállatfajokból történő kijutásának valószínűsége a vizsgált állatgyógyászati készítmény alkalmazásának eredményeként;

c) annak valószínűsége, hogy az emberek ezt követően élelmiszer útján vagy közvetlen érintkezéssel ki vannak téve az azonosított veszély(ek)nek, valamint az emberi egészséget érő következmények (káros egészségügyi hatások). Útmutatás elérhető a VICH GL27-ben és az uniós iránymutatásokban.

2. A kedvtelésből tartott állatok tekintetében az embereket vagy a közegészséget érő kockázatok mérlegelésekor a következőkre kell kitérni:

a) az emberi betegséggel összefüggésbe hozható azon rezisztens baktériumoknak vagy a rezisztencia azon determinánsainak azonosítása, amelyek az antimikrobiális állatgyógyászati készítmények célállatfajokban történő használatával szelektálódnak;

b) a célállatfajokban meglévő zoonózisbaktériumokkal és/vagy kommenzális baktériumokkal való terhelés becslése a vizsgált állatgyógyászati készítmény alkalmazási feltételei alapján;

c) az antimikrobiális rezisztenciával való további emberi terhelés figyelembevétele, és a terhelésből eredő, emberi egészségre ható következmények.

3. A környezeti rezisztenciával is foglalkozni kell.

II.3A5. **Felhasználói biztonság**

Ennek a szakasznak tartalmaznia kell a II.3A–II.3A4. részben megállapított hatások értékelését, és ezeket a termékkel való emberi terhelés típusához és mértékéhez kell viszonyítania, annak érdekében, hogy megfelelő felhasználói figyelmeztetéseket és más kockázatkezelési intézkedéseket lehessen kialakítani.

A felhasználói biztonság kapcsán az állatgyógyászati készítmények bizottságának (CVMP) iránymutatásaival összhangban kell eljárni.

II.3A6. **Környezeti kockázatértékelés**

1. Környezeti kockázatértékelést kell végezni azon esetlegesen káros hatások értékelése érdekében, amelyeket az állatgyógyászati készítmény használata okozhat a környezetben, továbbá az ilyen hatásokból eredő kockázatok azonosítása érdekében. Az értékelés során meg kell határozni azokat az óvintézkedéseket is, amelyek az említett kockázatok mérsékléséhez szükségesek lehetnek.

2. Az értékelés két szakaszból áll. Az értékelés első szakaszát minden esetben el kell végezni. Az értékelés részletes adatait az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban kell benyújtani. Ebben fel kell tüntetni a termék okozta esetleges környezetterhelést, továbbá a bármely ilyen terheléshez kapcsolódó kockázat szintjét, figyelembe véve különösen a következőket:

a) a célállatfajok és az alkalmazás javasolt módja;

b) az alkalmazás módszere és különösen annak valószínűsége, hogy a termék közvetlenül a környezeti rendszerekbe kerül;

c) a készítménynek, hatóanyagának vagy bomlástermékeinek a kezelt állatok által a környezetbe történő kiválasztása; az így kiválasztott anyagok perzisztenciája;

d) a fel nem használt állatgyógyászati készítmények vagy más hulladéktermékek ártalmatlanítása.

3. A második szakaszban további külön vizsgálatot kell elvégezni az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban arról, hogy mi történik a termékkel, és milyen hatást gyakorol bizonyos ökoszisztémákra. A termék által okozott potenciális környezetterhelés mértékét, valamint az érintett anyag(ok) – beazonosított kockázat esetében ideértve a metabolitokat is – fizikai/kémiai, farmakológiai és/vagy toxikológiai tulajdonságaira vonatkozóan rendelkezésre álló azon információkat, amelyeket az e rendelet által előírt egyéb vizsgálatok és kísérletek során szereztek, figyelembe kell venni.

4. Az élelmiszer-termelő fajoknak szánt készítmények tekintetében a perzisztens, bioakkumulatív és mérgező (PBT) vagy nagyon perzisztens és nagyon bioakkumulatív anyagokat (vPvB) a 1907/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet ([6]) (REACH-rendelet) XIII. mellékletében foglalt kritériumok szerint kell osztályozni, és az Ügynökség által közzétett, az állatgyógyászati készítményekben található anyagok PBT- és vPvB-értékeléséről szóló iránymutatás szerint kell értékelni.

II.3B. Maradékanyag-vizsgálatok

1. E pont alkalmazásában a 470/2009/EK tanácsi rendelet fogalommeghatározásait kell alkalmazni.

2. A maradékanyagoknak a kezelt állatokból vett ehető szövetekből vagy tojásból, tejből és mézből (adott esetben viaszból) való kiürülésével kapcsolatos vizsgálat célja annak meghatározása, hogy a maradékanyagok milyen feltételek mellett és milyen mértékben maradnak vissza a kezelt állatokból készült élelmiszerekben. Ezen túlmenően e vizsgálatok lehetővé teszik az élelmezés-egészségügyi várakozási idők meghatározását.

3. Az élelmiszer-termelő állatokon történő alkalmazásra szánt állatgyógyászati készítmények maradékanyag-dokumentációjának az alábbiakat kell ismertetnie:

a) az állatgyógyászati készítmény vagy metabolitjainak maradékanyagai milyen mértékben és mennyi ideig maradnak vissza a kezelt állatok ehető szöveteiben vagy az azokból nyert tejben, tojásban és/vagy mézben (adott esetben viaszban);

b) lehetséges olyan reális élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapítása, amelyet az alkalmazott gazdálkodási körülmények között be lehet tartani, a kezelt állatokból készült élelmiszer fogyasztóját érő bármilyen kockázat elkerülése érdekében;

c) a maradékanyag-kiürülési vizsgálat során alkalmazott analitikai módszer(ek) kellően validált(ak), így kellő mértékű bizonyosságot jelent(enek) arra vonatkozóan, hogy a maradékanyagokra vonatkozóan benyújtott adatok alkalmasak arra, hogy azok alapján élelmezés-egészségügyi várakozási időt lehessen megállapítani.

II.3B1. A termék azonosítása

A vizsgálat során használt állatgyógyászati készítmény(ek)et azonosítani kell, többek között az alábbi adatokkal:

a) összetétel;

b) a fizikai és kémiai (hatóérték- és tisztaság-) vizsgálat eredményei az adott tétel(ek) tekintetében;

c) a gyártási tétel azonosítása.

II.3B2. A maradékanyagok kiürülése (metabolizmus és a maradékanyagok kinetikája)

1. E vizsgálatok, amelyek az állatgyógyászati készítmény utolsó alkalmazása után a maradékanyagok célállatból való kiürülésének gyorsaságát mérik, azt tűzik ki célul, hogy lehetővé tegyék annak az élelmezés-egészségügyi várakozási időnek a meghatározását, amely garantálja, hogy a fogyasztó számára esetlegesen veszélyt jelentő maradékanyag ne legyen jelen a kezelt állatokból előállított élelmiszerekben.

([6]) Az Európai Parlament és a Tanács 1907/2006/EK rendelete (2006. december 18.) a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról (REACH), az Európai Vegyianyag-ügynökség létrehozásáról, az 1999/45/EK irányelv módosításáról, valamint a 793/93/EGK tanácsi rendelet, az 1488/94/EK bizottsági rendelet, a 76/769/EGK tanácsi irányelv, a 91/155/EGK, a 93/67/EGK, a 93/105/EK és a 2000/21/EK bizottsági irányelv hatályon kívül helyezéséről (HL L 396., 2006.12.30., 1. o.).

2. Be kell számolni az állatgyógyászati készítmény összetevői tekintetében a megfelelő célállatfajban meglévő MRL aktuális helyzetéről.

3. A jelenlevő maradékanyag szintjét kellő számú időpontban kell meghatározni azt követően, hogy a vizsgált állatok megkapták az állatgyógyászati készítmény utolsó adagját. Az emlősökre és madarakra vonatkozó vizsgálatokat a VICH GL48-nak és a vonatkozó iránymutatásoknak megfelelően kell elvégezni. A mézben jelenlevő maradékanyagok vizsgálatát a VICH GL56-nak, a vízi állatfajokra vonatkozó kiürülési vizsgálatokat a VICH GL57-nek megfelelően kell elvégezni.

4. Az értékelés alapján kell megadni a javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idő indokait.

II.3B3. **A maradékanyagok analízisére szolgáló módszerek**

A maradékanyag-kiürülési vizsgálato(ka)t, az analitikai módszer(eke)t és annak/azok validálását a VICH GL49-nek megfelelően kell elvégezni.

Az analitikai módszer figyelembe veszi a tudományos és technikai ismereteknek a kérelem benyújtása időpontjában meglévő szintjét.

II.4. ***4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)***

II.4A. **Preklinikai vizsgálatok**

A preklinikai vizsgálatok célja a termék célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának és hatékonyságának vizsgálata, és ahhoz szükségesek, hogy megállapítsák a termék farmakológiai aktivitását, farmakokinetikai tulajdonságait, adagolását, dózisintervallumát, a rezisztenciát (ha van) és a termék célállat általi tolerálhatóságát.

II.4A1. **Farmakológia**

II.4A.1.1. **Farmakodinámia**

1. Az állatgyógyászati készítményben lévő hatóanyag(ok) farmakodinámiás hatásait jellemezni kell.

2. A hatás kifejtésének módját és a farmakológiai hatásokat, amelyeken a javasolt alkalmazás alapul a gyakorlatban, megfelelően le kell írni, ideértve a másodlagos hatásokat is (ha vannak). Általában a főbb testfunkciókra gyakorolt hatásokat kell vizsgálni. Az eredményeket mennyiségi mutatók felhasználásával kell kifejezni (pl. dózis-hatás görbék és/vagy idő-hatás görbék használatával), és – lehetőség szerint – egy másik, jól ismert hatású anyag hatásával összehasonlítva (ha a hatóanyagnak nagyobb hatást tulajdonítanak a jól ismert hatású anyagénál, e különbséget ki kell mutatni, és bizonyítani kell, hogy ez statisztikailag szignifikáns).

3. Minden olyan hatást, amely a termék további jellemzőiből (mint például az alkalmazási módból vagy a formulációból) következik és befolyásolja a hatóanyag farmakológiai aktivitását, meg kell vizsgálni.

4. A vizsgálati eljárásokat, ha azok nem szabványos eljárások, olyan részletességgel kell leírni, hogy megismételhetőek legyenek, és meg lehessen állapítani, hogy validálták-e őket. A vizsgálati eredményeket világosan kell megfogalmazni, és statisztikailag szignifikáns voltukat fel kell tüntetni.

5. Alapos ellenérvek hiányában az anyag által kiváltott reakciók bármely olyan mennyiségi változását is meg kell vizsgálni, amely az anyag ismételt alkalmazását követően lépett fel.

II.4A.1.2. **Farmakokinetika**

1. A hatóanyag alapvető farmakokinetikai adataira az állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának és hatékonyságának értékelésével összefüggésben van szükség, különösen, ha ez új anyagot vagy formulációt érint.

2. A célállatfajokon végzett farmakokinetikai vizsgálatok célkitűzéseit négy fő területre lehet osztani:

a) a formulációban lévő hatóanyag alapvető farmakokinetikai jellemzőinek (nevezetesen: felszívódás, eloszlás, metabolizmus és kiválasztás) leírása;

b) ezen alapvető farmakokinetikai jellemzők felhasználása az adagolási rend, a plazma- és szöveti koncentráció időbeli alakulása, valamint a farmakológiai, terápiás vagy toxikus hatások összefüggéseinek vizsgálatához;

c) adott esetben a farmakokinetikai paraméterek különböző célállatfajok közötti összehasonlítása és a fajok közötti azon lehetséges eltérések feltárása, amelyek hatással vannak arra, hogy az állatgyógyászati készítmény ártalmatlan-e és hatékony-e a célállatfajok tekintetében;

d) adott esetben a biológiai hasznosulás összevetése az ártalmatlansági és hatékonysági információk különböző termékek, gyógyszerformák, hatáserősségek vagy alkalmazási módok közötti összekapcsolásának támogatására, vagy a gyártásban vagy összetételben bekövetkezett változások hatásának összevetése.

3. A célállatfajon a farmakokinetikai vizsgálatok rendszerint a farmakodinámiás vizsgálatok kiegészítéséhez szükségesek annak érdekében, hogy segítsék a biztonságos és hatékony adagolási rend kialakítását (az alkalmazás módja, helye, adagolás, dózisintervallum, az alkalmazások száma stb.). A populációk egyes változóinak megfelelő adagolási rend megállapítása érdekében további farmakokinetikai vizsgálatokra lehet szükség.

4. Ha farmakokinetikai vizsgálatokat nyújtottak be a dokumentáció 3. részében, úgy ezekre a vizsgálatokra kereszthivatkozást lehet tenni. A fix kombinációk tekintetében lásd a IV. szakaszt.

II.4A2. **A rezisztencia kialakulása és az állatokat illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok**

1. A megfelelő állatgyógyászati készítmények (pl. antimikrobiális szerek és a parazitaellenes szerek) tekintetében meg kell adni a célállatfajban való alkalmazást érintő javallattal összefüggésben az aktuális rezisztenciára (ha van ilyen), valamint a klinikailag releváns rezisztencia esetleges előfordulására vonatkozó információt. Ahol lehetséges, be kell mutatni a rezisztenciamechanizmus(ok)ra, a rezisztencia molekuláris genetikai alapjára és a rezisztencia determinánsainak átviteli arányára vonatkozó információt. Adott esetben közölni kell a társrezisztenciára és a keresztrezisztenciára vonatkozó információt. A kérelmezőnek olyan intézkedésekre kell javaslatot tennie, amelyek korlátozzák az állatgyógyászati készítmény tervezett felhasználása tekintetében klinikailag releváns rezisztencia kialakulását a szervezetekben.

2. Az embereket illetően fennálló kockázatok szempontjából releváns rezisztenciával kapcsolatban a II.3A4. rész (3) pontjával összhangban kell eljárni. Adott esetben kereszthivatkozást kell tenni a II.3A4. rész (3) pontjában szereplő adatokra.

II.4A3. **Az adag meghatározása és megerősítése**

Meg kell adni a megfelelő adatokat a javasolt adag, a dózisintervallum, a kezelés időtartama és az újbóli kezelést megelőző időtartam indokolására.

Gyakorlati kipróbálás keretében végzett vizsgálatok esetében a releváns információt – indokolt eltérés hiányában – a II.4B. részben vázoltak szerint kell megadni.

II.4A4. **Célállat-tolerancia**

A célállatfajokon meg kell vizsgálni az állatgyógyászati készítmény helyi és szisztémás tolerálhatóságát. A célállatfajok biztonságára irányuló vizsgálatok célja, hogy leírják az intoleranciára utaló jeleket és meghatározzák a biztonsági ráhagyás megfelelő mértékét az alkalmazás ajánlott módjának/módjainak használata mellett. Ezt az adag emelésével és/vagy a kezelés időtartamának növelésével lehet elérni. A vizsgálatról készült jelentés(ek)nek tartalmaznia(tartalmazniuk) kell az összes várt farmakológiai hatás és az összes mellékhatás részletes leírását is. A célállatfajok biztonságára irányuló vizsgálatokat az állatgyógyászati készítmények regisztrálása technikai feltételeinek harmonizációját célzó nemzetközi együttműködés (VICH) keretében kidolgozott nemzetközi iránymutatások és az Ügynökség által közzétett iránymutatások megfelelő figyelembevétele mellett kell végezni.. Egyéb preklinikai vizsgálatok, köztük a 3. részben előírt vizsgálatok, valamint a klinikai vizsgálatok a közzétett szakirodalomból származó releváns információkkal együtt szintén információval szolgálhatnak a célállatfajok biztonságát illetően. Itt fel kell tüntetni a célállatfajokon végzett fejlődési toxicitási vizsgálatokat, és egy összefoglalót kell készíteni a dokumentáció 3. részében.

II.4B. **Klinikai vizsgálat(ok)**

II.4B1. **Általános elvek**

1. A klinikai vizsgálatok megtervezése, lefolytatása és a velük kapcsolatos jelentéstétel során kellően figyelembe kell venni a VICH helyes klinikai gyakorlatra vonatkozó nemzetközi iránymutatásait és az Ügynökség által közzétett vonatkozó iránymutatást. Az Unión kívül végzett klinikai vizsgálatokból származó adatok csak akkor vehetők figyelembe egy forgalombahozatali engedély iránti kérelem értékelésénél, ha az adatok kellően reprezentatívak az uniós helyzetet illetően.

2. A kísérleti adatokat, például a feltáró/kísérleti vizsgálatokat vagy a nem kísérleti megközelítések eredményeit indokolt eltérés hiányában meg kell erősíteni klinikai vizsgálatokkal.

3. A klinikai vizsgálatok célja az állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának vagy hatékonyságának gyakorlati kipróbálása szokásos állattartási körülmények között vagy a helyes állatorvosi gyakorlat részeként. E vizsgálatok bemutatják azt a hatást, amelyet az állatgyógyászati készítmény az ajánlott adagolási rendnek a célállatfajban való, javasolt mód(ok)on történő alkalmazása után gyakorol. A vizsgálat megtervezésének célja a javallatok alátámasztása, valamint a faj, a kor, a fajta és az ivar, továbbá az állatgyógyászati készítmény használati utasítása szerinti ellenjavallatok és a készítmény lehetséges mellékhatásainak figyelembevétele.

4. Valamennyi állatgyógyászati klinikai vizsgálatot a részletes vizsgálati jegyzőkönyvvel összhangban kell elvégezni.

5. Az uniós állatgyógyászati klinikai vizsgálatokban használni tervezett formulációk tekintetében a »kizárólag állatgyógyászati klinikai vizsgálatban történő felhasználásra« szavakat feltűnően és letörölhetetlenül fel kell tüntetni a címkén.

6. A klinikai vizsgálatokat – indokolt esetek kivételével – kontrollállatok alkalmazásával kell végrehajtani (ellenőrzött klinikai vizsgálatok). Az új termék hatékonyságáról kapott eredményeket össze kell hasonlítani az azon célállatfajok vizsgálatával kapott eredményekkel, amelyek egy, az Unióban ugyanazon célállatfajokon ugyanazon alkalmazási javallatok tekintetében engedélyezett, bizonyítottan elfogadható szintű hatékonyságot nyújtó állatgyógyászati készítményt kaptak, vagy amelyek placebót kaptak, vagy nem részesültek kezelésben. Minden kapott eredményt, akár pozitív, akár negatív, jelenteni kell.

7. A vizsgálati jegyzőkönyv kialakításához, a klinikai vizsgálatok elemzéséhez és értékeléséhez – eltérés indokoltságának hiányában – elismert statisztikai elveket kell alkalmazni az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatással összhangban.

II.4B2. **Dokumentáció**

II.4B2.1. **A preklinikai vizsgálatok eredményei**

Ha lehetséges, a következő vizsgálatok eredményeire vonatkozó adatokat meg kell adni:

a) a farmakológiai aktivitást bizonyító vizsgálatok, beleértve a terápiás hatásért felelős farmakodinámiás hatásmechanizmust bizonyító vizsgálatokat és a főbb farmakokinetikai profilt bizonyító vizsgálatokat;

b) a rezisztenciára irányuló tesztek és vizsgálatok, amennyiben alkalmazandó;

c) a célállatfajok biztonságát bizonyító vizsgálatok;

d) az adag (ideértve a dózisintervallumot, a kezelés időtartamát és az újbóli kezelést megelőző időtartamot) meghatározására és megerősítésére irányuló vizsgálatok.

Ha a vizsgálatok során nem várt eredmények fordulnak elő, azokat részleteiben ki kell fejteni. Ezen adatok elhagyását indokolni kell. A preklinikai vizsgálatok jelentései esetében az alábbi részleteket kell megadni:

a) összefoglaló;

b) vizsgálati jegyzőkönyv;

c) a célkitűzések, a terv és a lefolytatás részletes leírása, a használt módszerek, készülékek és anyagok ismertetésével, részletesen megadva a következő adatokat: faj, kor, súly, ivar, szám, az állatok fajtája vagy fajtaváltozata, az állatok azonosítása, az alkalmazott adag, az alkalmazás módja és ütemezése;

d) az eredmények statisztikai elemzése, amennyiben alkalmazandó;

e) a kapott eredmények objektív kifejtése, amely az állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett hatékonyságáról és ártalmatlanságáról levont következtetésekhez vezet.

II.4B2.2. **A klinikai vizsgálatok eredménye**

A kísérletet végzők mindegyike köteles megadni az összes adatot, az egyedi kezelések esetében egyéni adatlapon, a csoportos kezelések esetében pedig csoportos adatlapon.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell tennie minden szükséges intézkedést, hogy biztosítsa az adatok megadásához alapul szolgáló eredeti dokumentumok megőrzését az állatgyógyászati készítmény engedélyének lejáratát követően legalább öt évig.

A klinikai megfigyeléseket minden egyes klinikai vizsgálat tekintetében össze kell foglalni, és a vizsgálatokról és eredményeikről áttekintést kell adni, amelynek elsősorban a következőket kell tartalmaznia:

a) a kontrollállatok és az egyedileg vagy csoportosan kezelt vizsgált állatok száma, faj, fajta vagy fajtaváltozat, életkor és ivar szerinti bontásban;

b) a vizsgálatokból idő előtt kivont állatok száma a megfelelő indoklással;

c) a kontrollállatok esetében meg kell adni, hogy azok:

   i. semmilyen kezelést nem kaptak,

   ii. placebót kaptak, vagy

   iii. egy másik, az Unióban az ugyanazon célállatfajokon ugyanazon alkalmazási javallatok tekintetében engedélyezett, bizonyítottan elfogadható szinten hatékony állatgyógyászati készítményt kaptak, vagy

   iv. a vizsgálat tárgyát képező ugyanazon hatóanyagot más formulációban vagy más módon kapták;

d) a megfigyelt mellékhatások fellépésének gyakorisága;

e) adott esetben az állatok teljesítményére gyakorolt hatásról tett megfigyelések;

f) az azokkal a vizsgált állatokkal kapcsolatos részletek, amelyek koruk, tartási vagy takarmányozási körülményeik, illetve rendeltetésük miatt fokozott kockázatnak vannak kitéve, vagy amelyek élettani vagy kóros állapota különös figyelmet érdemel;

g) az eredmények statisztikai értékelése.

A vizsgálatvezetőnek általános következtetéseket kell levonnia az állatgyógyászati készítmény hatékonyságáról és a célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságáról a javasolt körülmények közötti alkalmazás mellett, különös tekintettel a javallatokkal és ellenjavallatokkal kapcsolatos valamennyi információra, az adagolásra, a kezelés átlagos időtartamára és adott esetben a más állatgyógyászati készítményekkel vagy takarmány-adalékanyagokkal való, megfigyelt kölcsönhatásokra, úgymint a kezelés alatt szükséges egyedi óvintézkedésekre, valamint az esetlegesen észlelt túladagolás klinikai jeleire.

III. SZAKASZ

A BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK

Az egyes fertőző állatbetegségek ellenőrzésére és felszámolására vonatkozó uniós jogszabályokban megállapított különös követelmények sérelme nélkül a biológiai állatgyógyászati készítményekre a következő követelményeket kell alkalmazni, kivéve, ha a termékeket a IV. és V. szakaszban és a vonatkozó iránymutatásokban meghatározott fajokon vagy meghatározott javallatokra való felhasználásra szánják.

IIIa. SZAKASZ

A NEM IMMUNOLÓGIAI BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK

A következő követelmények a 4. cikk (6) bekezdésében meghatározott biológiai állatgyógyászati készítményekre alkalmazandók, kivéve a 4. cikk (5) bekezdésében meghatározott termékeket, vagy ha a IV. szakasz eltérően rendelkezik.

Az e szakaszban meghatározott követelményeknek való megfelelés tekintetében engedélyezett a rugalmasság, de az e melléklet követelményeitől való bármely eltérést tudományosan indokolni kell, és annak a biológiai készítmény konkrét tulajdonságain kell alapulnia. A konkrét anyagok tekintetében az e szakaszban felsorolt követelményeken felül szükség lehet az ártalmatlansággal kapcsolatos adatokra, a termék jellegétől függően.

IIIa.1. ***1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása***

Lásd az I. szakaszt.

IIIa.2. ***2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)***

IIIa.2A. **Termékleírás**

IIIa.2A1. **Minőségi és mennyiségi összetétel**

1. A biológiai állatgyógyászati készítmény mennyiségi és minőségi összetételét meg kell adni. Ez a szakasz a következők tekintetében tartalmaz információt:

   a) a hatóanyag(ok);

   b) a segédanyagok összetevője/összetevői, bármilyen is azok jellege és a felhasznált mennyisége, ideértve az adjuvánsokat, a tartósítószereket, a stabilizátorokat, a sűrítőanyagokat, az emulgeálószereket, a színezékeket, az ízesítőanyagokat, az aromaanyagokat, a markereket stb. is;

   c) az összetétel, azaz a gyógyszerforma valamennyi összetevőjének felsorolása, valamint mennyiségük egységekben kifejezve (ideértve a ráméréseket is, ha vannak), az összetevők rendeltetése és a minőségi szabványukra való hivatkozás (például gyűjteményes monográfia, gyártói specifikációk);

   d) a kísérő rekonstitúciós oldószer(ek);

   e) a gyógyszerformához, valamint adott esetben a feloldáshoz alkalmazott oldószerekhez és eszközökhöz használt tartálynak és annak zárjának a típusa. Ha az eszközt a biológiai állatgyógyászati készítménytől külön kiszerelésben adják, be kell nyújtani az eszközre vonatkozó lényeges információkat.

2. Az állatgyógyászati készítményekben található összes hatóanyag és segédanyag mennyiségi összetételeként meg kell adni minden egyes hatóanyag és segédanyag adott gyógyszerforma szerinti tömegét, illetve biológiai aktivitását egységekben, az egy adagolási egységre, egy tömeg- vagy térfogategységre jutó egységszám meghatározásával.

3. Ha lehetséges, az egységekben kifejezett biológiai aktivitást a tömegegységre vagy térfogategységre kell vonatkoztatni. Ha a biológiai aktivitás tekintetében nemzetközi egységet határoztak meg, – indokolt esetek kivételével – ezt kell használni. Ha nem állapítottak meg nemzetközi egységet, a biológiai aktivitás egységeit úgy kell kifejezni, hogy az anyag aktivitása – adott esetben az Európai Gyógyszerkönyv egységeinek alkalmazása révén – egyértelműen azonosítható legyen.

4. A biológiai állatgyógyászati készítmények összetevőinek leírásakor használandó »szokásos terminológia« a 8. cikk egyéb rendelkezéseinek alkalmazásától függetlenül:

   a) az Európai Gyógyszerkönyvben – vagy ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében – szereplő anyagok esetében az érintett monográfia főcíme, amely minden ilyen anyag tekintetében kötelező, az érintett gyógyszerkönyvre való hivatkozással;

b) egyéb anyagok tekintetében a WHO által javasolt nemzetközi szabadnév, amely mellett fel lehet tüntetni más szabadnevet is, vagy ezek hiányában a pontos tudományos megnevezés; azon anyagoknál, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt adják meg, hogy hogyan és miből állították elő őket, megfelelő esetben egyéb fontos adatokkal kiegészítve;

c) a színezékek tekintetében meg kell adni a 2009/35/EK irányelv által a színezékekhez rendelt »E«-számot.

IIIa.2A2. **Termékfejlesztés**

Magyarázatot kell fűzni többek között, de nem kizárólag a következőkhöz:

a) az összetétel megválasztása és az összetevők megválasztása, különös tekintettel a rendeltetésükre és a megfelelő koncentrációkra;

b) a tartósítószerek összetételhez való hozzáadását indokolni kell;

c) a közvetlen csomagolás és a késztermék tárolásához és alkalmazásához használt tartálynak és annak zárórendszerének az alkalmassága. A késztermék és az elsődleges csomagolás közötti kölcsönhatásra irányuló vizsgálatot kell benyújtani, ha felmerül az ilyen kölcsönhatás lehetősége, különös ha injekciós készítményekről van szó;

d) a mikrobiológiai tulajdonságok (mikrobiológiai tisztaság és antimikrobiális aktivitás) és a használati utasítás;

e) az esetleges további csomagolás, külső csomagolás, ha releváns;

f) a javasolt alkalmazási móddal, az adagolással és a célállatfajokkal összefüggésben javasolt csomagméretek;

g) a rámérés(ek) a formulációban a lejáratkori minimum hatóérték garantálása érdekében, indokolással;

h) a hatóanyag és a késztermék gyártási folyamatának megválasztása;

i) a klinikai vizsgálatban használt tételek előállítására alkalmazott gyártási folyamat(ok) és a forgalomba-hozatali engedély iránti kérelemben leírt folyamat közötti különbségeket ki kell fejteni;

j) ha a késztermékhez adagoló eszközt is adnak, az adag(ok) pontosságát igazolni kell;

k) ha ajánlott kapcsolódó vizsgálatot (pl. diagnosztikai vizsgálatot) végezni a késztermékkel, meg kell adni a vizsgálattal kapcsolatos releváns információkat.

l) E magyarázatot tudományos termékfejlesztési adatokkal kell alátámasztani.

IIIa.2A3. **Jellemzés**

IIIa.2A3.1. **Szerkezeti és egyéb jellemzők megvilágítása**

1. A megfelelő specifikáció megállapításához szükség van a biotechnológiai vagy biológiai anyag megfelelő technikákkal történő jellemzésére (amelynek során kitérnek a fizikai-kémiai tulajdonságok, a biológiai aktivitás, az immunkémiai tulajdonságok, a tisztaság és szennyezettség meghatározására). A kizárólag szakirodalmi adatokra való hivatkozás nem elfogadható, azon indokolt esetek kivételével, amikor a módosításokhoz használt hasonló molekulákra vonatkozó korábbi ismeretek alapján nem merülnek fel biztonsági aggályok. A megfelelő jellemzést a fejlesztési szakaszban kell elvégezni, ahol szükséges, a folyamat jelentős módosulását követően.

2. Minden, az elsődleges, másodlagos vagy magasabb rendű struktúrára vonatkozó releváns információt meg kell adni, ideértve a hatóanyag poszttranszlációs (pl. glikoformák) vagy egyéb módosításait.

3. Adatokat kell közölni a biológiai aktivitásról (nevezetesen a termék azon konkrét képességéről vagy kapacitásáról, hogy egy meghatározott biológiai hatást kiváltson). A biológiai aktivitást általában megfelelő, megbízható és minősített módszerrel kell meghatározni vagy értékelni. E vizsgálat hiányát indokolni kell. Elismert tény, hogy a jellemzési adatok terjedelme növekszik a fejlesztés során.

4. A jellemzéshez használt módszerek megválasztása mellett szóló érveket be kell mutatni, és e módszerek alkalmasságát meg kell indokolni.

IIIa.2A3.2. **Szennyeződések**

1. A folyamattal kapcsolatos szennyeződésekre (például gazdasejtfehérjék, gazdasejt DNS, közegmaradvány, kolonnákból kioldódó anyagok) és a készítményekkel kapcsolatos szennyeződésekre (például prekurzorok, hasított formák, bomlástermékek, aggregátumok) ki kell térni. A szennyeződésekkel kapcsolatos mennyiségi információt meg kell adni, ideértve a legmagasabb adagra vonatkozó maximális mennyiséget. Bizonyos eljárással kapcsolatos szennyeződések esetében (pl. habzásgátló szerek), a klírensz becslése indokolt lehet.

2. Amennyiben bizonyos szennyeződések tekintetében csak mennyiségi adatokat szolgáltatnak, ezt indokolni kell.

IIIa.2B. **A gyártási módszer leírása**

1. A gyártási módszernek a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk értelmében mellékelt leírását úgy kell megfogalmazni, hogy megfelelő áttekintést adjon az elvégzett műveletek jellegéről.

2. Minden egyes gyártó, beleértve az alvállalkozókat is, nevét, címét és felelősségét, valamint a gyártásban, vizsgálatban és tételfelszabadításban érintett valamennyi javasolt létesítményt vagy előállítási helyszínt fel kell tüntetni.

3. A gyártási folyamat leírása legalább a következőket tartalmazza:

a) a gyártás különböző lépései, ideértve a hatóanyag gyártását és a tisztítási lépések leírását;

b) meg kell adni az egymást követő minden egyes lépés folyamatábráját, hogy meg lehessen ítélni a gyártási eljárás megismételhetőségét és a késztermékre tett esetleges káros hatások, mint pl. a mikrobiológiai szennyezés kockázatát;

c) folyamatos gyártás esetében a késztermék minden egyes tételének homogenitása és állandó minőségének biztosítása érdekében hozott óvintézkedések részletei. Meg kell adni a tételek meghatározására és a javasolt kereskedelmi tételek méretére (méreteire) vonatkozó információt;

d) valamennyi anyag felsorolása a megfelelő szakaszokban, ahol azokat felhasználták, ideértve azokat az anyagokat is, amelyeket a gyártás során nem lehet visszanyerni;

e) a vegyítés részletei, valamennyi felhasznált anyag mennyiségi adataival, ideértve egy reprezentatív gyártási tételre vonatkozó példát;

f) a gyártásközi ellenőrzések listája, ideértve a gyártás azon szakaszát is, amelyben az ellenőrzést lefolytatják, valamint az elfogadási kritériumok;

g) steril készítmények esetében – ha a gyógyszerkönyvekben nem szereplő sterilizálási feltételeket alkalmaznak – a sterilizálás módszerét és/vagy a használt aszeptikus eljárásokat részletesen ismertetni kell.

4. A gyártási folyamat során alkalmazott kritikus lépésekre vagy elemzési mintákra vonatkozó validálási vizsgálatok leírását, dokumentálását és eredményeit meg kell adni (például a sterilizálási eljárás, az aszeptikus feldolgozás vagy a töltés validálása), és a gyártási folyamat egészének validálását be kell mutatni a leírt módszer alkalmazásával előállított három egymást követő tétel eredményeinek közlésével.

IIIa.2C. **A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése**

1. E pont alkalmazásában a »kiindulási anyag«: a biológiai állatgyógyászati készítmény előállítása során használt összes összetevő, a hatóanyagokat is ideértve. A hatóanyag előállítására használt táptalajokat egyetlen kiindulási anyagnak kell tekinteni.

2. A minőségi és mennyiségi összetételt ismertetni kell, ha a hatóságok úgy vélik, hogy ez az információ releváns a késztermék minősége és az esetlegesen felmerülő kockázatok tekintetében.

3. Ha e táptalajok elkészítéséhez állati eredetű anyagokat használnak, fel kell tüntetni az állatfajokat és a felhasznált szövetet, emellett a megfelelő monográfiáknak, köztük az Európai Gyógyszerkönyv általános monográfiáinak és általános fejezeteinek való megfelelést igazolni kell.

4. A kérelmezőnek dokumentációt kell benyújtania annak bizonyítása érdekében, hogy a kiindulási anyagok, többek között az alaptenyészetek, a sejtbankok, a szérumtételek és a szivacsos agyvelőbántalom (TSE) átvitele tekintetében releváns állatfajoktól származó egyéb anyagok, valamint az állatgyógyászati készítmény gyártása megfelelnek az állati szivacsos agyvelőbántalom kórokozóinak emberi felhasználásra szánt és állatgyógyászati készítmények útján történő átviteli kockázatának minimálisra csökkentéséről szóló iránymutatásnak, valamint az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiájában foglalt követelményeknek.

5. A gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) által kiadott megfelelőségi tanúsítványok – az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájára való hivatkozással – felhasználhatók a megfelelés bizonyítására.

6. A dokumentációnak tartalmaznia kell a specifikációkat, a kiindulási anyagok valamennyi tétele minőségének ellenőrzése érdekében elvégzendő vizsgálatokkal kapcsolatos információkat és az összes felhasznált összetevő tételének eredményeit; a dokumentációt a következő rendelkezésekkel összhangban kell benyújtani.

7. A meghatározott specifikációnak való megfelelés bizonyítása érdekében a kiindulási anyagokra vonatkozóan analitikai bizonyítványokat kell benyújtani.

8. A színezékeknek minden esetben meg kell felelniük a 2009/35/EK irányelv követelményeinek.

9. Az antibiotikumok gyártás során történő alkalmazásának, illetve a tartósítószerek használatának meg kell felelnie az Európai Gyógyszerkönyvnek.

10. Az újszerű segédanyagok – egy állatgyógyászati készítményben az Unióban első alkalommal vagy új alkalmazási móddal használt segédanyag(ok) – tekintetében meg kell adni a gyártási adatokat, a jellemzést és az ellenőrzéseket, a bizonyító ártalmatlansági – klinikai és nem klinikai – adatokra történő kereszthivatkozással együtt. A színezékek tekintetében a II.2C2. rész (3) és (4) pontjában említett megfelelőségi nyilatkozatok elegendőnek tekinthetők.

IIIa.2C1. **Gyógyszerkönyvekben szereplő kiindulási anyagok**

1. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiái alkalmazandók az abban szereplő összes kiindulási anyagra, megfelelően indokolt esetek kivételével.

2. A többi anyaggal kapcsolatban a tagállamok előírhatják, hogy a saját területükön gyártott termékek esetében az egyes nemzeti gyógyszerkönyveket kell betartani.

3. Az analitikai módszer leírását az adott gyógyszerkönyvre történő részletes hivatkozás is helyettesítheti.

4. A kiindulási anyagok minden egyes tételén elvégzett rutinvizsgálatoknak meg kell egyezniük a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben feltüntetett vizsgálatokkal. Ha a gyógyszerkönyvben nem szereplő vizsgálatokat használnak, bizonyítani kell, hogy a kiindulási anyagok megfelelnek a gyógyszerkönyv minőségi követelményeinek.

5. Ha az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáiban vagy a tagállami gyógyszerkönyvekben szereplő specifikáció vagy más rendelkezés esetleg nem elegendő az anyag minőségének biztosításához, az illetékes hatóságok a forgalombahozatali engedély jogosultjától részletesebb specifikációkat is kérhetnek. Az állítólagos elégtelenséget jelenteni kell a kérdéses gyógyszerkönyvért felelős hatóságoknak.

IIIa.2C2. **Gyógyszerkönyvekben nem szereplő kiindulási anyagok**

IIIa.2C2.1. **Biológiai eredetű kiindulási anyagok**

1. Ha az állatgyógyászati készítmény gyártása során használt anyagok forrásai mikroorganizmusok, növényi vagy állati eredetű szövetek, állati vagy emberi eredetű sejtek vagy biológiai folyadékok (ideértve a vért is), vagy biotechnológiai sejtkészítmények, a kiindulási anyagok eredetét (földrajzi régióját is) és történetét le kell írni és dokumentálni kell. Az előállításhoz használt állatok eredetét, általános egészségi és immunológiai állapotát meg kell adni, továbbá pontosan meghatározott forrásból származó kiindulási anyagokat kell használni.

2. Az idegen ágensektől (baktériumok, mycoplasma, gombák és vírusok) való mentességet az Európai Gyógyszerkönyv szerint kell igazolni az alaptenyészetek, köztük a sejtbankok, a szérumtételek, és ha lehetséges, azon források tekintetében, amelyből származnak.

3. A gyártási folyamatok bármely szakaszában felhasznált, biológiai eredetű anyagokról információt kell szolgáltatni. Az információk magukban foglalják a gyártási stratégiát, a tisztítási/inaktiválási folyamatok leírását, ezek validálását, a késztermék minőségének, ártalmatlanságának és a készítmény tételei állandóságának biztosítására szolgáló összes gyártásközi ellenőrzési eljárást, valamint részletes adatokat az anyag minden egyes tételén végzett szennyezettségi vizsgálatokról. Bármely különleges óvintézkedést, amelyre a kiindulási anyag tárolása alatt szükség lehet, és – ha szükséges – a tárolási eltarthatósági időt is meg kell adni.

4. Állati vagy emberi eredetű kiindulási anyagok alkalmazása esetén le kell írni az idegen eredetű ágensektől való mentesség biztosítása céljából alkalmazott intézkedéseket. Ha idegen ágens jelenlétét észlelték, vagy ennek gyanúja merül fel, a megfelelő anyagot el kell távolítani, vagy oly módon feldolgozni, amely validált kezeléssel csökkenti a jelenlét kockázatát. Ha a kezelést követően is észlelik a jelenlétet, vagy annak gyanúja merül fel, a megfelelő anyagot csak akkor szabad használni, ha a termék további feldolgozása biztosítja a kórokozó eltávolítását és/vagy inaktiválását; az idegen ágensek eltávolítását és/vagy inaktiválását bizonyítani kell.

5. Sejtbankok használatakor igazolni kell, hogy a sejtek tulajdonságai változatlanok maradtak az átoltásoknak a gyártáshoz választott legnagyobb gyakorisági szintje mellett is.

6. Genetikailag módosított kiindulási anyagok esetében olyan részletes információkat is meg kell adni, mint a kiinduló sejtek vagy törzsek leírása, az expressziós vektor felépítése (neve, eredete, a replikon funkciója, promoter, enhancer és egyéb szabályozó elemek) a ténylegesen beillesztett DNS- vagy RNS-szekvencia ellenőrzése, a sejtekbe juttatott plazmidvektorok oligonukleotid szekvenciája, a kotranszfekcióhoz használt plazmidok, a hozzáadott vagy törölt gének, a végleges szerkezet biológiai jellemzői, az expresszált gének, a másolatok száma és a genetikai stabilitás.

7. Géntechnológiával módosított szervezetet (GMO) tartalmazó vagy abból álló állatgyógyászati készítmények esetében a kérelem minőségre vonatkozó részéhez csatolni kell a 2001/18/EK irányelvvel összhangban előírt dokumentumokat.

8. Szükség esetén mintákat kell szolgáltatni a biológiai kiindulási anyagokból vagy a vizsgálatok során felhasznált reagensekből, hogy az illetékes hatóságok elvégezhessék az ellenőrző vizsgálatokat.

IIIa.2C2.2. **Nem biológiai eredetű kiindulási anyagok**

1. A leírást monográfia formájában kell elkészíteni a következő pontokba szedve:

a) a kiindulási anyag neve, a IIIa.2A1. szakasz (4) pontja követelményeinek megfelelően, kiegészítve a kereskedelmi vagy tudományos szinonimákkal;

b) a kiindulási anyag leírása, az Európai Gyógyszerkönyvben használt leírásokhoz hasonló formában;

c) a kiindulási anyag funkciója;

d) az azonosítás módszerei;

e) bármely különleges óvintézkedés, amelyre a kiindulási anyag tárolása alatt szükség lehet, és – ha szükséges – a tárolási eltarthatósági időt is meg kell adni.

IIIa.2D. **Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok**

1. A dokumentációnak tartalmaznia kell a gyártás közbenső szakaszában a gyártási folyamat és a késztermék állandó minőségének biztosítása érdekében elvégzett gyártásközi ellenőrző vizsgálatokkal kapcsolatos adatokat is. Minden egyes ellenőrző vizsgálatra és analitikai módszerre specifikációt kell megállapítani. Az ellenőrző vizsgálatok validálását, indokolt esetek kivételével, biztosítani kell.

2. A hatóanyag tételére/tételeire vonatkozó specifikációban meg kell határozni az elfogadhatósági kritériumokat, a hatóanyag minőségének elégséges ellenőrzésére hivatott vizsgálatokkal együtt. Indokolt esetek kivételével bele kell foglalni a biológiai aktivitás vizsgálatát is. A szennyezettség tekintetében a biztonsági megfontolások figyelembevételével felső határértéket kell megállapítani. A hatóanyag tekintetében meg kell határozni a mikrobiológiai minőséget. Az idegen ágensektől (baktériumok, mycoplasma, gomba és vírus) való mentességet az Európai Gyógyszerkönyv szerint kell igazolni.

3. A 2010/63/EU irányelvvel és a kísérleti és más tudományos célra használt gerinces állatok védelméről szóló európai egyezménnyel összhangban a vizsgálatokat úgy kell elvégezni, hogy minél kevesebb állat felhasználását igényeljék, és hogy a legkevesebb fájdalmat, szenvedést, félelmet vagy maradandó egészségkárosodást okozzák. Ha rendelkezésre áll, alternatív *in vitro* vizsgálatot kell végezni, ha ezzel helyettesíthető vagy csökkenthető az állatok alkalmazása vagy mérsékelhető a szenvedésük.

IIIa.2E. **A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok**

IIIa.2E1. **A késztermékre vonatkozó specifikáció**

A késztermék analíziséhez használt technikák leírását valamennyi vizsgálat tekintetében a minőség értékelését lehetővé tevő, kellő részletességgel kell meghatározni.

Ha olyan vizsgálati eljárásokat és határértéket alkalmaznak, amelyek nem szerepelnek az Európai Gyógyszerkönyvben, vagy ennek hiányában valamelyik tagállam gyógyszerkönyvében, de egyéb megfelelő monográfiák rendelkezésre állnak, akkor bizonyítani kell, hogy a késztermék megfelelne az adott gyógyszerkönyvben az adott gyógyszerformára meghatározott követelményeknek, ha az említett monográfiáknak megfelelően vizsgálnák. A forgalombahozatali engedély iránti kérelemben fel kell sorolni azokat a vizsgálatokat, amelyeket a késztermék minden tételének reprezentatív mintáján elvégeznek. Adott esetben a végleges csomagon és nem az abból készült tételen vagy tételeken végzett vizsgálatok gyakoriságát kell megadni. Meg kell indokolni azon vizsgálatok gyakoriságát is, amelyekre nem rutinszerűen kerül sor. A felszabadításra vonatkozó elfogadhatósági kritériumokat fel kell tüntetni és meg kell indokolni. A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok validálását biztosítani kell.

A szennyezettség tekintetében a biztonsági megfontolások figyelembevételével felső határértéket kell megállapítani.

IIIa.2E2. **A felszabadítási vizsgálatok módszereinek leírása és validálása**

1. Általános jellemzők

Az általános jellemzőkre vonatkozó vizsgálatok adott esetben a késztermék megjelenésével kapcsolatosak, és fizikai vagy kémiai vizsgálatokból, úgymint pH, ozmolalitás stb. vizsgálatából állnak. A kérelmezőnek minden egyes esetben minden ilyen jellemzőre meg kell adnia a specifikációt, valamint a megfelelő konfidenciaszinteket.

2. Azonosítás és hatóérték-vizsgálat

Szükség esetén a hatóanyag azonosítása céljából fajlagos vizsgálatot kell végezni. Adott esetben az azonosítási vizsgálat kombinálható a hatóérték-vizsgálattal.

Annak igazolására, hogy minden egyes tétel tartalmazza az ártalmatlanság és hatékonyság garantálásához szükséges hatóértéket, aktivitási vizsgálatot, a hatóanyag számszerűsítésére irányuló vizsgálatot, vagy a releváns biológiai tulajdonsághoz kapcsolódó funkciót (biológiai aktivitás/funkcionális hatás) mennyiségileg mérő vizsgálatot kell végezni.

Biológiai teszt kötelező minden olyan esetben, amikor a fizikai-kémiai módszerek nem adnak megfelelő információt a termék minőségéről. Az ilyen tesztnek – ha lehetséges – referenciaanyagokat és olyan statisztikai analízist kell tartalmaznia, amely lehetővé teszi a konfidenciaszintek kiszámolását. Ha ezeket a vizsgálatokat a készterméken nem lehet elvégezni, akkor a gyártási folyamat minél későbbi közbenső szakaszában lehet lefolytatni őket.

Ha a késztermék gyártása során bomlás történik, az egyes bomlástermékek és az összes bomlástermék tekintetében fel kell tüntetni a közvetlenül a gyártást követő elfogadható, maximális határértékeket.

3. A segédanyagok összetevőinek azonosítása és mintaelemzése

Amennyiben szükséges, a segédanyago(ka)t legalább azonosítási vizsgálatnak kell alávetni. Az alsó és felső határérték vizsgálata a tartósítószerek esetében kötelező. A felső határérték vizsgálata minden más olyan segédanyag-összetevő esetében kötelező, amely mellékhatás kiváltására alkalmas. Adott esetben, az indokolt esetek kivételével, a késztermékben ellenőrizni kell az adjuváns és összetevőinek mennyiségét és jellegét.

4. Sterilitási és tisztasági vizsgálatok

Az idegen ágensektől (baktériumok, mycoplasma, gomba és bakteriális endotoxin) való mentességet az Európai Gyógyszerkönyv szerint kell igazolni. Az egyéb anyagokkal való szennyezettség hiányának bizonyítására megfelelő vizsgálatokat kell végezni a biológiai állatgyógyászati készítmény jellegétől, valamint a gyártás módszerétől és körülményeitől függően. Ha az egyes tételeken kevesebb vizsgálatot végeznek rutinszerűen, mint amennyit a vonatkozó Európai Gyógyszerkönyv előír, akkor az elvégzett vizsgálatok döntő fontosságúak a monográfiának való megfeleléshez. Bizonyítékot kell szolgáltatni arra vonatkozóan, hogy a biológiai állatgyógyászati készítmény megfelelne a követelményeknek, ha teljes egészében a monográfiának megfelelően vizsgálnák.

5. Maradék nedvességtartalom

A liofilizált termékek vagy tabletták minden tételén meg kell vizsgálni a maradék nedvességtartalmat.

6. Töltési mennyiség

A helyes töltési mennyiség igazolására megfelelő vizsgálatokat kell végezni.

IIIa.2E3. **Referenciaszabványok vagy -anyagok**

Meg kell adni a referenciaanyag létrehozásához használt gyártási folyamatra vonatkozó információt. Ha a termékfejlesztés során egy adott vizsgálat tekintetében egynél több referenciaszabványt vettek alapul, minősítési historikus adatokat kel benyújtani, amelyek bemutatják, hogy miként tartották fenn a különböző szabványok közötti kapcsolatot.

Az Európai Gyógyszerkönyvétől eltérő referenciakészítmények és szabványok alkalmazása esetén azokat azonosítani kell, és részletesen le kell írni.

IIIa.2F. **A tételek állandósága**

IIIa.2F1. **Hatóanyag**

A minden egyes tétel esetében megegyező termékminőség biztosítására és a specifikációknak való megfelelés bizonyítására meg kell adni a reprezentatív tételekre vonatkozó adatokat.

IIIa.2F2. **Késztermék**

A minden egyes tétel esetében megegyező termékminőség biztosítására és a specifikációknak való megfelelés bizonyítására a rutinszerű gyártás tekintetében reprezentatív, három egymást követő tételre vonatkozó teljes vizsgálati jegyzőkönyvet kell benyújtani.

IIIa.2G. **Stabilitásvizsgálatok**

1. A stabilitásvizsgálatok a hatóanyag és a késztermék stabilitásra vonatkoznak, adott esetben az oldószer(eke)t is ideértve. Ha az aktív hatóanyago(ka)t tárolják, a tárolás tervezett körülményeit és tartamát a stabilitási adatok alapján meg kell határozni; ezen adatok maguknak a hatóanyagoknak a vizsgálata révén vagy a késztermék bármely megfelelő vizsgálatával kinyerhetők.

2. Leírást kell adni azokról a vizsgálatokról, amelyek alátámasztják a kérelmező által javasolt eltarthatósági időt, ajánlott tárolási körülményeket és az eltarthatósági időtartam végére érvényes specifikációkat. Ezeknek a vizsgálatoknak mindig valós idejű vizsgálatoknak kell lenniük; a leírt termelési folyamat szerint előállított legalább három reprezentatív tételen kell azokat végrehajtani, valamint a végső tartályokban tárolt termékeken; ezek közé a vizsgálatok közé tartoznak a rendszeres időközönként, a késztermék tekintetében az eltarthatósági idő jelzett lejártáig végzett biológiai és fizikai-kémiai stabilitásvizsgálatok.

3. A következtetéseknek tartalmazniuk kell az elemzések eredményét, és meg kell indokolniuk az ajánlott tárolási körülmények mellett javasolt eltarthatósági időt. A stabilitásvizsgálat során kapott eredményeket figyelembe kell venni a megfelelő formuláció és a felszabadítási specifikációk meghatározásához, a termék jelzett eltarthatósági időnek való megfelelésének biztosítása érdekében.

4. Takarmánnyal beadott termékeknél is meg kell adni szükség szerint a termék eltarthatósági idejére vonatkozó információkat a javasolt utasítások szerint történő bekeverés különböző fázisaihoz rendelve.

5. Ha a készterméket az alkalmazás előtt fel kell oldani, vagy a készterméket ivóvízzel kell beadni, az ilyen feloldott termék javasolt eltarthatósági idejét is meg kell adni. A feloldott termék javasolt eltarthatósági idejét adatokkal kell alátámasztani.

6. Többadagos tartályoknál adott esetben ismertetni kell a stabilitási adatokat a termék eltarthatósági idejének igazolására az adagok megkezdését vagy a termék felnyitását követően, továbbá a már használatban lévő termékre érvényes specifikációt is meg kell határozni.

7. Ha a késztermékben bomlástermékek keletkezhetnek, a kérelmezőnek ezeket be kell jelentenie, és fel kell tüntetnie az alkalmazott azonosítási módszereket és vizsgálati eljárásokat.

8. A több hatóanyagot tartalmazó termékek esetében kapott stabilitási adatok kellően indokolt esetben használhatók az egy vagy több ugyanazon összetevőt tartalmazó származékos termékeknél.

9. Bármely tartósítórendszer hatékonyságát bizonyítani kell. Az ugyanazon gyártótól származó, hasonló biológiai állatgyógyászati készítményekben lévő tartósítószerekre vonatkozó információ elegendő lehet.

IIIa.2H. **Egyéb információk**

A dokumentációba a biológiai állatgyógyászati készítmény minőségére vonatkozó, a IIIa.2–IIIa.2G. részben nem tárgyalt információk is felvehetők.

IIIa.3. ***3. RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok)***

1. Minden vizsgálati jelentésnek tartalmaznia kell a következőket:

a) a vizsgálati terv (jegyzőkönyv) másolata;

b) adott esetben a helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat;

c) az alkalmazott módszerek, készülékek és anyagok leírása;

d) a vizsgálati rendszer leírása és indoklása;

e) a kapott eredmények leírása, amelynek elegendő adatot kell tartalmaznia ahhoz, hogy az eredményeket a szerző általi értelmezéstől függetlenül kritikusan lehessen értékelni;

f) adott esetben az eredmények statisztikai elemzése;

g) az eredmények kifejtése, amelyben az észlelt és nem észlelt hatások szintjét, valamint bármely szokatlan eredményt megjegyzés kísér;

h) a laboratórium neve;

i) a vizsgálatvezető neve;

j) aláírás és dátum;

k) a vizsgálat végzésének helye és a vizsgálat időtartama;

l) a rövidítések és kódok kifejtése, függetlenül attól, hogy ezek nemzetközileg elfogadottak-e vagy sem;

m) a matematikai és statisztikai eljárások leírása.

2. A közzétett szakirodalom is elfogadható, ha kellő mennyiségű adatot tartalmaz, és kellően részletes ahhoz, hogy lehetővé tegye a független értékelést. A kísérleti módszereket olyan részletességgel kell leírni, hogy megismételhetőek legyenek, és a vizsgálónak validálnia kell őket. Az olyan vizsgálatok összefoglalói, amelyek tekintetében nem áll rendelkezésre részletes jelentés, nem fogadhatók el érvényes dokumentációként. Bizonyos biztonsági követelmények tekintetében hivatkozni lehet az EPMAR-ra, ha az anyagot korábban értékelték az MRL megállapítása céljából. Az EPMAR-ra történő hivatkozás esetén nem kell benyújtani az MRL-értékelés részeként mér értékelt vizsgálatokat; csak az MRL-értékelés tekintetében nem elérhető új vizsgálatokat kell közölni. Ha a terhelési módok (például a felhasználó tekintetében) nem egyeznek meg az (EU) 2018/78 rendeletnek megfelelően alkalmazott móddal, új vizsgálatokra lehet szükség.

IIIa.3A. **Ártalmatlansági vizsgálatok**

1. Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció a következők értékelésére alkalmas:

a) az állatgyógyászati készítmény esetleges mérgező hatása és bármely veszélyes vagy nemkívánatos hatás, amely a célállatfajban az alkalmazás javasolt körülményei mellett előfordulhat;

b) azok az esetleges kockázatok, amelyeknek az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatba kerülő emberek vannak kitéve, például amikor a készítményt az állaton alkalmazzák;

c) az állatgyógyászati készítmény használatából eredő esetleges környezeti kockázatok.

2. Egyes esetekben szükséges lehet az anyavegyület metabolitjainak vizsgálata is, amennyiben esetükben olyan maradékanyagokról van szó, amelyek aggodalomra adhatnak okot.

3. Egy állatgyógyászati készítményben első alkalommal vagy új alkalmazási módon használt segédanyagot hatóanyagként kell kezelni.

4. A IIIa.3A. részben felsorolt valamennyi szakaszra ki kell térni. A termék jellegétől függően egyes szakaszok nem feltétlenül relevánsak, és egyes vizsgálatok indokolt esetben elhagyhatók.

IIIa.3A1. **A termék és hatóanyagának/hatóanyagainak pontos meghatározása:**

a) nemzetközi szabadnév (INN);

b) az Elméleti és Alkalmazott Kémia Nemzetközi Uniója (IUPAC) által adott név;

c) CAS- (Vegyianyag Nyilvántartási Szolgálat nyilvántartási) szám;

d) terápiás, farmakológiai és kémiai besorolás;

e) szinonimák és rövidítések;

f) szerkezeti képlet;

g) molekuláris képlet;

h) molekulatömeg;

i) a szennyezettség mértéke;

j) a szennyeződések minőségi és mennyiségi összetétele;

k) fizikai tulajdonságok leírása;

l) vízben és szerves oldószerekben való oldhatóság gramm/literben kifejezve, a hőmérséklet feltüntetése mellett;

m) fénytörés, optikai forgatóképesség stb.;

n) a termék formulációja.

IIIa.3A2. **Farmakológia**

1. A farmakológiai vizsgálatok alapvető fontosságúak azoknak a mechanizmusoknak a tisztázásában, amelyek révén az állatgyógyászati készítmények terápiás hatásukat kifejtik, ezért ki kell térni a célállatfajokon és adott esetben a nem célállatfajokon végzett farmakológiai vizsgálatokra. Adott esetben kereszthivatkozások tehetők a dokumentáció 4. részében benyújtott vizsgálatokra.

2. A farmakológiai vizsgálatok a toxikológiai jelenségek megértésében is segítségünkre lehetnek. Ha az állatgyógyászati készítmény toxikus válasz hiányában vagy a toxicitás kiváltásához szükséges adagnál kisebb adag mellett is farmakológiai hatásokat vált ki, ezt figyelembe kell venni az állatgyógyászati készítmény ártalmatlanságának értékelésekor.

3. Az ártalmatlansági dokumentációt mindig a laboratóriumi állatokon végzett farmakológiai kísérletek részleteinek és a célállaton folytatott klinikai vizsgálatok során tett releváns megfigyelések ismertetésének kell megelőznie.

IIIa.3A2.1. **Farmakodinámia**

Információt kell benyújtani a hatóanyag(ok) hatásmechanizmusára vonatkozóan, az elsődleges és másodlagos farmakodinámiás hatásokra vonatkozó információkkal együtt az állatokkal kapcsolatos vizsgálatok kapcsán bekövetkezett bármely káros hatás megértésének elősegítése érdekében. A terápiás hatással összefüggő farmakodinámiás tulajdonságokról a dokumentáció 4A. részében kell részletesen beszámolni.

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetika**

Adatokat kell biztosítani arról, hogy mi történik a hatóanyaggal és metabolitjaival a laboratóriumi állatokban, ideértve a felszívódást, az eloszlást, a metabolizmust és a kiválasztást (ADME) is. Az adatoknak a farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokban megállapított dózis-hatás összefüggésekhez kell kapcsolódniuk, hogy meg lehessen határozni a megfelelő mértékű terhelést.

IIIa.3A3. **Toxikológia**

1. A toxikológiai dokumentáció tekintetében az Ügynökség által közzétett, a vizsgálatokkal kapcsolatos általános megközelítésre és az egyes vizsgálatokra vonatkozó iránymutatást kell követni. Ez az iránymutatás tartalmazza a felhasználói biztonság megállapításához, valamint a célállatokban és a környezetben jelentkező káros hatások értékeléséhez szükséges toxikológiai adatokat.

2. A toxicitási vizsgálatokat a hatóanyag(ok)on, nem pedig az összeállított terméken kell elvégezni, ettől kifejezetten eltérő rendelkezés hiányában.

3. Az állatokon végzendő vizsgálatokat régóta alkalmazott laboratóriumi állatokon kell lefolytatni, amelyek tekintetében (lehetőleg) rendelkezésre állnak korábbi adatok.

IIIa.3A3.1. **Egyszeri dózisú toxicitás**

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálatot a következők előrejelzésére lehet használni:

a) a célállatfajok heveny túladagolásának lehetséges hatásai;

b) az embereken történő véletlen alkalmazás lehetséges hatásai;

c) az ismételt dózisú vizsgálatokhoz használható adagok.

Az egyszeri adagolású toxicitási vizsgálatok arra irányulnak, hogy feltárják az anyag heveny toxikus hatásait, valamint az e hatások fellépéséig és enyhüléséig eltelt időt.

Az elvégzendő vizsgálatokat a felhasználói biztonsággal kapcsolatos tájékoztatásra tekintettel kell kiválasztani, például ha az állatgyógyászati készítmény felhasználója belégzéssel vagy bőrön át feltehetően jelentős mértékben ki lesz téve az anyag hatásának, ezeket a terhelési módokat is vizsgálni kell.

IIIa.3A3.2. **Ismételt dózisú toxicitás**

Az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok arra irányulnak, hogy felfedjék a vizsgált hatóanyag vagy a vizsgált hatóanyagok kombinációjának ismételt alkalmazásával okozott élettani és/vagy kóros elváltozásokat, és meghatározzák, hogy e változások miként függnek össze az adagolással.

Általában elegendő egy kísérletiállat-fajon elvégezni az ismételt dózisú toxicitásra vonatkozó vizsgálatot. Ez a vizsgálat a célállaton végzett vizsgálattal is helyettesíthető. A gyógyszer alkalmazásának gyakoriságát és módját, valamint a vizsgálat időtartamát a klinikai felhasználás javasolt körülményeit és/vagy a felhasználói terhelést figyelembe véve kell megválasztani. A kérelmezőnek meg kell indokolnia a vizsgálatok tárgykörét és időtartamát, valamint a kiválasztott adagokat.

IIIa.3A3.3. **Célállat-tolerancia**

A IIIa.4A4. részben (a célállatfajok biztonsága) foglalt követelményeknek megfelelően a célállatfajokon – a rendszerint a végleges formulációjú készítménnyel – végzett vizsgálatok során megfigyelt intolerancia jeleiről összefoglalót kell benyújtani. Az említett vizsgálatokat, az intoleranciát kiváltó adagokat, valamint az érintett fajokat és fajtákat azonosítani kell. A nem várt élettani változásokat is részletesen le kell írni. Az e vizsgálatokról szóló teljes jelentéseket a dokumentáció 4. részében kell szerepeltetni.

IIIa.3A3.4. **Reprodukciós toxicitás, ideértve a fejlődési toxicitást is**

1. A reprodukcióra gyakorolt hatások vizsgálata

A tenyészállatokban való alkalmazásra szánt termékek tekintetében a reprodukciós szempontból vett ártalmatlanságra vonatkozó vizsgálatokat kell végezni a VICH GL43 szerint. A felhasználóra gyakorolt hatás értékeléséhez nem elvárt a laboratóriumi állatokon végzett reprodukciós toxicitásvizsgálatok elvégzése.

2. A fejlődési toxicitás vizsgálata

A célállatfajokban kiváltott hatások értékeléséhez nincs szükség fejlődési toxicitási vizsgálatokra a kizárólag nem tenyészállatokban való alkalmazásra szánt termékek tekintetében. Az egyéb termékek tekintetében a fejlődési toxicitást legalább egy fajban vizsgálni kell, amely lehet a célállatfaj is.

A felhasználó biztonságának értékelése tekintetében a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL32-t és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatokkal összhangban álló szabványos fejlődési toxicitási vizsgálatokat kell végezni minden olyan esetben, amikor a felhasználó jelentős terhelése várható.

IIIa.3A3.5. **Genotoxicitás**

A genotoxikus hatás vizsgálatának célja, hogy – az indokolt esetek kivételével – felmérje azokat a változásokat, amelyeket egy anyag a sejtek genetikai anyagában okozhat. Az állatgyógyászati készítményben első alkalommal történő felhasználásra szánt minden anyagot meg kell vizsgálni genotoxikus tulajdonságai tekintetében.

A hatóanyag(ok)on szokásosan szabványos genotoxicitási vizsgálatsorozatot kell végezni a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL23-at és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatokkal.

IIIa.3A3.6. **Karcinogenitás**

Az arra vonatkozó döntés során, hogy szükség van-e karcinogenitási vizsgálatra, figyelembe kell venni a genotoxicitási vizsgálatokat, a struktúra–aktivitás kapcsolatokat és az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok során tett azon megállapításokat, amelyek a hiper-/neoplasztikus elváltozások eshetőségét igazolják.

A toxicitás mechanizmusa tekintetében bármely ismert fajspecificitást figyelembe kell venni, a vizsgált fajok, a célállatfajok és az emberek metabolizmusa közötti bármely eltéréssel együtt.

A karcinogenitási vizsgálatot a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL28-at és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatok szerint kell elvégezni.

IIIa.3A3.7. **Kivételek**

Ha egy állatgyógyászati készítményt helyi alkalmazásra szánnak, a célállatfajon el kell végezni a szisztémás felszívódásra vonatkozó vizsgálatokat. Amennyiben bizonyítást nyer, hogy a szisztémás felszívódás elhanyagolható, az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokat, a fejlődési toxicitási vizsgálatokat és a karcinogenitási vizsgálatokat el lehet hagyni, kivéve, ha:

a) a tervezett alkalmazási körülmények között feltételezhető, hogy az állatgyógyászati készítményt az állat lenyeli, vagy

b) a tervezett alkalmazási körülmények között az állatgyógyászati készítmény felhasználójának terhelése várható.

IIIa.3A4. **További előírások**

IIIa.3A4.1. **Egyedi vizsgálatok**

Az anyagok meghatározott csoportjai tekintetében vagy ha az állatokon ismételt dózisú vizsgálatokban észlelt hatások például immunogenitási, immuntoxikológiai, neurotoxikológiai hatásokat vagy az endokrin rendszer rendellenességét jelzik, további vizsgálatot kell végezni, például szenzibilizációs vizsgálatokat vagy késleltetett neurotoxikológiai vizsgálatokat. A termék jellegétől függően kiegészítő vizsgálatok elvégzésére lehet szükség a toxikus hatás vagy az irritációs potenciál mögöttes mechanizmusának felmérésére.

A bőr és a szem esetleges expozíciójával járó termékek tekintetében gondoskodni kell irritációs és szenzibilizációs vizsgálatokról. Ezeket a vizsgálatokat rendszerint a végleges formulációjú készítményen kell végezni.

Az ilyen vizsgálatok tervezésekor és eredményeik értékelésekor a mindenkori tudományos ismeretek szintjét és a megállapított iránymutatást figyelembe kell venni.

IIIa.3A4.2. **Embereken végzett megfigyelések**

Tájékoztatást kell adni arról, hogy az állatgyógyászati készítmény farmakológiailag aktív anyagait használják-e gyógyszerként a humán gyógyászatban; ha igen, össze kell foglalni az emberen megfigyelt hatásokról (a mellékhatásokat is beleértve) és ezek okairól közzétett szakirodalmat, olyan mélységben, amennyire az állatgyógyászati készítmény ártalmatlanságának értékelése szempontjából fontosak lehetnek, ha magukat az állatgyógyászati készítményben felhasznált összetevőket a humán gyógyászatban gyógyszerként nem, vagy már nem alkalmazzák biztonsági okokból, akkor ezeket az okokat is meg kell adni, ha nyilvánosak.

IIIa.3A4.3. **A rezisztencia kialakulása és az embereket illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok**

Az e pontban leírt adatkövetelmények az antibakteriális anyagokat érintik, és nem feltétlenül alkalmazandók az antimikrobiális szerek egyéb típusaira (nevezetesen az antivirális szerekre, a gombaölő szerekre és a protozoaellenes szerekre); az antimikrobiális szerektől eltérő anyagok tekintetében, amelyek esetében az antimikrobiális rezisztencia kellően megalapozott, ugyanezeket a követelményeket lehet alkalmazni adott esetben.

Szükség van az állatgyógyászati készítmény használatával összefüggő, az emberi egészség szempontjából releváns, rezisztens baktériumok vagy a rezisztencia determinánsai esetleges megjelenésével kapcsolatos adatokra. Ebből a szempontból különösen az fontos, hogy a rezisztencia milyen mechanizmusok szerint alakul ki és szelektálódik. Szükség esetén olyan intézkedésekre kell javaslatot tenni, amelyek korlátozzák az állatgyógyászati készítmény tervezett felhasználásából eredő rezisztencia kialakulását.

A termék célállatfajokban történő klinikai felhasználása tekintetében releváns, rezisztenciával kapcsolatos adatokat illetően a IIIa.4A2. résszel összhangban kell eljárni. Adott esetben kereszthivatkozásokat kell tenni a IIIa.4A2. részben szereplő adatokra.

1. Az élelmiszer-termelő állatok tekintetében a kockázatértékelésnek ki kell térnie a következőkre:

a) az emberi betegséggel összefüggésbe hozható azon rezisztens baktériumoknak vagy a rezisztencia azon determinánsainak (zoonózisbaktériumok és/vagy kommenzális baktériumok) azonosítása, amelyek az antimikrobiális állatgyógyászati készítmények célállatfajokban történő használatával szelektálódnak (veszélyazonosítás);

b) az azonosított veszély(ek) célállatfajokból történő kijutásának valószínűsége a vizsgált állatgyógyászati készítmény alkalmazásának eredményeként;

c) annak valószínűsége, hogy az emberek élelmiszer útján vagy közvetlen érintkezéssel ki vannak téve az azonosított veszélynek, valamint az emberi egészséget érő következmények (káros egészségügyi hatások). Útmutatás elérhető a VICH GL27-ben és az uniós iránymutatásokban.

2. A kedvtelésből tartott állatok tekintetében az embereket vagy a közegészséget érő kockázatok mérlegelésekor a következőkre kell kitérni:

a) az emberi betegséggel összefüggésbe hozható azon rezisztens baktériumoknak vagy a rezisztencia azon determinánsainak azonosítása, amelyek az antimikrobiális állatgyógyászati készítmények célállatfajokban történő használatával szelektálódnak;

b) a célállatfajokban meglévő zoonózisbaktériumokkal és/vagy kommenzális baktériumokkal való terhelés becslése a vizsgált állatgyógyászati készítmény alkalmazási feltételei alapján;

c) az antimikrobiális rezisztenciával való további emberi terhelés figyelembevétele, és a terhelésből eredő, az emberi egészséggel kapcsolatos következmények.

3. A környezeti rezisztenciával is foglalkozni kell.

IIIa.3A5. **Felhasználói biztonság**

A felhasználói biztonságra vonatkozó szakasznak tartalmaznia kell a IIIa.3A–IIIa.3A4. részben megállapított hatások értékelését, és ezeket a termékkel való emberi terhelés típusához és mértékéhez kell viszonyítania, annak érdekében, hogy megfelelő felhasználói figyelmeztetéseket és más kockázatkezelési intézkedéseket lehessen kialakítani.

A felhasználói biztonsággal a CVMP-iránymutatásoknak megfelelően kell eljárni.

IIIa.3A6. **Környezeti kockázatértékelés**

IIIa.3A6.1. **Géntechnológiával módosított szervezeteket nem tartalmazó vagy nem azokból álló állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatainak értékelése**

1. Környezeti kockázatértékelést kell végezni azon esetlegesen káros hatások értékelése érdekében, amelyeket az állatgyógyászati készítmény használata okozhat a környezetben, továbbá az ilyen hatásokból eredő kockázatok azonosítása érdekében. Az értékelés során meg kell határozni azokat az óvintézkedéseket is, amelyek az említett kockázatok mérsékléséhez szükségesek lehetnek.

2. Az értékelés két szakaszból áll. Az értékelés első szakaszát minden esetben el kell végezni. Az értékelés részletes adatait az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban kell benyújtani. Ebben fel kell tüntetni a termék okozta esetleges környezetterhelést, továbbá a bármely ilyen terheléshez kapcsolódó kockázat szintjét, figyelembe véve különösen a következőket:

a) a célállatfajok és az alkalmazás javasolt módja;

b) az alkalmazás módszere és különösen annak valószínűsége, hogy a termék közvetlenül a környezeti rendszerekbe kerül;

c) a készítménynek, hatóanyagának vagy bomlástermékeinek a kezelt állatok által a környezetbe történő kiválasztása; az így kiválasztott anyagok perzisztenciája;

d) a fel nem használt állatgyógyászati készítmények vagy más hulladéktermékek ártalmatlanítása.

3. A második szakaszban további külön vizsgálatot kell elvégezni az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban arról, hogy mi történik a termékkel, és milyen hatást gyakorol bizonyos ökoszisztémákra. A termék által okozott potenciális környezetterhelés mértékét, valamint az érintett anyag(ok) – beazonosított kockázat esetében ideértve a metabolitokat is – fizikai/kémiai, farmakológiai és/vagy toxikológiai tulajdonságaira vonatkozóan rendelkezésre álló azon információkat, amelyeket az e rendelet által előírt egyéb vizsgálatok és kísérletek során szereztek, figyelembe kell venni.

Az élelmiszer-termelő fajoknak szánt termékek tekintetében a perzisztens, bioakkumulatív és mérgező (PBT) vagy nagyon perzisztens és nagyon bioakkumulatív anyagokat (vPvB) a REACH-rendelet XIII. mellékletében foglalt kritériumok szerint kell osztályozni, és az Ügynökség által közzétett, az állatgyógyászati készítményekben található anyagok PBT- és vPvB-értékeléséről szóló iránymutatás szerint kell értékelni.

IIIa.3A6.2. **Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatainak értékelése**

1. Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények esetében a kérelem mellett a 2001/18/EK irányelv 2. cikkében és C. részében előírt dokumentumokat is be kell nyújtani.

2. Az emberi egészséget és a környezetet érő potenciális káros hatásokat, amelyek a GMO-ról más szervezetek felé történő génátvitel vagy génmódosulás következtében állnak elő, pontosan, esetről esetre értékelni kell. Az ilyen környezeti kockázatértékelés célja, hogy azonosítsa és értékelje a GMO emberi egészségre és környezetre (ideértve a növényeket és az állatokat is) gyakorolt potenciális közvetett és közvetlen, azonnali vagy késleltetett káros hatásait, és azt a 2001/18/EK irányelv II. mellékletében foglalt elvekkel összhangban kell lefolytatni.

IIIa.3B. **Maradékanyag-vizsgálatok**

1. E pont alkalmazásában a 470/2009/EK tanácsi rendelet fogalommeghatározásait kell alkalmazni.

2. A maradékanyagoknak a kezelt állatokból vett ehető szövetekből vagy tojásból, tejből és mézből (adott esetben viaszból) való kiürülésével kapcsolatos vizsgálat célja annak meghatározása, hogy a maradékanyagok milyen feltételek mellett és milyen mértékben maradnak vissza a kezelt állatokból készült élelmiszerekben. Ezen túlmenően e vizsgálatok lehetővé teszik az élelmezés-egészségügyi várakozási idők meghatározását.

3. Az élelmiszer-termelő állatokon történő alkalmazásra szánt állatgyógyászati készítmények maradékanyag-dokumentációjának az alábbiakat kell ismertetnie:

   a) az állatgyógyászati készítmény vagy metabolitjainak maradékanyagai milyen mértékben és mennyi ideig maradnak vissza a kezelt állatok ehető szöveteiben vagy az azokból nyert tejben, tojásban és/vagy mézben (adott esetben viaszban);

   b) lehetséges olyan reális élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapítása, amelyet az alkalmazott gazdálkodási körülmények között be lehet tartani, a kezelt állatokból készült élelmiszer fogyasztóját érő bármilyen kockázat elkerülése érdekében;

   c) a maradékanyag-kiürülési vizsgálat során alkalmazott analitikai módszer(ek) kellően validált(ak), így kellő mértékű bizonyosságot jelent(enek) arra vonatkozóan, hogy a maradékanyagokra vonatkozóan benyújtott adatok alkalmasak arra, hogy azok alapján élelmezés-egészségügyi várakozási időt lehessen megállapítani.

IIIa.3B1. **A termék azonosítása**

A vizsgálat során használt állatgyógyászati készítmény(ek)et azonosítani kell, többek között az alábbi adatokkal:

a) összetétel;

b) a fizikai és kémiai (hatóérték- és tisztaság-) vizsgálat eredményei az adott tétel(ek) tekintetében;

c) a gyártási tétel azonosítása.

IIIa.3B2. **A maradékanyagok kiürülése**

1. E vizsgálatok, amelyek az állatgyógyászati készítmény utolsó alkalmazása után a maradékanyagok célállatból való kiürülésének gyorsaságát mérik, azt tűzik ki célul, hogy lehetővé tegyék annak az élelmezés-egészségügyi várakozási időnek a meghatározását, amely garantálja, hogy a fogyasztó számára esetlegesen veszélyt jelentő maradékanyag ne legyen jelen a kezelt állatokból előállított élelmiszerekben.

2. Be kell számolni az állatgyógyászati készítmény megfelelő célállatfajban meglévő összetevői tekintetében a maradékanyag-határértékek aktuális helyzetéről.

3. A jelenlevő maradékanyag szintjét kellő számú időpontban kell meghatározni azt követően, hogy a vizsgált állatok megkapták az állatgyógyászati készítmény utolsó adagját. Az emlősökre és madarakra vonatkozó vizsgálatokat a VICH GL48-nak és a vonatkozó iránymutatásoknak megfelelően kell elvégezni. A mézben jelenlevő maradékanyagok vizsgálatát a VICH GL56-nak, a vízi állatfajokra vonatkozó kiürülési vizsgálatokat a VICH GL57-nek megfelelően kell elvégezni.

4. Az értékelés alapján kell megadni a javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idő indokait.

IIIa.3B3. **A maradékanyagok analízisére szolgáló módszerek**

1. A maradékanyag-kiürülési vizsgálato(ka)t, az analitikai módszer(eke)t és annak/azok validálását a VICH GL49-nek megfelelően kell elvégezni.

2. A javasolt analitikai módszer alkalmasságát a tudományos és technikai ismereteknek a kérelem benyújtása időpontjában meglévő szintjét figyelembe véve kell értékelni.

IIIa.4. ***4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)***

IIIa.4A. **Preklinikai vizsgálatok**

A preklinikai vizsgálatok célja a termék célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának és hatékonyságának vizsgálata, és ahhoz szükségesek, hogy megállapítsák a termék farmakológiai aktivitását, farmakokinetikai tulajdonságait, adagolását, dózisintervallumát, a rezisztenciát (ha van) és a termék célállat általi tolerálhatóságát.

IIIa.4A1. **Farmakológia**

IIIa.4A1.1. **Farmakodinámia**

1. Az állatgyógyászati készítményben lévő hatóanyag(ok) farmakodinámiás hatásait jellemezni kell.

2. A hatás kifejtésének módját és a farmakológiai hatásokat, amelyeken a javasolt alkalmazás alapul a gyakorlatban, megfelelően le kell írni, ideértve a másodlagos hatásokat is (ha vannak). Általában a főbb testfunkciókra gyakorolt hatásokat kell vizsgálni. Az eredményeket mennyiségi mutatók felhasználásával kell kifejezni (pl. dózis-hatás görbék, idő-hatás görbék stb. használatával), és – lehetőség szerint – egy másik, jól ismert hatású anyag aktivitásával összehasonlítva. Ha egy hatóanyagnak nagyobb hatást tulajdonítanak, e különbséget ki kell mutatni, és bizonyítani kell, hogy ez statisztikailag szignifikáns.

3. Minden olyan hatást, amely a termék további jellemzőiből (mint például az alkalmazási módból vagy a formulációból) következik és befolyásolja a hatóanyag farmakológiai aktivitását, meg kell vizsgálni.

4. A vizsgálati eljárásokat, ha azok nem szabványos eljárások, olyan részletességgel kell leírni, hogy megismételhetőek legyenek, és meg lehessen állapítani, hogy validálták-e őket. A vizsgálati eredményeket világosan kell megfogalmazni, és statisztikailag szignifikáns voltukat fel kell tüntetni.

5. Alapos ellenérvek hiányában az anyag által kiváltott reakciók bármely olyan mennyiségi változását is meg kell vizsgálni, amely az anyag ismételt alkalmazását követően lépett fel.

IIIa.4A1.2. **Farmakokinetika**

1. A hatóanyag alapvető farmakokinetikai adataira az állatgyógyászati készítmény célállatfaj szempontjából vett ártalmatlanságának és hatékonyságának értékelésével összefüggésben van szükség, különösen, ha ez új anyagot vagy formulációt érint.

2. A célállatfajokon végzett farmakokinetikai vizsgálatok célkitűzéseit négy fő területre lehet osztani:

   a) a formulációban lévő hatóanyag alapvető farmakokinetikai jellemzőinek (nevezetesen: felszívódás, eloszlás, metabolizmus és kiválasztás) leírása;

   b) az adagolási rend, a plazma- és szöveti koncentráció időbeli alakulása, valamint a farmakológiai, terápiás vagy toxikus hatások összefüggéseinek vizsgálata;

   c) adott esetben a farmakokinetikai paraméterek különböző célállatfajok közötti összehasonlítása és a fajok közötti azon lehetséges eltérések feltárása, amelyek hatással vannak arra, hogy az állatgyógyászati készítmény ártalmatlan-e és hatékony-e a célállatfajok tekintetében;

   d) adott esetben a biológiai hasznosulás összevetése az ártalmatlansági és hatékonysági információk különböző termékek, gyógyszerformák, hatáserősségek vagy alkalmazási módok közötti összekapcsolásának támogatására, vagy a gyártásban vagy összetételben bekövetkezett változások hatásának összevetése, ideértve a kísérleti és végleges formulációkat is.

3. A célállatfajon a farmakokinetikai vizsgálatok rendszerint a farmakodinámiás vizsgálatok kiegészítéséhez szükségesek annak érdekében, hogy segítsék a biztonságos és hatékony adagolási rend kialakítását (az alkalmazás módja, helye, adagolás, dózisintervallum, az alkalmazások száma stb.). A populációk egyes változóinak megfelelő adagolási rend megállapítása érdekében további farmakokinetikai vizsgálatokra lehet szükség.

4. Ha farmakokinetikai vizsgálatokat nyújtottak be a dokumentáció 3. részében, úgy ezekre a vizsgálatokra kereszthivatkozást lehet tenni.

5. A fix kombinációk tekintetében lásd a IV. szakaszt.

IIIa.4A2. **A rezisztencia kialakulása és az állatokat illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok**

1. A megfelelő biológiai állatgyógyászati készítmények (pl. antimikrobiális és parazitaellenes hatású szerek) tekintetében meg kell adni a célállatfajban való alkalmazást érintő javallattal összefüggésben az aktuális rezisztenciára (ha van ilyen) valamint a klinikailag releváns rezisztencia esetleges előfordulására vonatkozó információt. Ahol lehetséges, be kell mutatni a rezisztenciamechanizmus(ok)ra, a rezisztencia molekuláris genetikai alapjára és a rezisztencia determinánsainak átviteli arányára vonatkozó információt. Adott esetben közölni kell a társrezisztenciára és a keresztrezisztenciára vonatkozó információt. A kérelmezőnek olyan intézkedésekre kell javaslatot tennie, amelyek korlátozzák az állatgyógyászati készítmény tervezett felhasználása tekintetében klinikailag releváns rezisztencia kialakulását a szervezetekben.

2. Az embereket illetően fennálló kockázatok szempontjából releváns rezisztenciára a dokumentáció 3. része tér ki. Adott esetben kereszthivatkozást kell tenni a dokumentáció 3. részében szereplő adatokra.

IIIa.4A3. **Az adag meghatározása és megerősítése**

1. Meg kell adni a megfelelő adatokat a javasolt adag, a dózisintervallum, a kezelés időtartama és az újbóli kezelést megelőző időtartam indokolására.

2. Gyakorlati kipróbálás keretében történő vizsgálatok esetében a releváns információt a klinikai vizsgálatoknál vázoltak szerint kell megadni.

IIIa.4A4. **Célállat-tolerancia**

1. A célállatfajokon meg kell vizsgálni az állatgyógyászati készítmény helyi és szisztémás tolerálhatóságát. A célállatfajok biztonságára irányuló vizsgálatok célja, hogy leírják az intoleranciára utaló jeleket és meghatározzák a biztonsági ráhagyás megfelelő mértékét az alkalmazás ajánlott módjának/módjainak használata mellett. Ezt az adag emelésével és/vagy a kezelés időtartamának növelésével lehet elérni.

2. A vizsgálatról készült jelentés(ek)nek tartalmaznia(tartalmazniuk) kell az összes várt farmakológiai hatás és az összes mellékhatás részletes leírását is. A célállatfajok biztonságával kapcsolatos vizsgálatokat a VICH iránymutatásaival és az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatással összhangban kell lefolytatni. Egyéb preklinikai vizsgálatok és klinikai vizsgálatok, a szakirodalomból származó releváns információval együtt szintén szolgálhatnak információval a célállatfajok biztonságát illetően.

IIIa.4B. **Klinikai vizsgálatok**

IIIa.4B1. **Általános elvek**

1. A klinikai vizsgálatok megtervezése, lefolytatása és a velük kapcsolatos jelentéstétel során figyelembe kell venni a VICH iránymutatásait és az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatást. Az Unión kívül végzett klinikai vizsgálatokból származó adatok csak akkor vehetők figyelembe egy forgalombahozatali engedély iránti kérelem értékelésénél, ha az adatok kellően reprezentatívak az uniós helyzetet illetően.

2. A kísérleti adatokat, például a feltáró/kísérleti vizsgálatokat, vagy a nem kísérleti megközelítések eredményeit – az ettől való eltérés indokoltságának hiányában – meg kell erősíteni rendes gyakorlati körülmények között kapott adatokkal.

3. A klinikai vizsgálatok célja egy állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának vagy hatékonyságának gyakorlati kipróbálása a szokásos állattartási körülmények között vagy a helyes állatorvosi gyakorlat részeként. E vizsgálatok bemutatják azt a hatást, amelyet az állatgyógyászati készítmény az ajánlott adagolási rendnek a célállatfajban való, javasolt mód(ok)on történő alkalmazása után gyakorol. A vizsgálat megtervezésekor úgy kell eljárni, hogy az alátámassza a javallatokat, és hogy figyelembe vegye a faj, kor, fajta és ivar, továbbá az állatgyógyászati készítmény használati utasítása szerinti ellenjavallatokat és a készítmény lehetséges mellékhatásait.

4. Valamennyi állatgyógyászati klinikai vizsgálatot a részletes vizsgálati jegyzőkönyvvel összhangban kell elvégezni. Az uniós állatgyógyászati klinikai vizsgálatokban használni tervezett formulációk tekintetében a »kizárólag állatgyógyászati klinikai vizsgálatban történő felhasználásra« szavakat feltűnően és letörölhetetlenül fel kell tüntetni a címkén.

5. A klinikai vizsgálatokat – indokolt esetek kivételével – kontrollállatok alkalmazásával kell végrehajtani (ellenőrzött klinikai vizsgálatok). Az új termék hatékonyságáról kapott eredményeket össze kell hasonlítani az azon célállatfajok vizsgálatával kapott eredményekkel, amelyek egy, az Unióban ugyanazon célállatfajokon ugyanazon alkalmazási javallatok tekintetében engedélyezett, bizonyítottan elfogadható szintű hatékonyságot nyújtó állatgyógyászati készítményt kaptak, vagy amelyek placebót kaptak, vagy nem részesültek kezelésben. Minden kapott eredményt, akár pozitív, akár negatív, jelenteni kell.

6. A vizsgálati jegyzőkönyv kialakításához, a klinikai vizsgálatok elemzéséhez és értékeléséhez – eltérés indokoltságának hiányában – elismert statisztikai elveket kell alkalmazni az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatással összhangban.

IIIa.4B2. **Dokumentáció**

A hatékonyságra vonatkozó dokumentációnak tartalmaznia kell az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó összes – akár kedvező, akár kedvezőtlen – preklinikai és klinikai dokumentációt a termék előny-kockázat viszonyának objektív, általános értékelése érdekében.

IIIa.4B2.1. **A preklinikai vizsgálatok eredményei**

Ha lehetséges, a következő vizsgálatok eredményeire vonatkozó adatokat meg kell adni:

a) a farmakológiai aktivitást bizonyító vizsgálatok;

b) a terápiás hatásért felelős farmakodinámiás hatásmechanizmust bizonyító vizsgálatok;

c) a főbb farmakokinetikai profilt bizonyító vizsgálatok;

d) a célállatfajok biztonságát bizonyító vizsgálatok;

e) az adag (ideértve a dózisintervallumot, a kezelés időtartamát és az újbóli kezelést megelőző időtartamot) meghatározására és megerősítésére irányuló vizsgálatok;

f) rezisztenciavizsgálatok, adott esetben.

Ha a vizsgálatok során nem várt eredmények fordulnak elő, azokat részletesen ki kell fejteni. Ezenkívül valamennyi preklinikai vizsgálati jelentés esetében az alábbi adatokat kell megadni.

a) összefoglaló;

b) vizsgálati jegyzőkönyv;

c) a célkitűzések, a terv és a lefolytatás részletes leírása, a használt módszerek, készülékek és anyagok ismertetésével, részletesen megadva a következő adatokat: faj, kor, súly, ivar, szám, az állatok fajtája vagy fajtaváltozata, az állatok azonosítása, az alkalmazott adag, az alkalmazás módja és ütemezése;

d) az eredmények statisztikai elemzése;

e) a kapott eredmények objektív kifejtése, amely az állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett hatékonyságáról és ártalmatlanságáról levont következtetésekhez vezet.

Ezen adatok elhagyását indokolni kell.

IIIa.4B2.2. **A klinikai vizsgálatok eredménye**

A kísérletet végzők mindegyike köteles megadni az összes adatot, az egyedi kezelések esetében egyéni adatlapon, a csoportos kezelések esetében pedig csoportos adatlapon.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell tennie minden szükséges intézkedést, hogy biztosítsa az adatok megadásához alapul szolgáló eredeti dokumentumok megőrzését az állatgyógyászati készítmény engedélyének lejáratát követően legalább öt évig.

A klinikai megfigyeléseket minden egyes klinikai vizsgálat tekintetében össze kell foglalni, és a vizsgálatokról és eredményeikről áttekintést kell adni, amelynek elsősorban a következőket kell tartalmaznia:

a) a kontrollállatok és az egyedileg vagy csoportosan kezelt vizsgált állatok száma, faj, fajta vagy fajtaváltozat, életkor és ivar szerinti bontásban;

b) a vizsgálatokból idő előtt kivont állatok száma a megfelelő indoklással;

c) a kontrollállatok esetében meg kell adni, hogy azok:

i. semmilyen kezelést nem kaptak;

ii. placebót kaptak;

iii. egy másik, az Unióban az ugyanazon célállatfajokon ugyanazon alkalmazási javallatok tekintetében engedélyezett, bizonyítottan elfogadható szinten hatékony állatgyógyászati készítményt kaptak; vagy

iv. a vizsgálat tárgyát képező ugyanazon hatóanyagot más formulációban vagy más módon kapták;

d) a megfigyelt mellékhatások fellépésének gyakorisága;

e) adott esetben az állatok teljesítményére gyakorolt hatásról tett megfigyelések;

f) az azokkal a vizsgált állatokkal kapcsolatos részletek, amelyek koruk, tartási vagy takarmányozási körülményeik, illetve rendeltetésük miatt fokozott kockázatnak vannak kitéve, vagy amelyek élettani vagy kóros állapota különös figyelmet érdemel;

g) az eredmények statisztikai értékelése.

A vizsgálatvezetőnek általános következtetéseket kell levonnia az állatgyógyászati készítmény hatékonyságáról és a célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságáról a javasolt körülmények közötti alkalmazás mellett, különös tekintettel a javallatokkal és ellenjavallatokkal kapcsolatos bármely hasznos információra, az adagolásra, a kezelés átlagos időtartamára és adott esetben a más állatgyógyászati készítményekkel vagy takarmány-adalékanyagokkal való, megfigyelt kölcsönhatásaira éppúgy, mint a kezelés alatt szükséges óvintézkedésekre, valamint az esetlegesen észlelt túladagolás klinikai jeleire.

IIIb. SZAKASZ

AZ IMMUNOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK

A következő követelmények a 4. cikk (5) bekezdésében meghatározott immunológiai állatgyógyászati készítményekre alkalmazandók, kivéve, ha a IV. szakasz eltérően rendelkezik.

IIIb.1. *1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása*

Lásd az I. szakaszt.

IIIb.2. *2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai és mikrobiológiai adatok)*

IIIb.2.A. **Termékleírás**

IIIb.2A1. **Minőségi és mennyiségi összetétel**

1. A minőségi összetétel az immunológiai állatgyógyászati készítmény valamennyi összetevője esetében az alábbiak megnevezése vagy leírása:

a) a hatóanyag(ok);

b) az adjuvánsok összetevői;

c) az egyéb segédanyagok összetevője/összetevői, bármilyen is azok jellege és a felhasznált mennyisége, ideértve a tartósítószereket, a stabilizátorokat, a színezékeket, az ízesítőanyagokat, az aromaanyagokat, a markereket stb. is;

d) a kísérő rekonstitúciós oldószerek.

2. Ezeket az (1) pontban feltüntetett adatokat ki kell egészíteni a készítmény közvetlen csomagolóanyagára és – szükség esetén – külső csomagolására vonatkozó releváns adatokkal, valamint – adott esetben – a csomagolás lezárási módjával és az azon eszközökre vonatkozó adatokkal, amelyeket az immunológiai állatgyógyászati készítmény alkalmazására vagy beadására használnak, és amelyek a gyógyszerrel együtt kerülnek kiszerelésre. Ha az eszközt az immunológiai állatgyógyászati készítménytől külön kiszerelésben adják, akkor a termék értékeléséhez szükség esetén be kell nyújtani az eszközre vonatkozó, lényeges információkat.

3. Az immunológiai állatgyógyászati készítmények összetevőinek leírásakor használandó »szokásos terminológia« a 8. cikk egyéb rendelkezéseinek alkalmazásától függetlenül:

a) az Európai Gyógyszerkönyvben – vagy ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében – szereplő anyagok esetében az érintett monográfia főcíme, amely minden ilyen anyag tekintetében kötelező, az érintett gyógyszerkönyvre való hivatkozással;

b) egyéb anyagok tekintetében a WHO által javasolt nemzetközi szabadnév, amely mellett fel lehet tüntetni más szabadnevet is, vagy ezek hiányában a pontos tudományos megnevezés; azon anyagoknál, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt adják meg, hogy hogyan és miből állították elő őket, megfelelő esetben egyéb fontos adatokkal kiegészítve;

c) a színezékek tekintetében meg kell adni a 2009/35/EK irányelv által a színezékekhez rendelt »E«-számot.

4. Az immunológiai állatgyógyászati készítményekben található hatóanyagok »mennyiségi összetételeként« – lehetőség szerint – meg kell adni az organizmusok számát, a specifikus fehérjetartalmat, a tömeget, a nemzetközi egységek (IU) számát vagy a biológiai aktivitást egységekben kifejezve, vagy az adagolási egységre vagy a térfogatra vonatkoztatva, az adjuváns és segédanyagok összetevői tekintetében pedig ezek mindegyikének tömegét vagy térfogatát, megfelelően figyelembe véve a IIb.2B. részben előírt adatokat.

5. Ha a biológiai aktivitás tekintetében nemzetközi egységet határoztak meg, ezt kell használni.

6. A biológiai aktivitás azon egységeit, amelyek vonatkozásában nincsenek közzétett adatok, úgy kell kifejezni, hogy az összetevő anyagok aktivitásáról szóló információ egyértelmű legyen, például a titrálással vagy a késztermék hatóértékének vizsgálatával meghatározott mennyiség megadásával.

7. Az összetételt minimális mennyiségben és adott esetben maximális mennyiségben kell kifejezni.

IIIb.2A2. **Termékfejlesztés**

1. Magyarázatot kell fűzni többek között, de nem kizárólag a következőkhöz:

a) az összetétel megválasztása és az összetevők megválasztása, különös tekintettel a rendeltetésükre és a megfelelő koncentrációkra;

b) a tartósítószerek összetételhez való hozzáadását indokolni kell;

c) a közvetlen csomagolás és a késztermék tárolásához és alkalmazásához használt tartálynak és annak zárórendszerének az alkalmassága. A késztermék és az elsődleges csomagolás közötti kölcsönhatásra irányuló vizsgálatot kell benyújtani, ha felmerül az ilyen kölcsönhatás lehetősége, különös ha injekciós készítményekről van szó;

d) az esetleges további csomagolás, külső csomagolás, ha releváns;

e) a javasolt alkalmazási móddal, az adagolással és a célállatfajokkal összefüggésben javasolt csomagméretek;

f) a rámérés(ek) a formulációban a lejáratkori minimum hatóérték/antigéntartalom garantálása érdekében, indokolással;

g) a hatóanyag és a késztermék gyártási folyamatának megválasztása;

h) a klinikai vizsgálatban használt tételek előállítására alkalmazott gyártási folyamat(ok) és a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben leírt folyamat közötti különbségeket ki kell fejteni;

i) ha ajánlott kapcsolódó vizsgálatot (pl. diagnosztikai vizsgálatot) végezni a késztermékkel, meg kell adni a vizsgálattal kapcsolatos releváns információkat.

2. E magyarázatot tudományos termékfejlesztési adatokkal kell alátámasztani.

IIIb.2B. **A gyártási módszer leírása**

1. A gyártási módszernek a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk értelmében mellékelt leírását úgy kell megfogalmazni, hogy megfelelő áttekintést adjon az elvégzett műveletek jellegéről, ideértve a gyártási folyamat főbb szakaszainak azonosítását.

2. A gyártási folyamat leírása legalább a következőket tartalmazza:

a) a gyártás különféle szakaszai (beleértve az antigén előállítását és a tisztítási eljárásokat is) folyamatábrával együtt, hogy meg lehessen ítélni a gyártási eljárás megismételhetőségét és a készítményekre tett esetleges káros hatások, mint pl. a mikrobiológiai szennyezés kockázatát;

b) folyamatos gyártás esetében a készítmény minden egyes tételének homogenitása és állandó minőségének biztosítása érdekében hozott óvintézkedések részletei. Meg kell adni a tételek meghatározására és a javasolt kereskedelmi tételek méretére (méreteire) vonatkozó információt;

c) valamennyi anyag felsorolása a megfelelő szakaszokban, ahol azokat felhasználták, ideértve azokat az anyagokat is, amelyeket a gyártás során nem lehet visszanyerni;

d) a vegyítés részletei, valamennyi felhasznált anyag mennyiségi adataival, ideértve egy reprezentatív gyártási tételre vonatkozó példát;

e) a gyártásközi ellenőrzések listája, ideértve a gyártás azon szakaszát is, amelyben az ellenőrzést lefolytatják;

f) steril készítmények esetében – ha a gyógyszerkönyvekben nem szereplő sterilizálási feltételeket alkalmaznak – a sterilizálás módszerét és/vagy a használt aszeptikus eljárásokat részletesen ismertetni kell.

3. A gyártási folyamatban alkalmazott ellenőrzés valamennyi módszerének validálását be kell mutatni, dokumentálni kell, és meg kell adni az eredményeket, amennyiben az ettől való eltérés nem indokolt. A gyártási folyamat főbb lépéseinek validálását igazolni kell, és a teljes gyártási folyamat validálását a bemutatott módszer alkalmazásával előállított három egymást követő tétel eredményeinek közlésével kell igazolni.

IIIb.2C. **A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése**

1. E rész alkalmazásában a »kiindulási anyag«: az immunológiai állatgyógyászati készítmény előállítása során használt összes összetevő.

2. A kereskedelmi forgalomban kapható, márkanévvel megjelölt, felhasználásra kész adjuváns rendszerek, valamint a több összetevőből álló, a hatóanyag előállításához használt táptalajokat egyetlen kiindulási anyagnak kell tekinteni. Mindazonáltal a minőségi és mennyiségi összetételt ismertetni kell, ha a hatóságok úgy vélik, hogy ez az információ releváns a készítmény minősége és az esetlegesen felmerülő kockázatok tekintetében.

3. Ha e táptalajok vagy adjuváns rendszerek elkészítéséhez állati eredetű anyagokat használnak, fel kell tüntetni az állatfajokat és a felhasznált szövetet, emellett a megfelelő monográfiáknak, köztük az Európai Gyógyszerkönyv általános monográfiáinak és általános fejezeteinek való megfelelést igazolni kell.

4. A kérelmezőnek dokumentációt kell benyújtania annak bizonyítása érdekében, hogy a kiindulási anyagok, többek között az alaptenyészetek, a sejtbankok, a szérumtételek és a szivacsos agyvelőbántalom (TSE) átvitele tekintetében releváns állatfajoktól származó egyéb anyagok, valamint az állatgyógyászati készítmény gyártása megfelelnek az állati szivacsos agyvelőbántalom kórokozóinak emberi felhasználásra szánt és állatgyógyászati készítmények útján történő átviteli kockázatának minimálisra csökkentéséről szóló iránymutatásnak, valamint az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiájában foglalt követelményeknek. A gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) által kiadott megfelelőségi tanúsítványok – az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájára való hivatkozással – felhasználhatók a megfelelés bizonyítására.

5. A dokumentációnak tartalmaznia kell a specifikációkat, a kiindulási anyagok valamennyi tétele minőségének ellenőrzése érdekében elvégzendő vizsgálatokkal kapcsolatos információkat és a tétel eredményeit az összes felhasznált összetevő tekintetében; a dokumentációt e fejezet követelményeivel összhangban kell benyújtani.

6. A meghatározott specifikációnak való megfelelés bizonyítása érdekében a kiindulási anyagokra vonatkozóan analitikai bizonyítványokat kell benyújtani.

7. A színezékeknek minden esetben meg kell felelniük a 2009/35/EK irányelv követelményeinek.

8. Az antibiotikumok előállítás során történő használatának és a tartósítószerek késztermék összetevői közé történő felvételének indokoltnak kell lennie és összhangban kell állnia az Európai Gyógyszerkönyvvel.

9. Az újszerű segédanyagok – azaz az Unióban egy állatgyógyászati készítményben első alkalommal vagy új alkalmazási móddal használt segédanyag(ok) – tekintetében meg kell adni a gyártási adatokat, a jellemzést és az ellenőrzéseket, a bizonyító ártalmatlansági – klinikai és nem klinikai – adatokra történő kereszthivatkozással együtt. A színezékek tekintetében a II.2C2. rész (3) és (4) pontjában említett megfelelőségi nyilatkozatok elegendőnek tekinthetők.

IIIb.2C1. **Gyógyszerkönyvekben szereplő kiindulási anyagok**

1. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiái alkalmazandók az abban szereplő összes kiindulási anyagra, a megfelelően indokolt esetek kivételével.

2. A többi anyaggal kapcsolatban a tagállamok előírhatják, hogy a saját területükön gyártott termékek esetében az egyes nemzeti gyógyszerkönyveket kell betartani.

3. Az analitikai módszer leírását az adott gyógyszerkönyvre történő részletes hivatkozás is helyettesítheti.

4. A kiindulási anyagok minden egyes tételén elvégzett rutinvizsgálatoknak meg kell egyezniük a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben feltüntetett vizsgálatokkal. Ha a gyógyszerkönyvben nem szereplő vizsgálatokat használnak, bizonyítani kell, hogy a kiindulási anyagok megfelelnek a gyógyszerkönyv minőségi követelményeinek.

5. Azokban az esetekben, amikor az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáiban vagy a tagállami gyógyszerkönyvekben szereplő specifikáció vagy más rendelkezés esetleg nem elegendő az anyag minőségének biztosításához, az illetékes hatóságok a forgalombahozatali engedély jogosultjától részletesebb specifikációkat is kérhetnek. Az állítólagos elégtelenséget jelenteni kell a kérdéses gyógyszerkönyvért felelős hatóságoknak.

IIIb.2C2. **Gyógyszerkönyvekben nem szereplő kiindulási anyagok**

IIIb.2C2.1. **Biológiai eredetű kiindulási anyagok**

1. A leírást monográfia formájában kell elkészíteni.

2. A vakcinagyártásnak lehetőség szerint oltócsírarendszeren és létrehozott sejtbankokon kell alapulnia. A szérumokból álló immunológiai állatgyógyászati készítmények előállításához meg kell adni a termelő állatok eredetét, valamint általános egészségi és immunológiai állapotát, továbbá pontosan meghatározott forrásból származó kiindulási anyagokat kell használni.

3. A kiindulási anyagok eredetét – ideértve a földrajzi régiót is – és történetét le kell írni és dokumentálni kell.

4. Genetikailag módosított kiindulási anyagok esetében olyan részletes információkat is meg kell adni, mint a kiinduló sejtek vagy törzsek leírása, az expressziós vektor felépítése (neve, eredete, a replikon funkciója, promoter, enhancer és egyéb szabályozó elemek) a ténylegesen beillesztett DNS- vagy RNS-szekvencia ellenőrzése, a sejtekbe juttatott plazmidvektorok oligonukleotid szekvenciája, a kotranszfekcióhoz használt plazmidok, a hozzáadott vagy törölt gének, a végleges szerkezet biológiai jellemzői, az expresszált gének, a másolatok száma és a genetikai stabilitás.

5. Géntechnológiával módosított szervezetet (GMO) tartalmazó vagy abból álló állatgyógyászati készítmények esetében a kérelem minőségre vonatkozó részéhez csatolni kell a 2001/18/EK irányelvvel összhangban előírt dokumentumokat.

6. A kiindulási alaptenyészetet, ideértve a sejtbankokat és antiszérum készítésére használt nyers szérumot is, azonosságvizsgálatnak kell alávetni, és az idegen ágensek hiányát az Európai Gyógyszerkönyvvel összhangban igazolni kell.

7. A gyártási folyamatok bármely szakaszában felhasznált, biológiai eredetű anyagokról információt kell szolgáltatni. Ez az információ magában foglalja a következőket:

a) részletes adatok az anyagok eredetéről;

b) részletes adatok a feldolgozásról, a tisztításról és az inaktiválásról, e folyamatok validálásának és a gyártásközi ellenőrzések adataival;

c) részletes adatok az anyag minden egyes tételén végzett szennyezettségi vizsgálatokról.

8. Ha idegen ágens jelenlétét észlelték, vagy ennek gyanúja merül fel, a megfelelő anyagot el kell távolítani, vagy oly módon feldolgozni, amely validált kezeléssel csökkenti a jelenlét kockázatát. Ha a kezelést követően is észlelik a jelenlétet, vagy annak gyanúja merül fel, a megfelelő anyagot csak akkor szabad használni, ha a termék további feldolgozása biztosítja a kórokozó eltávolítását és/vagy inaktiválását; az idegen ágensek eltávolítását és/vagy inaktiválását bizonyítani kell.

9. Sejtbankok használatakor igazolni kell, hogy a sejtek tulajdonságai változatlanok maradtak az átoltásoknak a gyártáshoz választott legnagyobb gyakorisági szintje mellett is.

10. Élő attenuált vakcináknál igazolni kell a csíra attenuálási tulajdonságainak stabilitását. Ez jellemzően a virulencia célállatfajokban való visszatérésének hiányával érhető el, hacsaknem a speciális jellemző az attenuáláshoz kapcsolódik (pl. genetikai marker, termikus stabilitás).

11. Szükség esetén mintákat kell szolgáltatni a biológiai kiindulási anyagokból vagy a vizsgálatok során felhasznált reagensekből, hogy az illetékes hatóságok elvégezhessék az ellenőrző vizsgálatokat.

IIIb.2C2.2. **Nem biológiai eredetű kiindulási anyagok**

A leírást monográfia formájában kell elkészíteni a következő pontokba szedve:

a) a kiindulási anyag neve, a IIb.2A1. rész (3) pontja követelményeinek megfelelően, kiegészítve a kereskedelmi vagy tudományos szinonimákkal;

b) a kiindulási anyag leírása, az Európai Gyógyszerkönyvben használt leírásokhoz hasonló formában;

c) a kiindulási anyag funkciója;

d) az azonosítás módszerei;

e) bármely különleges óvintézkedés, amelyre a kiindulási anyag tárolása alatt szükség lehet, és – ha szükséges – a tárolási eltarthatósági időt is meg kell adni.

IIIb.2D. **Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok**

1. A dokumentációnak tartalmaznia kell a gyártás közbenső szakaszában a gyártási folyamat és a késztermék állandó minőségének biztosítása érdekében elvégzett ellenőrző vizsgálatokkal kapcsolatos adatokat is. Minden egyes ellenőrző vizsgálatra és analitikai módszerre specifikációt kell megállapítani. Az indokolt esetek kivételével biztosítani kell a gyártási folyamat szempontjából kritikusnak tekintett paraméterekre vonatkozó ellenőrző vizsgálat validálását.

2. Inaktivált vagy detoxikált vakcináknál az inaktiválás, illetve detoxikálás megtörténtét minden gyártási menet alatt ellenőrizni kell, közvetlenül az inaktiválás vagy detoxikálás után, valamint adott esetben a semlegesítés után, de a gyártás következő lépése előtt.

3. A 2010/63/EU irányelv rendelkezéseivel és a kísérleti és más tudományos célra használt gerinces állatok védelméről szóló európai egyezménnyel összhangban a vizsgálatokat úgy kell elvégezni, hogy minél kevesebb állat felhasználását igényeljék, és hogy a legkevesebb fájdalmat, szenvedést, félelmet vagy maradandó egészségkárosodást okozzák. Ha rendelkezésre áll, alternatív *in vitro* vizsgálatot kell végezni, ha ezzel helyettesíthető vagy csökkenthető az állatok alkalmazása vagy mérsékelhető a szenvedésük.

IIIb.2E. **A késztermékenvégzett ellenőrző vizsgálatok**

1. A késztermék analíziséhez használt technikák leírását valamennyi vizsgálat tekintetében a minőség értékelését lehetővé tevő, kellő részletességgel kell meghatározni.

2. Ha olyan vizsgálati eljárásokat és határértéket alkalmaznak, amelyek nem szerepelnek az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáiban, vagy ennek hiányában valamelyik tagállam gyógyszerkönyvében, de egyéb megfelelő monográfiák rendelkezésre állnak, akkor bizonyítani kell, hogy a késztermék megfelelne az adott gyógyszerkönyvben az adott gyógyszerformára meghatározott követelményeknek, ha az említett monográfiáknak megfelelően vizsgálnák. A forgalombahozatali engedély iránti kérelemben fel kell sorolni azokat a vizsgálatokat, amelyeket a késztermék minden tételének reprezentatív mintáján elvégeznek. Adott esetben a végleges ömlesztett vakcinán és nem az abból készült tételen vagy tételeken végzett vizsgálatok gyakoriságát kell megadni. Fel kell tüntetni és indokolni kell a felszabadítási határértékeket. A késztermékenvégzett ellenőrző vizsgálatok validálását biztosítani kell.

3. Információkat kell benyújtani a referenciaanyag létrehozására és helyettesítésére vonatkozóan is. Ha egynél több referenciaszabványt vettek alapul, minősítési historikus adatokat kel benyújtani, amelyek bemutatják hogy miként tartották fenn a különböző szabványok közötti kapcsolatot.

4. Az Európai Gyógyszerkönyv kémiai és biológiai referenciaanyagait kell használni, amennyiben azok rendelkezésre állnak. Más referenciakészítmények és szabványok alkalmazása esetén azokat azonosítani kell, és részletesen le kell írni.

5. A 2010/63/EU irányelv rendelkezéseivel és a kísérleti és más tudományos célra használt gerinces állatok védelméről szóló európai egyezménnyel összhangban a vizsgálatokat úgy kell elvégezni, hogy minél kevesebb állat felhasználását igényeljék, és hogy a legkevesebb fájdalmat, szenvedést, félelmet vagy maradandó egészségkárosodást okozzák. Ha rendelkezésre áll, alternatív *in vitro* vizsgálatot kell végezni, ha ezzel helyettesíthető vagy csökkenthető az állatok alkalmazása vagy mérsékelhető a szenvedésük.

6. A késztermék általános jellemzői

Az általános jellemzőkre vonatkozó vizsgálatok adott esetben a megjelenéssel kapcsolatosak, és fizikai vagy kémiai vizsgálatokból, úgymint vezetőképesség, pH, viszkozitás stb. vizsgálatából állnak. A kérelmezőnek minden ilyen jellemzőre meg kell adnia a specifikációt, valamint a megfelelő elfogadási határértékeket.

7. A hatóanyag(ok) azonosítása

Szükség esetén azonosítás céljából fajlagos vizsgálatot kell végezni. Adott esetben az azonosítási vizsgálat kombinálható a tételek titerének vagy hatóértékének a vizsgálatával.

8. A tételek titere vagy hatóértéke

A hatóanyag mennyiségének meghatározását minden egyes tételen el kell végezni annak bizonyítása céljából, hogy az egyes tételek – ártalmatlanságuk és hatékonyságuk érdekében – a megfelelő hatóértéket vagy titert tartalmazzák.

9. Adjuvánsok azonosítása és mintaelemzése

Az indokolt esetek kivételével a készítmékben ellenőrizni kell az adjuváns és összetevőinek mennyiségét és jellegét.

10. A segédanyagok összetevőinek azonosítása és mintaelemzése

Amennyiben szükséges, a segédanyago(ka)t legalább azonosítási vizsgálatnak kell alávetni.

Az alsó és felső határérték vizsgálata a tartósítószerek esetében kötelező. A felső határérték vizsgálata minden más olyan segédanyag-összetevő esetében kötelező, amely mellékhatás kiváltására alkalmas.

11. Sterilitási és tisztasági vizsgálatok

Az idegen ágensektől (baktériumok, mycoplasma, gomba és bakteriális endotoxin, adott esetben) való mentességet az Európai Gyógyszerkönyv szerint kell igazolni a parenterálisan alkalmazott termékek tekintetében. A nem folyékony, nem parenterálisan alkalmazott termékek tekintetében megfelelően indokolt esetben a sterilitási vizsgálat helyett elfogadható egy maximális bioterhelési határértéknek való megfelelés.

Az idegen ágensekkel vagy egyéb anyagokkal való szennyezettség hiányának bizonyítására megfelelő vizsgálatokat kell végezni az immunológiai állatgyógyászati készítmény jellegétől, valamint a gyártás módszerétől és körülményeitől függően. Az idegen ágensek hiányának bizonyítására az Európa Gyógyszerkönyvben leírt kockázatalapú megközelítést kell alkalmazni.

12. Maradék nedvességtartalom

A liofilizált termékek minden tételén meg kell vizsgálni a maradék nedvességtartalmat.

13. Töltési mennyiség

A helyes töltési mennyiség igazolására megfelelő vizsgálatokat kell végezni.

IIIb.2F. **A tételek állandósága**

A minden egyes tétel esetében megegyező termékminőség biztosítására és a specifikációknak való megfelelés bizonyítására a gyártás során és a készterméken elvégzett valamennyi vizsgálat eredményeit tartalmazó, a rutinszerű gyártás tekintetében reprezentatív három egymást követő tételre vonatkozó teljes vizsgálati jegyzőkönyvet kell benyújtani. A több hatóanyagot tartalmazó termékek esetében kapott állandósági adatok használhatók az egy vagy több ugyanazon összetevőt tartalmazó származékos termékeknél.

IIIb.2G. **Stabilitásvizsgálatok**

1. A stabilitásvizsgálatok a hatóanyag és a késztermék stabilitásra vonatkoznak, adott esetben az oldószer(eke)t is ideértve.

2. Leírást kell adni azokról a vizsgálatokról, amelyeket a hatóanyag és a késztermék tekintetében javasolt eltarthatósági idő, ajánlott tárolási körülmények és az eltarthatósági időtartam végére érvényes specifikációk alátámasztása érdekében folytattak le. Ezeknek a vizsgálatoknak mindig valós idejű vizsgálatoknak kell lenniük.

Ha a gyártási folyamat különböző szakaszaiban létrejött köztiterméket tárolják, a tárolás tervezett feltételeit és időtartamát megfelelően indokolni kell a rendelkezésre álló stabilitási adatokkal.

3. A késztermékre vonatkozó stabilitásvizsgálatokat a leírt termelési folyamat szerint előállított legalább három reprezentatív tételen kell végrehajtani, valamint a végső tartályokban tárolt termékeken; ezek közé a vizsgálatok közé tartoznak a rendszeres időközönként, a késztermék tekintetében az eltarthatósági idő jelzett lejártát követő három hónapig végzett biológiai és fizikai-kémiai stabilitásvizsgálatok.

4. A következtetéseknek tartalmazniuk kell az elemzések eredményét, és meg kell indokolniuk az ajánlott tárolási körülmények mellett javasolt eltarthatósági időt. A stabilitásvizsgálat során kapott eredményeket figyelembe kell venni a megfelelő formuláció és felszabadítási specifikációk meghatározásához, a termék jelzett eltarthatósági időnek való megfelelésének biztosítása érdekében.

5. Takarmánnyal beadott termékeknél is meg kell adni szükség szerint a termék eltarthatósági idejére vonatkozó információkat a javasolt utasítások szerint történő bekeverés különböző fázisaihoz rendelve.

6. Ha a készterméket az alkalmazás előtt fel kell oldani, vagy a készterméket ivóvízzel kell beadni, az ilyen feloldott termék javasolt eltarthatósági idejét is meg kell adni. A feloldott termék javasolt eltarthatósági idejét adatokkal kell alátámasztani.

7. A több hatóanyagot tartalmazó termékek esetében kapott stabilitási adatok kellően indokolt esetben használhatók az egy vagy több ugyanazon összetevőt tartalmazó származékos termékeknél.

8. Többadagos tartályoknál adott esetben ismertetni kell a stabilitási adatokat a termék eltarthatósági idejének igazolására az adagok megkezdését vagy a termék felnyitását követően, továbbá a már használatban lévő termékre érvényes eltarthatósági specifikációt is meg kell határozni.

9. Bármely tartósítórendszer hatékonyságát bizonyítani kell.

10. Az ugyanazon gyártótól származó, hasonló immunológiai állatgyógyászati készítményekben lévő tartósítószerekre vonatkozó információ elegendő lehet.

11. Ha az aktív hatóanyagokat tárolják, a tárolás tervezett körülményeit és tartamát a stabilitási adatok alapján meg kell határozni. Ezen adatok maguknak a hatóanyagoknak a vizsgálata révén vagy a késztermék bármely megfelelő vizsgálatával kinyerhetők.

IIIb.2H. **Egyéb információk**

A dokumentációba az immunológiai állatgyógyászati készítmény minőségére vonatkozó, e szakaszban nem tárgyalt információk is felvehetők.

IIIb.3. **3. RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok)**

IIIb.3A. **Általános követelmények**

1. Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció a következők értékelésére alkalmas:

a) az immunológiai állatgyógyászati készítmények ártalmatlansága a célállatfajokon történő alkalmazás esetén, és bármely nemkívánatos hatás, amely a javasolt felhasználási feltételek mellett előállhat; e nemkívánatos hatásokat a termék potenciális előnyeihez viszonyítva értékelik;

b) az állatgyógyászati készítmény maradékanyagai vagy a kezelt állatokból származó élelmiszerben található anyagok által az emberre gyakorolt, potenciálisan káros hatások;

c) azok az esetleges kockázatok, amelyeknek az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatba kerülő emberek vannak kitéve, például amikor a készítményt az állaton alkalmazzák;

d) az állatgyógyászati készítmény használatából eredő esetleges környezeti kockázatok.

2. A preklinikai vizsgálatokat a helyes laboratóriumi gyakorlatra (GLP) irányadó követelményekkel összhangban kell elvégezni.

Nem GLP vizsgálatok elfogadhatók nem célállatfajokra irányuló vizsgálatoknál, továbbá a vakcinatörzsek immunológiai, biológiai és genetikai tulajdonságait megfelelően ellenőrzött körülmények között értékelő vizsgálatokként. Egyéb eltéréseket indokolni kell.

3. Minden ártalmatlansági vizsgálatot teljes mértékben figyelembe vett, részletes vizsgálati jegyzőkönyv szerint kell végrehajtani, amelyet írásban, a vizsgálat megkezdése előtt kell rögzíteni. A kísérleti állatok jóllétét állatorvosnak kell felügyelni, és azt a vizsgálati jegyzőkönyv összeállításakor és a vizsgálatok során a legnagyobb mértékben figyelembe kell venni.

4. Előre megállapított, rendszerezett írásbeli eljárásokra van szükség az ártalmatlansági vizsgálatok megszervezéséhez, lebonyolításához, a kapcsolódó adatgyűjtéshez, a vizsgálatok dokumentációjához és ellenőrzéséhez.

5. A klinikai vizsgálatot (gyakorlati kipróbálást) a helyes klinikai gyakorlat (GCP) megállapított elveinek megfelelően kell végezni. Az eltéréseket indokolni kell.

6. Az ártalmatlansági vizsgálatok összhangban kell álljanak az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó követelményeivel. Az eltéréseket indokolni kell.

7. Az ártalmatlansági vizsgálatokat a célállatfajokon kell elvégezni. A használandó adag a termék felhasználásra ajánlott mennyisége, az ártalmatlanság vizsgálása céljából használt tételt pedig a kérelem 2. részében leírt gyártási folyamatnak megfelelően előállított tételből vagy tételekből kell venni.

8. A B.1., B.2. és B.3. szakaszban leírt laboratóriumi vizsgálatok tekintetében az állatgyógyászati készítmény adagjának tartalmaznia kell a maximális titert, antigéntartalmat vagy hatóértéket. Az antigén-koncentráció szükség esetén módosítható az előírt adag elérése érdekében.

9. Az immunológiai állatgyógyászati készítmények ártalmatlanságát azon célállatfajok minden kategóriáján, amelyekben felhasználásra javasolják, továbbá minden ajánlott alkalmazási módon és módszerrel és az alkalmazás javasolt ütemezését használva kell igazolni. Az alkalmazási mód és módszer tekintetében tudományosan indokolt esetben használható a legrosszabb eset forgatókönyve.

10. Élő szervezeteket tartalmazó immunológiai állatgyógyászati készítmények vonatkozásában a B.6. pont különleges követelményeket fogalmaz meg.

11. A forgalombahozatali engedély iránti kérelmet kísérő adatokat és dokumentumokat a preklinikai vizsgálatok és klinikai vizsgálatok IIIb.4B. rész (4) pontjában és IIIb.4C. rész (3) pontjában leírt követelményeivel összhangban kell benyújtani..

IIIb.3B. **Preklinikai vizsgálatok**

1. Egy adag alkalmazásának ártalmatlansága

Az immunológiai állatgyógyászati készítményt az ajánlott adagban és minden ajánlott alkalmazási módon és módszerrel alkalmazni kell a rendeltetése szerinti minden egyes állatfajon és releváns kategórián (pl. a legfiatalabb, koruknál fogva már gyógykezelhető állatok, vemhes állatok, adott esetben).

Az állatokat meg kell figyelni, és naponta meg kell vizsgálni, hogy mutatkoznak-e szisztémás és helyi reakciók jelei, amíg további reakciók már nem várhatók, de a beadást követő legalább 14 napig. Adott esetben e vizsgálatoknak az injektálási hely részletes, post mortem, makroszkópos és mikroszkópos vizsgálatát is tartalmazniuk kell. Az egyéb objektív kritériumokat, úgymint a végbélben mért hőmérsékletet vagy a teljesítményméréseket is fel kell jegyezni.

Ez a vizsgálat a (3) pontban előírt ismételt dózisú vizsgálat részét is képezheti, illetve mellőzhető akkor, ha a (2) pontban előírt túladagolásos vizsgálat eredményei nem tártak fel jelentős szisztémás vagy helyi reakciókat. Ha a vizsgálatot mellőzik, a túladagolásos vizsgálatban észlelt szisztémás vagy helyi reakciókat veszik alapul a termék ártalmatlanságának a készítmény jellemzőinek összefoglalójában történő leírásához.

2. Egyszeri túladagolás ártalmatlansága

Csak az élő immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében kell túladagolásos vizsgálatot végezni.

Egy szokásosan tíz adagból álló immunológiai állatgyógyászati készítmény egyszeri túladagolását a célállatfaj legérzékenyebb kategóriájába tartozó állatokon minden egyes ajánlott módon és módszerrel alkalmazni kell, kivéve, ha indokolt a több hasonló alkalmazási mód közül a legérzékenyebb kiválasztása. Injekcióval beadott immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében az alkalmazási adagokat, mód(oka)t és módszer(eke)t az egy injektálási helyen beadható maximális gyógyszermennyiség figyelembevételével kell megválasztani.

Az állatokat a gyógyszer alkalmazását követően legalább 14 napig megfigyelés alatt kell tartani, valamint naponta vizsgálni kell, hogy mutatkoznak-e szisztémás és helyi reakciók jelei. Az egyéb kritériumokat, úgymint a végbélben mért hőmérsékletet vagy a teljesítményméréseket is fel kell jegyezni.

Adott esetben e vizsgálatoknak az injektálási hely részletes, post mortem, makroszkópos és mikroszkópos vizsgálatát is tartalmazniuk kell, ha ezt nem végezték el az (1) pont értelmében.

3. Egy adag ismételt alkalmazásának ártalmatlansága

Az olyan immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében, amelyeket az alkalmazási alapprogram részeként egynél többször kell alkalmazni, egy adag ismételt alkalmazására vonatkozó vizsgálatot kell végezni az ilyen alkalmazás által kiváltott bármely lehetséges káros hatás feltárása érdekében.

A vizsgálatot a célállatfaj legérzékenyebb kategóriáin (mint például bizonyos fajták, korcsoportok) kell elvégezni, minden egyes ajánlott alkalmazási mód és módszer használatával.

Az alkalmazások száma nem lehet kevesebb, mint az ajánlott maximális szám; a vakcinák tekintetében ennek során figyelembe kell venni az elsődleges vakcinázás és az első ismételt vakcinázás során történő alkalmazások számát.

Az alkalmazások közötti intervallum lehet a készítmény jellemzőnek összefoglalójában feltüntetettnél rövidebb. A választott időtartamot a javasolt felhasználási feltételekre tekintettel indokolni kell.

Az állatokat a legutolsó alkalmazást követően legalább 14 napon keresztül megfigyelés alatt kell tartani, valamint naponta vizsgálni kell, hogy mutatkoznak-e szisztémás és helyi reakciók jelei. Az egyéb objektív kritériumokat, úgymint a végbélben mért hőmérsékletet vagy a teljesítményméréseket is fel kell jegyezni.

4. A reprodukciós teljesítmény vizsgálata

A reprodukciós teljesítmény vizsgálatát mérlegelni kell, ha egy immunológiai állatgyógyászati készítményt vemhes állatokban vagy tojómadarakban tervezik felhasználni vagy az használható ilyen állatokban, és ha az adatok azt sugallják, hogy az a kiindulási anyag, amelyből a termék származik, potenciális kockázati tényező lehet.

A hímek és a vemhes, illetve nem vemhes nőstények reprodukciós teljesítményét az ajánlott adagnak a legérzékenyebb alkalmazási módon és módszerrel történő használatával kell vizsgálni.

A vemhes állatokban való felhasználás céljára ajánlott immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében a reprodukciós teljesítmény vizsgálatakor a teljes vemhességi időszakra vagy a konkrét vemhességi időszakra vetítve kell kitérni az alkalmazás ártalmatlanságára a termék tervezett felhasználását figyelembe véve.

A megfigyelési időszakot ki kell terjeszteni az ellésre, hogy kivizsgálják az utódokra gyakorolt esetleges káros hatásokat, ideértve a teratogén és a vetélést indukáló hatásokat is.

Ezek a vizsgálatok az 1., a 2. és a 3. pontban ismertetett ártalmatlansági vizsgálatok vagy a IIIb.3C szakaszban előírt gyakorlati kipróbálás részét képezhetik.

5. Az immunológiai funkciók vizsgálata

Ha az immunológiai állatgyógyászati készítmény kedvezőtlenül hathat a vakcinázott állat vagy utódai immunválaszára, az immunológiai funkció megfelelő vizsgálatát el kell végezni.

6. Az élő vakcinákra vonatkozó különleges követelmények

1. A vakcinatörzs terjedése

A vakcinatörzsnek a vakcinázott célállatokról a nem vakcinázott célállatokra való átterjedését az átterjedést legnagyobb valószínűséggel lehetővé tévő, javasolt alkalmazási móddal kell megvizsgálni. Ezenkívül szükséges lehet az olyan, nem célállatfajokra való átterjedés vizsgálata is, amelyek az élő vakcinatörzsre nagyon fogékonyak lehetnek. Meg kell adni a szokásos felhasználási feltételek mellett valószínűleg bekövetkező, állatról állatra történő átoltás számának értékelését és a lehetséges következményeket.

2. A vakcinatörzs szóródása a vakcinázott állatban

A organizmusok jelenlétét kimutató vizsgálatokat az állatok ürülékén, vizeletén, tején, tojásain, orr-, száj- és egyéb váladékain kell elvégezni, amint célravezető. Ezenkívül a vakcinatörzs testen belüli szóródásának vizsgálataira is szükség lehet, különös tekintettel azokra a szervekre, amelyek esetében a feltételek kedvezőek a vakcinatörzs szaporodásához. A 2003/99/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv szerinti zoonózisok elleni, élelmiszer-termelő állatokon alkalmazandó élő vakcinák esetében e vizsgálatoknak különösen figyelembe kell venniük az organizmusnak az injektálási helyen való perzisztenciáját.

3. A virulencia növekedése

A virulencia növekedését vagy visszatérését az oltócsírával kell vizsgálni. Ha az oltócsíra nem áll rendelkezésre elégséges mennyiségben, akkor a gyártáshoz használt legalacsonyabb átoltási számú anyagot kell megvizsgálni. Ha az átoltások tekintetében más lehetőséget alkalmaznak, azt indokolni kell. Az első vakcinázást azon az ajánlott alkalmazási módon és módszerrel kell végezni, amely a virulencia visszatérését jelző virulencianövekedést leginkább elősegíti. A célállatfajokon legalább öt állatcsoporton sorozatos átoltást kell végezni, kivéve, ha több átoltás elvégzése indokolt, vagy ha az organizmus hamarabb eltűnik a vizsgált állatokból. Ha az organizmus nem szaporodik megfelelően, a lehető legtöbb átoltást kell elvégezni a célállat fajokban.

4. A vakcinatörzs biológiai tulajdonságai

A vakcinatörzs belső biológiai tulajdonságainak a lehető legpontosabb meghatározása érdekében (pl. neurotropizmus) további vizsgálatokra lehet szükség.

A géntechnológiával módosított élő szervezete(ke)t tartalmazó vakcinák esetében, ha az idegen génből álló terméket szerkezeti fehérjeként építik be a törzsbe, a törzs tropizmusa vagy a virulenciája megváltozásának kockázatát kezelni kell, és szükség esetén külön vizsgálatokat kell lefolytatni.

5. A törzsek rekombinációja vagy genom-átrendeződése

A vad törzsekkel vagy egyéb törzsekkel végbemenő rekombináció vagy genom-átrendeződés lehetőségét is értékelni kell, továbbá ismertetni kell az ilyen események következményeit.

7. Felhasználói biztonság

Ennek a szakasznak tartalmaznia kell a IIIb.3A–IIIb.3B. részben megállapított hatások ismertetését, és ezeket a hatásokat a termékkel való emberi terhelés típusához és mértékéhez kell viszonyítania, annak érdekében, hogy megfelelő felhasználói figyelmeztetéseket és más kockázatkezelési intézkedéseket lehessen kialakítani.

A felhasználói biztonság kapcsán az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatásnak megfelelően kell eljárni.

8. Kölcsönhatások

Ha a készítmény jellemzőinek összefoglalójában más állatgyógyászati készítményeknek való megfelelőségi nyilatkozat szerepel, akkor meg kell vizsgálni, hogy a kettő kombinációja ártalmatlan-e. Le kell írni a bármely más állatgyógyászati készítménnyel meglévő, ismert kölcsönhatást.

IIIb.3C. **Klinikai vizsgálatok**

A preklinikai vizsgálatok eredményeit – indokolt esetek kivételével – klinikai vizsgálatok adataival kell alátámasztani, a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben leírt gyártási folyamat tekintetében reprezentatív tételek felhasználásával. Mind az ártalmatlanság, mind pedig a hatékonyság vizsgálható ugyanazon klinikai vizsgálatok során.

IIIb.3D. **Környezeti kockázatértékelés**

1. Környezeti kockázatértékelést kell végezni azon esetlegesen káros hatások értékelése érdekében, amelyeket az állatgyógyászati készítmény használata okozhat a környezetben, továbbá az ilyen hatásokból eredő kockázatok azonosítása érdekében. Az értékelés során meg kell határozni azokat az óvintézkedéseket is, amelyek az említett kockázatok mérsékléséhez szükségesek lehetnek.

2. Az értékelés két szakaszból áll. Az értékelés első szakaszát minden esetben el kell végezni. Az értékelés részletes adatait az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban kell benyújtani. Ebben fel kell tüntetni a termék okozta esetleges környezetterhelést, továbbá a bármely ilyen terheléshez kapcsolódó kockázat szintjét, figyelembe véve különösen a következőket:

a) a célállatfajok és az alkalmazás javasolt módja;

b) a készítmény alkalmazásának módja és módszere, különösen annak valószínűsége, hogy a készítmény közvetlenül a környezeti rendszerbe kerül;

c) a készítménynek és hatóanyagainak a kezelt állatok által a környezetbe történő lehetséges kiválasztása vagy kiürítése és ezek perzisztenciája a kiválasztott anyagokban;

d) a fel nem használt termékek vagy hulladékok ártalmatlanítása.

3. Az esetlegesen zoonózisokat előidéző, élő vakcinatörzsek esetében értékelni kell az emberekre jelentett kockázatot.

4. Ha az első szakasz vizsgálatai a környezetterhelés releváns potenciális kockázatát jelzik, a kérelmezőnek el kell végeznie a második szakasz vizsgálatait, és értékelnie kell az(oka)t az esetleges kockázato(ka)t, amelye(ke)t az állatgyógyászati készítmény a környezetre jelenthet. Szükség esetén a termék (talaj, víz, levegő, vízrendszerek, nem célszervezetek stb.) hatásával kapcsolatos további vizsgálatokat is kell végezni.

5. A DNS-vakcinák esetében külön biztonsági aggályt jelent a DNS ivarszövetekbe történő migrációjának potenciális kockázata, illetve a vakcinált hím- és nőstényállatok csíravonalsejtjeibe történő potenciális DNS-transzfer, így az utódba történő lehetséges átvitel. A kérelmezőnek értékelnie kell és tárgyalnia kell az ilyen immunológiai állatgyógyászati készítmények emberi egészségre és környezetre (a növényeket és az állatokat is ideértve) gyakorolt potenciális kockázatát (kockázatait). Ha potenciális kockázato(ka)t azonosítanak, a vakcina hatását vizsgálni kell a kedvtelésből tartott állatokban vagy az élelmiszer-termelő állatokban való használatuktól függően, hogy információt szolgáltassanak e kérdésben.

IIIb.3E. **Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények esetében szükséges értékelés**

1. Géntechnológiával módosított szervezeteket (GMO) tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények esetében a kérelemhez a 2001/18/EK irányelv 2. cikke és C. része, valamint a GMO-kkal foglalkozó külön iránymutatás értelmében előírt dokumentumokat is csatolni kell.

2. Az emberi egészséget és a környezetet érő esetleges káros hatásokat, amelyek a GMO-król más szervezetek felé történő génátvitel, vagy génmódosulás következtében állnak elő, pontosan, esetről esetre értékelni kell. Az ilyen környezeti kockázatértékelés célja, hogy azonosítsa és értékelje a GMO emberi egészségre és környezetre (ideértve a növényeket és az állatokat is) gyakorolt esetleges közvetett és közvetlen, azonnali vagy késleltetett káros hatásait, és azt a 2001/18/EK irányelv II. mellékletében foglalt elvekkel összhangban kell lefolytatni.

IIIb.3F. **A preklinikai vizsgálatokba felveendő maradékanyag-vizsgálatok**

1. Immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében rendszerint nincs szükség maradékanyagok vizsgálatára.

2. Ha az élelmiszer-termelő állatokon alkalmazni tervezett immunológiai állatgyógyászati készítmények előállításához antibiotikumokat, adjuvánsokat, tartósítószereket és más segédanyagokat használnak és/vagy a végleges formuláció ilyeneket tartalmaz, számolni kell a kezelt állatokból származó élelmiszerben található maradékanyagoknak való fogyasztói kitettség lehetőségével, valamint figyelembe kell venni az MRL-jogszabályoknak való megfelelést. Foglalkozni kell az e maradékanyagok késztermékben való esetleges előfordulásából eredő fogyasztói biztonsági vonatkozásokkal.

3. Élő vakcinák jól ismert zoonotikus betegségek ellen való használata esetén a szóródásra vonatkozó vizsgálatokon felül szükséges lehet az injekció beadásának helyén nyomokban maradó vakcinaorganizmusok meghatározása. Szükség esetén az ilyen maradékanyagok hatásait meg kell vizsgálni.

4. Javaslatot kell tenni az élelmezés-egészségügyi várakozási időre, és annak megfelelőségét az elvégzett maradékanyag-vizsgálatokra alapozva kell megállapítani.

IIIb.4. ***4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)***

IIIb.4A. **Általános követelmények**

1. A következő általános követelményeket kell betartani:

   a) a hatékonysági vizsgálatok összhangban kell álljanak az Európai Gyógyszerkönyv általános követelményeivel; az eltéréseket indokolni kell;

   b) azokat az elsődleges paramétereket, amelyeken a hatékonyság meghatározása alapul, a vizsgálatot végzőnek a vizsgálat megtervezésekor meg kell adnia, és azokon nem lehet változtatni a vizsgálat lezárultát követően;

   c) a tervezett statisztikai elemzéseket részletesen be kell mutatni a vizsgálati jegyzőkönyvekben;

   d) az antigének vagy a vakcinatörzs megválasztását járványügyi adatokkal kell igazolni;

   e) a laboratóriumi körülmények között végzett hatékonysági vizsgálatok olyan ellenőrzött vizsgálatok, amelyek kezeletlen kontrollállatokra is kiterjednek, kivéve, ha ez állatjóléti okok miatt nem indokolt, a hatékonyság pedig másként is bizonyítható.

2. Általában a preklinikai vizsgálatokat gyakorlati kipróbálással kell alátámasztani.

   Ha a preklinikai vizsgálatok teljes egészében alátámasztják a készítmény jellemzőinek összefoglalójában szereplő állításokat, gyakorlati kipróbálás keretében történő vizsgálatra nincs szükség.

   A preklinikai vizsgálatok eredményeit – indokolt esetek kivételével – a klinikai vizsgálatok adataival kell alátámasztani, a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben leírt gyártási folyamat tekintetében reprezentatív tételek felhasználásával. Mind az ártalmatlanság, mind pedig a hatékonyság vizsgálható ugyanazon klinikai vizsgálatok során.

3. Minden vizsgálatot kellő részletességgel kell bemutatni, hogy az illetékes hatóságok megfelelően értékelhessék. A vizsgálatban alkalmazott technikák érvényességét bizonyítani kell.

4. Minden eredményt jelenteni kell, akár kedvező, akár nem:

a) Az immunológiai állatgyógyászati készítmények hatékonyságát azon célállatfaj minden kategóriáján, amelyekben felhasználásra javasolják, továbbá minden javasolt alkalmazási módon és módszerrel és az alkalmazás javasolt ütemezését használva kell igazolni. A védettség kialakulását és időtartamát – az egyébként indokolt esetek kivételével – kísérleti eredményekkel kell alátámasztani.

b) Adott esetben megfelelően értékelni kell a passzívan szerzett és anyai eredetű antitestek szerepét a vakcina hatékonyságában, ha a vakcinát olyan korú állatoknak adják be, amikor még jelen van az anyától szerzett immunitás.

c) A multivalens és kombinált immunológiai állatgyógyászati készítmények minden összetevőjének hatékonyságát igazolni kell. Ha a terméket kombinációban vagy valamely másik állatgyógyászati készítménnyel történő egyidejű alkalmazásra ajánlják, megfelelő vizsgálatokkal igazolni kell, hogy a kettő kombinációja hatékony. Le kell írni bármely más állatgyógyászati készítménnyel meglévő, ismert kölcsönhatást.

d) Ha a termék a kérelmező által ajánlott vakcinázási program részét képezi, az immunológiai állatgyógyászati készítmény elsődleges vagy emlékeztető hatását, illetve a program egészének hatékonyságára gyakorolt hatását igazolni kell.

e) Az alkalmazandó adag a terméknek az a mennyisége, amelyet használatra ajánlanak, a hatékonyság vizsgálatára felhasználandó tételt pedig a kérelem 2. részében leírt gyártási folyamatnak megfelelően előállított tételből vagy tételekből kell venni.

f) Az állatokon diagnosztikai céllal alkalmazott immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében a kérelmezőnek jeleznie kell, hogy a termékre adott reakciókat hogyan kell értelmezni.

g) A vakcinázott és fertőzött állatok közötti megkülönböztetés lehetővé tételére szánt vakcinák (markervakcinák) esetében, amennyiben a hatékonyságra vonatkozó állítás *in vitro* diagnosztikai vizsgálatokra támaszkodik, elegendő adatokat kell benyújtani a diagnosztikai vizsgálatokra vonatkozóan, hogy lehetővé váljon a markertulajdonságokkal kapcsolatos állítások megfelelő értékelése.

IIIb.4B. **Preklinikai vizsgálatok**

1. Elméletileg a hatékonyságot ellenőrzött laboratóriumi körülmények között kell bemutatni, felülfertőzéssel, miután az immunológiai állatgyógyászati készítményt az ajánlott felhasználási feltételek mellett alkalmazták a célállaton. Amennyire lehet, a felülfertőzés körülményeinek a természetes fertőzés körülményeit kell tükrözniük. A felülfertőzési törzsre és annak relevanciájára vonatkozó adatokat meg kell adni.

2. Az élő vakcinák tekintetében a hatékonysági vizsgálathoz használt termékeket a minimumtitert vagy -hatóértéket tartalmazó tételből vagy tételekből kell venni. Egyéb termékek esetében – egyéb indok hiányában – olyan tételekből származó termékeket kell használni, amelyek tartalmazzák az érvényességi idő lejártakor várt minimális hatáserősséget vagy hatóértéket.

3. Ha lehet, meg kell határozni és dokumentálni kell azokat az immunmechanizmusokat (sejtes/humorális, helyi/általános, immunglobulin-osztályok), amelyek a célállatokban az immunológiai állatgyógyászati készítménynek az ajánlott módon történő alkalmazása után keletkeztek.

4. Minden preklinikai vizsgálatnál meg kell adni a következőket:

a) összefoglaló;

b) adott esetben a preklinikai vizsgálatokat érintő helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat;

c) a vizsgálatokat végző szerv neve;

d) részletes kísérleti jegyzőkönyv a felhasznált módszerek, készülékek és anyagok leírásával, részletesen megadva a következő adatokat: az állatok faja vagy fajtája, az állatok kategóriája, beszerzési helyük, azonosításuk és számuk, tartási és takarmányozási körülményeik (többek között annak megállapítása, hogy azok meghatározott kórokozóktól és/vagy meghatározott ellenanyagoktól mentesek-e, takarmányuk milyen mennyiségben tartalmaz adalékanyagokat, és azok milyen jellegűek), az adagok, az alkalmazás módjai, ütemezése és időpontjai, az alkalmazott statisztikai módszerek leírása és indokolása;

e) kontrollállatok esetében annak megállapítása, hogy kaptak-e placebót, vagy semmilyen kezelésben nem részesültek;

f) a kezelt állatok tekintetében adott esetben annak megállapítása, hogy a vizsgált terméket kapták-e vagy más, az Unióban engedélyezett készítményeket;

g) az összes kapott egyedi vagy általános megfigyelés és eredmény (átlagokkal és szórással), akár kedvező, akár nem. Az adatokat kellő részletességgel kell ismertetni ahhoz, hogy az eredményeket a szerző saját értelmezésétől függetlenül, kritikusan lehessen értékelni. Az egyedi adatokat táblázatos formában kell bemutatni. Magyarázat- és illusztrációképpen az eredményekhez feljegyzések, fotomikrogrammok stb. másolatait lehet csatolni;

h) a megfigyelt mellékhatások jellege, gyakorisága, időtartama;

i) a vizsgálatból idő előtt kivont állatok száma a megfelelő indoklással;

j) az eredmények statisztikai elemzése, ha a vizsgálati program ezt megköveteli, és az adatok szórásnégyzete;

k) társuló betegségek előfordulása és lefolyása;

l) minden (a vizsgált terméktől eltérő) állatgyógyászati készítmény adatai, amelyeket a vizsgálat során alkalmazni kellett;

m) bármely egyéb megfigyelés és a jegyzőkönyvtől való eltérés, és annak lehetséges hatásai az eredményre;

n) a kapott eredmények objektív kifejtése, amely a készítmény ártalmatlanságára és hatékonyságára vonatkozó következtetésekhez vezet.

IIIb.4C. **Klinikai vizsgálatok**

1. A preklinikai vizsgálatok eredményeit – az indokolt esetek kivételével – a gyakorlati kipróbálásból származó adatokkal kell alátámasztani, a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben leírt gyártási folyamat tekintetében reprezentatív tételek felhasználásával. Mind az ártalmatlanság, mind pedig a hatékonyság vizsgálható egyazon gyakorlati kipróbálás során.

2. Ha a preklinikai vizsgálatok nem igazolják kellőképpen a hatékonyságot, a gyakorlati kipróbálások önmagukban történő elvégzése is elfogadható.

3. A gyakorlati kipróbálások során kapott eredmények adatainak kellően részleteseknek kell lenniük ahhoz, hogy lehetőség legyen az adatok objektív megítélésére. Tartalmazniuk kell a következőket:

a) összefoglaló;

b) adott esetben a helyes klinikai gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat;

c) a vizsgálatot végző neve, címe, beosztása és képesítése;

d) az alkalmazás helye, ideje, az állat(ok) tulajdonosának nevéhez és címéhez kapcsolható azonossági kód;

e) a vizsgálati jegyzőkönyv részletei, a használt módszerek, készülékek és anyagok ismertetésével, részletesen megadva a következő adatokat: az alkalmazás módja és módszere, ütemezése, az adagok, az állatok kategóriái, a megfigyelés időtartama, a szerológiai válasz és más olyan vizsgálatok, amelyeket az alkalmazást követően végeztek az állatokon;

f) kontrollállatok esetében annak megállapítása, hogy kaptak-e placebót, versenytárs terméket, vagy semmilyen kezelésben nem részesültek;

g) a kezelt és kontrollállatok azonosítása (szükség szerint csoportosan vagy egyedileg), fajuk, fajtájuk vagy fajtaváltozatuk, életkoruk, súlyuk, ivaruk és élettani állapotuk megadásával;

h) a tenyésztési és takarmányozási módszer rövid leírása és a takarmányban található adalékanyagok jellege, mennyisége;

i) a megfigyelések részletes adatai, teljesítménymutatók és eredmények (átlagok és szórás); az egyedi adatokat is fel kell tüntetni, ha a vizsgálatokat és méréseket egyedileg végezték;

j) az eredmények statisztikai elemzése, ha a vizsgálati program ezt megköveteli, és az adatok szórásnégyzete;

k) a vizsgálatok során tett összes megfigyelés és eredmény, legyenek azok kedvezőek vagy sem, a megfigyelések teljes leírásával és a termék értékeléséhez szükséges aktivitásvizsgálatok objektív eredményeivel; meg kell határozni a használt technikákat, és meg kell magyarázni az eredményekben megfigyelhető eltérések jelentőségét;

l) az állatok teljesítményére gyakorolt hatások;

m) a vizsgálatokból idő előtt kivont állatok száma a megfelelő indoklással;

n) a megfigyelt mellékhatások jellege, gyakorisága, időtartama;

o) társuló betegségek előfordulása és lefolyása;

p) a vizsgálat során alkalmazott (a vizsgálttól eltérő) állatgyógyászati készítmények részletes adatai, amelyeket akár a vizsgált készítménnyel egyidejűleg, akár azt megelőzően, akár a megfigyelési idő alatt alkalmaztak az állaton; a megfigyelt kölcsönhatások részletezése;

q) bármely egyéb megfigyelés és a vizsgálati jegyzőkönyvtől való eltérés, és annak lehetséges hatásai az eredményre;

r) a kapott eredmények objektív kifejtése, amely a készítmény ártalmatlanságára és hatékonyságára vonatkozó következtetésekhez vezet.

IV. SZAKASZ

AZ EGYEDI FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEKKEL KAPCSOLATOS KÖVETELMÉNYEK

IV.1. A generikus állatgyógyászati készítményekre vonatkozó követelmények

IV.1.1. A 18. cikken (generikus állatgyógyászati készítmények) alapuló kérelmekbe bele kell foglalni az e melléklet II. szakasza 1. és 2. részében említett adatokat. Ha a 18. cikk (7) bekezdése értelmében szükség van rá, környezeti kockázatértékelést is csatolni kell. Emellett a dokumentációnak tartalmaznia kell azt igazoló adatokat, hogy a terméknek ugyanaz a minőségi és mennyiségi hatóanyag-összetétele és gyógyszerformája, mint a referenciakészítménynek; ezenfelül a referenciakészítménnyel való biológiai egyenértékűséget igazoló adatokat, vagy arra vonatkozó indokolást, hogy e vizsgálatokat miért nem végezték el, hivatkozva a megállapított iránymutatásra. Minden azonnali hatóanyagleadású, bevételre szánt gyógyszerforma egy és ugyanazon gyógyszerformának tekintendő.

A biológiai (és az immunológiai) állatgyógyászati készítmények tekintetében a szabványos generikus megközelítés főszabályként nem tekinthető megfelelőnek, és hibrid megközelítést kell követni (lásd a IV.2. részt).

IV.1.2. A generikus állatgyógyászati készítmények tekintetében az ártalmatlanságra és a hatékonyságra vonatkozó bíráló szakértői jelentésekben különösen az alábbi elemekre kell összpontosítani:

a) a biológiai egyenértékűségre való hivatkozás indokai;

b) mind a hatóanyag(ok), mind a kész gyógyszer tételeiben jelenlévő szennyeződésekről (és adott esetben a tárolás során keletkező bomlástermékekről) adott összefoglaló, e szennyeződések értékelésével együtt;

c) a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok értékelése és minden olyan információ, amely alátámaszthatja a biológiai egyenértékűségre vonatkozó állítást az Ügynökség által közzétett vonatkozó iránymutatás szerint;

d) minden további adat, amely igazolja egy engedélyezett hatóanyag különböző sói, észterei vagy származékai ártalmatlansága és hatékonysági tulajdonságainak az egyenértékűségét;

e) a felhasználói biztonsági kockázatértékelés felülvizsgálata, a generikus állatgyógyászati készítmények és az állatgyógyászati referenciakészítmények közötti különbségekre (például a segédanyag-összetételre) összpontosít;

f) a környezeti kockázatértékelés felülvizsgálata, adott esetben.

IV.1.3. Antimikrobiális anyagot tartalmazó generikus állatgyógyászati készítmény alkalmazásakor meg kell adni a szakirodalmi adatokból ismert rezisztenciaszinttel kapcsolatos információkat.

IV.1.4. Parazitaellenes anyagot tartalmazó generikus állatgyógyászati készítmény esetében meg kell adni a szakirodalmi adatokból ismert rezisztenciaszinttel kapcsolatos információkat.

IV.1.5. Az izomba, a bőr alá történő vagy transzdermális alkalmazásra szánt generikus állatgyógyászati készítmények esetében a következő további adatokat kell benyújtani:

a) az alkalmazás helyéről a maradékanyagok egyenértékű vagy eltérő kiürülésének igazolására irányuló bizonyítékok, ami megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatokkal támasztható alá;

b) az alkalmazás helyén a célállat-tolerancia igazolására irányuló bizonyítékok, ami megfelelő célállat-toleranciai vizsgálatokkal támasztható alá.

IV.2. **A hibrid állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek**

IV.2.1. A 19. cikken (hibrid állatgyógyászati készítmények) alapuló kérelmek olyan állatgyógyászati készítményekre vonatkoznak, amelyek hasonlóak egy állatgyógyászati referenciakészítményhez, de nem felelnek meg a generikus állatgyógyászati készítmények fogalommeghatározásában foglalt feltételeknek.

IV.2.2. Az ilyen kérelmek esetében a következő információkat kell megadni:

a) az e melléklet II. vagy adott esetben III. szakasza 1. és 2. részében említett valamennyi adat;

b) a dokumentáció 3. és 4. része tekintetében a hibrid kérelmek támaszkodhatnak részben egy már engedélyezett állatgyógyászati referenciakészítmény megfelelő ártalmatlansági, maradékanyag-, preklinikai és klinikai vizsgálataira és részben új adatokra. Az új adatok közé tartozik a felhasználói biztonsági kockázatértékelés és a környezeti kockázatértékelés a 18. cikk (7) bekezdésének megfelelően, adott esetben. Ezenfelül az érintett termékek (például antimikrobiális és parazitaellenes szerek) tekintetében adott esetben a rezisztencia kialakulásának kockázatával is foglalkozni kell.

IV.2.3. Biológiai (többek között immunológiai) állatgyógyászati készítmények esetében átfogó összehasonlíthatósági felülvizsgálatot kell végezni, a minőségre, az ártalmatlanságra és a hatékonyságra kiterjedően.

IV.2.4. Egy másik engedélyezett állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatos adatokra való hivatkozás esetén indokolni kell ezen adatoknak az új termék tekintetében való használatát és relevanciáját.

IV.2.5. Az ártalmatlanság és a hatékonyság alátámasztásához szükséges új adatok terjedelme az új egyedi termék sajátos jellemzőitől függ, valamint attól, hogy mennyiben különbözik az állatgyógyászati referenciakészítménytől; e terjedelmet esetről esetre kell meghatározni. Az új termékre vonatkozóan új preklinikai és klinikai adatokat kell minden olyan szempont tekintetében előterjeszteni, amelyet az állatgyógyászati referenciakészítmény nem támaszt alá megfelelően.

IV.2.6. Ha új vizsgálatokat végeznek egy harmadik országban engedélyezett állatgyógyászati referenciakészítmény tételein, a kérelmezőnek igazolnia kell, hogy az állatgyógyászati referenciakészítményt az Unióban megállapítottakkal egyenértékű követelményekkel összhangban engedélyezték, és hogy a két készítmény olyan nagymértékben hasonlít egymáshoz, hogy a preklinikai, illetve klinikai vizsgálatok során helyettesíthetik egymást.

IV.3. **A több hatóanyagot tartalmazó állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek**

IV.3.1. Az olyan egyedi hatóanyagokból álló fix kombinációkra irányuló kérelmet, amelyek már tárgyát képezték egy adott állatgyógyászati készítmény EGT-ben történő forgalombahozatali engedélyezésének, a 20. cikkel összhangban kell előterjeszteni.

A legalább egy olyan új hatóanyagot tartalmazó fix kombinációkat, amelyet egy adott állatgyógyászati készítmény EGT-ben történő forgalomba hozatala tekintetében még nem engedélyeztek, a 8. cikkel összhangban kell előterjeszteni.

IV.3.2. A 20. cikk szerint benyújtott kérelmek tekintetében az 1., 2., 3., és 4. részt magában foglaló teljes dokumentációt át kell adni.

IV.3.3. A hatóanyagok kombinációjára vonatkozó érvényes terápiás elveken alapuló, megalapozott olyan tudományos indokolást kell benyújtani, klinikai adatokkal együtt, amely igazolja valamennyi hatóanyag szükségességét és hozzájárulását a kezelés időpontjában.

IV.3.4. Általánosságban a fix kombinációk vonatkozásában minden ártalmatlansági és hatékonysági adatot közölni kell, és a kizárólag az egyedi hatóanyagokra vonatkozó ártalmatlansági és biztonsági adatokra nincs szükség, kivéve, ha pontosítani kell egyedi farmakológiai tulajdonságaikat.

IV.3.5. Ha egy egyedi, ismert hatóanyagra vonatkozóan a kérelmezőnek rendelkezésére állnak kellő részletezettségű ártalmatlansági és hatékonysági adatok, ezeket az adatokat meg lehet adni, hogy ezáltal elkerülhető legyen a fix kombinációra vonatozó egyes vizsgálatok elvégzése, vagy hogy releváns információkkal szolgáljanak. Ebben az esetben a hatóanyagok közötti lehetséges kölcsönhatást is vizsgálni kell.

IV.3.6. A felhasználói biztonság értékelését, a környezeti kockázatértékelést, a maradékanyag-kiürülési vizsgálatot és a klinikai vizsgálatokat le kell folytatni a fix kombinációkon.

IV.3.7. A végleges formuláción célállatbiztonsági vizsgálatot kell végezni, kivéve, ha ennek elhagyása indokolt.

IV.4. **Hozzáférési felhatalmazás birtokában benyújtott kérelmek**

IV.4.1. A 21. cikk alapján benyújtott kérelmek olyan termékekre vonatkoznak, amelyek összetétele, gyógyszerformája és gyártási folyamata (ideértve a nyersanyagokat és a kiindulási anyagokat, a folyamat paramétereit és a gyártási helyeket) megegyezik a már engedélyezett állatgyógyászati készítményével.

IV.4.2. Az ilyen kérelmek dokumentációinak csak az I. melléklet 1A. és 1B. részében leírt adatokat (1–6.4. pont) kell tartalmazniuk, feltéve, hogy az eredeti állatgyógyászati készítmény forgalombahozatali engedélyének jogosultja írásban felhatalmazását adta arra, hogy a kérelmező az említett termék dokumentációja 1C., 2., 3. és 4. részének tartalmára hivatkozzon. Ebben az esetben nem kell a minőségre, az ártalmatlanságra és a hatékonyságra vonatkozó bíráló szakértői jelentéseket benyújtani. A kérelmezőnek a kérelemhez csatolnia kell az írásbeli felhatalmazás bizonyítékát.

IV.5. **Szakirodalmi adatokon alapuló kérelmek**

IV.5.1. Azon állatgyógyászati készítményekre, amelyek hatóanyagát (hatóanyagait) az állategészségügyben általánosan alkalmazzák a 22. cikkben említettek szerint, és amelyek hatása elismert, és amelyek elfogadható ártalmatlansági szinttel rendelkeznek, az alábbi különös szabályok vonatkoznak.

IV.5.2. Az 1., 2., 3., és 4. részt magában foglaló teljes dokumentációt át kell adni. A kérelmezőnek be kell nyújtania az 1. és 2. részt az e mellékletben leírtak szerint. A 3. és 4. rész tekintetében részletes tudományos szakirodalmi adatokat, továbbá a szakirodalmi referenciák és az állatgyógyászati készítmény közötti megfelelő kapcsolatot igazoló információt be kell nyújtani az ártalmatlanságra és a hatékonyságra irányulóan. A szakirodalmi adatokat esetlegesen ki kell egészíteni termékspecifikus dokumentációval, például a felhasználók biztonságára vonatkozó és környezeti kockázatértékeléssel, vagy a maradékanyagok vizsgálatára vonatkozó adatokkal, hogy igazolják a javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási időt.

IV.5.3. A IV.5.3.1–IV.5.3.12. részben meghatározott különös szabályokat alkalmazni kell a jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazás igazolására.

IV.5.3.1. Az állatgyógyászati készítmények összetevői jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazásának megállapítása érdekében a következő tényezőket kell figyelembe venni:

a) mennyi ideig használták a hatóanyagot rendszeresen a célállatfajban a javasolt alkalmazási módnak és adagolási rendnek megfelelően;

b) a hatóanyag(ok) használatának mennyiségi aspektusai, figyelembe véve, hogy a hatóanyago(ka)t milyen mértékben használták a gyakorlatban, ideértve a használat földrajzi kiterjedését is;

c) milyen mértékű tudományos érdeklődés kísérte a hatóanyag(ok) felhasználását (visszhangja a megjelent tudományos szakirodalomban);

d) a tudományos értékelések koherenciája.

IV.5.3.2. Különböző hatóanyagok jól megalapozott alkalmazásának megállapításához különböző hosszúságú időszakokra lehet szükség. Mindenesetre a gyógyszerek összetevőinél a jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazás megállapításához szükséges időszak nem lehet tíz évnél kevesebb, az anyagnak az Unióban állatgyógyászati készítményként való első szisztematikus és dokumentált felhasználásától számítva.

IV.5.3.3. Az állatgyógyászati alkalmazás nem kizárólag az engedélyezett állatgyógyászati készítménykénti felhasználást jelenti. A jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazás a célállatfajon konkrét terápiás céllal történő alkalmazásra utal.

IV.5.3.4. Ha jól megalapozott alkalmazású anyagot teljesen új terápiás javallatra terveznek használni, nem lehet kizárólag a jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazásra hivatkozni. Az új terápiás javallatra vonatkozó további adatokat, a megfelelő ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatokkal, preklinikai és klinikai adatokkal együtt meg kell adni, és ilyen esetben nem lehet a 21. cikk alapján benyújtani a kérelmet.

IV.5.3.5. A kérelmező által benyújtott, közzétett dokumentációt szabadon elérhetővé kell tenni a nyilvánosság számára, és azt szakmailag megbízható forrásnak kell közzétennie, lehetőség szerint lektorálva.

IV.5.3.6. A dokumentációnak elegendő adatot kell tartalmaznia a független értékelés lehetővé tételéhez.

IV.5.3.7. A dokumentációnak – az ajánlott javallat tekintetében a célállatfajokon történő javasolt alkalmazási mód és adagolási rend mellett – ki kell terjednie a termék ártalmatlansági és/vagy hatékonysági értékelésének minden vonatkozására. Tartalmaznia kell a vonatkozó szakirodalmi áttekintést vagy hivatkoznia kell a szakirodalomra, figyelembe véve a forgalomba hozatalt megelőző és az azt követő vizsgálatokat is, valamint az epidemiológiai vizsgálatok, különösen az összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatairól kiadott tudományos szakirodalmat.

IV.5.3.8. Közölni kell minden dokumentációt, legyen az kedvező vagy sem. A jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazásra vonatkozó rendelkezések tekintetében különösen azt szükséges tisztázni, hogy nemcsak a vizsgálatokra és kísérletekre vonatkozó adatok, hanem más bizonyítási forrásokra (forgalomba hozatalt követő vizsgálatok, epidemiológiai vizsgálatok stb.) történő szakirodalmi hivatkozás is szolgáltathat érvényes bizonyítékot valamely termék ártalmatlanságáról és hatékonyságáról, ha a kérelmező kielégítően megmagyarázza és indokolja ezen információforrások felhasználását.

IV.5.3.9. A nyilvános értékelési jelentések vagy az információhoz való szabad hozzáférést biztosító összefoglalók nem tekinthetők úgy, hogy elégséges információt szolgáltatnak, az Ügynökség által a maradékanyag-határértékek megállapítására vonatkozó kérelem értékelését követően közzétett értékelési jelentést leszámítva, amely megfelelően felhasználható szakirodalomként, különösen ártalmatlansági vizsgálatokhoz.

IV.5.3.10. Különös figyelmet kell szentelni minden hiányzó információnak, és indokolni kell, hogy miért támasztható alá az ártalmatlanság és/vagy a hatékonyság kimutatásának elfogadható szintje, miközben bizonyos információk hiányoznak.

IV.5.3.11. Az ártalmatlanságra és a hatékonyságra vonatkozó bíráló szakértői jelentésekben magyarázatot kell adni az olyan benyújtott adatok relevanciájára, amelyek nem a forgalomba hozni szándékozott termékre, hanem egy másik termékre vonatkoznak. Meg kell ítélni azt, hogy a szakirodalomban tanulmányozott termék a meglévő különbségek ellenére kielégíthetően vagy tudományosan összekapcsolható-e azzal a termékkel, amely tekintetében forgalombahozatali kérelmet nyújtottak be.

IV.5.3.12. Az ugyanazon összetevőket tartalmazó egyéb termékekkel kapcsolatos, forgalomba hozatal utáni tapasztalatok különösen fontosak, és a kérelmezőknek külön hangsúlyt kell fektetniük e kérdésre.

IV.6. **Korlátozott piacokra vonatkozó kérelmek**

IV.6.1. Korlátozott piacra kiadható a forgalombahozatali engedély átfogó ártalmatlansági és/vagy hatékonysági adatok hiányában, a 23. cikkben előírtaknak megfelelően, ha a kérelmező bizonyítja, hogy a terméket egy korlátozott piacon kívánják felhasználni, és hogy az új termék hozzáférhetőségéből származó előny nagyobb, mint az e mellékletben előírt bizonyos ártalmatlansági vagy hatékonysági adatok elhagyásából eredő kockázat.

IV.6.2. Az ilyen kérelmek tekintetében a kérelmezőnek be kell nyújtania az 1. és 2. részt az e mellékletben leírtak szerint.

IV.6.3. Ami a 3. és 4. részt illeti, az e mellékletben előírt bizonyos ártalmatlansági és hatékonysági adatok elhagyhatók. Az elhagyható ártalmatlansági és hatékonysági adatok terjedelme tekintetében az Ügynökség által közzétett vonatkozó iránymutatást kell figyelembe venni.

IV.7. **Rendkívüli körülmények esetén benyújtott kérelmek**

IV.7.1. Rendkívüli közegészségügyi vagy állategészségügyi körülmények esetén a 25. cikk értelmében forgalombahozatali engedély adható egy állatgyógyászati készítmény számára, bizonyos különös feltételekre, kötelezettségekre és/vagy korlátozásokra is figyelemmel.

IV.7.2. Az ilyen kérelmek tekintetében a kérelmezőnek be kell nyújtania az e melléklet szerint leírt 1. részt, azon indokolással együtt, hogy az érintett állatgyógyászati készítmény azonnali piaci hozzáférhetőségének előnye miért nagyobb, mint az abban rejlő kockázat, hogy bizonyos minőségi, ártalmatlansági vagy hatékonysági dokumentációt nem adtak át.

IV.7.3. A 2., 3. és 4. rész tekintetében az e mellékletben előírt bizonyos minőségi, ártalmatlansági vagy hatékonysági adatok elhagyhatók, ha a kérelmező indokolja, hogy ezeket az adatokat a benyújtás idején nem lehetett átadni. Az összes ilyen kérelem vonatkozásában az alapvető követelmények azonosításához az Ügynökség által közzétett vonatkozó iránymutatást kell figyelembe venni.

IV.7.4. Engedélyezést követő vizsgálatok előírhatók a forgalombahozatali engedély feltételeinek részeként, és azokat az e mellékletben a minőségi, ártalmatlansági és hatékonysági vizsgálatok tekintetében leírt általános elvek, valamint a vizsgálatban tárgyalandó kérdéstől függően alkalmazandó, megfelelő iránymutatások szerint kell megtervezni, lefolytatni, elemezni és bemutatni.

V. SZAKASZ

A KÜLÖNLEGES ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEKKEL KAPCSOLATOS KÖVETELMÉNYEK

E szakasz az egyes állatgyógyászati készítményekre vonatkozó azon különös követelményeket állapítja meg, amelyek az azokban meglévő hatóanyagok jellegéhez kapcsolódnak.

V.1. **Újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények**

V.1.1. **Általános követelmények**

V.1.1.1. A hatóanyagtól és a hatás kifejtésének módjától függően az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények az alábbi három kategória bármelyikébe tartozhatnak:

a) nem biológiai állatgyógyászati készítmények;

b) nem immunológiai biológiai állatgyógyászati készítmények;

c) immunológiai állatgyógyászati készítmények.

V.1.1.2. A 4. cikk 43. pontjában meghatározott újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítményekkel kapcsolatos forgalombahozatali engedély iránti kérelmek tekintetében főszabályként az e melléklet II. vagy III. szakaszában bemutatott formátumot vagy adatkövetelményeket kell betartani, az újfajta gyógyászati terület kategóriájától függően. A II. vagy III. szakaszban és az Ügynökség által közzétett bármely vonatkozó iránymutatásban leírt követelményeknek megfelelően szokásosan teljes, 1., 2., 3. és 4. részt tartalmazó dokumentációt be kell nyújtani. Indokolt esetben el lehet térni e melléklet követelményeitől. Adott esetben, és figyelembe véve az újfajta gyógyászati területet képviselő termékek sajátosságait, további követelmények lehetnek fontosak a termékek adott típusai tekintetében.

V.1.1.3. Az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények gyártási folyamatainak meg kel felelniük a helyes gyártási gyakorlatnak (GMP), szükség esetén az e termékek sajátos jellegéhez igazítva. Az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények tekintetében egyedi iránymutatásokat kell kidolgozni, hogy kellően visszatükrözzék a gyártási folyamatuk sajátos jellegét.

V.1.1.4. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények sajátos jellege szerint a termék felhasználásához potenciálisan sajátos kockázatok társulhatnak. Ezeket a kockázatokat egy kockázatiprofil-alkotásra vonatkozó módszertan segítségével azonosítják, amely meghatározza az egyedi termékben rejlő kockázatokat és az e kockázatokhoz hozzájáruló kockázati tényezőket. Ezzel összefüggésben a kockázat mindazon potenciális kedvezőtlen hatás, amely az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmény használatának tulajdonítható, és amely aggodalomra ad okot a célpopuláció és/vagy a felhasználó, a fogyasztó és/vagy a környezet szempontjából. A kockázatelemzés a fejlesztés teljes folyamatára kiterjedhet. A figyelembe vehető kockázati tényezők közé tartoznak a következők: a kiindulási anyag eredete (sejtek stb.), a hatás kifejtésének módja az állatban (proliferáció, immunválasz kiváltása, permanencia a testben stb.), a sejtmanipuláció szintje (például gyártási folyamat), a hatóanyag kombinálása bioaktív molekulákkal vagy szerkezeti anyagokkal, az *in vivo* alkalmazott vírusok vagy mikroorganizmusok szaporodóképességének mértéke, a nukleinsav-szekvenciák vagy gének genomba történő integrációjának mértéke, a hosszú távú funkcionalitás, az onkogenitás kockázata, a nem célzott hatások és az alkalmazás vagy felhasználás módszere.

V.1.1.5. Az azonosított kockázatokra és kockázati tényezőkre vonatkozó információ értékelése alapján a konkrét termékhez társítható minden egyes kockázat tekintetében egyedi profilt kell alkotni, amely felhasználható annak meghatározásához és indokolásához, hogy az átadott adatállomány miként garantálja a szükséges minőségi, ártalmatlansági és hatékonysági biztosítékokat, és mennyiben megfelelő a forgalombahozatali engedély iránti kérelem alátámasztására, különöse az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények azon aspektusai tekintetében, amelyeket jelenleg még nem ismerünk.

V.1.1.6. A termék engedélyezése idején meglévő adathiány vagy bizonytalanságok kezelése érdekében esetről esetre meg lehet fontolni engedélyezés utáni intézkedések vagy vizsgálatok végrehajtását. A mellékhatások korai vagy késleltetett jeleinek kimutatása, az ilyen mellékhatások klinikai következményeinek megelőzése, az időbeli kezelés garantálása és az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények hosszú távú ártalmatlanságáról és hatékonyságáról szóló információ megszerzése érdekében egy kockázatkezelési tervben kell részletezni az ilyen nyomon követéshez előirányzott intézkedéseket.

V.1.1.7. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények, különösen az állatgyógyászat kialakulóban lévő területének tekintettek esetében ajánlott a forgalombahozatali engedély dokumentációjának benyújtása előtt kellő időben tanácsot kérni az Ügynökségtől, hogy a terméket be lehessen sorolni, meg lehessen határozni a dokumentáció megfelelő struktúráját, és hogy meg lehessen szerezni a releváns információt azon kiegészítő adatállományról, amelyre szükség lehet a minőség, az ártalmatlanság és a hatékonyság alátámasztásához.

V.1.2. **Minőségi követelmények**

V.1.2.1. Főszabályként be kell nyújtani az összetételnek, a gyártási módszernek, a termelés megfelelőségének, a kiindulási anyagok ellenőrzésének, a gyártási folyamat során végzett ellenőrzéseknek, a késztermék vizsgálatának, többek között az aktivitási vizsgálat elvégzésének vagy a hatóanyag számszerűsítésének, valamint a stabilitási adatoknak a leírását.

V.1.2.2. A biológiai eredetű és biológiai termékként vagy immunológiai termékként besorolt, újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények gyártására és vizsgálatára vonatkozó adatkövetelmények főszabályként megfelelnek a biológiai vagy immunológiai gyógyászati készítményekre vonatkozó (e melléklet III. szakaszában leírt) követelményeknek, ideértve a vonatkozó hatóérték-vizsgálat szükségességét. Egyes esetekben további követelmények alkalmazására lehet szükség, például sejtek és vektorgén-készítmények tekintetében.

V.1.2.3. A kémiai szintézissel előállított újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények tekintetében a nem biológiai állatgyógyászati készítményekre vonatkozó (e melléklet II. szakaszában leírt) adatkövetelményeket kell általánosan alkalmazni. Egyes esetekben további követelmények alkalmazására lehet szükség, például egy releváns hatóérték-vizsgálatra.

V.1.3. **Biztonsági követelmények**

V.1.3.1. A termék jellegétől és rendeltetésétől függően a célállatfaj, a felhasználó, a fogyasztó vagy a környezet szempontjából vett ártalmatlanság értékeléséhez további adatok is relevánsak lehetnek, amint azt a kockázatelemzés az egyes esetekben meghatározza.

V.1.3.2. A 2001/18/EK irányelv követelményeit figyelembe kell venni, ha maga a kezelt állat géntechnológiával módosított szervezetté válhat. Ha a 2001/18/EK irányelvet alkalmazni kell a géntechnológiával módosított szervezetet tartalmazó késztermékre, az irányelv továbbra is a legjobb technikai útmutató, amely jelenleg rendelkezésre áll a szükséges adatok felsorolása tekintetében. Különösen fontos kérdés a DNS csírasejtekbe történő integrációjának (így az utódokba való átvitelnek) az aránya vagy a genetikailag módosított sejtek utódokba történő potenciális átvitele. Meg kell jegyezni, hogy ez a probléma nem teljesen azonos a kedvtelésből tartott állatok és az élelmiszer-termelő állatok (géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó termékek emberi fogyasztása) vonatkozásában.

V.1.3.3. A genomba történő integrációra vagy a genom szerkesztésére szánt anyagok tekintetében megfelelő vizsgálatokat kell végezni a nem célzott módosítások vagy az inszerciós mutagenezis kockázatának értékelésére.

V.1.4. **Hatékonysági követelmények**

V.1.4.1. A hatékonysági adatokkal kapcsolatos követelmények elsősorban a célállatfajban történő felhasználási javallattól függnek. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények kategóriájától és a célállatfajon történő tervezett alkalmazásától függően a II. vagy a III. szakaszban megfogalmazott hatékonysági követelmények lehetnek alkalmazandók az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítményekre.

V.1.4.2. A tervezett javallatot megfelelő adatoknak kell alátámasztani a célállatfajok tekintetében.

V.1.5. **Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények konkrét típusaira vonatkozó különös adatkövetelmények**

V.1.5.1. **Alapelvek**

V.1.5.1.1. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények sajátosságait figyelembe véve, helyénvalók lehetnek a minőség, az ártalmatlanság és a hatékonyság értékelésére irányadó szabványos követelményeket kiegészítő különös követelmények.

V.1.5.1.2. A következő szakaszok bemutatják az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények konkrét típusai tekintetében figyelembe veendő különös követelményeket. Ezek az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények konkrét típusai tekintetében megállapított különös követelmények azon követelmények nem kimerítő listáját jelentik, amelyeket az érintett konkrét termékhez kell igazítani esetről esetre, kockázatelemzés alapján.

V.1.5.13. Minden eseteben és különösen az állatgyógyászat terén kialakulóban lévőnek minősített újfajta terápiák tekintetében a kérelmezőnek figyelembe kell vennie az állatgyógyászati ismeretek aktuális helyzetét és az Ügynökség és a Bizottság által közzétett tudományos iránymutatást, e melléklet I. szakaszával összhangban.

V.1.5.2. **Génterápiás állatgyógyászati készítmények**

V.1.5.2.1. A génterápiás készítmények olyan biológiai állatgyógyászati készítmények, amelyek olyan hatóanyagot tartalmaznak, amely részben vagy teljes egészében egy adott génszekvencia szabályozása, kijavítása, helyettesítése, hozzáadása vagy törlése céljából állatokban használt vagy állatokba bevitt rekombináns nukleinsavakból áll. Terápiás, megelőző vagy diagnosztikai hatásuk közvetlenül a bennük található rekombináns nukleinsav-szekvenciához vagy a szekvencia által kifejezett genetikai információt tartalmazó készítményhez kötődik.

V.1.5.2.2. A II. és a III. szakaszban meghatározott adatkövetelményeken felül a következő követelményeket kell alkalmazni:

a) tájékoztatást kell adni a hatóanyag gyártásához felhasznált valamennyi kiindulási anyagról, ideértve a sejtek genetikai módosításához szükséges készítményeket, és adott esetben a genetikailag módosított sejtek ezt követő kultúrájáról és tárolásáról, számításba véve a tisztítási lépések esetleges elmaradását;

b) mikroorganizmust vagy vírust tartalmazó készítmények esetében tájékoztatást kell adni a genetikai módosításról, a szekvenciaanalízisről, a virulencia csökkentéséről, egyes szövetek és sejttípusok tropizmusáról, a mikroorganizmus vagy vírus sejtciklus-dependenciájáról, a patogenitásról és a szülői törzs tulajdonságairól;

c) az eljárással és a készítményekkel kapcsolatos szennyeződéseket a dokumentáció megfelelő részében le kell írni, különösen a szaporodóképes vírus szennyeződését, ha a vektor szaporodásra képtelenre van tervezve;

d) a plazmidok esetében a készítmény eltarthatósági ideje alatt meg kell számlálni a plazmidok különféle formáit;

e) a genetikailag módosított sejtek esetében meg kell vizsgálni a sejtek genetikai módosítás előtti és utáni, valamint bármilyen későbbi fagyasztási/tárolási eljárás előtti és utáni tulajdonságait is. A genetikailag módosított sejtek esetében a génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különös követelményeken túl a sejtterápiás gyógyszerekre és a módosítottszövet-alapú készítményekre vonatkozó minőségi követelmények is alkalmazandók;

f) figyelembe kell venni a nem célzott inszerciókat (amelyek például daganatokat/rákot, anyagcsere-zavarokat idéznek elő), és az inszerciós mutagenezist és a genotoxicitást (genetikai elemek inszerciója és a DNS-módosító fehérjék expresszió a genotoxikus mellékhatások közvetítőiként) a célállatfajokban;

g) a csírasejtvonal-transzmisszióra vonatkozó vizsgálatokat az indokolt esetek kivételével el kell végezni.

V.1.5.3. **Regeneratív gyógyászati, módosítottszövet-alapú és sejtterápiás állatgyógyászati készítmények**

V.1.5.3.1. A regeneratív gyógyszerek készítmények és terápiák széles körét ölelik fel, általános céljuk pedig a funkciók helyreállítása. E gyógyszerek közé tartoznak a sejtalapú terápiák, amelyek magukban foglalnak módosítottszövet-alapú készítményeket.

V.1.5.3.2. A sejtterápiás állatgyógyászati készítmények olyan biológiai állatgyógyászati készítmények, amelyek jellegüket vagy funkciójukat érintő, jelentős módosító eljárásnak alávetett sejtekből vagy szövetekből állnak, vagy ilyeneket tartalmaznak, amelynek következtében módosultak a tervezett klinikai felhasználás szempontjából releváns biológiai sajátosságaik, fiziológiai funkcióik vagy szerkezeti tulajdonságaik, vagy olyan sejtekből vagy szövetekből állnak vagy olyan sejteket és szöveteket tartalmaznak, amelyeket a recipiensben nem ugyanazokra az alapvető funkció(k)ra való felhasználásra szánnak, mint a donorban. Tulajdonságaikból adódóan sejtjeik vagy szöveteik farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatása révén egy adott betegség kezelésére, megelőzésére vagy diagnosztizálására alkalmasaknak minősülnek, vagy állatokban ilyen céllal használják, illetve állatoknak ilyen céllal adják őket, vagy egy szövet regenerálása, helyreállítása vagy helyettesítése céljából.

V.1.5.3.3. A II. és a III. szakaszban meghatározott adatkövetelményeken felül a következő követelményeket kell alkalmazni:

a) összefoglaló tájékoztatást kell adni a kiindulási anyagként használt állati szövet és sejtek beszerzéséről és vizsgálatáról. Ha kiindulási anyagként nem egészséges sejteket vagy szöveteket használnak, használatukat indokolni kell;

b) az állati szövetek és sejtek által bevezetett potenciális variabilitást a gyártási eljárás validálásának, a hatóanyag és a késztermék jellemzésének, a próbák kialakításának, a specifikációk és a stabilitás meghatározásának részeként veszik;

c) a sejtek genetikai módosítása tekintetében a génterápiás készítményekre meghatározott technikai követelményeket kell alkalmazni;

d) releváns információkat kell megadni a sejtpopuláció vagy a sejtkeverék jellemzéséről, úgymint azonosítás, tisztaság (pl. idegen ágensek és sejtszennyeződések), életképesség, potenciál, kromoszómavizsgálat, tumorgenézis és alkalmasság a tervezett gyógyászati alkalmazásra. Bizonyítani kell a sejtek genetikai stabilitását;

e) a hatóanyaggal (közvetlenül, vagy bomlás, illetve anyagcsere révén) valószínűleg kölcsönhatásba lépő bármely összetevő hatását és kölcsönhatását ki kell vizsgálni;

f) ha a háromdimenziós szerkezet a tervezett funkció része, a sejtalapú készítmények jellemzése részeként meg kell adni a differenciálódási állapotot, a sejtek szerkezeti és funkcionális felépítését és adott esetben a generált extracelluláris mátrixot.

V.1.5.4. **Kifejezetten fágterápia céljára kifejlesztett állatgyógyászati készítmények**

V.1.5.4.1. A bakteriofágok olyan vírusok, amelyek szaporodásához szükség van baktérium gazdaszervezetre, és amelyek kifejezetten meghatározott baktériumtörzseken élősködnek. A fágterápia például az antibiotikumok alternatívájaként használható. A bakteriofágok általában egyszálú vagy kétszálú DNS-t vagy RNS-t tartalmazó genomból állnak, és fehérjeburok veszi őket körül. A tervezett kezelési célok sokfélesége és a bakteriofágok specificitása miatt a betegséget okozó baktériumtörzzsel szemben a megfelelő bakteriofág törzset esetről esetre kell majd kiválasztani, a betegség egyedi megjelenésével összefüggésben.

V.1.5.4.2. A késztermékben felhasználandó bakteriofágok minősége és mennyisége szokásosan változó. A bakteriofágok állandó minőségi és mennyiségi összetétele tehát nem az általános helyzet, minthogy a fágokat folyamatosan ki kell igazítani. Ennek alapján létre kell hozni és fenn kell tartani a bakteriofág törzsek egy alaptenyészetét (hasonlóan a több törzsre kiterjedő megközelítéshez).

V.1.5.4.3. A bakteriofágokat, valamint a gyártáshoz szükséges baktérium gazdaszervezeteket/fő sejtbankokat lehetőség szerint oltócsírarendszer alapján kell előállítani. Meg kell erősíteni, hogy a felhasznált bakteriofág litikus.

V.1.5.4.4. A rezisztens gén(ek) és a virulens tényezőket kódoló gének hiányát minden oltócsírán ki kell mutatni.

V.1.5.4.5. A javallat egy vagy több konkrét fertőzés vagy fertőző betegség profilaktikus és metafilaktikus és/vagy terápiás kezelése. A kezelés hatékonysága a fágok litikus aktivitásához kapcsolódik, amely baktericid hatást ruház azokra az érintett baktériumtörzs szempontjából specifikus bakteriofágokra.

V.1.5.4.6. A genetikailag módosított fágok tekintetében a genetikai módosítást be kell mutatni.

V.1.5.5. **Nanotechnológiák által kibocsátott állatgyógyászati készítmények**

V.1.5.5.1. A nanotechnológiát elsődlegesen olyan technológiának tekintik, amelynek célja kémiailag szintetizált anyagok hordozóinak előállítása, de biológiai anyagok hordozói is lehetnek. A nanorészecskék alkalmazása az alacsony oldhatóságú vagy toxikus vegyületek bejuttatásának szabályozására szolgálhat.

V.1.5.5.2. A »nanotechnológia« a nanoanyagoknak az alak és a méret nanotartományban (körülbelül 100 nm-ig) való szabályozásával történő kialakításának, jellemzésének és előállításának felel meg.

V.1.5.5.3. A »nanorészecskék« azok a részecskék, amelyek két vagy több dimenziója a nanotartományban van.

V.1.5.5.4. Az állatgyógyászat területén a gyógyszer bejuttatására szolgáló nanorészecskék »nanotechnológiák által kibocsátott készítményként« relevánsak: a nanorészecskéket anyagokkal konjugálják, hogy megváltoztassák a farmakokinetikai és/vagy farmakodinámiás tulajdonságokat. Az mRNS gyógyszereket inkább nanorészecskés hordozórendszerekbe kapszulázzák.

V.1.5.5.5. A II. és a III. szakaszban meghatározott minőségi adatkövetelményeken felül a következő követelményeket kell alkalmazni:

a) a részecskék méreteloszlását meg kell határozni;

b) megfelelő *in vitro* vizsgálatot kell alkalmazni funkciójuk és lehetséges adagolási kapacitásuk tekintetében (ha gyógyszerezésre használják őket).

V.1.5.5.6. Ami a biztonságot illeti, a nanorészecskék gyógyszerhordozóként való használatával megjelenő veszélyek túlmutathatnak a klasszikus hordozómátrixokban használt gyógyszerek jelentette hagyományos veszélyeken. Ezért a biztonság tekintetében a következő szempontokat kell figyelembe venni:

a) A gyógyszerhordozóként használt nanorészecskék befolyásolhatják a gyógyszer toxicitását. A hatóanyag toxicitása kulcsfontosságú a készítmény szempontjából, de a gyógyszerhordozóként használt nanorészecske toxicitását is figyelembe kell venni, mivel a nanorészecskék sajátos kockázatokat idézhetnek elő (agglomerátumok, citotoxicitás), szennyeződéseket továbbíthatnak adszorpcióval, toxikus anyagokat termelhetnek bomlás vagy oldhatóvá tétel révén, illetve átjuthatnak fiziológiai gátakon (hematoencefalikus gát, magzati-placentáris gát, sejt- és nukleáris membrán stb.). Ebben az összefüggésben:

i. a fiziológiai gátak átlépése esetén vizsgálni kell a gyógyszerhordozóként használt nanorészecskék megfelelő szerv(ek)re gyakorolt hatását;

ii. vizsgálni kell az agglomerátumok hatását a különböző célszervekben, különösen összpontosítva az embólia kisebb vérerekben való kialakulásának kockázatára;

iii. a gyógyszerhordozóként használt nanorészecskékkel kapcsolatos biztonsági problémák összefüggőhetnek kumulatív hatással, bomlási profillal vagy a testben való perzisztenciával, és negatív hatást idézhetnek elő a célszervek funkcióiban;

iv. a biztonsági problémákat adott esetben sejtszinten is érzékelni lehet. A sejtek nem mindig képesek a sejtmembránon átengedett nanorészecskék kiválasztására, ami citotoxicitáshoz vezethet, különösen oxidatív stressz kiváltásával. Az elvégzendő toxikológiai vizsgálatoknak képesnek kell lenniük e citotoxicitás és a kapcsolódó szempontok, például a toxikus szabadgyökök keletkezésének és a bioperzisztenciának az értékelésére.

b) A gyógyszerhordozóként használt nanorészecskékben foglalt hatóanyagok toxikológiai profilja eltérhet, mivel különbözőképpen juthatnak be az egyes belső szervekbe (különböző oldhatóság a biológiai mátrixokban), vagy mivel váratlanul átléphetnek egyes biológiai gátakat a testen belül, például az agyi gátat.

c) A hatóanyagok mellékhatásai súlyosbodhatnak, ha nanorészecskék hordozzák őket.

d) A nanogyógyászat tekintetében már azonosítottak olyan immunbiztonsági problémákat, mint például az immuntoxicitás (az immunsejtek közvetlen károsodása), az immunstimuláció, az immunszupresszió és az immunmoduláció (például a komplement aktiváció, a gyulladás, a veleszületett vagy a szerzett immunitás aktiválása).

e) Figyelembe kell venni, hogy a nanorészecskék kiválthatnak gyulladásos vagy allergiás reakciókat. A véráramba való behatolásra és a gyulladásos reakciók kiváltására való képesség disszeminált intravaszkuláris koagulációt vagy fibrinolízist idézhet elő, amelyek további következményként például trombózist okozhatnak. A nanorészecskék hemokompatibilitását tehát ellenőrizni kell.

V.1.5.6. **RNS antiszensz terápiás és RNS interferenciaterápiás készítmények**

V.1.5.6.1. Az antiszensz terápiás és interferenciaterápiás készítmények létrejöhetnek szintézissel vagy rekombináns technikával.

V.1.5.6.2. Az antiszensz RNS olyan egyszálú RNS, amely kiegészíti a fehérjét kódoló hírvivő RNS-t, amellyel hibridizál, ezáltal blokkolja fehérjévé alakulását.

V.1.5.6.3. Az RNS interferencia olyan biológiai folyamat, amelyben az RNS-molekulák a célzott mRNS molekulák semlegesítésével gátolják a génkifejeződést vagy a transzlációt.

V.1.5.6.4. A II. és a III. szakaszban meghatározott adatkövetelményeken felül a következő követelményeket kell alkalmazni:

a) meg kell állapítani az RNS-szegmensek térfogatonkénti minimális számát a késztermék ellenőrző vizsgálatának részeként, továbbá meg kell erősíteni, hogy az RNS-szegmensek a helyes szekvenciának felelnek meg;

b) bizonyos, az e melléklet II. szakaszának hatálya alá tartozó antiszensz terápiás készítmények esetében a hatóértékre vonatkozó biológiai tesztre lehet szükség a felszabadítási vizsgálathoz;

c) a stabilitásvizsgálat olyan vizsgálatot foglal magában, amely figyelemmel kíséri az RNS-szegmensek idővel történő bomlásának arányát;

d) az RNS antiszensz terápiás termékek esetében ki kell térni a célzott és nem célzott kötések miatt kialakuló lehetséges káros hatásokra, továbbá a lehetséges nem antiszensz káros hatásokra is, amelyek például a felhalmozódásnak, a gyulladást előidéző reakcióknak és az aptamerkötésnek tudhatók be;

e) az RNSi terápiás termékek esetében ki kell térni a (pozitív RNSi szálnak tulajdonítható) nem célzott interferencia lehetséges káros hatásaira, továbbá a vér-agy gáton való átjutás lehetőségére is, amely központi idegrendszeri zavarokat okozhat;

f) a génterápiára használni tervezett RNS antiszensz terápiás és RNS interferenciaterápiás készítmények tekintetében figyelembe kell venni a génterápiás állatgyógyászati készítményekre vonatkozó követelményeket.

V.2. **Vakcinaantigén-törzsadatok**

Meghatározott immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében és a IIIb. szakasz 2. részétől eltérve bevezetésre kerül a vakcinaantigén-törzsadatok fogalma.

V.2.1. Alapelvek

V.2.1.1. E melléklet alkalmazásában a vakcinaantigén-törzsadatok: a vakcina forgalombahozatali engedélye iránti kérelemhez mellékelt dokumentáció azon önálló része, amely minden releváns információt tartalmaz az állatgyógyászati készítmény részét képező minden egyes hatóanyag minőségéről. Az önálló rész az ugyanazon kérelmező vagy forgalombahozatali engedély jogosultja által bemutatott egy vagy több monovalens és/vagy kombinált vakcina esetében ugyanaz lehet.

V.2.1.2. A vakcinaantigén-törzsadatok alkalmazása opcionális. A kombinált vakcinák esetében a vakcinaantigén-törzsadatokba felveendő vakcina antigén(eke)t meg kell határozni, és minden egyes antigén tekintetében külön vakcinaantigén-törzsadatot kell létrehozni.

V.2.1.3. A vakcinaantigén-törzsadatokat az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatás szerint kell benyújtani és jóváhagyni.

V.2.2. Tartalom

A vakcinaantigén-törzsadatok dokumentációja az V.2.2.1–V.2.3.3. részben szereplő, az 1. rész (A dokumentáció összefoglalása) és a 2. rész (Minőségre vonatkozó dokumentáció) megfelelő szakaszaiból kivonatolt információt tartalmazza, az e melléklet IIIb. szakaszában foglaltak szerint:

V.2.2.1. A dokumentáció összefoglalása (1. rész)

Meg kell adni a gyártó nevét és címét, valamint a hatóanyag gyártása és ellenőrzése különböző szakaszaiban érintett telephely(ek)et, és csatolni kell a megfelelő gyártási engedélyek másolatát.

V.2.2.2. Az összetevők mennyiségi és minőségi adatai (2.A. rész)

Meg kell adni a hatóanyag teljes és pontos nevét (például vírus- vagy baktériumtörzs, antigén), a készterméknél említettek szerint. A hatóanyagra vonatkozó termékfejlesztési információt közölni kell.

V.2.2.3. A gyártási módszer leírása (2.B. rész)

A hatóanyag gyártási módszerét le kell írni, kitérve a gyártás főbb szakaszainak validálására és adott esetben a javasolt köztes tárolás indokolására. Az inaktivált vakcinák esetében meg kell adni a hatóanyag inaktiválására és többek között az inaktiválási folyamat validálására vonatkozó adatokat.

V.2.2.4. A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése (2.C. rész)

V.2.2.4.1. A IIIb.2C. szakaszban bemutatott, a hatóanyag tekintetében releváns szabványos követelményeket alkalmazni kell.

V.2.2.4.2. A hatóanyagra (például vírus-/baktériumtörzs), a szubsztrát(ok)ra (sejtek, tápoldat), és a hatóanyag előállítása során használt minden (gyógyszerkönyvi, nem gyógyszerkönyvi, biológiai vagy nem biológiai) nyersanyagra vonatkozó információ meg kell adni.

V.2.2.4.3. A dokumentációnak tartalmaznia kell a specifikációkat, a végrehajtott folyamatokkal, valamint a kiindulási anyagok valamennyi tétele minőségének ellenőrzése érdekében elvégzendő vizsgálatokkal kapcsolatos információkat és a tétel eredményeit az összes felhasznált összetevő tekintetében.

V.2.2.4.4. A TSE és az idegen ágensek vonatkozásában kockázatértékelést kell végezni adott esetben. Meg kell jegyezni, hogy a vakcinaantigén-törzsadatokra hivatkozó késztermék tekintetében fenntartott célállatfajokat figyelembe kell venni a TSE-re vagy az idegen ágensekre vonatkozó kockázatértékelésben. A felhasználási figyelmeztetéseket vagy korlátozásokat be lehet vezetni a vakcinaantigén-törzsadatok szintjén a bemutatott információ függvényében; e figyelmeztetések és korlátozások enyhíthetők a kockázatelemzés során a készítmény szintjén.

V.2.2.4.5. Ha a hatóanyagot rekombináns technikával állítják elő, az ennek megfelelő, a géntechnológiával módosított vírusra vagy baktériumra vonatkozó releváns adatot fel kell tüntetni.

V.2.2.5. Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok (2.D. rész)

A IIIb.2D. szakaszban leírt szabványos követelményeket alkalmazni kell a hatóanyag gyártása során lefolytatott gyártásközi ellenőrző vizsgálatokra, ideértve a kulcsfontosságú ellenőrző vizsgálatok validálását, és adott esetben bármely javasolt (vegyítést megelőző) köztes tárolást.

V.2.2.6. A tételek állandósága (2.F. rész)

A IIIb.2F. szakaszban bemutatott szabványos követelményeket alkalmazni kell az antigén előállításában meglévő állandóság igazolására.

V.2.2.7. Stabilitás (2.G. rész)

A IIIb.2G. szakaszban leírt, az antigént stabilitásának igazolására és adott esetben bármely köztes tárolásra vonatkozó szabványos követelményeket alkalmazni kell.

V.2.3. Értékelés és tanúsítás

V.2.3.1. Új, még nem törzskönyvezett vakcinaantigén(eke)t tartalmazó vakcinák esetében, a kérelmező a forgalombahozatali engedélyre vonatkozó teljes dokumentációt benyújtja az Ügynökséghez, amely dokumentáció tartalmaz minden egyes olyan vakcinaantigénnek megfelelő vakcinaantigén-törzsadatokat, amelynek tekintetében vakcinaantigén-törzsadatokat kívánnak alkalmazni. Minden egyes vakcinaantigén-törzsadat kapcsán az Ügynökség tudományos és műszaki értékelést folytat le. Pozitív elbírálás esetén minden egyes vakcinaantigén-törzsadat megfelelőségi bizonyítványt kap az uniós jogszabályoknak való megfeleléséről, amelyhez értékelési jelentést csatolnak. A kiadott bizonyítvány az Unió teljes területén érvényes.

V.2.3.2. Az V.2.3.1. rész alkalmazandó minden olyan vakcinára is, amely vakcinaantigének új kombinációjából áll, tekintet nélkül arra, hogy e vakcinaantigének közül egyet vagy többet engedélyeztek-e már az Unió területén.

V.2.3.3. Az Unióban engedélyezett vakcina tekintetében a vakcinaantigén-törzsadatok tartalmi módosítását az Ügynökség tudományos és műszaki értékelés alá vonja. Pozitív elbírálás esetén a vakcinaantigén-törzsadatokra az Ügynökség megfelelőségi bizonyítványt ad ki az uniós jogszabályoknak való megfeleléséről. A kiadott bizonyítvány az Unió teljes területén érvényes.

V.3. **Több törzsre kiterjedő dokumentációk**

V.3.1. Egyes immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében és a IIIb. szakasz 2. részének rendelkezéseitől eltérve bevezetésre kerül a több törzsre kiterjedő dokumentáció fogalma.

V.3.2. A több törzsre kiterjedő dokumentáció olyan egyetlen dokumentáció, amely tartalmazza a lényeges adatokat a törzsek/törzskombinációk különféle opcióinak egyedi és alapos tudományos értékelésével kapcsolatban, amely értékelés az antigén-tulajdonságaik tekintetében változó vírusokkal vagy baktériumokkal szembeni inaktivált vakcinák engedélyezésének alapját képezi, ahol a vakcinaformulációk összetételének gyors vagy gyakori módosítására van szükség a járványügyi helyzetre tekintettel a gyakorlati hatékonyság garantálása érdekében. Azon járványügyi helyzetnek megfelelően, amelyben a vakcinát használni kívánják, több törzs kiválasztható a dokumentációban szereplők közül a késztermék elkészítéséhez.

V.3.3. Az egyes több törzsre kiterjedő dokumentációk csak egy vírusfajra, baktériumnemzetségre vagy vektorra alkalmazandók adott betegség vonatkozásában; a több törzsre vonatkozó dokumentáció keretében nem hagyhatók jóvá a különböző családokhoz, nemzetségekhez, fajokhoz tartozó vírusokból vagy különböző családokhoz vagy nemzetségekhez tartozó baktériumokból álló keverékek.

V.3.4. A több törzsre kiterjedő dokumentációból álló forgalombahozatali engedély iránti kérelem tekintetében, ha nincs engedélyezett, több törzsből álló vakcina az adott vírus/baktérium/betegség ellen, a több törzsre kiterjedő dokumentációt magában foglaló megközelítésre való jogosultságot az Ügynökség a kérelem benyújtása előtt megerősíti.

V.3.5. A több törzsre kiterjedő dokumentációkat az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatás szerint kell benyújtani.

V.4. **Vakcinaplatform-technológia**

V.4.1. Alapelvek

V.4.1.1. A vakcinaplatform-technológia olyan technológiák összessége, amelyek közös vonása, hogy egy »gerinc« hordozóanyagot vagy vektort használnak, amelyet a platformból származó minden egyes vakcina tekintetében más antigénnel vagy antigénkészlettel módosítanak. Idetartoznak, de nem kizárólag a fehérjealapú platformok (vírushoz hasonló részecskék), DNS-vakcinaplatformok, mRNS-alapú platformok, replikonok (önmásoló RNS-ek), továbbá a vírus- és baktériumvektor-alapú vakcinák.

V.4.1.2. A vakcinaplatform-technológia alapján gyártott immunológiai állatgyógyászati készítmények forgalombahozatali engedélye iránti kérelemre csökkentett adatkövetelmények vonatkoznak. Teljes dokumentációra a gyártó konkrét platformtechnológiájával, konkrét célállatfaj tekintetében készült első készítmény esetében van szükség. A platformtechnológián alapuló első (teljes) dokumentáció benyújtásakor a kérelmező párhuzamosan benyújthat platformtechnológia-törzsadatokat, amelyek magukban foglalják a platformra vonatkozó valamennyi olyan adatot, amely esetében észszerű tudományos bizonyossággal állítható, hogy változatlan marad, függetlenül a platformhoz adott, lényeges antigén(ek)től/gén(ek)től. A platformtechnológia-törzsadatokba foglalandó adatok jellege a platform típusától függ.

V.4.1.3. A platformtechnológia törzsadatok tanúsítását követően a bizonyítvány használható az ugyanazon a platformon alapuló és ugyanazon célállatfajokon való alkalmazásra szánt forgalombahozatali engedély iránti későbbi kérelmeket érintő releváns adatkövetelmények teljesítésére.

V.4.2. Értékelés és tanúsítás

V.4.2.1. A platformtechnológia-törzsadatokat az Ügynökség által közzétett releváns iránymutatás szerint kell benyújtani. Minden egyes platformtechnológia-törzsadat kapcsán az Ügynökség tudományos és műszaki értékelést végez. Pozitív elbírálás esetén a platformtechnológia-törzsadat megfelelőségi bizonyítványt kap az uniós jogszabályoknak való megfelelésről, amelyhez értékelési jelentést csatolnak. A kiadott bizonyítvány az Unió teljes területén érvényes.

V.4.2.2. Az Unióban engedélyezett vakcina tekintetében a platformtechnológia-törzsadatok tartalmi módosítását az Ügynökség tudományos és műszaki értékelés alá vonja.

V.4.2.3. Pozitív elbírálás esetén a platformtechnológia-törzsadatokra az Ügynökség megfelelőségi bizonyítványt ad ki az uniós jogszabályoknak való megfelelésről.

V.5. Engedélyezett homeopátiás állatgyógyászati készítmények

V.5.1. Minőség (2. rész)

A II.2. szakasz 2. RÉSZÉNEK rendelkezéseit az alábbi módosításokkal kell alkalmazni a 85. cikk (2) bekezdésében említett homeopátiás állatgyógyászati készítmények engedélyeire vonatkozó dokumentációra.

V.5.2. Terminológia

A forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dokumentációban ismertetett homeopátiás törzsoldatok tudományos nevének összhangban kell lennie az Európai Gyógyszerkönyvben, illetve ennek hiányában az egyik tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megadott tudományos névvel. Adott esetben az egyes tagállamokban használt hagyományos neve(ke)t is meg kell adni.

V.5.3. A kiindulási anyagok ellenőrzése

A forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt, a kiindulási anyagokra, azaz az összes felhasznált anyagra – a nyersanyagokat, köztitermékeket és az engedélyezett homeopátiás állatgyógyászati késztermékben alkalmazandó végső hígításokat is ideértve – vonatkozó adatokat és dokumentumokat további, a törzsoldatra vonatkozó adatokkal kell kiegészíteni.

Az általános minőségi követelményeket alkalmazni kell minden kiindulási anyagra és nyersanyagra, valamint a gyártási folyamat közbenső lépéseire, egészen a homeopátiás késztermékben alkalmazandó végső hígításig. Toxikus összetevők jelenléte esetén ezeket lehetőség szerint a végső hígításban kell ellenőrizni. Ha ez a nagyarányú hígítás következtében nem lehetséges, a toxikus összetevőt rendes esetben korábbi szakaszban kell ellenőrizni. Teljeskörűen le kell írni a gyártási folyamat minden lépését, a kiindulási anyagoktól egészen a késztermékben alkalmazandó végső hígításokig.

Hígítások esetén az említett hígítási lépéseket az Európai Gyógyszerkönyv releváns monográfiájában, vagy ennek hiányában valamely tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megállapított homeopátiás gyártási módszerekkel összhangban kell végezni.

V.5.4. **Ellenőrző vizsgálatok a kész gyógyszeren**

A homeopátiás állatgyógyászati készítményekre az általános minőségi követelmények alkalmazandók. A kérelmezőnek minden kivételt megfelelően indokolnia kell.

Minden toxikológiailag releváns összetevő azonosítását és mintaelemzését el kell végezni. Ha az azonosítást és/vagy mintaelemzést indokoltan nem lehetséges minden toxikológiailag releváns összetevőnél elvégezni, például a kész gyógyszerben alkalmazott hígításuk miatt, akkor a minőséget a gyártási és hígítási folyamat teljeskörű validálásával kell bizonyítani.

V.5.5. **Stabilitásvizsgálatok**

A kész gyógyszer stabilitását bizonyítani kell. A homeopátiás törzsoldatok vizsgálatával nyert stabilitási adatok általában átvihetők a belőlük nyert hígításokra/potenciálásokra is. Ha a hatóanyag azonosítása vagy mintaelemzése a hígítás mértéke miatt nem lehetséges, figyelembe vehetők a gyógyszerforma stabilitási adatai is.

V.5.6. **Biztonsági dokumentáció (3. rész)**

A 3. részt az alábbi pontosítással kell alkalmazni az e rendelet 4. cikkének 10. pontjában említett homeopátiás állatgyógyászati készítményekre, a farmakológiai hatóanyagokról és az állati eredetű élelmiszerekben előforduló maximális maradékanyag-határértékek szerinti osztályozásukról szóló 37/2010/EU bizottsági rendelet ([7]) rendelkezéseinek sérelme nélkül.

Az információk hiányát minden esetben indokolni kell, például igazolni kell, hogy miért támasztható alá az ártalmatlanság elfogadható mértéke annak ellenére, hogy néhány vizsgálat hiányzik.”

([7]) A Bizottság 37/2010/EU rendelete (2009. december 22.) a farmakológiai hatóanyagokról és az állati eredetű élelmiszerekben előforduló maximális maradékanyag-határértékek szerinti osztályozásukról (HL L 15., 2010.1.20., 1. o.).