GEDELEGEERDE VERORDENING (EU) 2021/805 VAN DE COMMISSIE

van 8 maart 2021

tot wijziging van bijlage II bij Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG ([1]), en met name artikel 146, lid 2,

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Het is passend om de voorschriften van bijlage II bij Verordening (EU) 2019/6, die uit de dossiervoorschriften van bijlage I bij Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad ([2]) zijn overgenomen, ingrijpend bij te werken, aangezien die voorschriften op het moment van intrekken van die richtlijn niet bij die verordening zijn bijgewerkt. De voorschriften voor het dossier in bijlage I bij Richtlijn 2001/82/EG waren voor het laatst bijgewerkt in 2009. Bijlage II moet dus worden gewijzigd, om rekening te houden met de wetenschappelijke vooruitgang en ontwikkelingen sinds 2009, met inbegrip van internationale richtsnoeren van de internationale samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van diergeneesmiddelen (VICH), de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en normen van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO).

(2) Het is ook passend voorschriften vast te stellen voor biologische diergeneesmiddelen en voor diergeneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, en die bij Verordening (EU) 2019/6 als nieuwe categorieën diergeneesmiddelen zijn ingevoerd. Voor dat soort geneesmiddelen moeten specifieke technische voorschriften worden vastgesteld, die bij de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden overlegd.

(3) In het besef dat antimicrobiële resistentie tegen geneesmiddelen een gezondheidsprobleem is dat zowel in de Unie als in de gehele wereld toeneemt, zijn bij Verordening (EU) 2019/6 specifieke wettelijke bepalingen ingevoerd om het risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie tegen geneesmiddelen te beperken. Het is derhalve passend om specifieke technische voorschriften voor antimicrobiële diergeneesmiddelen in te voeren.

(4) Deze verordening moet overeenkomstig artikel 153, lid 3, van Verordening (EU) 2019/6 met ingang van 28 januari 2022 van toepassing zijn.

(5) Verordening (EU) 2019/6 moet daarom dienovereenkomstig worden gewijzigd,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

Bijlage II bij Verordening (EU) 2019/6 wordt vervangen door de tekst in de bijlage bij deze verordening.

Artikel 2

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing met ingang van 28 januari 2022.

([1]) PB L 4 van 7.1.2019, blz. 43.

([2]) Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (PB L 311 van 28.11.2001, blz. 1).

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 8 maart 2021.

Voor de Commissie
De voorzitter
Ursula VON DER LEYEN

BIJLAGE

"BIJLAGE II

VOORSCHRIFTEN ALS BEDOELD IN ARTIKEL 8, LID 1, ONDER B)

Inhoud

AFDELING I BASISBEGINSELEN EN VOORSCHRIFTEN 11

I.1. **Algemene beginselen** 11

I.2. **Voorschriften voor de samenstelling van het dossier** 11

I.2.1. **Deel 1: Samenvatting van het dossier** 11

I.2.2. **Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)** 12

I.2.3. **Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)** 13

I.2.4. **Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)** 13

I.2.5. **Gedetailleerde voorschriften voor verschillende soorten diergeneesmiddelen of dossiers inzake vergunningen voor het in de handel brengen** 14

AFDELING II VOORSCHRIFTEN VOOR ANDERE DIERGENEESMIDDELEN DAN BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN 14

II.1. **DEEL 1: Samenvatting van het dossier** 14

II.2. **DEEL 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)** 14

II.2A. **Productbeschrijving** 14

II.2A1. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** 14

II.2A2. **Productontwikkeling** 16

II.2B. **Beschrijving van de fabricagewijze** 16

II.2C. **Productie en controle van de grondstoffen** 16

II.2C1. **Werkzame stof(fen)** 17

II.2C1.1. **In farmacopees opgenomen werkzame stoffen** 18

II.2C1.2. **Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen** 18

II.2C1.3. **Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden** 18

II.2C2. **Excipiënten** 19

II.2C3. **Verpakking (recipiënten en sluitsystemen)** 18

II.2C3.1. **Werkzame stof** 18

II.2C3.2. **Het afgewerkte product** 18

II.2C4. **Stoffen van biologische herkomst** 20

II.2D. **Controles op geïsoleerde tussenproducten tijdens het fabricageproces** 20

II.2E. **Controle op het afgewerkte product** 20

II.2E1. **Algemene eigenschappen van het afgewerkte product** 21

II.2E2. **Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen)** 21

II.2E3. **Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten** 21

II.2E4. **Microbiologische controles** 21

II.2E5. **Consistentie tussen partijen** 21

II.2E6. **Andere controles** 22

II.2F. **Houdbaarheidsonderzoek** 22
II.2F1. **Werkzame stof(fen)** 22
II.2F2. **Het afgewerkte product** 22
II.2G. **Overige informatie** 23
II.3. **DEEL 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)** 23
II.3A. **Veiligheidsonderzoek** 23
II.3A1. **Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan** 24
II.3A2. **Farmacologie** 24
II.3A2.1. **Farmacodynamica** 24
II.3A2.2. **Farmacokinetica** 25
II.3A3. **Toxicologie** 25
II.3A4. **Overige voorschriften** 26
II.3A.4.1. **Speciale studies** 26
II.3A.4.2. **Waarnemingen bij de mens** 26
II.3A.4.3. **Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij mensen** 27
II.3A5. **Gebruiksveiligheid** 27
II.3A6. **Milieurisicobeoordeling** 27
II.3B. **Residuonderzoek** 28
II.3B1. **Beschrijving van het product** 28
II.3B2. **Depletie van residuen (metabolisme en kinetiek van residuen)** 28
II.3B3. **Analysemethode voor residuen** 29
II.4. **DEEL 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)** 29
II.4A. **Preklinische onderzoek** 29
II.4A1. **Farmacologie** 29
II.4A.1.1. **Farmacodynamica** 29
II.4A.1.2. **Farmacokinetica** 29
II.4A2. **Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij dieren** 30
II.4A3. **Bepaling en bevestiging van de dosis** 30
II.4A4. **Tolerantie bij de doeldiersoort** 30
II.4B. **Klinische proeven** 31
II.4B1. **Algemene beginselen** 31
II.4B2. **Documentatie** 31
II.4AB2.1. **Resultaten van preklinisch onderzoek** 31
II.4AB2.2. **Resultaten van klinische proeven** 32

AFDELING III VOORSCHRIFTEN VOOR BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN 32

AFDELING IIIa VOORSCHRIFTEN VOOR BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN ANDERS DAN IMMUNOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN 33

IIIa.1. **DEEL 1: Samenvatting van het dossier** 33

IIIa.2. **DEEL 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)** 33

IIIa.2A. **Productbeschrijving** 33

IIIa.2A1. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** 33

IIIa.2A2. **Productontwikkeling** 34

IIIa.2A3. **Typering** 34

IIIa.2A3.1. **Opheldering van de structuur en van andere kenmerken** 34

IIIa.2A3.2. **Onzuiverheden** 35

IIIa.2B. **Beschrijving van de fabricagewijze** 35

IIIa.2C. **Productie en controle van de grondstoffen** 35

IIIa.2C1. **In farmacopees opgenomen grondstoffen** 36

IIIa.2C2. **Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen** 36

IIIa.2C2.1. **Grondstoffen van biologische herkomst** 36

IIIa.2C2.2. **Grondstoffen van niet-biologische herkomst** 37

IIIa.2D. **Controle tijdens het fabricageproces** 37

IIIa.2E. **Controle op het afgewerkte product** 38

IIIa.2E1. **Productspecificatie voor het afgewerkte product** 38

IIIa.2E2. **Beschrijving van de methode en validatie van vrijgavetests** 38

IIIa.2E3. **Referentienormen of -materialen** 39

IIIa.2F. **Consistentie tussen partijen** 39

IIIa.2F1. **Werkzame stof** 39

IIIa.2F2. **Het afgewerkte product** 39

IIIa.2G. **Houdbaarheidsonderzoek** 39

IIIa.2H. **Overige informatie** 40

IIIa.3. **DEEL 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)** 40

IIIa.3A. **Veiligheidsonderzoek** 41

IIIa.3A1. **Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan:** 41

IIIa.3A2. **Farmacologie** 41

IIIa.3A2.1. **Farmacodynamica** 42

IIIa.3A2.2. **Farmacokinetica** 42

IIIa.3A3. **Toxicologie** 42

IIIa.3A3.1. **Toxiciteit bij eenmalige toediening** 42

IIIa.3A3.2. **Toxiciteit bij herhaalde toediening** 42

IIIa.3A3.3. **Tolerantie bij de doelsoort** 43

IIIa.3A3.4. **Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit** 43

IIIa.3A3.5. **Genotoxiciteit** 43

IIIa.3A3.6. **Carcinogeniteit** 43

IIIa.3A3.7. **Uitzonderingen** 43

IIIa.3A4. **Overige voorschriften** 44

IIIa.3A4.1. **Speciale studies** 44

IIIa.3A4.2. **Waarnemingen bij de mens** 44

IIIa.3A4.3. **Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij mensen** 44

IIIa.3A5. **Gebruiksveiligheid** 45

IIIa.3A6. **Milieurisicobeoordeling** 45

IIIa.3A6.1. **Milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen die niet geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan** 45

IIIa.3A6.2. **Milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan** 45

IIIa.3B. **Residuonderzoek** 46

IIIa.3B1. **Beschrijving van het product** 46

IIIa.3B2. **Depletie van residuen** 46

IIIa.3B3. **Analysemethode voor residue** 46

IIIa.4. **DEEL 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)** 47

IIIa.4A. **Preklinische onderzoek** 47

IIIa.4A1. **Farmacologie** 47

IIIa.4A1.1. **Farmacodynamica** 47

IIIa.4A1.2. **Farmacokinetica** 47

IIIa.4A2. **Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij dieren** 48

IIIa.4A3. **Bepaling en bevestiging van de dosis** 48

IIIa.4A4. **Tolerantie bij de doeldiersoort** 48

IIIa.4B. **Klinische proeven** 48

IIIa.4B1. **Algemene beginselen** 48

IIIa.4B2. **Documentatie** 49

IIIa.4B2.1. **Resultaten van preklinisch onderzoek** 49

IIIa.4B2.2. **Resultaten van klinische proeven** 49

AFDELING IIIb VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN 50

IIIb.1. **DEEL 1: Samenvatting van het dossier** 50

IIIb.2. **DEEL 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische en microbiologische informatie)** 50

IIIb.2.A. **Productbeschrijving** 50

IIIb.2A1. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** 50

IIIb.2A2. **Productontwikkeling** 51

IIIb.2B. **Beschrijving van de fabricagewijze** 52

IIIb.2C. **Productie en controle van de grondstoffen** 52

IIIb.2C1. **In farmacopees opgenomen grondstoffen** 53

IIIb.2C2. **Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen** 53

IIIb.2C2.1. **Grondstoffen van biologische herkomst** 53

IIIb.2C2.2. **Grondstoffen van niet-biologische herkomst** 54

IIIb.2D. **Controle tijdens het fabricageproces** 54

IIIb.2E. **Controle op het afgewerkte product** 55

IIIb.2F. **Consistentie tussen partijen** 56

IIIb.2G. **Houdbaarheidsonderzoek** 56

IIIb.2H. **Overige informatie** 57

IIIb.3. **DEEL 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)** 57

IIIb.3A. **Algemene voorschriften** 57

IIIb.3B. **Preklinische onderzoek** 58

IIIb.3C. **Klinische proeven** 60

IIIb.3D. **Milieurisicobeoordeling** 60

IIIb.3E. **Beoordeling van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan** 61

IIIb.3F. **Residuonderzoek dat in het preklinische onderzoek moet worden opgenomen** 61

IIIb.4. **DEEL 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)** 61

IIIb.4A. **Algemene voorschriften** 61

IIIb.4B. **Preklinische onderzoek** 62

IIIb.4C. **Klinische proeven** 63

AFDELING IV VEREISTEN VOOR SPECIFIEKE AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 64

IV.1. **Aanvragen voor generieke diergeneesmiddelen** 64

IV.2. **Aanvragen voor hybride diergeneesmiddelen** 65

IV.3. **Aanvragen voor combinatiediergeneesmiddelen** 66

IV.4. **Aanvragen op basis van geïnformeerde toestemming** 66

IV.5. **Aanvragen op grond van bibliografische gegevens** 66

IV.6. **Aanvragen voor beperkte markten** 68

IV.7. **Aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden** 68

AFDELING V VEREISTEN VOOR AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK 68

V.1. **Voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen** 68

V.1.1. **Algemene voorschriften** 68

V.1.2. **Kwaliteitseisen** 69

V.1.3. **Veiligheidsvoorschriften** 70

V.1.4. **Werkzaamheidsvereisten** 70

V.1.5. **Specifieke gegevensvereisten voor bepaalde soorten geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd** 70

V.1.5.1. **Beginselen** 70

V.1.5.2. **Voor gentherapie bestemde diergeneesmiddelen** 70

V.1.5.3. **Regeneratieve geneesmiddelen, weefseltechniek en diergeneesmiddelen voor celtherapie** 71

V.1.5.4. **Specifiek voor faagtherapie ontworpen diergeneesmiddelen** 72

V.1.5.5. **Via nanotechnologieën verkregen diergeneesmiddelen** 72

V.1.5.6. **Geneesmiddelen voor antisense-RNA-therapie en RNA-interferentietherapie** 73

V.2. **Basisdossier vaccinantigeen** 74

V.3. **Meerstammendossier** 75

V.4. **Vaccinplatformtechnologieën** 75

V.5. **Homeopathische diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend** 76

AFDELING I

BASISBEGINSELEN EN VOORSCHRIFTEN

I.1. Algemene beginselen

I.1.1. De documentatie die op grond van artikel 8 en artikel 18 tot en met artikel 25 bij een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen wordt gevoegd, wordt ingediend in overeenstemming met de voorschriften in deze bijlage en met inachtneming van de richtsnoeren die de Commissie heeft gepubliceerd en de door het Bureau gepubliceerde voorschriften voor het elektronische formaat.

I.1.2. Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen, houdt de aanvrager ook rekening met de meest actuele kennis over diergeneesmiddelen en met de door het Bureau gepubliceerde wetenschappelijke richtsnoeren met betrekking tot de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van diergeneesmiddelen.

I.1.3. Bij diergeneesmiddelen zijn alle relevante monografieën van de Europese Farmacopee, waaronder de algemene monografieën en hoofdstukken, van toepassing op de desbetreffende delen van het dossier.

I.1.4. De fabricageprocessen voor de werkzame stof(fen) en het afgewerkte product voldoen aan de goede praktijken voor de vervaardiging.

I.1.5. Alle al dan niet gunstige informatie die van belang is voor de beoordeling van het diergeneesmiddel, wordt bij de aanvraag gevoegd. Met name alle relevante gegevens betreffende onvoltooide of gestaakte onderzoeken of proeven met betrekking tot het diergeneesmiddel, worden overgelegd.

I.1.6. Er wordt farmacologisch, toxicologisch, residu- en preklinisch onderzoek verricht volgens de beginselen van goede laboratoriumpraktijken ("GLP") die zijn vastgesteld in de Richtlijnen 2004/10/EG ([1]) en 2004/9/EG ([2]) van het Europees Parlement en de Raad.

I.1.7. Alle dierproeven worden met inachtneming van de beginselen van Richtlijn 2010/63/EU uitgevoerd, ongeacht de plaats waar de proeven worden uitgevoerd.

I.1.8. De beoordeling van het milieurisico in verband met de vrijgave van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk bestaan uit genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) in de zin van artikel 2 van Richtlijn 2001/18/EG, wordt als afzonderlijk document in het dossier opgenomen. De informatie wordt overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG ingediend, waarbij rekening wordt gehouden met door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren.

I.1.9. De aanvrager bevestigt in deel 1 van het dossier voor een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen dat alle ingediende gegevens die relevant zijn voor de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel, met inbegrip van openbaar beschikbare gegevens, niet aan de bescherming van technische documentatie zijn onderworpen.

I.2. Voorschriften voor de samenstelling van het dossier

Alle dossiers voor een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel bestaan uit de volgende delen:

I.2.1. *Deel 1: Samenvatting van het dossier*

Deel 1 omvat de administratieve informatie als omschreven in bijlage I, en wel als volgt:

a) deel 1A: punten 1 tot en met 4 en 6.1 tot en met 6.4;

b) deel 1B: punt 5;

c) deel 1C: punt 6.5.

([1]) Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen (PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44).

([2]) Richtlijn 2004/9/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP) (PB L 50 van 20.2.2004, blz. 28).

In het kader van deel 1B, punt 5.1, in samenhang met artikel 35, lid 1, punt 1, bevat een aanvraag voor de indeling van een diergeneesmiddel als "diergeneesmiddel waarvoor geen diergeneeskundig voorschrift verplicht is" een kritische beoordeling van de producteigenschappen om de geschiktheid van deze indeling te verantwoorden, waarbij de veiligheid voor het doeldier, de niet-doeldieren, de volksgezondheid en het milieu in overweging worden genomen, zoals uiteengezet in de criteria in artikel 34, lid 3, onder a) tot en met g).

Elk kritisch deskundigenrapport wordt opgesteld in het licht van de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van de aanvraag. Het rapport bevat een evaluatie van de verschillende proeven en onderzoeken die het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen vormen, waarbij wordt ingegaan op alle aspecten die voor de beoordeling van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel van belang zijn. Ook bevat het rapport gedetailleerde resultaten van de overgelegde proeven en onderzoeken en een nauwkeurige literatuuropgave. Er worden kopieën van de aangehaalde bibliografische referenties verstrekt.

De kritische deskundigenrapporten worden ondertekend en gedateerd door de auteurs van die rapporten en gaan vergezeld van informatie omtrent de opleiding, scholing en de beroepservaring van de auteur. Vermeld wordt of er beroepshalve een relatie bestaat tussen de auteur en de aanvrager.

De kritische deskundigenrapporten en de aanhangsels bevatten exacte en duidelijke verwijzingen naar de informatie in de technische documentatie.

Als deel 2 wordt gepresenteerd in het formaat van het gemeenschappelijk technisch document (CTD), wordt de algemene kwaliteitssamenvatting (QOS) gebruikt voor het kritische deskundigenrapport over de kwaliteit.

Voor de delen 3 en 4 bevat het kritische deskundigenrapport ook een samenvatting in tabelvorm van alle ingediende technische documentatie en relevante gegevens.

I.2.2. ***Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)***

1) De farmaceutische (fysisch-chemische, biologische en microbiologische) kwaliteitsgegevens omvatten voor de werkzame stof(fen) en voor het eindproduct onder meer informatie over het fabricageproces, de typering en eigenschappen, de procedures en voorschriften betreffende de kwaliteitscontrole, de houdbaarheid, en een beschrijving van de samenstelling, de ontwikkeling en de aanbiedingsvorm van het diergeneesmiddel.

2) Alle monografieën, met inbegrip van specifieke monografieën, algemene monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee, zijn van toepassing. Voor immunologische diergeneesmiddelen zijn alle monografieën, met inbegrip van specifieke monografieën, algemene monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee van toepassing, tenzij anderszins gemotiveerd. Als er geen monografie van de Europese Farmacopee is, kan de monografie van een farmacopee van een lidstaat worden toegepast. Wanneer een stof noch in de Europese Farmacopee noch in de farmacopee van een lidstaat wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd indien de deugdelijkheid ervan is aangetoond; in dat geval legt de aanvrager een kopie van de monografie over, zo nodig vergezeld van een vertaling. Aan de hand van gegevens wordt aangetoond dat de kwaliteit van de stof via de monografie adequaat kan worden gecontroleerd.

3) Als van andere tests dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, wordt het gebruik van deze tests gerechtvaardigd door aan te tonen dat de grondstoffen, indien getest in overeenstemming met de farmacopee, zouden voldoen aan de kwaliteitseisen van de desbetreffende monografie van de farmacopee.

4) Bij alle testprocedures voor analyse en kwaliteitscontrole wordt rekening gehouden met de vastgestelde richtsnoeren en voorschriften. De resultaten van het validatieonderzoek worden vermeld. De beschrijving van de onderzoeksprocedures is dusdanig uitgebreid dat zij bij op verzoek van de bevoegde autoriteit verrichte controles reproduceerbaar zijn en zij door de bevoegde controleautoriteit naar behoren beoordeeld kunnen worden. Bijzondere apparatuur en uitrusting die daarbij mogelijkerwijs wordt gebruikt, wordt adequaat beschreven, met toevoeging van een schema, indien van toepassing. De formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia worden zo nodig aangevuld met een beschrijving van de bereidingswijze. Voor onderzoeksprocedures die zijn opgenomen in de Europese Farmacopee of de farmacopee van een lidstaat, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

5) Voor zover beschikbaar wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de Europese Farmacopee gebruikt. Wanneer andere referentiepreparaten en -standaarden worden gebruikt, worden deze gedetailleerd aangeduid en beschreven.

6) De farmaceutische (fysisch-chemische, biologische en microbiologische) kwaliteitsgegevens betreffende de werkzame stof en/of het afgewerkte product kunnen in het dossier in het formaat van het gemeenschappelijk technisch document (CTD) worden opgenomen.

7) Voor biologische diergeneesmiddelen, met inbegrip van immunologische geneesmiddelen, wordt informatie over de oplosmiddelen die nodig zijn voor de bereiding van het eindproduct in het dossier opgenomen. Een biologisch diergeneesmiddel wordt beschouwd als één geneesmiddel, ook al is er meer dan een oplosmiddel benodigd, zodat er verscheidene preparaten van het definitieve geneesmiddel kunnen worden aangemaakt, die via verschillende wegen en op verschillende wijze kunnen worden toegediend. Oplosmiddelen die bij biologische diergeneesmiddelen worden geleverd, mogen samen met de flacons van de werkzame stof of afzonderlijk worden verpakt.

8) Overeenkomstig Richtlijn 2010/63/EU en de Europese Overeenkomst voor de bescherming van gewervelde dieren die worden gebruikt voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden, worden de proeven zodanig uitgevoerd dat het minimumaantal dieren wordt gebruikt en de minste pijn, lijden, angst of blijvende schade wordt veroorzaakt. Indien beschikbaar wordt een alternatieve in-vitrotest gebruikt, wanneer dit leidt tot vervanging of vermindering van het gebruik van dieren of vermindering van lijden.

I.2.3. ***Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)***

1) Het dossier over de veiligheidsonderzoeken bevat onder meer het volgende:

a) een synthese van de tests die overeenkomstig dit deel zijn uitgevoerd, met gedetailleerde verwijzingen naar de gepubliceerde literatuur en met een objectieve bespreking van alle verkregen resultaten. Het eventueel achterwege laten van onderzoeken en proeven en het opnemen van alternatieve studies wordt vermeld en besproken;

b) een verklaring dat, waar nodig, aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken voor preklinisch onderzoek is voldaan, gecombineerd met een bespreking van de eventuele bijdrage aan de algemene risicobeoordeling van onderzoek dat niet volgens GLP is uitgevoerd, en een motivering waarom bij dat onderzoek niet aan GLP is voldaan.

2) Het dossier bevat het volgende:

a) een register van alle in het dossier opgenomen studies en proeven;

b) een motivering voor het eventueel ontbreken van een bepaalde soort studie of proef;

c) een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies of proeven;

d) een bespreking van de eventuele bijdrage aan de algemene risicobeoordeling van studies of proeven die niet volgens GLP zijn uitgevoerd, en een motivering waarom bij die studies en proeven niet aan GLP is voldaan.

I.2.4. ***Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)***

1) Het dossier over de werkzaamheid bevat alle preklinische en klinische documentatie, met zowel gunstige als ongunstige uitslag voor de diergeneesmiddelen, zodat een objectieve totale beoordeling van de verhouding voordelen/risico's van het geneesmiddel mogelijk is.

2) Het dossier over de werkzaamheidsonderzoeken bevat onder meer het volgende:

a) een synthese van de tests die overeenkomstig dit deel zijn uitgevoerd, met gedetailleerde verwijzingen naar de gepubliceerde literatuur en met een objectieve bespreking van alle verkregen resultaten. Het eventueel achterwege laten van onderzoeken en proeven en het opnemen van alternatieve studies wordt vermeld en besproken;

b) een verklaring dat, waar nodig, aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken voor preklinisch onderzoek is voldaan, gecombineerd met een bespreking van de eventuele bijdrage aan de algemene risicobeoordeling van onderzoek dat niet volgens GLP is uitgevoerd, en een motivering waarom bij dat onderzoek niet aan GLP is voldaan.

3) Het dossier bevat het volgende:

a) een register van alle in het dossier opgenomen studies;

b) een motivering voor het eventueel ontbreken van een bepaalde soort studie;

c) een verklaring voor het opnemen van alternatieve studies.

4) Het doel van de in dit deel beschreven proeven is om de werkzaamheid van het diergeneesmiddel aan te tonen. Alle beweringen van de aanvrager met betrekking tot de eigenschappen, de werking en het gebruik van het geneesmiddel worden volledig ondersteund door de resultaten van specifiek in de vergunningsaanvraag voor het in de handel brengen vermelde proeven.

5) Alle werkzaamheidsonderzoeken worden uitgevoerd volgens een weloverwogen, gedetailleerd protocol, dat voor het begin van het onderzoek schriftelijk wordt vastgelegd. Het welzijn van de proefdieren wordt door een dierenarts bewaakt en bij het opstellen van elk onderzoeksprotocol en gedurende de gehele onderzoeksduur wordt met dat welzijn ten volle rekening gehouden.

6) Klinische proeven (praktijkproeven) worden uitgevoerd in overeenstemming met de vaste beginselen van goede klinische praktijk, tenzij anderszins gemotiveerd.

7) Voor het begin van elke praktijkproef wordt toestemming van de eigenaar van de bij de proeven te gebruiken dieren verkregen en vastgelegd, nadat deze op de hoogte is gesteld. De eigenaar van de dieren wordt met name schriftelijk ingelicht omtrent de consequenties van deelneming aan de proeven voor de latere verwijdering van de behandelde dieren of van het gebruik van deze dieren voor voedingsmiddelen.

I.2.5. ***Gedetailleerde voorschriften voor verschillende soorten diergeneesmiddelen of dossiers inzake vergunningen voor het in de handel brengen***

1) Gedetailleerde voorschriften voor de verschillende soorten diergeneesmiddelen of specifieke soorten dossiers voor vergunningen voor het in de handel brengen zijn opgenomen in de volgende afdelingen van deze bijlage:

a) afdeling II bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor andere diergeneesmiddelen dan biologische diergeneesmiddelen;

b) afdeling III bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor biologische diergeneesmiddelen:

i) afdeling IIIa bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor andere biologische diergeneesmiddelen dan immunologische diergeneesmiddelen;

ii) afdeling IIIb bevat een beschrijving van de gestandaardiseerde vereisten voor aanvragen voor immunologische diergeneesmiddelen;

c) afdeling IV bevat een beschrijving van de voorschriften voor het dossier voor specifieke soorten vergunning voor het in de handel brengen;

d) afdeling V bevat een beschrijving van de voorschriften voor het dossier voor bijzondere soorten diergeneesmiddelen.

AFDELING II

VOORSCHRIFTEN VOOR ANDERE DIERGENEESMIDDELEN DAN BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN

Voor andere diergeneesmiddelen dan biologische diergeneesmiddelen gelden de volgende gedetailleerde voorschriften, tenzij anders bepaald in afdeling IV.

II.1. ***Deel 1: Samenvatting van het dossier***

Zie afdeling I.

II.2. ***Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)***

II.2A. **Productbeschrijving**

II.2A1. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

1) Onder "kwalitatieve samenstelling" van alle bestanddelen van het geneesmiddel wordt verstaan de benaming of de beschrijving van:

a) de werkzame stof(fen);

b) excipiënten, de bestanddelen van de excipiënten, ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaakverbeterende en aromatische stoffen;

c) andere bestanddelen die aan de diergeneesmiddelen hun farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of anderszins aan dieren worden toegediend, zoals capsules, gelatinecapsules en intraruminale hulpmiddelen;

d) alle relevante gegevens over de primaire verpakking en, indien van toepassing, de buitenverpakking en eventueel over de wijze van sluiten, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het diergeneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden geleverd.

2) Onder algemeen gebruikelijke termen ter aanduiding van de bestanddelen van diergeneesmiddelen worden, niettegenstaande de overige bepalingen in artikel 8, verstaan:

a) voor stoffen die voorkomen in de Europese Farmacopee of, indien dit niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee;

b) voor de overige stoffen: de door de Wereldgezondheidsorganisatie ("WHO") aanbevolen algemene internationale benaming ("INN"), die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming;

c) bestanddelen zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van bereiding, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden;

d) voor kleurstoffen: het "E-nummer", zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 2009/35/EG van het Europees Parlement en de Raad.

3) Ter aanduiding van de kwantitatieve samenstelling van alle werkzame stoffen en excipiënten van diergeneesmiddelen wordt, al naargelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof en elk excipiënt de massa of het aantal eenheden van biologische activiteit aangegeven, hetzij per eenheid van dosering hetzij per massa- of volume-eenheid.

4) Eenheden van biologische activiteit worden gebruikt voor stoffen die niet chemisch kunnen worden gedefinieerd. Wanneer een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, wordt deze gebruikt. Wanneer geen internationale eenheid is gedefinieerd, worden de eenheden van biologische activiteit zodanig uitgedrukt dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de stoffen door eventueel de eenheden van de Europese Farmacopee te gebruiken.

5) De kwantitatieve samenstelling wordt aangevuld:

a) wat betreft preparaten voor eenmalige toediening: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per recipiënt, rekening houdend met het volume van het product dat, eventueel na reconstitutie e.d., kan worden gebruikt;

b) wat betreft diergeneesmiddelen die in druppelvorm worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per druppel of corresponderend met het aantal druppels per milliliter of per gram van de bereiding;

c) wat betreft de farmaceutische vormen die volgens een bepaalde maat worden toegediend: met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elke werkzame stof per maateenheid.

6) Werkzame stoffen in de vorm van verbindingen of van derivaten worden kwantitatief aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame molecuulgedeelte of van de werkzame molecuulgedeelten.

7) Voor diergeneesmiddelen die een werkzame stof bevatten waarvoor in de Unie voor het eerst een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, wordt de kwantitatieve opgave van een werkzame stof die een zout of hydraat is, systematisch uitgedrukt in termen van de massa van het werkzame deel of de werkzame delen in het molecuul. Voor alle diergeneesmiddelen waarvoor later in de lidstaten een vergunning wordt verleend, wordt de kwantitatieve samenstelling voor dezelfde werkzame stof op dezelfde wijze aangegeven.

II.2A2. **Productontwikkeling**

1) Er wordt een toelichting gegeven met betrekking tot de keuze van de samenstelling, de bestanddelen, de verpakking, de beoogde functie van de excipiënten in het afgewerkte product en de voor de productie daarvan gebruikte methode, met inbegrip van een motivering van de keuze van de methode en nadere gegevens over de sterilisatieprocédés en/of de aseptische procedures. Deze toelichting is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Eventuele overdoseringen worden vermeld en gemotiveerd. Bewezen moet zijn dat de microbiologische eigenschappen (de microbiologische zuiverheid en de antimicrobiële werking) en de gebruiksaanwijzing geschikt zijn voor het beoogde gebruik van het diergeneesmiddel, zoals aangegeven in het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen.

2) Een beschrijving van de interactie tussen het afgewerkte product en de primaire verpakking wordt overgelegd in alle gevallen waarin het mogelijk wordt geacht dat het risico van een dergelijke interactie bestaat, vooral wanneer het gaat om injecteerbare preparaten.

3) De voorgestelde verpakkingsgrootten staan in de juiste verhouding tot de voorgestelde toedieningsweg, de dosering en de doelsoort, met name voor antimicrobiële (werkzame) stoffen.

4) Wanneer het afgewerkte product vergezeld gaat van een doseerapparaat, wordt de nauwkeurigheid van de dosis (doses) aangetoond.

5) Wanneer wordt aanbevolen om een begeleidende test (bv. een diagnostische test) bij het afgewerkte product te gebruiken, wordt relevante informatie over de test verstrekt.

6) Voor diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor toevoeging aan diervoeders, wordt informatie verstrekt over toe te voegen percentages, aanwijzingen voor de toevoeging, de homogeniteit van de diervoeders en compatibele/geschikte diervoeders.

II.2B. **Beschrijving van de fabricagewijze**

1) In de op grond van artikel 8 bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een adequaat inzicht gegeven in de aard van de verrichte handelingen.

2) Daartoe bevat de beschrijving ten minste:

a) het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift voor de voorgestelde commerciële partijgrootte(n), met de kwantitatieve gegevens van alle gebruikte stoffen. Alle stoffen die tijdens de fabricage kunnen verdwijnen, worden vermeld; eventuele overdoseringen worden vermeld;

b) een uitgebreide beschrijving van de verschillende productiestadia met informatie over de bedrijfsomstandigheden van het proces, vergezeld van een stroomschema;

c) in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de maatregelen die zijn genomen om de homogeniteit van het afgewerkte product te waarborgen. Er wordt informatie verstrekt over de wijze waarop een partij wordt gedefinieerd (bijvoorbeeld uitgedrukt in een tijdsduur, een hoeveelheid product, of bereiken daarvan);

d) een lijst van procesbewakingscontroles, waarbij ook de productiefase waarin zij worden uitgevoerd en de acceptatiecriteria vermeld worden;

e) experimentele studies die de juistheid van het fabricageproces aantonen en, indien nodig, een procesvalidatieschema voor partijen op productieschaal;

f) voor steriele geneesmiddelen, indien er sprake is van niet in een farmacopee opgenomen sterilisatiecondities, bijzonderheden ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocédés en/of aseptische procedures.

II.2C. **Productie en controle van de grondstoffen**

1) Voor de toepassing van dit punt wordt onder "grondstoffen" verstaan werkzame stoffen, excipiënten en verpakking (primaire verpakking met sluitsysteem en, indien van toepassing, buitenverpakking en doseerapparaat dat bij het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik wordt geleverd).

2) Het dossier bevat de specificaties en informatie over de tests die ten behoeve van de kwaliteitscontrole op alle partijen van grondstoffen worden uitgevoerd.

3) De routinetests op grondstoffen worden op dezelfde wijze uitgevoerd als in het dossier is aangegeven.

4) Wanneer het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare) een goedkeuringscertificaat voor een grondstof, werkzame stof of excipiënt heeft afgegeven, vormt dit certificaat de verwijzing naar de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee.

5) Wanneer er naar een goedkeuringscertificaat wordt verwezen, geeft de fabrikant de aanvrager schriftelijk een verzekering dat het fabricageproces niet is gewijzigd sinds het verlenen van het goedkeuringscertificaat door het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg. Indien het veld "*verklaring van toegang*" op het certificaat is ingevuld en ondertekend, wordt aan dit voorschrift geacht te zijn voldaan zonder dat aanvullende onderbouwing nodig is.

6) Er worden voor de grondstoffen analysecertificaten overgelegd om aan te tonen dat aan de vastgestelde specificatie wordt voldaan.

II.2C1. **Werkzame stof(fen)**

1) De vereiste gegevens worden op een van de drie manieren zoals beschreven in de punten 2 tot en met 4, ingediend.

2) De volgende details worden ingediend:

a) er wordt informatie verstrekt over de identiteit, de structuur en de verschillende fysisch-chemische en andere relevante eigenschappen van de werkzame stof, met name fysisch-chemische eigenschappen die van invloed kunnen zijn op de veiligheid en werkzaamheid ervan. Indien relevant worden als bewijs van de molecuulstructuur ook de schematische aminozuursequentie en de relatieve molecuulmassa vermeld;

b) de informatie over het fabricageproces van de werkzame stof omvat een beschrijving van het productieproces ervan, dat de verbintenis van de aanvrager voor de fabricage van de werkzame stof vormt. Alle voor de fabricage van de werkzame stof(fen) benodigde materialen worden vermeld, met opgave van de fase waarin elk materiaal wordt gebruikt. Er wordt informatie gegeven over de kwaliteit en de controle van die materialen. Ook wordt informatie gegeven waaruit blijkt dat de materialen voldoen aan normen die passen bij het beoogde gebruik ervan;

c) de informatie betreffende de kwaliteitscontrole omvat de bij elke cruciale stap uitgevoerde proeven (met inbegrip van acceptatiecriteria), gegevens over de kwaliteit en de controle van tussenproducten en over procesvalidatie en/of beoordelingsonderzoeken. Ook kunnen validatiegegevens voor de bij de werkzame stof toegepaste analysemethoden ertoe behoren;

d) bij de informatie over verontreinigingen worden de te verwachten verontreinigingen en de gehalten aan en de aard van verontreinigingen aangegeven. Eveneens wordt zo nodig informatie over de veiligheid van die verontreinigingen gegeven.

3) Basisdossier werkzame stoffen

Voor een niet-biologische actieve stof kan de aanvrager ervoor zorgen dat de fabrikant van de actieve stof de bevoegde autoriteiten rechtstreeks de informatie over de werkzame stof bij punt 2 toezendt als basisdossier werkzame stoffen. In dit geval verstrekt de fabrikant de aanvrager alle gegevens (het deel van de aanvrager uit het basisdossier werkzame stoffen) die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het diergeneesmiddel op zich te nemen. Een kopie van de door de fabrikant van de werkzame stof aan de aanvrager verstrekte gegevens wordt in het geneesmiddelendossier opgenomen. De fabrikant van de werkzame stof bevestigt de aanvrager schriftelijk dat hij ervoor zal zorgen dat de verschillende partijen een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageproces of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen.

4) Door het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg afgegeven goedkeuringscertificaat

Het goedkeuringscertificaat en alle aanvullende gegevens die relevant zijn voor de doseringsvorm en die niet onder het goedkeuringscertificaat vallen, worden verstrekt.

II.2C1.1. **In farmacopees opgenomen werkzame stoffen**

1) Voor toepassing van het bepaalde in artikel 8, is het voldoende dat de werkzame stoffen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of bij afwezigheid van een monografie van de Europese Farmacopee, van de farmacopee van een van de lidstaten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden en -procedures in elke relevante rubriek worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

2) Wanneer de specificatie in een monografie van de Europese Farmacopee of in de nationale farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van een stof te waarborgen, kunnen de bevoegde autoriteiten van de aanvrager adequatere specificaties verlangen, waaronder met door middel van gevalideerde testprocedures bepaalde acceptatiecriteria voor specifieke verontreinigingen.

3) De bevoegde autoriteiten stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten hiervan op de hoogte. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt de autoriteiten van die farmacopee de bijzonderheden van de gesignaleerde ontoereikendheid alsmede de aangebrachte aanvullende specificaties.

II.2C1.2. **Niet in farmacopees opgenomen werkzame stoffen**

1) Werkzame stoffen die in geen enkele farmacopee zijn opgenomen, worden beschreven in een monografie met de volgende rubrieken:

a) de benaming van het bestanddeel, overeenkomstig deel II.2A1, punt 2, wordt aangevuld met de handelsna(a)m(en) of wetenschappelijke synoniemen;

b) de definitie van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als in de Europese Farmacopee, gaat vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name betreffende de molecuulstructuur. Bij stoffen die slechts door hun fabricagewijze mogen worden gedefinieerd, wordt deze zo nauwkeurig beschreven dat een in samenstelling en werking constante stof kan worden gekarakteriseerd;

c) de identificatiemethoden kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de productie van de werkzame stof, of als tests die routinematig worden verricht;

d) de zuiverheidstests worden beschreven in relatie tot alle afzonderlijke te verwachten verontreinigingen, met name verontreinigingen die een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, verontreinigingen die, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytisch onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden;

e) tests en acceptatiecriteria om de parameters te bewaken die van belang zijn voor het afgewerkte product, zoals steriliteit, worden beschreven en, indien van toepassing, gevalideerd;

f) bij samengestelde stoffen van plantaardige of dierlijke oorsprong wordt onderscheid gemaakt tussen het geval waarin meervoudige farmacologische effecten een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste bestanddelen nodig maakt, en het geval van stoffen die een of meer groepen van bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald.

2) Aan de hand van deze gegevens wordt aangetoond dat de voorgestelde reeks onderzoeksprocedures voldoende is om de kwaliteit van de werkzame stof vanaf de omschreven bron te bewaken.

II.2C1.3. **Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden**

Onderstaande gegevens met betrekking tot werkzame stoffen worden als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame stoffen vermeld, indien de biologische beschikbaarheid van het diergeneesmiddel daarvan afhankelijk is:

a) kristalvormen en oplosbaarheid;

b) deeltjesgrootte;

c) hydratatietoestand;

d) verdelingscoëfficiënt voor olie/water;

e) de pK/pH-waarden.

De punten a) tot en met c) zijn niet van toepassing op stoffen die uitsluitend in opgeloste vorm worden gebruikt.

II.2C2. **Excipiënten**

1) Voor toepassing van het bepaalde in artikel 8, is het voldoende dat de excipiënten in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese Farmacopee of, bij afwezigheid van een monografie van de Europese Farmacopee, van de farmacopee van een van de lidstaten. In dat geval kan de beschrijving van de analysemethoden en -procedures in elke relevante rubriek worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee. Zo nodig worden de voorschriften van de monografie door extra tests aangevuld om parameters als deeltjesgrootte, steriliteit en/of oplosmiddelresten te bewaken.

2) Als er geen monografie van een farmacopee bestaat, wordt een specificatie voorgesteld en gemotiveerd. Hierbij worden de specificaties van de werkzame stof van deel II.2C1.2, punt 1, onder a) tot en met e), gevolgd. De voorgestelde methoden en de ondersteunende validatiegegevens ervan worden overlegd.

3) Er wordt een verklaring ingediend om te bevestigen dat aan diergeneesmiddelen toe te voegen kleurstoffen voldoen aan de eisen van Richtlijn 2009/35/EG van het Europees Parlement en de Raad ([3]), behalve wanneer de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen betrekking heeft op bepaalde voor lokale toepassing bestemde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zoals gemedicineerde halsbanden en oormerken.

4) Er wordt een verklaring ingediend om te bevestigen dat de gebruikte kleurstoffen voldoen aan de zuiverheidseisen van Verordening (EU) nr. 231/2012 van de Commissie ([4]).

5) Van nieuwe excipiënten, d.w.z. excipiënten die voor de eerste keer in de Unie in een diergeneesmiddel of via een nieuwe toedieningsweg worden gebruikt, worden alle bijzonderheden betreffende de fabricage, de typering en de controles overgelegd, met verwijzingen om klinische en niet-klinische gegevens over de veiligheid te ondersteunen. Voor kleurstoffen worden de verklaringen van overeenstemming in de punten 3 en 4 als toereikend beschouwd.

II.2C3. **Verpakking (recipiënten en sluitsystemen)**

II.2C3.1. **Werkzame stof**

1) Voor de werkzame stof wordt informatie verstrekt over de recipiënt en het sluitsysteem ervan, waarbij alle materialen van de primaire verpakking en hun specificaties worden vermeld. De benodigde hoeveelheid informatie wordt bepaald door de fysische toestand (vloeibaar, vast) van de werkzame stof.

2) Wanneer een goedkeuringscertificaat voor de werkzame stof uit de voorgestelde bron wordt ingediend en een recipiënt en het sluitsysteem ervan worden gespecificeerd, mag voor de werkzame stof de gedetailleerde informatie hierover uit die bron worden vervangen door een verwijzing naar het geldige goedkeuringscertificaat.

3) Wanneer een basisdossier werkzame stoffen uit de voorgestelde bron wordt ingediend en een recipiënt en het sluitsysteem ervan worden gespecificeerd, mag voor de werkzame stof de gedetailleerde informatie hierover uit die bron worden vervangen door een verwijzing naar het basisdossier werkzame stoffen.

II.2C3.2. **Het afgewerkte product**

1) Voor het afgewerkte product wordt informatie verstrekt over de recipiënt, het sluitsysteem ervan en eventuele hulpmiddelen, waarbij alle materialen van de primaire verpakking en hun specificaties worden vermeld. De benodigde hoeveelheid informatie wordt bepaald door de toedieningsweg van het diergeneesmiddel en de fysische toestand (vloeibaar, vast) van de doseringsvormen.

([3]) Richtlijn 2009/35/EG van het Europees Parlement en de Raad van 23 april 2009 betreffende stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren (PB L 109 van 30.4.2009, blz. 10).

([4]) Verordening (EU) nr. 231/2012 van de Commissie van 9 maart 2012 tot vaststelling van de specificaties van de in de bijlagen II en III bij Verordening (EG) nr. 1333/2008 van het Europees Parlement en de Raad opgenomen levensmiddelenadditieven (PB L 83 van 22.3.2012, blz. 1).

2) Als er geen monografie van een farmacopee bestaat, wordt een specificatie voor het verpakkingsmateriaal voorgesteld en gemotiveerd.

3) Voor verpakkingsmateriaal dat voor het eerst in de Unie wordt gebruikt en in contact komt met het product, wordt informatie verstrekt over de samenstelling, fabricage en veiligheid.

II.2C4. **Stoffen van biologische herkomst**

1) Overeenkomstig relevante richtsnoeren wordt informatie verstrekt over de herkomst, de verwerking, de typering en de controle van alle materialen van biologische oorsprong (mensen, dieren, kruiden of micro-organismen) die bij de vervaardiging van diergeneesmiddelen worden gebruikt, met inbegrip van gegevens inzake virale veiligheid.

2) Er wordt documentatie verstrekt aan de hand waarvan wordt aangetoond dat het materiaal dat afkomstig is van diersoorten die overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE) kunnen overdragen, in overeenstemming is met de "Richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken" en met de corresponderende monografie van de Europese Farmacopee. Door het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg afgegeven goedkeuringscertificaten waarin wordt verwezen naar de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat de voorschriften worden nageleefd.

II.2D. **Controles op geïsoleerde tussenproducten tijdens het fabricageproces**

1) Voor de toepassing van deze afdeling wordt onder "geïsoleerd tussenproduct" gedeeltelijk verwerkt materiaal verstaan, dat gedurende een bepaalde tijd kan worden opgeslagen en dat verdere verwerking ondergaat voordat het een afgewerkt product wordt.

2) Voor ieder tussenproduct wordt een specificatie vastgesteld en worden, indien van toepassing, de analysemethoden beschreven en gevalideerd.

3) Op de primaire verpakking van het tussenproduct wordt informatie verstrekt, indien deze verschilt van die voor het afgewerkte product.

4) De houdbaarheidstermijn en de opslagvoorschriften voor het tussenproduct worden vastgesteld aan de hand van de gegevens van houdbaarheidsstudies.

II.2E. **Controle op het afgewerkte product**

1) Voor de controle van het afgewerkte product omvat een partij van een afgewerkt product alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm, die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid materiaal en zijn onderworpen aan dezelfde reeks fabricage- en/of sterilisatiebewerkingen. In het geval van continuproductie kan de grootte van een partij in een tijdsduur, een hoeveelheid product, of als bereik worden uitgedrukt.

2) De tests die op het afgewerkte product worden uitgevoerd, worden vermeld. De voorgestelde specificatie wordt gemotiveerd. Voor onderzoeken die niet routinematig worden uitgevoerd, wordt de frequentie aangegeven en gemotiveerd. De acceptatiecriteria voor vrijgave worden vermeld.

3) Het dossier bevat gegevens over de controles op het afgewerkte product bij vrijgave en over de validatie daarvan. Deze gegevens worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

4) Wanneer andere onderzoeksprocedures en acceptatiecriteria worden gebruikt dan zijn vermeld in de relevante monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee of, bij het ontbreken hiervan, in de farmacopee van een lidstaat, worden die procedures en criteria gerechtvaardigd door aan te tonen dat het afgewerkte product, als het volgens die monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee voor de betrokken farmaceutische vorm.

II.2E1. **Algemene eigenschappen van het afgewerkte product**

1) Bepaalde controles op algemene eigenschappen zijn een verplicht onderdeel van het onderzoek naar het afgewerkte product. Deze controles hebben, telkens wanneer dit nodig is, betrekking op de bepaling van de gemiddelde massa/het gemiddelde volume en de toegelaten spreiding, op mechanische of fysische tests, uiterlijke kenmerken en op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH of deeltjesgrootte. Voor elk van die eigenschappen worden door de aanvrager normen en acceptatiecriteria omschreven.

2) Testomstandigheden, gebruikte uitrusting/apparatuur en normen die niet voorkomen in de Europese Farmacopee of de nationale farmacopees van een lidstaat worden voldoende gedetailleerd beschreven; dit geldt ook voor de gevallen waarin de in dergelijke farmacopees voorgeschreven methoden niet van toepassing zijn.

II.2E2. **Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de werkzame stof(fen)**

1) De kwalitatieve en kwantitatieve analyses van de werkzame stof(fen) worden uitgevoerd bij een voor de productiepartijen representatief monster of bij een aantal afzonderlijk geanalyseerde doseringseenheden.

2) De maximaal toelaatbare afwijkingen van het gehalte van de werkzame stoffen in het afgewerkte product mogen op het tijdstip van de productie niet groter zijn dan ± 5 %, tenzij hiervoor een acceptabele reden bestaat.

3) In bepaalde gevallen van uitzonderlijk ingewikkelde mengsels, waarbij de gehaltebepaling van de werkzame stoffen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist dat bezwaarlijk voor elke partij uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame stoffen niet in het afgewerkte product worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde echter dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in tussenproducten tijdens het productieproces. Die vereenvoudigde methode mag niet worden uitgebreid tot de typering van genoemde stoffen. Deze methode wordt in dat geval aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die de bevoegde autoriteiten in staat stelt na te gaan of het in de handel gebrachte geneesmiddel overeenstemt met de formule.

4) Een biologische bepaling in vivo of in vitro is verplicht, wanneer met fysisch-chemische methoden geen afdoende informatie over de kwaliteit van het geneesmiddel kan worden verkregen. Bij een dergelijke bepaling worden zo mogelijk referentiematerialen gebruikt en statistische analyses uitgevoerd, zodat berekening van de betrouwbaarheidsgrenzen mogelijk is. Indien die bepalingen niet bij het afgewerkte product kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenstap, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.

5) De maximaal aanvaardbare gehaltes aan afzonderlijke afbraakproducten en het totaal aan afbraakproducten direct na productie worden vermeld. De motivering voor de opname of uitsluiting van afbraakproducten in de specificatie worden vermeld.

II.2E3. **Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten**

Een kwalitatieve bepaling en een controle van de onderste en bovenste grenswaarde zijn verplicht voor elk afzonderlijk antimicrobieel conserveermiddel en voor elke excipiënt die de biologische beschikbaarheid van een werkzame stof kan beïnvloeden, tenzij de biologische beschikbaarheid door andere in aanmerking komende proeven wordt gewaarborgd. Een kwalitatieve bepaling en een controle van de bovenste grenswaarde zijn verplicht voor elke antioxidant en voor elke excipiënt die fysiologische functies ongunstig kunnen beïnvloeden, waarbij ook een controle verplicht is van de onderste grenswaarde voor antioxidanten op het tijdstip dat zij vrijkomen.

II.2E4. **Microbiologische controles**

Wanneer microbiologische tests (zoals ten aanzien van steriliteit en bacteriële endotoxinen) routinematig nodig zijn om de kwaliteit van het geneesmiddel te controleren, worden gegevens daarover in het analytische gedeelte van het dossier opgenomen.

II.2E5. **Consistentie tussen partijen**

Om te waarborgen dat de productkwaliteit van partij tot partij constant is en om overeenstemming met de specificatie aan te tonen, worden gegevens betreffende de partij verstrekt met de resultaten van alle tests die in het algemeen worden uitgevoerd op [drie] partijen die volgens het beschreven productieproces op de voorgestelde productielocatie(s) zijn vervaardigd.

II.2E6. **Andere controles**

Alle andere tests die nodig worden geacht om de kwaliteit van het geneesmiddel te bevestigen, worden gecontroleerd.

II.2F. **Houdbaarheidsonderzoek**

II.2F1. **Werkzame stof(fen)**

1) Een heronderzoekstermijn en de opslagcondities voor de werkzame stof worden vermeld, behalve wanneer de fabrikant van het afgewerkte product de werkzame stof onmiddellijk voorafgaand aan het gebruik ervan bij de vervaardiging van het afgewerkte product aan een volledig heronderzoek onderwerpt.

2) Er worden houdbaarheidsgegevens overgelegd om aan te tonen hoe de kwaliteit van een werkzame stof naargelang van de tijd onder invloed van verschillende milieufactoren varieert, en om, indien van toepassing, de vastgestelde heronderzoekstermijn en opslagcondities te bevestigen. Er wordt informatie verstrekt over het soort uitgevoerde houdbaarheidsstudies, de gebruikte protocollen, de gehanteerde analyseprocedures en de validatie daarvan, alsook de gedetailleerde resultaten.

3) Wanneer een goedkeuringscertificaat voor de werkzame stof uit de voorgestelde bron beschikbaar is en een heronderzoekstermijn en opslagcondities worden gespecificeerd, mogen de houdbaarheidsgegevens van de werkzame stof uit die bron worden vervangen door een verwijzing naar het geldige goedkeuringscertificaat.

4) Wanneer een basisdossier werkzame stoffen uit de voorgestelde bron wordt ingediend en de houdbaarheidsgegevens worden gespecificeerd, mag de gedetailleerde informatie over de houdbaarheid van de werkzame stof uit die bron worden vervangen door een verwijzing naar het basisdossier werkzame stoffen.

II.2F2. **Het afgewerkte product**

1) Er wordt een beschrijving gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd om de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn, aanbevolen opslagcondities en specificaties aan het eind van de houdbaarheidstermijn te bepalen.

2) Er wordt informatie verstrekt over het soort uitgevoerde houdbaarheidsstudies, de gebruikte protocollen, de gehanteerde analyseprocedures en de validatie daarvan, alsook de gedetailleerde resultaten.

3) Wanneer een afgewerkt product wordt gereconstitueerd of verdund alvorens te worden toegediend, worden bijzonderheden over de voorgestelde houdbaarheidstermijn en de specificatie voor het gereconstitueerde/verdunde geneesmiddel verstrekt, onderbouwd met de relevante houdbaarheidsgegevens.

4) Voor recipiënten met meer dan een dosis worden in voorkomend geval gegevens overgelegd betreffende de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel nadat de recipiënt voor de eerste maal is aangebroken of geopend en wordt een gebruiksspecificatie vastgesteld.

5) Wanneer uit een afgewerkt product afbraakproducten kunnen ontstaan, doet de aanvrager daarvan opgave en vermeldt hij de toegepaste analysemethoden en onderzoeksprocedures.

6) Wanneer uit de houdbaarheidsgegevens blijkt dat de kwantitatieve analyse van de werkzame stof bij opslag vermindert, is in de beschrijving van de methoden voor de controle op het afgewerkte product eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek opgenomen naar de verandering die de werkzame stof heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een kwalitatieve en/of kwantitatieve analyse van de afbraakproducten.

7) Het maximaal aanvaardbare gehalte aan afzonderlijke afbraakproducten en het totaal aan afbraakproducten aan het eind van de houdbaarheidstermijn wordt vermeld en gemotiveerd.

8) Aan de hand van de resultaten van de houdbaarheidsproeven worden de tests en de acceptatiecriteria die in de loop van de houdbaarheidstermijn op het afgewerkte product worden uitgevoerd, vermeld en gemotiveerd.

9) In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn en eventueel de houdbaarheidstermijn tijdens gebruik, onder de aanbevolen opslagcondities is gemotiveerd.

10) Bovendien wordt, voor diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor toevoeging aan diervoeders, informatie verstrekt over de houdbaarheid en de voorgestelde houdbaarheidstermijn na toevoeging aan diervoeders. Ook wordt een specificatie verstrekt voor de gemedicineerde diervoeders, die in overeenstemming met de aanbevolen gebruiksaanwijzingen voor diergeneesmiddelen zijn gefabriceerd.

II.2G. **Overige informatie**

Informatie betreffende de kwaliteit van het diergeneesmiddel die niet elders in dit deel aan de orde is gekomen, kan bij dit punt in het dossier worden opgenomen.

II.3. ***Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)***

1) Elk onderzoeksverslag omvat:

a) een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);

b) een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan, indien van toepassing;

c) een beschrijving van de gebruikte methoden, apparatuur en materialen;

d) een beschrijving en motivering van de testmethoden;

e) een beschrijving van de verkregen resultaten die zodanig gedetailleerd is dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft;

f) een statistische analyse van de resultaten (indien van toepassing);

g) een kritische bespreking van de resultaten, met op- en aanmerkingen omtrent de niveaus waarbij wel/geen effecten worden waargenomen, en omtrent uitzonderlijke bevindingen;

h) de naam van het laboratorium;

i) de naam van de onderzoeksleider;

j) handtekening en datum;

k) de plaats en de periode waarin de studie is uitgevoerd;

l) de sleutel voor afkortingen en codes, ongeacht of deze al dan niet internationaal aanvaard zijn;

m) een beschrijving van wiskundige en statistische procedures.

2) Gepubliceerde studies kunnen worden aanvaard indien zij voldoende gegevens en voldoende details bevatten om een onafhankelijke beoordeling mogelijk te maken. De onderzoekstechnieken worden zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun wetenschappelijke waarde aan. Samenvattingen van studies waarover geen gedetailleerde verslagen beschikbaar zijn, worden niet aanvaard als geldige documentatie. Wanneer de stof eerder, in het kader van bepaalde veiligheidsvoorschriften, is beoordeeld voor het vaststellen van maximumwaarden voor residuen (MRL), kan worden verwezen naar het Europese openbare beoordelingsverslag voor MRL's (Epmar — European Public MRL Assessment Report). Wanneer naar het Epmar wordt verwezen, hoeven er geen studies te worden ingediend die reeds in het kader van de MRL-beoordeling zijn beoordeeld; alleen nieuwe onderzoeken die niet voor de MRL-beoordeling beschikbaar zijn, hoeven te worden verstrekt. Indien de blootstellingsroute (bijvoorbeeld voor de toediener) niet identiek is aan de route die wordt gebruikt overeenkomstig Verordening (EU) 2018/782 van de Commissie ([5]), kunnen nieuwe studies nodig zijn.

II.3A. **Veiligheidsonderzoek**

1) De veiligheidsdocumentatie is toereikend voor de beoordeling van:

a) de mogelijke toxiciteit van het diergeneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan bij doelsoorten onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden;

([5]) Verordening (EU) 2018/782 van de Commissie van 29 mei 2018 tot vaststelling van de methodologische beginselen voor de risicobeoordeling en aanbevelingen inzake risicomanagement als bedoeld in Verordening (EG) nr. 470/2009 (PB L 132 van 30.5.2018, blz. 5).

b) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het diergeneesmiddel, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;

c) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het diergeneesmiddel.

2) In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn de metabolieten van de oorspronkelijke stof te onderzoeken, indien dit de residuen zijn die problemen opleveren.

3) Een excipiënt die voor het eerst in een diergeneesmiddel of via een nieuwe toedieningsweg wordt gebruikt, wordt op dezelfde wijze behandeld als een werkzame stof.

II.3A1. **Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan**

a) De algemene internationale benaming (INN);

b) de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC);

c) het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS);

d) de therapeutische, farmacologische en chemische classificatie;

e) de synoniemen en afkortingen;

f) de structuurformule;

g) de molecuulformule;

h) het molecuulgewicht;

i) de zuiverheidsgraad;

j) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen;

k) de beschrijving van fysische eigenschappen:

i) het smeltpunt;

ii) het kookpunt;

iii) de dampspanning;

iv) de oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, uitgedrukt in g/l, met vermelding van de temperatuur;

v) de dichtheid;

vi) brekingsindex, optische rotatie enz.;

l) de formulering van het product.

II.3A2. **Farmacologie**

1) Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke diergeneesmiddelen hun therapeutische werking uitoefenen, dus wordt op proefdieren en de doeldiersoorten verricht farmacologisch onderzoek opgenomen. Indien van toepassing kan worden verwezen naar studies die zijn ingediend in deel 4 van het dossier.

2) Wanneer een diergeneesmiddel farmacologische effecten heeft zonder toxiciteitsverschijnselen, of bij toepassing van doses die kleiner zijn dan die waarbij toxische verschijnselen ontstaan, wordt met die farmacologische effecten bij de beoordeling van de veiligheid voor de toediener van het diergeneesmiddel rekening gehouden.

3) Documentatie over de veiligheid wordt steeds voorafgegaan door gedetailleerde gegevens over op laboratoriumdieren verricht onderzoek en door alle relevante gegevens die bij klinisch onderzoek van het doeldier naar voren zijn gekomen.

II.3A2.1. **Farmacodynamica**

Er wordt informatie verstrekt over het werkingsmechanisme van de werkzame stof(fen), alsook informatie over primaire en secundaire farmacodynamische effecten om een bijdrage te kunnen leveren aan een beter inzicht in eventuele bijwerkingen bij de dierproeven. Over de farmacodynamische eigenschappen die betrekking hebben op de therapeutische werking wordt in deel 4A van het dossier in detail gerapporteerd.

II.3A2.2. **Farmacokinetica**

Er worden gegevens overgelegd over de veranderingen in de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) van de werkzame stof en de metabolieten ervan in laboratoriumdieren. De gegevens worden gecorreleerd aan de bevindingen betreffende de dosis-effectrelatie bij farmacologisch en toxicologisch onderzoek om de adequate blootstelling te kunnen bepalen.

II.3A3. **Toxicologie**

1) De documentatie betreffende toxicologie is gebaseerd op de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren inzake de algemene aanpak van onderzoek en richtsnoeren voor specifieke studies. In het algemeen wordt toxiciteits-onderzoek op de werkzame stof(fen) en niet het geformuleerde product uitgevoerd, behalve als specifiek anders vereist wordt.

2) Dierproeven worden uitgevoerd bij dieren die stammen van voor laboratoriumgebruik gefokte dieren waarvoor (bij voorkeur) historische gegevens beschikbaar zijn.

3) Toxiciteit bij eenmalige toediening

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening kan worden toegepast voor het doen van voorspellingen met betrekking tot:

a) de mogelijke uitwerking van acute overdosering bij de doelsoort;

b) de mogelijke uitwerking van ongewilde toediening aan de mens;

c) de doses die bruikbaar kunnen zijn voor het onderzoek bij herhaalde toediening.

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening toont de acute toxische werking van de stof alsmede het tijdsverloop voor het begin en de afzwakking ervan aan.

De uit te voeren studies worden uitgekozen met het oog op het bieden van voorlichting inzake gebruiksveiligheid; bijvoorbeeld indien wordt verwacht dat degene die het diergeneesmiddel toedient in sterke mate wordt blootgesteld door inhalering of huidcontact, worden deze blootstellingsroutes onderzocht.

4) Toxiciteit bij herhaalde toediening

Het onderzoek inzake toxiciteit bij herhaalde toediening heeft ten doel mogelijke fysiologische en/of pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van de onderzochte (combinatie van) werkzame stof(fen) vast te stellen en de relatie tussen die veranderingen en de dosering vast te stellen.

Normaliter zal een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij één soort proefdier voldoende zijn. Dit onderzoek kan worden vervangen door onderzoek bij het doeldier. De frequentie van toediening en de toedieningsweg, alsmede de duur van het onderzoek, worden zodanig gekozen dat zij overeenstemmen met het voorgestelde klinische gebruik en/of de blootstelling van de toediener. De aanvrager motiveert de omvang en duur van de studies en de gekozen doseringen.

5) Tolerantie bij de doelsoort

Er wordt een samenvatting overgelegd van elk teken van intolerantie dat tijdens het overeenkomstig de voorschriften van deel II.4A4 uitgevoerde onderzoek, in de regel met de definitieve formulering, bij de doelsoort is waargenomen (tolerantie bij de doeldiersoort). Het desbetreffende onderzoek, de doseringen waarbij de intolerantie zich voordeed en de soorten en rassen worden gespecificeerd. Bijzonderheden omtrent eventuele onverwachte fysiologische veranderingen worden eveneens verstrekt. De volledige verslagen van die onderzoeken worden in deel 4 van het dossier opgenomen.

6) Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting

Voor producten die bestemd zijn voor gebruik bij fokdieren, wordt onderzoek naar de reproductieve veiligheid in overeenstemming met VICH GL43 overgelegd. Voor de beoordeling van de effecten op de toediener worden geen onderzoeken naar voortplantingstoxiciteit bij proefdieren verwacht.

7) Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit

Voor de evaluatie van de effecten bij doeldiersoorten zijn onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit niet vereist voor producten die uitsluitend bestemd zijn voor gebruik bij niet-fokdieren. Voor andere producten wordt een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd bij ten minste één soort; dit mag de doelsoort zijn. Indien het onderzoek bij de doelsoort wordt uitgevoerd, wordt hier een samenvatting verstrekt en wordt het volledige verslag van het onderzoek opgenomen in deel 4 van het dossier.

Voor de beoordeling van de gebruiksveiligheid worden er in alle gevallen waarin aanzienlijke blootstelling van de toediener kan worden verwacht standaardonderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd die in overeenstemming zijn met standaardproeven op basis van vastgestelde richtsnoeren (waaronder VICH GL32- en OESO-tests).

8) Genotoxiciteit

Onderzoek naar mogelijk genotoxische werking wordt uitgevoerd om de veranderingen aan het licht te brengen die een werkzame stof in het genetische materiaal van cellen teweeg zou kunnen brengen. Iedere werkzame stof die bestemd is voor de eerste maal in een diergeneesmiddel te worden opgenomen wordt beoordeeld op genotoxische eigenschappen.

Op de werkzame stof(fen) wordt een standaardreeks genotoxiciteitstests uitgevoerd overeenkomstig standaardtests op basis van vastgelegde richtsnoeren (waaronder VICH GL23- en OESO-tests).

9) Carcinogeniteit

Bij het besluit of testen op carcinogeniteit vereist is, wordt rekening gehouden met de resultaten van genotoxiciteitstests, structuur-activiteitsrelaties en de bevindingen bij toxiciteitstests met herhaalde toediening die aan kunnen tonen of er hyperplastische of neoplastische veranderingen kunnen ontstaan.

Elke bekende soortspecificiteit van het toxiciteitsmechanisme wordt in overweging genomen, alsook verschillen qua metabolisme tussen de proefdiersoorten, doeldiersoorten en de mens.

Carcinogeniteitsonderzoeken worden in overeenstemming met standaardtests op basis van vastgestelde richtsnoeren (waaronder VICH GL28- en OESO-tests) uitgevoerd.

10) Uitzonderingen

Wanneer een diergeneesmiddel voor lokale toepassing is bestemd, wordt de systemische absorptie in de doeldiersoort onderzocht. Indien de systemische absorptie aantoonbaar verwaarloosbaar is, kunnen de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening, toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling en de carcinogeniteitsproeven achterwege worden gelaten, tenzij:

a) overeenkomstig de beoogde gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of

b) overeenkomstig de beoogde gebruiksvoorwaarden orale blootstelling kan worden verwacht bij degene die het diergeneesmiddel toedient.

II.3A4. **Overige voorschriften**

II.3A.4.1. **Speciale studies**

Voor specifieke groepen stoffen of wanneer een van de waargenomen effecten tijdens onderzoek bij herhaalde toediening bij dieren veranderingen betreffen die wijzen op bijvoorbeeld immunotoxiciteit, neurotoxiciteit of endocriene stoornissen, wordt verder onderzoek verricht, zoals sensibilisatiestudies of onderzoek naar vertraagde neurotoxiciteit. Afhankelijk van de aard van het geneesmiddel kan het nodig zijn om aanvullend onderzoek te verrichten om het onderliggende mechanisme van de toxische effecten of het irritatiepotentieel te analyseren.

Voor geneesmiddelen waarbij huid en ogen mogelijk blootgesteld worden, wordt onderzoek naar irritatie en sensibilisering verstrekt. Dergelijk onderzoek wordt uitgevoerd met de definitieve formulering.

Bij de opzet van dit onderzoek en de beoordeling van de resultaten ervan worden de meest recente wetenschappelijke inzichten en de vastgestelde richtsnoeren in acht genomen.

II.3A.4.2. **Waarnemingen bij de mens**

Er worden gegevens verstrekt waaruit blijkt of de farmacologisch werkzame stoffen van het diergeneesmiddel worden toegepast in geneesmiddelen voor de mens. Als dat het geval is, wordt er een overzicht samengesteld van alle waargenomen effecten (met inbegrip van bijwerkingen) op de mens, alsmede over de oorzaak daarvan, voor zover dit van belang kan zijn voor de beoordeling van de veiligheid van het diergeneesmiddel, waar nodig met behulp van gepubliceerde studies; wanneer bestanddelen van het diergeneesmiddel niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, worden de redenen hiervoor vermeld, indien deze voor het publiek toegankelijk zijn.

II.3A.4.3. **Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij mensen**

De in dit punt beschreven gegevensvereisten hebben betrekking op antibacteriële stoffen en zijn mogelijk niet volledig toepasbaar op andere soorten antimicrobiële stoffen (te weten antivirale middelen, antischimmelmiddelen en antiprotozoaire middelen), hoewel de voorschriften in beginsel in voorkomend geval kunnen worden gevolgd.

Van diergeneesmiddelen zijn gegevens nodig over het mogelijk ontstaan van resistente bacteriën of determinanten van resistentie met relevantie voor de menselijke gezondheid, die geassocieerd zijn met het gebruik ervan. Het mechanisme van de ontwikkeling en de selectie van een dergelijke resistentie is in dit opzicht van bijzonder belang. Waar nodig worden door de aanvrager maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie als gevolg van het beoogde gebruik van het diergeneesmiddel.

Gegevens over resistentie die relevant zijn voor het klinische gebruik van het geneesmiddel bij doeldieren worden overeenkomstig deel II.4A2 behandeld. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel II.4A2.

1) Voor voedselproducerende dieren heeft de risicobeoordeling betrekking op:

a) de identificatie van resistente bacteriën of determinanten van resistentie die in verband kunnen worden gebracht met ziekten bij de mens (zoönotische en/of commensale bacteriën) en die worden geselecteerd door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij doeldieren (bepaling van de gevaren);

b) de waarschijnlijkheid dat die gevaarlijke elementen zich vanuit de doeldiersoort zullen verspreiden als gevolg van het gebruik van het betrokken diergeneesmiddel;

c) de waarschijnlijkheid dat mensen later via voedsel of direct contact blootgesteld worden aan het (de) geïdentificeerde gevaar (gevaren) en de (schadelijke) gevolgen die deze blootstelling kan hebben voor de gezondheid van de mens. Zie VICH GL27 en de Europese richtsnoeren voor meer hierover.

2) Bij gezelschapsdieren wordt met het oog op de risico's voor de gezondheid van de mens of de volksgezondheid aandacht besteed aan:

a) de identificatie van resistente bacteriën of determinanten van resistentie die in verband kunnen worden gebracht met ziekten bij de mens en die worden geselecteerd door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij doeldieren;

b) een inschatting van de blootstelling aan zoönotische en commensale bacteriën bij de doeldiersoort op basis van de gebruiksomstandigheden van het betrokken diergeneesmiddel;

c) beoordeling van de latere blootstelling van de mens aan antimicrobiële resistentie (AMR) en de daaruit voortvloeiende gevolgen voor de menselijke gezondheid.

3) Er wordt aandacht besteed aan de resistentie in het milieu.

II.3A5. **Gebruiksveiligheid**

Deze rubriek bevat een evaluatie van de in de delen II.3A tot en met II.3A4 vastgestelde effecten en relateert deze aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om passende waarschuwingen voor de gebruiker en andere risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

Wat betreft de gebruiksveiligheid worden de richtsnoeren van het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) gevolgd.

II.3A6. **Milieurisicobeoordeling**

1) Er wordt een milieurisicobeoordeling uitgevoerd om de eventuele schadelijke gevolgen te beoordelen die het gebruik van het diergeneesmiddel voor het milieu kan hebben, en om de aan deze gevolgen verbonden risico's in te schatten. Bij de beoordeling worden eveneens eventuele voorzorgsmaatregelen vastgesteld ter beperking van deze risico's.

2) Deze beoordeling bestaat uit twee fasen. De eerste fase wordt in alle gevallen uitgevoerd. De details van de beoordeling worden in overeenstemming met de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren verstrekt. In de beoordeling wordt de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en het aan een dergelijke blootstelling verbonden risiconiveau aangegeven, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:

a) de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon;

b) de toedieningswijze, in het bijzonder de vermoedelijke mate waarin het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terechtkomt;

c) de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metabolieten ervan in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze uitscheidingsproducten;

d) het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of andere afvalproducten.

3) In de tweede fase wordt in overeenstemming met de door het Bureau vastgestelde en gepubliceerde richtsnoeren nader specifiek onderzoek uitgevoerd naar de veranderingen en uitwerking van het geneesmiddel op bepaalde ecosystemen. De mate van blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en de beschikbare gegevens over de fysisch-chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de betrokken werkzame stof(fen), met inbegrip van metabolieten in geval van een geïdentificeerd risico, die tijdens de uitvoering van de volgens deze verordening vereiste andere tests en proeven zijn verkregen, worden in aanmerking genomen.

4) Voor producten die bestemd zijn voor voedselproducerende diersoorten worden persistente, bioaccumulerende en toxische (PBT) of zeer persistente en zeer bioaccumulerende stoffen (zPzB) ingedeeld volgens de criteria in bijlage XIII bij Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad ([6]) (de Reach-verordening) en beoordeeld overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren voor PBT- en zPzB-beoordelingen van stoffen in diergeneesmiddelen.

II.3B. **Residuonderzoek**

1) Voor de toepassing van dit punt gelden de definities van Verordening (EG) nr. 470/2009.

2) Eetbare weefsels, eieren, melk en honing (en in voorkomend geval was) van behandelde dieren worden op depletie van residuen onderzocht, om te bepalen onder welke omstandigheden en in welke mate residuen overblijven in van die dieren verkregen levensmiddelen. Voorts maakt dit onderzoek de bepaling van wachttijden mogelijk.

3) Wat betreft diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor gebruik bij voedselproducerende dieren, toont de documentatie over residuen aan:

a) in welke mate en hoe lang residuen van het diergeneesmiddel of de metabolieten ervan aanwezig blijven in de eetbare weefsels van het behandelde dier of in van deze dieren verkregen melk, eieren en/of honing (en in voorkomend geval was);

b) dat er, ter vermijding van gevaar voor de gezondheid van de consument van levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren, realistische wachttijden kunnen worden vastgesteld, die in de praktijk van de dierhouderij aan te houden zijn;

c) dat de bij het onderzoek naar de depletie van residuen gehanteerde analysemethode(n) in zodanige mate gevalideerd is (zijn) dat veilig kan worden aangenomen dat de ingediende gegevens betreffende residuen kunnen dienen als uitgangspunt voor een wachttijd.

II.3B1. **Beschrijving van het product**

Er wordt een beschrijving van het (de) bij het onderzoek gebruikte geneesmiddel(en) voor diergeneeskundig gebruik ingediend, met inbegrip van:

a) de samenstelling;

b) de fysische en chemische onderzoeksresultaten (sterkte en zuiverheid) voor de desbetreffende partij(en);

c) partij-identificatie.

II.3B2. **Depletie van residuen (metabolisme en kinetiek van residuen)**

1) Het doel van deze studies, waarbij de snelheid wordt gemeten waarmee residuen in het behandelde dier na de laatste toediening van het diergeneesmiddel verdwijnen, is om de wachttijd te bepalen, dat wil zeggen de tijd die nodig is om ervoor te zorgen dat er in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren geen residuen achterblijven die een gevaar kunnen vormen voor de consument.

([6]) Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 18 december 2006 inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (Reach), tot oprichting van een Europees Agentschap voor chemische stoffen, houdende wijziging van Richtlijn 1999/45/EG en houdende intrekking van Verordening (EEG) nr. 793/93 van de Raad en Verordening (EG) nr. 1488/94 van de Commissie alsmede Richtlijn 76/769/EEG van de Raad en de Richtlijnen 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG en 2000/21/EG van de Commissie (PB L 396 van 30.12.2006, blz. 1).

2) De huidige status van de MRL voor de bestanddelen van het diergeneesmiddel in de relevante doelsoorten wordt gerapporteerd.

3) Nadat de proefdieren de laatste dosis van het diergeneesmiddel hebben ontvangen worden de aanwezige gehalten van residuen op een voldoende aantal tijdstippen bepaald. De studies bij zoogdieren en vogels worden overeenkomstig VICH GL48 en andere relevante richtsnoeren uitgevoerd. Residustudies in honing worden overeenkomstig VICH GL56 uitgevoerd en depletiestudies bij aquatische soorten overeenkomstig VICH GL57.

4) De voorgestelde wachttijd wordt op basis van de evaluatie gemotiveerd.

II.3B3. **Analysemethode voor residuen**

De depletiestudie(s) van residuen, de analysemethode(n) en de validatie daarvan worden overeenkomstig VICH GL49 uitgevoerd.

De analysemethode is in overeenstemming met de stand van de wetenschappelijke en technische kennis op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

II.4. ***Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)***

II.4A. **Preklinische onderzoek**

Preklinisch onderzoek heeft tot doel de veiligheid en de werkzaamheid van het product bij het doeldier te onderzoeken en is vereist om de farmacologische werking, de farmacokinetische eigenschappen, de dosis en het doseringsinterval, de resistentie (indien van toepassing) en de tolerantiemarge van het doeldier voor het geneesmiddel vast te stellen.

II.4A1. **Farmacologie**

II.4A.1.1. **Farmacodynamica**

1) De farmacodynamische effecten van de in het diergeneesmiddel opgenomen werkzame stof(fen) worden gekarakteriseerd.

2) Het werkingsmechanisme en de farmacologische effecten waarop de aanbevolen praktische toepassing is gebaseerd, worden naar behoren beschreven, met inbegrip van eventuele secundaire effecten. In het algemeen worden de effecten op de belangrijkste lichaamsfuncties onderzocht. De resultaten worden in kwantitatieve termen uitgedrukt (bijvoorbeeld in de vorm van dosis-effectcurves en/of tijd-effectcurves) en waar mogelijk vergeleken met een stof waarvan de activiteit algemeen bekend is (wanneer wordt beweerd dat de stof actiever is dan een stof waarvan de activiteit algemeen bekend is, moet het verschil worden aangetoond en statistisch significant zijn).

3) Elk effect van de andere eigenschappen van de geneesmiddelen (zoals de toedieningsweg of formulering) op de farmacologische werkzaamheid van de werkzame stof wordt onderzocht.

4) Tenzij het standaardprocedures betreft, worden de bij de proeven toegepaste technieken zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en hun wetenschappelijke waarde aantoonbaar is. De experimentele gegevens worden duidelijk uiteengezet en de resultaten van statistische vergelijkingen overlegd.

5) Tenzij er goede redenen worden gegeven voor het tegendeel, wordt elke eventuele kwantitatieve modificatie van de reacties na herhaalde toediening van de stof ook onderzocht.

II.4A.1.2. **Farmacokinetica**

1) Fundamentele farmacokinetische gegevens over de werkzame stof zijn noodzakelijk met het oog op de beoordeling van de veiligheid voor het doeldier en de werkzaamheid van het diergeneesmiddel bij de doelsoort, met name als het een nieuwe stof of formulering betreft.

2) De doelstellingen van farmacokinetische studies bij de doeldiersoorten kunnen in vier hoofdgebieden worden verdeeld:

a) het beschrijven van de farmacokinetische basiskenmerken (namelijk de absorptie, distributie, metabolisme en excretie) van de werkzame stof in de formulering;

b) het gebruiken van deze farmacokinetische basiskenmerken om de relaties tussen doseringsschema, plasma- en weefselconcentratie in de tijd en farmacologische, therapeutische of toxische werking te onderzoeken;

c) het waar passend vergelijken van farmacokinetische parameters van de verschillende doelsoorten en onderzoeken van de verschillen tussen soorten die mogelijk van invloed zijn op de veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel bij het doeldier;

d) het waar passend vergelijken van de biologische beschikbaarheid ter verbetering van het onderlinge verband tussen de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van verschillende producten, farmaceutische vormen, sterkten of toedieningswijzen, of om het effect van veranderingen in de productie of samenstelling te vergelijken.

3) Voor de doeldiersoorten zijn farmacokinetische studies in de regel noodzakelijk als aanvulling op de farmacodynamische studies om de vaststelling van veilige en doeltreffende doseringsschema's (toedieningsmethode en -plaats, dosis, doseringsinterval, aantal toedieningen enz.) te kunnen onderbouwen. Aanvullende farmacokinetische studies kunnen nodig zijn om doseringsschema's in overeenstemming met bepaalde populatievariabelen vast te stellen.

4) Wanneer farmacokinetische studies zijn ingediend overeenkomstig deel 3 van het dossier, kan naar deze studies worden verwezen. Voor vaste combinaties, zie afdeling IV.

II.4A2. **Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij dieren**

1) Voor relevante diergeneesmiddelen (bijvoorbeeld antimicrobiële stoffen, antiparasitica) wordt informatie verstrekt over de huidige resistentie (indien van toepassing) en over het mogelijke ontstaan van klinisch relevante resistentie voor de geclaimde indicatie bij de doeldiersoort. Waar mogelijk wordt informatie verstrekt over de resistentiemechanisme(n), de moleculaire genetische basis van resistentie en de mate van overdracht van resistentiedeterminanten. Wanneer het relevant is, wordt informatie over coresistentie en kruisresistentie verstrekt. Door de aanvrager worden maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie bij organismen met klinische relevantie voor het beoogde gebruik van het diergeneesmiddel.

2) Resistentie die relevant is voor risico's voor de mens wordt overeenkomstig deel II.3A4, punt 3, behandeld. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel II.3A4, punt 3.

II.4A3. **Bepaling en bevestiging van de dosis**

Er worden passende gegevens verstrekt om de voorgestelde dosis, het doseringsinterval, de duur van de behandeling en eventuele intervallen tussen herbehandelingen te motiveren.

Voor studies die onder praktijkomstandigheden worden uitgevoerd, wordt relevante informatie verstrekt zoals beschreven in deel II.4B, tenzij anderszins naar behoren gemotiveerd.

II.4A4. **Tolerantie bij de doeldiersoort**

De lokale en systemische tolerantie van het diergeneesmiddel wordt bij de doeldiersoorten onderzocht. Het doel van veiligheidsonderzoek bij doeldieren is om tekenen van intolerantie te karakteriseren en een toereikende veiligheidsmarge vast te stellen, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen toedieningsweg (en). Dit kan worden bereikt door de dosis te verhogen en/of de duur van de behandeling te verlengen. Het (De) onderzoeksverslag(en) bevat(ten) bijzonderheden van alle verwachte farmacologische effecten en alle bijwerkingen. Het uitvoeren van veiligheidsonderzoeken bij doeldieren gebeurt in overeenstemming met de internationale richtsnoeren van de Internationale Samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van diergeneesmiddelen (VICH) en met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren. Informatie over de veiligheid bij de doelsoorten kan ook op grond van ander preklinisch onderzoek, met inbegrip van het onderzoek uit deel 3, en klinische proeven en in combinatie met relevante informatie uit de gepubliceerde literatuur, worden verschaft. Onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit bij de doeldiersoort wordt hier opgenomen en een samenvatting wordt in deel 3 van het dossier gegeven.

II.4B. **Klinische proeven**

II.4B1. **Algemene beginselen**

1) Bij de opzet, uitvoering en rapportage van klinische proeven wordt naar behoren rekening gehouden met de internationale richtsnoeren voor goede klinische praktijken van de VICH en met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren. Voor de beoordeling van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen kunnen gegevens van buiten de Unie uitgevoerde klinische proeven enkel in aanmerking worden genomen indien deze gegevens voldoende representatief zijn voor de situatie in de Unie.

2) Experimentele gegevens zoals verkennende of pilot-proeven en resultaten van niet-experimentele benaderingen worden door klinische proeven bevestigd, tenzij anderszins gemotiveerd.

3) Het doel van klinische proeven is om onder praktijkomstandigheden de veiligheid en werkzaamheid van een diergeneesmiddel bij het doeldier onder normale dierhouderij-omstandigheden en/of volgens normale veterinaire praktijken te onderzoeken. Aan de hand van de proeven wordt het effect van het diergeneesmiddel aangetoond na toediening aan de beoogde doelsoort volgens het voorgestelde doseringsschema en de voorgestelde toedieningsweg(en). De opzet van de proef is erop gericht de indicaties te ondersteunen en rekening te houden met eventuele contra-indicaties naar soort, leeftijd, ras en geslacht, met de gebruiksaanwijzing van het diergeneesmiddel, en met eventuele bijwerkingen ervan.

4) Alle klinische diergeneeskundige proeven worden uitgevoerd overeenkomstig een gedetailleerd proefprotocol.

5) Voor formuleringen die bestemd zijn voor gebruik bij klinische diergeneeskundige proeven in de Unie, worden de woorden “alleen voor klinisch diergeneeskundig onderzoek” duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar op de etikettering aangebracht.

6) Klinische proeven worden met controledieren (gecontroleerde klinische proeven) verricht, tenzij anderszins gemotiveerd. De met het nieuwe geneesmiddel verkregen werkzaamheidsresultaten worden vergeleken met die van de doeldiersoorten waaraan een in de Unie toegelaten diergeneesmiddel is toegediend, waarvan een acceptabel werkzaamheidsniveau is aangetoond en dat ten aanzien van de voorgestelde indicatie(s) voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten is goedgekeurd, of waaraan een placebo is toegediend of die niet zijn behandeld. Zowel de positieve als de negatieve resultaten worden vermeld.

7) Bij de opzet van het protocol en de analyse en evaluatie van klinische proeven wordt gebruikgemaakt van algemeen aanvaarde statistische beginselen die in overeenstemming zijn met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren, tenzij anderszins gemotiveerd.

II.4B2. **Documentatie**

II.4B2.1. **Resultaten van preklinisch onderzoek**

Waar mogelijk worden gegevens overgelegd over de resultaten van:

a) tests die de farmacologische werking aantonen, met inbegrip van tests waarmee de farmacodynamische mechanismen worden aangetoond die ten grondslag liggen aan de therapeutische werking, en tests die het voornaamste farmacokinetische profiel aantonen;

b) tests en onderzoeken naar resistentie, indien van toepassing;

c) tests waarmee de veiligheid voor het doeldier is aangetoond;

d) tests om de dosis te bepalen en te bevestigen (met inbegrip van het doseringsinterval, de duur van de behandeling en eventuele intervallen tussen herbehandelingen).

Indien zich tijdens de uitvoering van de tests onverwachte effecten voordoen, worden die effecten gedetailleerd beschreven. Eventuele weglating van die gegevens wordt gemotiveerd. In alle preklinische studieverslagen wordt de volgende informatie verstrekt:

a) een samenvatting;

b) een onderzoeksprotocol;

c) een gedetailleerde beschrijving van de doelen, de opzet en uitvoering met inbegrip van methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende soort, leeftijd, gewicht, geslacht, aantal, ras en stam van de dieren, alsmede een specificatie van dieren, dosis, wijze en schema van toediening;

d) een statistische analyse van de resultaten, indien van toepassing;

e) een objectieve uiteenzetting betreffende de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de werkzaamheid van het diergeneesmiddel en de veiligheid ervan voor de doeldiersoort.

II.4B2.2. **Resultaten van klinische proeven**

De onderzoekers vermelden alle bijzonderheden op afzonderlijke verslagbladen bij individuele behandeling en op collectieve verslagbladen bij collectieve behandeling.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel treft alle noodzakelijke regelingen om te waarborgen dat de oorspronkelijke documenten die de basis voor de verstrekte gegevens vormen, gedurende ten minste vijf jaar na het vervallen van de toestemming voor het in de handel brengen van het geneesmiddel worden bewaard.

Van elke klinische proef worden de klinische waarnemingen samengevat in een overzicht van de proeven en de resultaten ervan, met in het bijzonder vermelding van:

a) het aantal individueel of collectief behandelde controledieren en proefdieren, uitgesplitst naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;

b) het aantal voortijdig uit de proeven teruggetrokken dieren en de reden van de terugtrekking;

c) in geval van controledieren, of zij:

   i) geen behandeling hebben ondergaan,

   ii) een placebo hebben gekregen, of

   iii) een ander diergeneesmiddel hebben gekregen dat in de Unie is toegelaten en waarbij een aanvaardbare mate van werkzaamheid is aangetoond en dat is goedgekeurd bij de voorgestelde indicatie(s) voor gebruik bij dezelfde doeldiersoort, of

   iv) dezelfde werkzame stof in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;

d) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;

e) waarnemingen betreffende de uitwerking op de prestaties van de dieren, in voorkomend geval;

f) bijzonderheden betreffende proefdieren die een verhoogd risico lopen vanwege leeftijd, wijze van fokken of voederen of het doel waarvoor zij bestemd zijn, of dieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand bijzondere aandacht vereist;

g) een statistische beoordeling van de resultaten.

De hoofdonderzoeker trekt algemene conclusies betreffende de werkzaamheid van het diergeneesmiddel en de veiligheid ervan voor het doeldier onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden en met name betreffende eventuele informatie inzake indicaties en contra-indicaties, dosering en gemiddelde behandelingsduur en, in voorkomend geval, eventueel waargenomen interacties met andere diergeneesmiddelen of toevoegingsmiddelen in diervoeder evenals eventuele tijdens de behandeling te treffen bijzondere voorzorgsmaatregelen, alsmede klinische tekenen van overdosering, indien waargenomen.

AFDELING III

VOORSCHRIFTEN VOOR BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN

Onverminderd de specifieke wettelijke voorschriften van de Unie inzake de bestrijding en uitroeiing van dierziekten zijn de volgende bepalingen van toepassing op biologische diergeneesmiddelen, behalve wanneer de geneesmiddelen bedoeld zijn voor gebruik bij bepaalde diersoorten of bij specifieke indicaties overeenkomstig het bepaalde in afdelingen IV en V en in de desbetreffende richtsnoeren.

AFDELING IIIa

VOORSCHRIFTEN VOOR BIOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN ANDERS DAN IMMUNOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN

De volgende voorschriften gelden voor biologische diergeneesmiddelen als omschreven in artikel 4, punt 6, behalve geneesmiddelen als omschreven in artikel 4, punt 5, of indien anders bepaald in afdeling IV.

Wat de naleving van de in deze afdeling gespecificeerde voorschriften betreft, is flexibiliteit toegestaan, maar afwijkingen van de voorschriften in deze bijlage moeten wetenschappelijk worden gemotiveerd en gebaseerd op specifieke eigenschappen van het biologische geneesmiddel. Afhankelijk van de aard van het product kunnen voor bepaalde stoffen naast de in deze afdeling vermelde voorschriften ook veiligheidsgegevens worden verlangd.

IIIa.1. ***Deel 1: Samenvatting van het dossier***

Zie afdeling I.

IIIa.2. ***Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische of microbiologische informatie)***

IIIa.2A. **Productbeschrijving**

IIIa.2A1. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

1) De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het biologische diergeneesmiddel wordt vermeld. Deze afdeling bevat informatie over:

   a) de werkzame stof(fen);

   b) het bestanddeel of de bestanddelen van de excipiënten ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van hulpstoffen, conserveermiddelen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, kleurstoffen, smaakstoffen, aromatische stoffen, markeerstoffen enz.;

   c) de samenstelling, dat wil zeggen, de lijst van alle bestanddelen van de doseringsvorm en de hoeveelheid daarvan per eenheid (met inbegrip van eventuele overdoseringen), de functie van de bestanddelen en een verwijzing naar hun kwaliteitsnormen (bijvoorbeeld monografieën uit een compendium of specificaties van de fabrikant);

   d) bijbehorend(e) oplosmiddel(en);

   e) het type recipiënt en sluitsysteem ervan dat wordt gebruikt voor de doseringsvorm en voor bijbehorende oplosmiddelen en hulpmiddelen voor reconstitutie, indien van toepassing. Wanneer het hulpmiddel niet samen met het biologisch diergeneesmiddel wordt geleverd, wordt relevante informatie over het hulpmiddel verschaft.

2) Ter aanduiding van de kwantitatieve samenstelling van alle werkzame stoffen en excipiënten van diergeneesmiddelen wordt, al naargelang van de farmaceutische vorm, voor elke werkzame stof en elk excipiënt de massa of het aantal eenheden van biologische activiteit aangegeven, hetzij per eenheid van dosering hetzij per massa- of volume-eenheid.

3) Waar mogelijk wordt de biologische activiteit per massa- of volume-eenheid vermeld. Wanneer een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, wordt deze gebruikt, tenzij anderszins gemotiveerd. Wanneer geen internationale eenheid is gedefinieerd, worden de eenheden van biologische activiteit zodanig uitgedrukt dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de stoffen, door eventueel de eenheden van de Europese Farmacopee te gebruiken.

4) Onder "algemeen gebruikelijke termen" ter aanduiding van de bestanddelen van biologische diergeneesmiddelen worden, niettegenstaande de toepassing van het in artikel 8 bepaalde, verstaan:

   a) voor stoffen die in de Europese Farmacopee of, indien dat niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten voorkomen: de hoofdtitel van de desbetreffende monografie, die voor alle soortgelijke stoffen verplicht is, onder verwijzing naar de betrokken farmacopee;

b) voor andere stoffen: de door de WHO aanbevolen INN, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; stoffen zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van bereiding, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden;

c) voor kleurstoffen: het "E-nummer", zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 2009/35/EG.

IIIa.2A2. **Productontwikkeling**

Er wordt een toelichting gegeven, met inbegrip van, maar niet beperkt tot:

a) de keuze van de samenstelling en de keuze van de bestanddelen, met name wat betreft hun beoogde functies en hun respectieve concentraties;

b) de motivering voor het opnemen van een conserveermiddel in de samenstelling;

c) de primaire verpakking en de geschiktheid van de recipiënten en sluitsystemen ervan die worden gebruikt voor de opslag en het gebruik van het afgewerkte product. Een beschrijving van de interactie tussen het afgewerkte product en de primaire verpakking wordt overgelegd in alle gevallen waarin het mogelijk wordt geacht dat het risico van een dergelijke interactie bestaat, vooral wanneer het gaat om injecteerbare preparaten;

d) de microbiologische eigenschappen (microbiologische zuiverheid en antimicrobiële werking) en gebruiksaanwijzingen;

e) de eventuele verdere verpakking, buitenverpakking, indien van toepassing;

f) de verhouding tussen de voorgestelde verpakkingsgrootten en de voorgestelde toedieningsweg, de dosering en de doelsoort;

g) eventuele overdosering(en) in de formulering om een minimale sterkte aan het einde van de houdbaarheidstermijn te garanderen, met motivering;

h) de selectie van het fabricageproces van de werkzame stof en van het afgewerkte product;

i) een bespreking van de verschillen tussen het (de) fabricageproces(sen) van partijen die in klinische proeven worden gebruikt, en het proces dat wordt beschreven bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen;

j) wanneer het afgewerkte product is voorzien van een doseerapparaat, wordt de nauwkeurigheid van de dosis (doses) aangetoond;

k) wanneer wordt aanbevolen om een begeleidende test (bv. een diagnostische test) bij het afgewerkte product te gebruiken, wordt relevante informatie over de test verstrekt.

l) Deze toelichting is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens over productontwikkeling.

IIIa.2A3. **Typering**

IIIa.2A3.1. **Opheldering van de structuur en van andere kenmerken**

1) De typering van een biotechnologische of biologische stof (waaronder de bepaling van fysisch-chemische eigenschappen, biologische activiteit, immunochemische eigenschappen, zuiverheid en onzuiverheden) met behulp van de juiste technieken is noodzakelijk om een passende specificatie te kunnen vaststellen. Slechts verwijzen naar literatuurgegevens is niet aanvaardbaar, tenzij dit wordt gemotiveerd op grond van voorafgaande kennis over soortgelijke moleculen voor wijzigingen waarbij geen veiligheidsrisico bestaat. Een adequate typering wordt uitgevoerd in de ontwikkelingsfase en, indien nodig, na significante wijzigingen in het proces.

2) Alle relevante beschikbare informatie wordt verstrekt over de primaire, secundaire en de hogere orde structuur, met inbegrip van posttranslationele wijzigingen (bijvoorbeeld glycovormen) en andere wijzigingen van de werkzame stof.

3) Er wordt gedetailleerde informatie verschaft over de biologische activiteit (namelijk over het specifieke vermogen of de specifieke capaciteit van een product om een bepaald biologisch effect te bereiken). De biologische activiteit wordt doorgaans bepaald of geëvalueerd met behulp van een geschikte, betrouwbare en gekwalificeerde methode. Het ontbreken van een dergelijke bepaling wordt gemotiveerd. Dat de uitgebreidheid van de karakteriseringsgegevens tijdens de ontwikkeling zal toenemen, wordt erkend.

4) De motivering voor de keuze van de voor de typering gebruikte methoden wordt opgegeven en de geschiktheid ervan onderbouwd.

IIIa.2A3.2. **Onzuiverheden**

1) Er wordt aandacht besteed aan procesgerelateerde onzuiverheden (bijvoorbeeld gastheerceleiwitten, DNA van de gastheercel, residuen van media, uit het materiaal van de kolom uitspoelende stoffen) en productgerelateerde onzuiverheden (bijvoorbeeld precursoren, gesplitste vormen, afbraakproducten, aggregaten). Er wordt kwantitatieve informatie over onzuiverheden verstrekt, met inbegrip van informatie over de maximale hoeveelheid bij de hoogste dosis. Voor bepaalde procesgerelateerde onzuiverheden (bijvoorbeeld antischuimmiddelen) kan een schatting van de klaring gerechtvaardigd zijn.

2) Indien bij bepaalde onzuiverheden alleen kwalitatieve gegevens worden verstrekt, wordt dit gemotiveerd.

IIIa.2B. **Beschrijving van de fabricagewijze**

1) In de op grond van artikel 8 bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een adequate beschrijving gegeven van de aard van de verrichte handelingen.

2) Van elke fabrikant, met inbegrip van toeleveranciers, worden de naam (namen), het (de) adres(sen) en de verantwoordelijkheden vermeld, en tevens worden alle voorgestelde productielocaties en faciliteiten vermeld die bij de fabricage, de controles en de vrijgave van partijen zijn betrokken.

3) De beschrijving van het fabricageproces omvat ten minste:

a) de verschillende productiestadia, met inbegrip van de productie van de werkzame stof en een beschrijving van de zuiveringsstappen;

b) een stroomschema van alle opeenvolgende processtappen wordt verstrekt, zodat de reproduceerbaarheid van het productieproces en het risico van nadelige gevolgen voor het afgewerkte product, zoals microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld;

c) in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de maatregelen die zijn genomen om de homogeniteit en consistentie van elke partij van het afgewerkte product te waarborgen. Er wordt informatie verstrekt over de wijze waarop een partij wordt gedefinieerd en over de voorgestelde grootte(n) van de commerciële partij(en);

d) een lijst van alle stoffen en de respectieve productiestadia waarin zij worden gebruikt, met inbegrip van de stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen;

e) bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen, met inbegrip van een voorbeeld van een representatieve productiepartij;

f) een lijst van procesbewakingscontroles, waarbij ook de productiefase waarin zij worden uitgevoerd en de acceptatiecriteria worden vermeld;

g) voor steriele geneesmiddelen, indien er sprake is van niet in een farmacopee opgenomen sterilisatiecondities, bijzonderheden ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedés en/of aseptische procedures.

4) Er worden een beschrijving, documentatie en resultaten van de validatie- en/of evaluatiestudies verstrekt met betrekking tot cruciale stappen of cruciale tests die bij het fabricageproces worden gebruikt (bijvoorbeeld validatie van het sterilisatieproces of aseptische verwerking of afvulling) en de validatie van het productieproces als geheel wordt aangetoond met resultaten van drie opeenvolgende partijen die volgens de beschreven methode zijn geproduceerd.

IIIa.2C. **Productie en controle van de grondstoffen**

1) Voor de toepassing van dit punt wordt onder “grondstoffen” verstaan: alle bestanddelen, ook de werkzame stoffen, die gebruikt worden bij de productie van het biologische diergeneesmiddel. Kweekmedia die worden gebruikt voor de productie van de werkzame stof, worden beschouwd als één enkele grondstof.

2) De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling worden overgelegd, voor zover de autoriteiten van oordeel zijn dat deze informatie van belang is voor de kwaliteit van het afgewerkte product en eventuele daaraan verbonden risico’s.

3) Indien materiaal van dierlijke oorsprong wordt gebruikt voor de bereiding van die kweekmedia, word informatie over de gebruikte diersoort en het gebruikte weefsel bijgevoegd, en wordt aangetoond dat aan de desbetreffende monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee, is voldaan.

4) De aanvrager verstrekt documentatie aan de hand waarvan wordt aangetoond dat de grondstoffen, met inbegrip van het seed-materiaal, de seeds voor cellen, serumpartijen en ander materiaal dat afkomstig is van diersoorten die TSE kunnen overdragen en die gebruikt worden voor de fabricage van het diergeneesmiddel, in overeenstemming zijn met de richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en met de richtsnoeren uit de corresponderende monografie van de Europese Farmacopee.

5) Door het Europees directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg afgegeven goedkeuringscertificaten waarin wordt verwezen naar de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat de voorschriften worden nageleefd.

6) Het dossier bevat de specificaties en informatie over de tests die voor de kwaliteitscontrole van alle partijen grondstoffen worden uitgevoerd, en de resultaten van een partij met alle gebruikte bestanddelen; het wordt in overeenstemming met de hiernavolgende bepalingen ingediend.

7) Er worden voor de grondstoffen analysecertificaten overgelegd om aan te tonen dat aan de vastgestelde specificatie wordt voldaan.

8) Kleurstoffen voldoen in alle gevallen aan de eisen van Richtlijn 2009/35/EG.

9) Het gebruik van antibiotica tijdens de productie en het gebruik van conserveermiddelen is in overeenstemming met de Europese Farmacopee.

10) Van nieuwe excipiënten, dat wil zeggen excipiënten die voor de eerste keer in de Unie in een diergeneesmiddel of via een nieuwe toedieningsweg worden gebruikt, worden alle bijzonderheden betreffende de fabricage, de typering en de controles overgelegd, waarbij wordt verwezen naar niet-klinische en klinische ondersteunende gegevens over de veiligheid. Voor kleurstoffen worden de verklaringen van overeenstemming zoals genoemd in deel II.2C2, bij de punten 3 en 4 als toereikend beschouwd.

IIIa.2C1. **In farmacopees opgenomen grondstoffen**

1) De monografieën van de Europese Farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende grondstoffen, tenzij voldoende gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.

2) Voor de overige stoffen kan iedere lidstaat, voor geneesmiddelen die op zijn grondgebied worden vervaardigd, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

3) De beschrijving van de analysemethoden kan worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

4) De op elke partij grondstoffen uit te voeren routinetests stemmen overeen met de beschrijving in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als andere dan de in de farmacopee vermelde tests worden toegepast, wordt aangetoond dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee in kwestie.

5) Wanneer de specificatie of andere bepalingen in een monografie van de Europese Farmacopee of in de farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van de stof te waarborgen, kan de bevoegde autoriteit een betere specificatie eisen van de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen. De voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten worden op de hoogte gesteld van de vermeende ontoereikendheid.

IIIa.2C2. **Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen**

IIIa.2C2.1. **Grondstoffen van biologische herkomst**

1) Wanneer uitgangsstoffen zoals micro-organismen, weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed) van menselijke of dierlijke oorsprong of biotechnologische celpreparaten bij de fabricage van diergeneesmiddelen worden gebruikt, worden de herkomst, met inbegrip van het geografische gebied, en bewerking van de grondstoffen beschreven en gedocumenteerd. De herkomst, de algemene gezondheidstoestand en de immunologische status van de voor de productie bestemde dieren worden vermeld en er wordt gebruikgemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.

2) Het vrij zijn van externe agentia (bacteriën, mycoplasma, schimmels en virussen) wordt aangetoond overeenkomstig de bepalingen van de Europese Farmacopee voor seed-materiaal, met inbegrip van seeds voor cellen en serumpools en, indien mogelijk, de grondstoffen waarvan zij afkomstig zijn.

3) Er worden gegevens verstrekt over alle stoffen van biologische herkomst die in elke fase van het fabricageprocedé worden gebruikt. Bij de informatie wordt het fabricageprocedé vermeld, alsmede procedures voor zuivering en deactivering met de validatie daarvan en alle procedures voor procesbewaking die zijn bedoeld om de kwaliteit, de veiligheid en de constante samenstelling van de verschillende partijen van het afgewerkte product te garanderen, en bijzonderheden over op elke partij van de stof uitgevoerde controles op verontreiniging. Eventuele bijzondere voorzorgsmaatregelen die tijdens de opslag van de grondstoffen worden genomen, en indien nodig, de houdbaarheidstermijn, worden vermeld.

4) Wanneer grondstoffen van menselijke of dierlijke oorsprong worden gebruikt, worden maatregelen beschreven om de afwezigheid van externe agentia te garanderen. Als de aanwezigheid van externe agentia wordt vastgesteld of vermoed, moet het desbetreffende materiaal worden verwijderd of verwerkt om met een gevalideerde behandeling het risico daarop te beperken. Wanneer na behandeling wordt ontdekt of vermoed dat er nog externe agentia aanwezig zijn, wordt het desbetreffende materiaal uitsluitend gebruikt wanneer eliminatie en/of deactivering van de externe agentia bij verdere verwerking zeker is; de eliminatie en/of deactivering van deze externe agentia wordt aangetoond.

5) Waar seeds voor cellen worden gebruikt, wordt aangetoond dat de eigenschappen van de cellen onveranderd zijn gebleven tot en met de laatste passage waarin de overgang naar het productieproces plaatsvindt.

6) Voor genetisch gemanipuleerde grondstoffen omvat deze informatie bepaalde bijzonderheden, zoals de beschrijving van de uitgangscellen of -stammen, de constructie van de expressievector (naam, herkomst, functie van het replicon, promotor-enhancer en andere regulerende elementen), controle van de daadwerkelijk ingevoegde DNA- of RNA-sequenties, oligonucleotidesequenties van de plasmidevector in cellen, voor cotransfectie gebruikte plasmiden, toegevoegde of weggenomen genen, biologische eigenschappen van het eindconstruct en de tot expressie gebrachte genen, het aantal kopieën en de genetische stabiliteit.

7) Bij een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) bestaat, gaat het deel van de aanvraag betreffende de kwaliteit ook vergezeld van de overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.

8) Wanneer dit wordt voorgeschreven, worden monsters van de biologische grondstof of van bij de onderzoek-procedures gebruikte reagentia verstrekt, zodat de bevoegde autoriteit controleonderzoek kan laten uitvoeren.

IIIa.2C2.2. **Grondstoffen van niet-biologische herkomst**

1) De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie met de volgende rubrieken:

a) de naam van de grondstof, die aan de vereisten overeenkomstig punt IIIa.2A1, punt 4, voldoet, aangevuld met eventuele handelsnamen of wetenschappelijke synoniemen;

b) de beschrijving van de grondstof, in een vorm die vergelijkbaar is met die van een monografie in de Europese Farmacopee;

c) de functie van de grondstof;

d) de identificatiemethoden;

e) eventuele bijzondere voorzorgsmaatregelen die tijdens de opslag van de grondstoffen worden genomen, en indien nodig, de houdbaarheidstermijn.

IIIa.2D. **Controle tijdens het fabricageproces**

1) Het dossier bevat gegevens betreffende de procesbewakingscontroles op de tussenproducten om de consistentie van het fabricageproces en het eindproduct te onderzoeken. Voor iedere controletest worden specificaties vastgesteld en de analysemethoden beschreven. De controletests worden gevalideerd, tenzij anderszins gemotiveerd.

2) In de specificatie voor de partij(en) van de werkzame stof worden acceptatiecriteria vastgesteld, in combinatie met de tests die worden gebruikt om voldoende controle uit te oefenen op de kwaliteit van de werkzame stof. Er wordt een test voor biologische activiteit opgenomen, tenzij anderszins gemotiveerd. Er worden bovengrenzen vastgesteld voor onzuiverheden waarbij rekening wordt gehouden met veiligheidsoverwegingen. De microbiologische kwaliteit van de werkzame stof wordt gespecificeerd. Er wordt overeenkomstig de Europese Farmacopee aangetoond dat zij vrij zijn van externe agentia (bacteriën, mycoplasma, schimmels en virussen).

3) Overeenkomstig Richtlijn 2010/63/EU en de Europese Overeenkomst voor de bescherming van gewervelde dieren die worden gebruikt voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden, worden de proeven zodanig uitgevoerd dat het minimumaantal dieren wordt gebruikt en de minste pijn, lijden, angst of blijvende schade wordt veroorzaakt. Indien beschikbaar wordt een alternatieve in-vitrotest gebruikt, wanneer dit leidt tot vervanging of vermindering van het gebruik van dieren of vermindering van lijden.

IIIa.2E. **Controle op het afgewerkte product**

IIIa.2E1. **Productspecificatie voor het afgewerkte product**

Voor alle tests wordt met het oog op de kwaliteitsbeoordeling een nauwkeurige beschrijving van de analysetechniek voor het afgewerkte product gegeven.

Indien er toepasselijke monografieën bestaan en er andere onderzoekprocedures en grenzen dan die vermeld in de monografieën van de Europese Farmacopee of, bij gebreke hiervan, van een lidstaat worden toegepast, dan wordt het bewijs geleverd dat het afgewerkte product, wanneer het overeenkomstig deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de desbetreffende farmaceutische vorm. In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen wordt vermeld welke tests op representatieve monsters van elke partij van het afgewerkte product worden uitgevoerd. Indien van toepassing wordt de frequentie vermeld van de tests die op de totale hoeveelheid van het afgewerkte product, in plaats van op de partij of partijen die eruit geproduceerd zijn, worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke partij worden uitgevoerd, wordt de frequentie gemotiveerd. De acceptatiecriteria voor vrijgave worden vermeld en gemotiveerd. De validatie van de controletests die op het afgewerkte product worden uitgevoerd, wordt vermeld.

Er worden bovengrenzen vastgesteld voor onzuiverheden waarbij rekening wordt gehouden met veiligheidsoverwegingen.

IIIa.2E2. **Beschrijving van de methode en validatie van vrijgavetests**

1) Algemene kenmerken

De controles op de algemene eigenschappen hebben, indien van toepassing, betrekking op het uiterlijk van het afgewerkte product en op fysische of chemische tests, zoals pH, osmolaliteit enz. Voor elk van die eigenschappen wordt door de aanvrager in elk afzonderlijk geval een specificatie met toepasselijke betrouwbaarheidsgrenzen opgesteld.

2) Kwalitatieve en sterkteanalyse

Indien nodig wordt een specifieke kwalitatieve bepaling van de werkzame stof uitgevoerd. In voorkomend geval mag de kwalitatieve analyse worden gecombineerd met de analyse van de sterkte.

Er wordt een effectiviteitstest of een kwantificeringstest van de werkzame stof of een test ter kwantificering van de functionaliteit (biologische activiteit/functionele effect) die verband houdt met de relevante biologische eigenschappen uitgevoerd om aan te tonen dat elke partij de sterkte heeft die de werkzaamheid en veiligheid ervan garandeert.

Een biologische bepaling is verplicht, wanneer met fysisch-chemische methoden geen afdoende informatie over de kwaliteit van het geneesmiddel kan worden verkregen. Bij een dergelijke bepaling worden zo mogelijk referentiematerialen gebruikt en statistische analyses uitgevoerd, zodat berekening van de betrouwbaarheidsgrenzen mogelijk is. Indien die bepalingen niet bij het afgewerkte product kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenproduct, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.

Wanneer zich afbraak voordoet tijdens de productie van het afgewerkte product, worden de maximaal aanvaardbare gehalten van de afzonderlijke en de totale afbraakproducten onmiddellijk na de vervaardiging aangegeven.

3) Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten

Voor zover dit noodzakelijk is, worden excipiënten ten minste kwalitatief bepaald. Bepaling van de bovenste en de onderste grenswaarde is verplicht voor conserveermiddelen. Bepaling van de bovenste grenswaarde voor alle andere excipiënten die bijwerkingen kunnen veroorzaken, is eveneens verplicht. Indien van toepassing worden de hoeveelheid en aard van de hulpstof en de bestanddelen ervan in het afgewerkte product gecontroleerd, tenzij anderszins gemotiveerd.

4) Steriliteits- en zuiverheidstests

Het vrij zijn van externe agentia (bacteriën, mycoplasma, schimmels en bacteriële endotoxinen indien relevant) wordt aangetoond overeenkomstig de bepalingen van de Europese Farmacopee. Er worden passende tests uitgevoerd om de afwezigheid van verontreiniging door andere stoffen aan te tonen overeenkomstig de aard van de biologische diergeneesmiddelen en de fabricagewijze en -omstandigheden. Wanneer er per partij routinematig minder tests worden uitgevoerd dan voorgeschreven in de Europese Farmacopee, zijn de uitgevoerde tests bepalend voor het al dan niet naleven van de monografie. Aangetoond wordt dat het biologische diergeneesmiddel aan de vereisten zou voldoen, indien het volledig overeenkomstig de monografie zou worden getest.

5) Vochtresiduen

Elke partij drooggevroren product of tablet wordt op vochtresiduen gecontroleerd.

6) Vulvolume

Er worden passende proeven uitgevoerd om aan te tonen dat het vulvolume correct is.

IIIa.2E3. **Referentienormen of -materialen**

Er wordt informatie over het fabricageproces verstrekt met behulp waarvan het referentiemateriaal vast is gesteld. Indien voor een bepaalde test tijdens de productontwikkeling meer dan één referentienorm is gebruikt, wordt een geschiedenis van de kwalificatie verstrekt waarin wordt beschreven hoe de relatie tussen de verschillende normen werd gehandhaafd.

Wanneer andere referentiepreparaten en -normen worden gebruikt dan die uit de Europese Farmacopee, worden deze gedetailleerd aangeduid en beschreven.

IIIa.2F. **Consistentie tussen partijen**

IIIa.2F1. **Werkzame stof**

Om ervoor te zorgen dat de kwaliteit van de werkzame stof van partij tot partij consistent is en om aan te tonen dat aan de specificaties wordt voldaan, worden er gegevens van representatieve partijen verstrekt.

IIIa.2F2. **Het afgewerkte product**

Om te waarborgen dat de kwaliteit van partij tot partij van constante kwaliteit is en om aan te tonen dat aan de specificaties wordt voldaan, wordt er een volledig protocol overgelegd van drie opeenvolgende partijen die representatief zijn voor de routineproductie.

IIIa.2G. **Houdbaarheidsonderzoek**

1) Houdbaarheidsonderzoek omvat de houdbaarheid van de werkzame stof en het afgewerkte product, met inbegrip van oplosmiddel(en), indien van toepassing. Indien werkzame stoffen worden opgeslagen, worden de voorziene opslagomstandigheden en -duur bepaald op basis van houdbaarheidsgegevens; die kunnen worden verkregen door onderzoek van de werkzame stoffen zelf of door passend onderzoek van het afgewerkte product uit te voeren.

2) Er wordt een beschrijving gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd om de houdbaarheidstermijn, de aanbevolen opslagcondities en de specificaties aan het eind van de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn te onderbouwen. Het gaat hierbij altijd om onderzoek in reële tijd dat wordt uitgevoerd op minimaal drie representatieve partijen die volgens het beschreven productieproces geproduceerd zijn en op in de definitieve recipiënt(en) bewaarde geneesmiddelen; dit onderzoek omvat biologisch en fysisch-chemisch houdbaarheidsonderzoek dat tot het opgegeven einde van de houdbaarheidstermijn met regelmatige tussenpozen op het afgewerkte product wordt uitgevoerd.

3) In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder alle aanbevolen opslagcondities gemotiveerd is. De resultaten afkomstig van het houdbaarheidsonderzoek worden in aanmerking genomen bij het vaststellen van passende specificaties voor de formulering en vrijgave om ervoor te zorgen dat de opgegeven houdbaarheidstermijn passend is voor het product.

4) Voor in diervoeder toegediende producten worden voor zover nodig ook gegevens verstrekt over de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel in de verschillende mengfasen, wanneer het mengen overeenkomstig de aanbevolen voorschriften plaatsvindt.

5) Wanneer het afgewerkte product voor toediening gereconstitueerd wordt of in drinkwater wordt toegediend, worden gegevens over de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het op de aanbevolen wijze gereconstitueerde geneesmiddel verstrekt. Gegevens ter onderbouwing van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het gereconstitueerde geneesmiddel worden overgelegd.

6) Voor recipiënten met meer dan een dosis worden in voorkomend geval gegevens overgelegd betreffende de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel nadat de recipiënt voor de eerste maal is aangebroken of geopend en wordt een gebruiksspecificatie vastgesteld.

7) Wanneer uit een afgewerkt product afbraakproducten kunnen ontstaan, doet de aanvrager daarvan opgave en vermeldt hij de toegepaste analysemethoden en onderzoeksprocedures.

8) Van gecombineerde producten verkregen houdbaarheidsgegevens mogen worden gebruikt voor derivaten die een of meer van dezelfde bestanddelen bevatten, wanneer dit voldoende gemotiveerd wordt.

9) De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen wordt aangetoond. Informatie over de werkzaamheid van conserveermiddelen in andere soortgelijke biologische diergeneesmiddelen van dezelfde fabrikant kunnen voldoende zijn.

IIIa.2H. **Overige informatie**

Informatie betreffende de kwaliteit van het biologische diergeneesmiddel die niet aan de orde is gekomen in deel IIIa.2 tot en met IIIa.2G kunnen in het dossier worden opgenomen.

IIIa.3. ***Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)***

1) Elk onderzoeksverslag omvat:

a) een exemplaar van het onderzoeksplan (protocol);

b) een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken is voldaan, indien van toepassing;

c) een beschrijving van de gebruikte methoden, apparatuur en materialen;

d) een beschrijving en motivering van de testmethoden;

e) een beschrijving van de verkregen resultaten die zodanig gedetailleerd is dat een kritische beoordeling mogelijk is, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft;

f) een statistische analyse van de resultaten (indien van toepassing);

g) een kritische bespreking van de resultaten, met op- en aanmerkingen omtrent de niveaus waarbij wel/geen effecten worden waargenomen, en omtrent uitzonderlijke bevindingen;

h) de naam van het laboratorium;

i) de naam van de onderzoeksleider;

j) handtekening en datum;

k) de plaats en de periode waarin de studie is uitgevoerd;

l) de sleutel voor afkortingen en codes, ongeacht of deze al dan niet internationaal aanvaard zijn;

m) een beschrijving van wiskundige en statistische procedures.

2) Gepubliceerde studies kunnen worden aanvaard indien zij voldoende gegevens en voldoende details bevatten om een onafhankelijke beoordeling mogelijk te maken. De onderzoekstechnieken worden zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun wetenschappelijke waarde aan. Samenvattingen van studies waarover geen gedetailleerde verslagen beschikbaar zijn, worden niet aanvaard als geldige documentatie. Om in bepaalde veiligheidsvoorschriften te voorzien, kan naar het Epmar worden verwezen wanneer de stof met het oog op de vaststelling van MRL's eerder is geëvalueerd. Wanneer naar Epmars wordt verwezen, hoeven er geen studies te worden ingediend die reeds in het kader van de MRL-beoordeling zijn geëvalueerd; alleen nieuwe onderzoeken die niet voor de MRL-beoordeling beschikbaar zijn, hoeven te worden verstrekt. Indien de blootstellingsroute (bijvoorbeeld voor de toediener) niet identiek is aan de route die wordt gebruikt overeenkomstig Verordening (EU) 2018/782, kunnen nieuwe studies nodig zijn.

IIIa.3A. **Veiligheidsonderzoek**

1) De veiligheidsdocumentatie is toereikend voor de beoordeling van:

a) de mogelijke toxiciteit van het diergeneesmiddel en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerking ervan bij doelsoorten onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden;

b) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het diergeneesmiddel, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;

c) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het diergeneesmiddel.

2) In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn de metabolieten van de oorspronkelijke stof te onderzoeken, indien dit de residuen zijn die problemen opleveren.

3) Een excipiënt die voor het eerst in een diergeneesmiddel of met behulp van een nieuwe toedieningswijze wordt gebruikt, wordt op dezelfde wijze behandeld als een werkzame stof.

4) Aan alle vereisten van deel IIIa.3A wordt voldaan. Afhankelijk van de aard van het product is het mogelijk dat bepaalde rubrieken niet relevant zijn en dat bepaalde studies achterwege gelaten kunnen worden, mits gemotiveerd.

IIIa.3A1. **Een exacte beschrijving van het geneesmiddel en van de werkzame stof(fen) ervan:**

a) de algemene internationale benaming (INN);

b) de naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC);

c) het nummer volgens de Chemical Abstract Service (CAS);

d) de therapeutische, farmacologische en chemische classificatie;

e) de synoniemen en afkortingen;

f) de structuurformule;

g) de molecuulformule;

h) het molecuulgewicht;

i) de mate van verontreiniging;

j) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van verontreinigingen;

k) een beschrijving van fysische eigenschappen;

l) de oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, uitgedrukt in g/l, met vermelding van de temperatuur;

m) brekingsindex, optische rotatie enz.;

n) de formulering van het product.

IIIa.3A2. **Farmacologie**

1) Farmacologisch onderzoek is van fundamenteel belang voor het verkrijgen van inzicht in de mechanismen via welke diergeneesmiddelen hun therapeutische werking uitoefenen; derhalve wordt het op doeldiersoorten gerichte en naargelang het geval op niet-doelsoorten gerichte onderzoek, opgenomen. Indien van toepassing kan worden verwezen naar studies die zijn ingediend in deel 4 van het dossier.

2) Farmacologisch onderzoek kan tevens bijdragen tot het verkrijgen van een beter inzicht in toxicologische verschijnselen. Wanneer een diergeneesmiddel farmacologische effecten heeft zonder toxiciteitsverschijnselen, of bij toepassing van doses die kleiner zijn dan die waarbij toxische verschijnselen ontstaan, wordt met die farmacologische effecten bij de beoordeling van de veiligheid van het diergeneesmiddel rekening gehouden.

3) Documentatie over de veiligheid wordt steeds voorafgegaan door gedetailleerde gegevens over op laboratoriumdieren verricht onderzoek en door alle relevante gegevens die bij klinisch onderzoek van het doeldier naar voren zijn gekomen.

IIIa.3A2.1. **Farmacodynamica**

Er wordt informatie verstrekt over het werkingsmechanisme van de werkzame stof(fen), alsook informatie over primaire en secundaire farmacodynamische effecten om een bijdrage te kunnen leveren aan een beter inzicht in eventuele bijwerkingen bij de dierproeven. Over de farmacodynamische eigenschappen die betrekking hebben op de therapeutische werking wordt in deel 4A van het dossier in detail gerapporteerd.

IIIa.3A2.2. **Farmacokinetica**

Er worden gegevens overgelegd over de veranderingen in de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) van de werkzame stof en de metabolieten ervan in laboratoriumdieren. De gegevens worden gecorreleerd aan de bevindingen betreffende de dosis-effectrelatie bij farmacologisch en toxicologisch onderzoek om de adequate blootstelling te kunnen bepalen.

IIIa.3A3. **Toxicologie**

1) De documentatie betreffende toxicologie is gebaseerd op de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren inzake de algemene aanpak van onderzoek en richtsnoeren voor specifieke studies. Deze richtsnoeren omvatten toxicologische gegevens die nodig zijn voor het vaststellen van de gebruiksveiligheid en de beoordeling van schadelijke effecten bij doeldieren en op het milieu.

2) Toxiciteitsonderzoek wordt op de werkzame stof(fen) en niet het geformuleerde product uitgevoerd, behalve als specifiek anders vereist wordt.

3) Dierproeven worden uitgevoerd bij dieren die stammen van voor laboratoriumgebruik gefokte dieren waarvoor (bij voorkeur) historische gegevens beschikbaar zijn.

IIIa.3A3.1. **Toxiciteit bij eenmalige toediening**

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening kan worden toegepast voor het doen van voorspellingen met betrekking tot:

a) de mogelijke uitwerking van acute overdosering bij de doelsoort;

b) de mogelijke uitwerking van ongewilde toediening aan de mens;

c) de doses die bruikbaar kunnen zijn voor het onderzoek bij herhaalde toediening.

Het onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige toediening toont de acute toxische werking van de stof alsmede het tijdsverloop voor het begin en de afzwakking ervan aan.

De uit te voeren studies worden uitgekozen met het oog op het bieden van voorlichting inzake gebruiksveiligheid; bijvoorbeeld indien wordt verwacht dat degene die het diergeneesmiddel toedient in sterke mate wordt blootgesteld door inhalering of huidcontact, worden deze blootstellingsroutes onderzocht.

IIIa.3A3.2. **Toxiciteit bij herhaalde toediening**

Het onderzoek inzake toxiciteit bij herhaalde toediening heeft ten doel mogelijke fysiologische en/of pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van de onderzochte (combinatie van) werkzame stof(fen) vast te stellen en de relatie tussen die veranderingen en de dosering vast te stellen.

Normaliter zal een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij één soort proefdier voldoende zijn. Dit onderzoek kan worden vervangen door onderzoek bij het doeldier. De frequentie van toediening en de toedieningsweg, alsmede de duur van het onderzoek, worden zodanig gekozen dat zij overeenstemmen met het voorgestelde klinische gebruik en/of de blootstelling van de toediener. De aanvrager motiveert de omvang en duur van de studies en de gekozen doseringen.

IIIa.3A3.3. **Tolerantie bij de doelsoort**

Er wordt een samenvatting overgelegd van elk teken van intolerantie dat tijdens het overeenkomstig de voorschriften van deel IIIa.4A4 uitgevoerde onderzoek, in de regel met de definitieve formulering, bij de doelsoort is waargenomen (veiligheid van de doeldiersoort). Het desbetreffende onderzoek, de doseringen waarbij de intolerantie zich voordeed en de soorten en rassen worden gespecificeerd. Bijzonderheden omtrent eventuele onverwachte fysiologische veranderingen worden eveneens verstrekt. De volledige verslagen van die onderzoeken worden in deel 4 van het dossier opgenomen.

IIIa.3A3.4. **Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit**

1) Onderzoek naar de uitwerking op de voortplanting

Voor producten die bestemd zijn voor gebruik bij fokdieren, wordt onderzoek naar de reproductieve veiligheid in overeenstemming met VICH GL43 overgelegd. Voor de beoordeling van de effecten op de toediener worden geen onderzoeken naar voortplantingstoxiciteit bij proefdieren verwacht.

2) Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit

Voor de evaluatie van de effecten bij doeldiersoorten zijn onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit niet vereist voor producten die uitsluitend bestemd zijn voor gebruik bij niet-fokdieren. Voor andere producten wordt een onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd bij ten minste één soort; dit mag de doelsoort zijn.

Voor de beoordeling van de gebruiksveiligheid worden er in alle gevallen waarin aanzienlijke blootstelling van de toediener kan worden verwacht standaardonderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd die in overeenstemming zijn met standaardproeven op basis van vastgestelde richtsnoeren (waaronder VICH GL32- en OESO-tests).

IIIa.3A3.5. **Genotoxiciteit**

Tenzij anderszins gemotiveerd wordt onderzoek naar mogelijk genotoxische werking uitgevoerd om de veranderingen aan het licht te brengen die een werkzame stof in het genetische materiaal van cellen teweeg zou kunnen brengen. Iedere werkzame stof die bestemd is voor de eerste maal in een diergeneesmiddel te worden opgenomen wordt beoordeeld op genotoxische eigenschappen.

Op de werkzame stof(fen) wordt meestal een standaardreeks genotoxiciteitstests uitgevoerd overeenkomstig standaardtests op basis van vastgelegde richtsnoeren (waaronder VICH GL23- en OESO-tests).

IIIa.3A3.6. **Carcinogeniteit**

Bij het besluit of testen op carcinogeniteit vereist is, wordt rekening gehouden met de resultaten van genotoxiciteitstests, structuur-activiteitsrelaties en de bevindingen bij toxiciteitstests met herhaalde toediening die aan kunnen tonen of er hyperplastische of neoplastische veranderingen kunnen ontstaan.

Elke bekende soortspecificiteit van het toxiciteitsmechanisme wordt in overweging genomen, alsook verschillen qua metabolisme tussen de proefdiersoorten, doeldiersoorten en de mens.

Carcinogeniteitsonderzoeken worden uitgevoerd in overeenstemming met standaardtests op basis van vastgestelde richtsnoeren (waaronder VICH GL28- en OESO-tests).

IIIa.3A3.7. **Uitzonderingen**

Wanneer een diergeneesmiddel voor lokale toepassing is bestemd, wordt de systemische absorptie in de doeldiersoort onderzocht. Indien de systemische absorptie aantoonbaar verwaarloosbaar is, kunnen de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde toediening, ontwikkelingstoxiciteit en de carcinogeniteitsproeven achterwege worden gelaten, tenzij:

a) overeenkomstig de beoogde gebruiksvoorwaarden orale opname van het geneesmiddel door het dier zal geschieden, of

b) overeenkomstig de beoogde gebruiksvoorwaarden orale blootstelling kan worden verwacht bij degene die het diergeneesmiddel toedient.

IIIa.3A4. **Overige voorschriften**

IIIa.3A4.1. **Speciale studies**

Voor specifieke groepen stoffen of wanneer een van de waargenomen effecten tijdens onderzoek bij herhaalde toediening bij dieren veranderingen betreffen die wijzen op bijvoorbeeld immunogeniciteit, immunotoxiciteit, neurotoxiciteit of endocriene stoornissen, wordt verder onderzoek verricht, zoals sensibilisatiestudies of onderzoek naar vertraagde neurotoxiciteit. Afhankelijk van de aard van het geneesmiddel kan het nodig zijn om aanvullend onderzoek te verrichten om het onderliggende mechanisme van de toxische effecten of het irritatiepotentieel te analyseren.

Voor geneesmiddelen waarbij huid en ogen mogelijk blootgesteld worden, wordt onderzoek naar irritatie en sensibilisering verstrekt. Dit onderzoek wordt in de regel uitgevoerd met de definitieve formulering.

Bij de opzet van dit onderzoek en de beoordeling van de resultaten ervan worden de stand van de wetenschap en de vastgestelde richtsnoeren in acht genomen.

IIIa.3A4.2. **Waarnemingen bij de mens**

Er worden gegevens verstrekt waaruit blijkt of de farmacologisch werkzame stoffen van het diergeneesmiddel worden toegepast in geneesmiddelen voor de mens; als dit het geval is, wordt er een overzicht samengesteld met behulp van gepubliceerde studies van alle waargenomen effecten (met inbegrip van bijwerkingen) op de mens, alsmede over de oorzaak daarvan, voor zover dit van belang kan zijn voor de beoordeling van de veiligheid van het diergeneesmiddel, wanneer bestanddelen van het diergeneesmiddel omwille van de veiligheid niet of niet meer voor geneesmiddelen voor de mens worden toegepast, worden de redenen hiervoor vermeld indien ze publiek toegankelijk zijn.

IIIa.3A4.3. **Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij mensen**

De in dit punt genoemde gegevensvereisten hebben betrekking op antibacteriële stoffen en zijn mogelijk niet toepasbaar op andere soorten antimicrobiële stoffen (te weten antivirale middelen, antischimmelmiddelen en antiprotozoaire middelen); voor andere dan antibacteriële stoffen waarbij het bestaan van antimicrobiële resistentie algemeen bekend is, kunnen dezelfde voorschriften, naargelang het geval, worden nageleefd.

Er zijn gegevens nodig over het mogelijk ontstaan van resistente bacteriën of determinanten van resistentie met relevantie voor de menselijke gezondheid, die geassocieerd zijn met het gebruik van diergeneesmiddelen. Het mechanisme van de ontwikkeling en de selectie van een dergelijke resistentie is in dit opzicht van bijzonder belang. Zo nodig worden er maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie als gevolg van het beoogde gebruik van het diergeneesmiddel.

Gegevens over resistentie die relevant zijn voor het klinische gebruik van het geneesmiddel bij doeldieren worden overeenkomstig deel IIIa.4A2 behandeld. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel IIIa.4A2.

1) Voor voedselproducerende dieren heeft de risicobeoordeling betrekking op:

a) de identificatie van resistente bacteriën of determinanten van resistentie die in verband kunnen worden gebracht met ziekten bij de mens (zoönotische en/of commensale bacteriën) en die worden geselecteerd door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij doeldieren (bepaling van de gevaren);

b) de waarschijnlijkheid dat die gevaarlijke elementen zich vanuit de doeldiersoort zullen verspreiden als gevolg van het gebruik van het betrokken diergeneesmiddel;

c) de waarschijnlijkheid dat mensen later via voedsel of direct contact blootgesteld worden aan het (de) geïdentificeerde gevaar (gevaren) en de (schadelijke) gevolgen die deze blootstelling kan hebben voor de gezondheid van de mens. Zie VICH GL27 en de Europese richtsnoeren voor meer hierover.

2) Bij gezelschapsdieren wordt met het oog op de risico's voor de gezondheid van de mens of de volksgezondheid aandacht besteed aan:

a) de identificatie van resistente bacteriën of determinanten van resistentie die in verband kunnen worden gebracht met ziekten bij de mens en die worden geselecteerd door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij doeldieren;

b) een inschatting van de blootstelling aan zoönotische en commensale bacteriën bij de doeldiersoort op basis van de gebruiksomstandigheden van het betrokken diergeneesmiddel;

c) beoordeling van de latere blootstelling van de mens aan antimicrobiële resistentie en de daaruit voortvloeiende gevolgen voor de menselijke gezondheid.

3) Er wordt aandacht besteed aan de resistentie in het milieu.

IIIa.3A5. **Gebruiksveiligheid**

De rubriek betreffende de gebruiksveiligheid bevat een evaluatie van de in de delen IIIa.3A tot IIIa.3A4 vastgestelde effecten en relateert deze aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om passende waarschuwingen voor de gebruiker en andere risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

Wat betreft de gebruiksveiligheid worden de richtsnoeren van het CVMP gevolgd.

IIIa.3A6. **Milieurisicobeoordeling**

IIIa.3A6.1. **Milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen die niet geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan**

1) Er wordt een milieurisicobeoordeling uitgevoerd om de eventuele schadelijke gevolgen te beoordelen die het gebruik van het diergeneesmiddel voor het milieu kan hebben, en om de aan deze gevolgen verbonden risico's in te schatten. Bij de beoordeling worden eveneens eventuele voorzorgsmaatregelen vastgesteld ter beperking van deze risico's.

2) Deze beoordeling bestaat uit twee fasen. De eerste fase wordt in alle gevallen uitgevoerd. De details van de beoordeling worden in overeenstemming met de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren verstrekt. In de beoordeling wordt de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en het aan een dergelijke blootstelling verbonden risiconiveau aangegeven, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:

a) de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon;

b) de toedieningswijze, in het bijzonder de vermoedelijke mate waarin het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terechtkomt;

c) de mogelijke uitscheiding van het geneesmiddel, de werkzame stoffen of relevante metabolieten ervan in het milieu door behandelde dieren; de persistentie van deze uitscheidingsproducten;

d) het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of andere afvalproducten.

3) In de tweede fase wordt in overeenstemming met de door het Bureau vastgestelde en gepubliceerde richtsnoeren nader specifiek onderzoek uitgevoerd naar de veranderingen en uitwerking van het geneesmiddel op bepaalde ecosystemen. De mate van blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en de beschikbare gegevens over de fysisch-chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de betrokken werkzame stof(fen), met inbegrip van metabolieten in geval van een geïdentificeerd risico, die tijdens de uitvoering van de volgens deze verordening vereiste andere tests en proeven zijn verkregen, worden in aanmerking genomen.

Voor producten die bestemd zijn voor voedselproducerende diersoorten worden persistente, bioaccumulerende en toxische (PBT) of zeer persistente en zeer bioaccumulerende stoffen (zPzB) ingedeeld volgens de criteria in bijlage XIII bij de Reach-verordening en beoordeeld overeenkomstig de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren voor PBT- en zPzB-beoordelingen van stoffen in diergeneesmiddelen.

IIIa.3A6.2. **Milieurisicobeoordeling van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan**

1) Bij een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaat, gaat de aanvraag ook vergezeld van de overeenkomstig artikel 2 en deel C van Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.

2) Mogelijke schadelijke effecten op de menselijke gezondheid en het milieu, die kunnen optreden ten gevolge van genoverdracht van ggo's naar andere organismen of die het gevolg kunnen zijn van genetische modificaties, worden per geval nauwkeurig beoordeeld. Het doel van een dergelijke milieurisicobeoordeling is om mogelijke directe en indirecte, onmiddellijke of vertraagde schadelijke effecten van het ggo op de menselijke gezondheid en het milieu (met inbegrip van planten en dieren) vast te stellen en te evalueren; deze beoordeling wordt uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG.

IIIa.3B. **Residuonderzoek**

1) Voor de toepassing van dit punt gelden de definities van Verordening (EG) nr. 470/2009.

2) Eetbare weefsels, eieren, melk en honing (en in voorkomend geval was) van behandelde dieren worden op depletie van residuen onderzocht, om te bepalen onder welke omstandigheden en in welke mate residuen overblijven in van die dieren verkregen levensmiddelen. Voorts maakt dit onderzoek de bepaling van wachttijden mogelijk.

3) Wat betreft diergeneesmiddelen die bestemd zijn voor gebruik bij voedselproducerende dieren, toont de documentatie over residuen aan:

a) in welke mate en hoe lang residuen van het diergeneesmiddel of de metabolieten ervan aanwezig blijven in de eetbare weefsels van het behandelde dier of in van deze dieren verkregen melk, eieren en/of honing (en in voorkomend geval was);

b) dat er, ter vermijding van gevaar voor de gezondheid van de consument van levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren, realistische wachttijden kunnen worden vastgesteld, die in de praktijk van de dierhouderij aan te houden zijn;

c) dat de bij het onderzoek naar de depletie van het residu gehanteerde analysemethode(n) in zodanige mate gevalideerd is (zijn) dat veilig kan worden aangenomen dat de ingediende gegevens betreffende residuen kunnen dienen als uitgangspunt voor een wachttijd.

IIIa.3B1. **Beschrijving van het product**

Er wordt een beschrijving van het (de) bij het onderzoek gebruikte geneesmiddel(en) voor diergeneeskundig gebruik ingediend, met inbegrip van:

a) de samenstelling;

b) de fysische en chemische onderzoeksresultaten (sterkte en zuiverheid) voor de desbetreffende partij(en);

c) partij-identificatie.

IIIa.3B2. **Depletie van residuen**

1) Het doel van deze studies, waarbij de snelheid wordt gemeten waarmee residuen in het behandelde dier na de laatste toediening van het diergeneesmiddel verdwijnen, is om de wachttijd te bepalen, dat wil zeggen de tijd die nodig is om ervoor te zorgen dat er in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren geen residuen achterblijven die een gevaar zouden kunnen vormen voor de consument.

2) De huidige status van de maximumwaarden voor residuen voor de bestanddelen van het diergeneesmiddel in de relevante doelsoorten wordt gerapporteerd.

3) Nadat de proefdieren de laatste dosis van het diergeneesmiddel hebben ontvangen worden de aanwezige gehalten van residuen op een voldoende aantal tijdstippen bepaald. De studies bij zoogdieren en vogels worden overeenkomstig VICH GL48 en andere relevante richtsnoeren uitgevoerd. Residustudies in honing worden overeenkomstig VICH GL56 uitgevoerd en depletiestudies bij aquatische soorten overeenkomstig VICH GL57.

4) De voorgestelde wachttijd wordt op basis van de evaluatie gemotiveerd.

IIIa.3B3. **Analysemethode voor residuen**

1) De depletiestudie(s) van residuen, de analysemethode(n) en de validatie daarvan worden overeenkomstig VICH GL49 uitgevoerd.

2) De geschiktheid van de voorgestelde analysemethode wordt beoordeeld met inachtneming van de stand van de wetenschappelijke en technische kennis op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

IIIa.4. ***Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)***

IIIa.4A. **Preklinische onderzoek**

Preklinisch onderzoek heeft tot doel de veiligheid en de werkzaamheid van het product bij het doeldier te onderzoeken en is vereist om de farmacologische werking, de farmacokinetische eigenschappen, de dosis en het doseringsinterval, de resistentie (indien van toepassing) en de tolerantiemarge van het doeldier voor het geneesmiddel vast te stellen.

IIIa.4A1. **Farmacologie**

IIIa.4A1.1. **Farmacodynamica**

1) De farmacodynamische effecten van de in het diergeneesmiddel opgenomen werkzame stof(fen) worden gekarakteriseerd.

2) Het werkingsmechanisme en de farmacologische effecten waarop de aanbevolen praktische toepassing is gebaseerd, worden naar behoren beschreven, met inbegrip van eventuele secundaire effecten. In het algemeen worden de effecten op de belangrijkste lichaamsfuncties onderzocht. De resultaten worden in kwantitatieve vorm uitgedrukt (bijvoorbeeld in de vorm van dosis-effect-curves, tijd-effect-curves enz.) en waar mogelijk vergeleken met een stof waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Wanneer beweerd wordt dat een werkzame stof een grotere activiteit heeft, moet het verschil worden aangetoond en statistisch significant zijn.

3) Elk effect van de andere eigenschappen van de geneesmiddelen (zoals de toedieningsweg of formulering) op de farmacologische werkzaamheid van de werkzame stof wordt onderzocht.

4) Tenzij het standaardprocedures betreft, worden de bij de proeven toegepaste technieken zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en hun wetenschappelijke waarde aantoonbaar is. De experimentele gegevens worden duidelijk uiteengezet en de resultaten van statistische vergelijkingen overlegd.

5) Tenzij adequate redenen worden gegeven voor het tegendeel, wordt elke eventuele kwantitatieve modificatie van de reacties na herhaalde toediening van de stof ook onderzocht.

IIIa.4A1.2. **Farmacokinetica**

1) Fundamentele farmacokinetische gegevens over de werkzame stof zijn noodzakelijk met het oog op de beoordeling van de veiligheid voor het doeldier en de werkzaamheid van het diergeneesmiddel bij de doelsoort, met name als het een nieuwe stof of formulering betreft.

2) De doelstellingen van farmacokinetische studies bij de doeldiersoorten kunnen in vier hoofdgebieden worden verdeeld:

   a) het beschrijven van de farmacokinetische basiskenmerken (namelijk de absorptie, distributie, metabolisme en excretie) van de werkzame stof in de formulering;

   b) het onderzoeken van de relaties tussen doseringsschema, plasma- en weefselconcentratie in de tijd en farmacologische, therapeutische of toxische werking;

   c) het waar passend vergelijken van farmacokinetische parameters van de verschillende doelsoorten en onderzoeken van de verschillen tussen soorten die mogelijk van invloed zijn op de veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel bij het doeldier;

   d) het waar passend vergelijken van de biologische beschikbaarheid ter verbetering van het onderlinge verband tussen de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van verschillende producten, farmaceutische vormen, sterkten of toedieningswijzen, of om het effect van veranderingen in de productie of samenstelling te vergelijken, met inbegrip van proef- en definitieve formuleringen.

3) Voor de doeldiersoorten zijn farmacokinetische studies in de regel noodzakelijk als aanvulling op de farmacodynamische studies om de vaststelling van veilige en doeltreffende doseringsschema's (toedieningsmethode en -plaats, dosis, doseringsinterval, aantal toedieningen enz.) te kunnen onderbouwen. Aanvullende farmacokinetische studies kunnen nodig zijn om doseringsschema's in overeenstemming met bepaalde populatievariabelen vast te stellen.

4) Wanneer farmacokinetische studies zijn ingediend overeenkomstig deel 3 van het dossier, kan naar deze studies worden verwezen.

5) Voor vaste combinaties, zie afdeling IV.

IIIa.4A2. **Ontwikkeling van resistentie en daaraan verbonden risico's bij dieren**

1) Voor relevante biologische diergeneesmiddelen (bijvoorbeeld stoffen met een antimicrobiële en antiparasitaire werking) wordt informatie verstrekt over de huidige resistentie (indien van toepassing) en over het mogelijke ontstaan van klinisch relevante resistentie voor de geclaimde indicatie bij de doeldiersoort. Waar mogelijk wordt informatie verstrekt over de resistentiemechanisme(n), de moleculaire genetische basis van resistentie en de mate van overdracht van resistentiedeterminanten. Wanneer het relevant is, wordt informatie over coresistentie en kruisresistentie verstrekt. Door de aanvrager worden maatregelen voorgesteld ter beperking van de ontwikkeling van resistentie bij organismen met klinische relevantie voor het beoogde gebruik van het diergeneesmiddel.

2) Resistentie die relevant is voor risico's voor de mens wordt in deel 3 van het dossier behandeld. In voorkomend geval wordt verwezen naar de gegevens in deel 3 van het dossier.

IIIa.4A3. **Bepaling en bevestiging van de dosis**

1) Er worden passende gegevens verstrekt om de voorgestelde dosis, het doseringsinterval, de duur van de behandeling en eventuele intervallen tussen herbehandelingen te motiveren.

2) Voor studies die onder praktijkomstandigheden worden uitgevoerd, wordt relevante informatie verstrekt zoals beschreven in klinische studies.

IIIa.4A4. **Tolerantie bij de doeldiersoort**

1) De lokale en systemische tolerantie van het diergeneesmiddel wordt bij de doeldiersoorten onderzocht. Het doel van veiligheidsonderzoek bij doeldieren is om tekenen van intolerantie te karakteriseren en een toereikende veiligheidsmarge vast te stellen, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen toedieningsweg (en). Dit kan worden bereikt door de dosis te verhogen en/of de duur van de behandeling te verlengen.

2) Het (De) onderzoeksverslag(en) bevat(ten) bijzonderheden van alle verwachte farmacologische effecten en alle bijwerkingen. Veiligheidsonderzoek bij doeldieren wordt in overeenstemming met VICH en de desbetreffende door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren uitgevoerd. Ander preklinisch en klinisch onderzoek kan, in combinatie met relevante informatie uit de gepubliceerde literatuur, ook informatie verschaffen over de veiligheid bij de doelsoorten.

IIIa.4B. **Klinische proeven**

IIIa.4B1. **Algemene beginselen**

1) Bij de opzet, uitvoering en rapportage van klinische proeven wordt rekening gehouden met VICH en de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren. Voor de beoordeling van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen kunnen gegevens van buiten de Unie uitgevoerde klinische proeven enkel in aanmerking worden genomen indien deze gegevens voldoende representatief zijn voor de situatie in de Unie.

2) Experimentele gegevens zoals verkennende of pilot-proeven en resultaten van niet-experimentele benaderingen worden bevestigd door gegevens die onder normale praktijkomstandigheden zijn verkregen, tenzij anderszins gemotiveerd.

3) Het doel van klinische proeven is om onder praktijkomstandigheden de veiligheid en werkzaamheid van een diergeneesmiddel bij het doeldier onder normale dierhouderij-omstandigheden en/of volgens normale veterinaire praktijken te onderzoeken. Aan de hand van de proeven wordt het effect van het diergeneesmiddel aangetoond na toediening aan de beoogde doelsoort volgens het voorgestelde doseringsschema en de voorgestelde toedieningsweg(en). De opzet van de proef is erop gericht de indicaties te ondersteunen en rekening te houden met eventuele contra-indicaties naar soort, leeftijd, ras en geslacht, met de gebruiksaanwijzing van het diergeneesmiddel, en met eventuele bijwerkingen ervan.

4) Alle klinische diergeneeskundige proeven worden uitgevoerd overeenkomstig een gedetailleerd proefprotocol. Voor formuleringen die bestemd zijn voor gebruik bij klinische diergeneeskundige proeven in de Unie, worden de woorden "alleen voor klinisch diergeneeskundig onderzoek" duidelijk zichtbaar en onuitwisbaar op de etikettering aangebracht.

5) Klinische proeven worden met controledieren (gecontroleerde klinische proeven) verricht, tenzij anderszins gemotiveerd. De met het nieuwe geneesmiddel verkregen werkzaamheidsresultaten worden vergeleken met die van de doeldiersoorten waaraan een in de Unie toegelaten diergeneesmiddel is toegediend, waarvan een acceptabel werkzaamheidsniveau is aangetoond en dat ten aanzien van de voorgestelde indicatie(s) voor gebruik bij dezelfde doeldiersoorten is goedgekeurd, of waaraan een placebo is toegediend of die niet zijn behandeld. Zowel de positieve als de negatieve resultaten worden vermeld.

6) Bij de opzet van het protocol en de analyse en evaluatie van klinische proeven wordt gebruikgemaakt van algemeen aanvaarde statistische beginselen die in overeenstemming zijn met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren, tenzij anderszins gemotiveerd.

IIIa.4B2. **Documentatie**

Het dossier over de werkzaamheid bevat alle preklinische en klinische documentatie, met zowel gunstige als ongunstige uitslag voor de diergeneesmiddelen, zodat een objectieve totale beoordeling van de verhouding voordelen/risico's van het geneesmiddel mogelijk is.

IIIa.4B2.1. **Resultaten van preklinisch onderzoek**

Waar mogelijk worden gegevens overgelegd over de resultaten van:

a) tests waarmee de farmacologische werking is aangetoond;

b) tests waarmee het farmacodynamische mechanisme waaraan de therapeutische werking ten grondslag ligt, is aangetoond;

c) tests waarmee het voornaamste farmacokinetische profiel is aangetoond;

d) tests waarmee de veiligheid voor het doeldier is aangetoond;

e) tests om de dosis te bepalen en te bevestigen (met inbegrip van het doseringsinterval, de duur van de behandeling en eventuele intervallen tussen herbehandelingen);

f) tests en onderzoeken naar resistentie, indien van toepassing.

Indien zich tijdens de uitvoering van de tests onverwachte effecten voordoen, worden die effecten gedetailleerd beschreven. Bovendien wordt in alle preklinische studieverslagen de volgende informatie verstrekt:

a) een samenvatting;

b) een onderzoeksprotocol;

c) een gedetailleerde beschrijving van de doelen, de opzet en uitvoering met inbegrip van methoden, de gebruikte apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende soort, leeftijd, gewicht, geslacht, aantal, ras en stam van de dieren, alsmede een specificatie van dieren, dosis, wijze en schema van toediening;

d) een statistische analyse van de resultaten;

e) een objectieve uiteenzetting betreffende de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de werkzaamheid van het diergeneesmiddel en de veiligheid ervan voor de doeldiersoort.

Eventuele weglating van die gegevens wordt gemotiveerd.

IIIa.4B2.2. **Resultaten van klinische proeven**

De onderzoekers vermelden alle bijzonderheden op afzonderlijke verslagbladen bij individuele behandeling en op collectieve verslagbladen bij collectieve behandeling.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het diergeneesmiddel treft alle noodzakelijke regelingen om te waarborgen dat de oorspronkelijke documenten die de basis voor de verstrekte gegevens vormen, gedurende ten minste vijf jaar na het vervallen van de toestemming voor het in de handel brengen van het geneesmiddel worden bewaard.

Van elke klinische proef worden de klinische waarnemingen samengevat in een overzicht van de proeven en de resultaten ervan, met in het bijzonder vermelding van:

a) het aantal individueel of collectief behandelde controledieren en proefdieren, uitgesplitst naar soort, ras of stam, leeftijd en geslacht;

b) het aantal voortijdig uit de proeven teruggetrokken dieren en de reden van de terugtrekking;

c) in geval van controledieren, of zij:

i) geen behandeling hebben ondergaan;

ii) een placebo hebben gekregen;

iii) een ander diergeneesmiddel hebben gekregen dat in de Unie is toegelaten en waarbij een aanvaardbare mate van werkzaamheid is aangetoond en dat is goedgekeurd bij de voorgestelde indicatie(s) voor gebruik bij dezelfde doeldiersoort, of

iv) dezelfde werkzame stof in een andere formulering of via een andere toedieningsweg hebben gekregen;

d) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;

e) waarnemingen betreffende de uitwerking op de prestaties van de dieren, in voorkomend geval;

f) bijzonderheden betreffende proefdieren die een verhoogd risico lopen vanwege leeftijd, wijze van fokken of voederen of het doel waarvoor zij bestemd zijn, of dieren waarvan de fysiologische of pathologische toestand bijzondere aandacht vereist;

g) een statistische beoordeling van de resultaten.

De hoofdonderzoeker trekt algemene conclusies betreffende de werkzaamheid van het diergeneesmiddel en de veiligheid ervan voor het doeldier onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden en met name betreffende eventuele informatie inzake indicaties en contra-indicaties, dosering en gemiddelde behandelingsduur en, in voorkomend geval, eventueel waargenomen interacties met andere diergeneesmiddelen of toevoegingsmiddelen in diervoeder evenals eventuele tijdens de behandeling te treffen bijzondere voorzorgsmaatregelen, alsmede klinische tekenen van overdosering, indien waargenomen.

AFDELING IIIb

VOORSCHRIFTEN VOOR IMMUNOLOGISCHE DIERGENEESMIDDELEN

Voor immunologische diergeneesmiddelen als omschreven in artikel 4, punt 5, gelden de volgende voorschriften, tenzij anders bepaald in afdeling IV.

IIIb.1. ***Deel 1: Samenvatting van het dossier***

Zie afdeling I.

IIIb.2. ***Deel 2: Kwaliteitsdocumentatie (fysisch-chemische, biologische en microbiologische informatie)***

IIIb.2.A. **Productbeschrijving**

IIIb.2A1. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

1) Onder "kwalitatieve samenstelling" van alle bestanddelen van het immunologische diergeneesmiddel wordt verstaan de benaming of de beschrijving van:

a) de werkzame stof(fen);

b) de bestanddelen van de hulpstoffen;

c) het bestanddeel of de bestanddelen van andere excipiënten ongeacht de aard ervan en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van conserveermiddelen, stabilisatoren, kleurstoffen, smaakstoffen en aromatische stoffen, markeerstoffen enz.;

d) bijbehorende oplosmiddelen.

2) Die gegevens bij punt 1 worden aangevuld met alle relevante gegevens over de primaire verpakking en, indien van toepassing, de buitenverpakking en eventueel over de wijze van sluiten, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten waarmee het immunologische diergeneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het geneesmiddel zullen worden geleverd. Wanneer het instrument niet samen met het immunologisch diergeneesmiddel wordt geleverd, wordt relevante informatie over het instrument verschaft, voor zover noodzakelijk voor de beoordeling van het geneesmiddel.

3) Onder algemeen gebruikelijke termen ter aanduiding van de bestanddelen van immunologische diergeneesmiddelen worden, niettegenstaande de overige gegevens bedoeld in artikel 8, verstaan:

a) voor stoffen die in de Europese Farmacopee of, indien dat niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de lidstaten voorkomen: de hoofdtitel van de desbetreffende monografie, die voor alle soortgelijke stoffen verplicht is, onder verwijzing naar de betrokken farmacopee;

b) voor andere stoffen: de door de WHO aanbevolen INN, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, indien deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; stoffen zonder algemene internationale of exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van bereiding, zo nodig aangevuld met alle andere relevante bijzonderheden;

c) voor kleurstoffen: het "E-nummer", zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 2009/35/EG.

4) Ter aanduiding van de kwantitatieve samenstelling van de werkzame stoffen van een immunologisch diergeneesmiddel worden, waar mogelijk, aangegeven: het aantal organismen, het specifieke eiwitgehalte, de massa, het aantal internationale eenheden (IE) of eenheden van biologische activiteit, per doseringseenheid of volume, en, wat de hulpstoffen en de bestanddelen van de excipiënten betreft, de massa of het volume van elk daarvan, waarbij rekening wordt gehouden met de in deel IIb.2B vermelde bijzonderheden.

5) Wanneer een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, wordt deze gebruikt.

6) De eenheden van biologische activiteit waarover geen gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn, worden zodanig uitgedrukt dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de werkzaamheid van de bestanddelen, bijvoorbeeld door de hoeveelheid van het eindproduct te vermelden zoals die is bepaald door titratie of een test van de sterkte.

7) De samenstelling wordt aangegeven in minimumhoeveelheden en, indien van toepassing, in maximumhoeveelheden.

IIIb.2A2. **Productontwikkeling**

1) Er wordt een toelichting gegeven ten aanzien van, maar niet beperkt tot:

a) de keuze van de samenstelling en de keuze van de bestanddelen, met name wat betreft hun beoogde functies en hun respectieve concentraties;

b) de motivering voor het opnemen van een conserveermiddel in de samenstelling;

c) de primaire verpakking en de geschiktheid van de recipiënten en sluitsystemen ervan die worden gebruikt voor de opslag en het gebruik van het afgewerkte product. Een beschrijving van de interactie tussen het afgewerkte product en de primaire verpakking wordt overgelegd in alle gevallen waarin het mogelijk wordt geacht dat het risico van een dergelijke interactie bestaat, vooral wanneer het gaat om injecteerbare preparaten;

d) de eventuele verdere verpakking, buitenverpakking, indien van toepassing;

e) de verhouding tussen de voorgestelde verpakkingsgrootten en de voorgestelde toedieningsweg, de dosering en de doelsoort;

f) eventuele overdosering(en) in de formulering om een minimale sterkte/minimaal antigeengehalte aan het einde van de houdbaarheidstermijn te garanderen, met motivering;

g) de selectie van het fabricageproces van de werkzame stof en van het afgewerkte product;

h) een bespreking van de verschillen tussen het (de) fabricageproces(sen) van partijen die in klinische proeven worden gebruikt, en het proces dat wordt beschreven bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen;

i) wanneer wordt aanbevolen om een begeleidende test (bv. een diagnostische test) bij het afgewerkte product te gebruiken, wordt relevante informatie over de test verstrekt.

2) Deze toelichting is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens over productontwikkeling.

IIIb.2B. **Beschrijving van de fabricagewijze**

1) In de op grond van artikel 8 bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de fabricagewijze wordt een adequate beschrijving gegeven van de aard van de verrichte handelingen, met inbegrip van een identificatie van de cruciale stadia van het productieproces.

2) De beschrijving van het fabricageproces omvat ten minste:

a) de verschillende productiestadia (waaronder de vervaardiging van het antigeen en de zuiveringsprocedures) vergezeld van een stroomschema, zodat de reproduceerbaarheid van het productieproces en het risico van nadelige gevolgen voor de afgewerkte producten, zoals microbiologische verontreiniging, kunnen worden beoordeeld;

b) in geval van continuproductie, alle inlichtingen over de maatregelen die zijn genomen om de homogeniteit en consistentie van elke partij van het afgewerkte product te waarborgen. Er wordt informatie verstrekt over de wijze waarop een partij wordt gedefinieerd en over de voorgestelde grootte(n) van de commerciële partij(en);

c) een lijst van alle stoffen en de respectieve productiestadia waarin zij worden gebruikt, met inbegrip van de stoffen die niet tijdens de fabricage kunnen worden teruggewonnen;

d) bijzonderheden over het mengen, met kwantitatieve gegevens over alle gebruikte stoffen, met inbegrip van een voorbeeld van een representatieve productiepartij;

e) een lijst van procesbewakingscontroles, waarbij ook de productiefase waarin zij worden uitgevoerd wordt vermeld;

f) voor steriele geneesmiddelen, indien er sprake is van niet in een farmacopee opgenomen sterilisatie-condities, bijzonderheden ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocedés en/of aseptische procedures.

3) De validatie van alle in het fabricageproces gebruikte controlemethoden worden beschreven en gedocumenteerd en de resultaten worden verstrekt, tenzij anderszins gemotiveerd. De validatie van cruciale stadia in het fabricageproces wordt aangetoond en de validatie van het fabricageproces als geheel wordt aangetoond, waarbij de resultaten van drie volgens de beschreven methode geproduceerde opeenvolgende partijen worden overgelegd.

IIIb.2C. **Productie en controle van de grondstoffen**

1) Voor de toepassing van dit deel wordt onder "grondstoffen" verstaan: alle bestanddelen die gebruikt worden bij de productie van het immunologische diergeneesmiddel.

2) In de handel verkrijgbare gebruiksklare systemen voor hulpstoffen die met een merknaam zijn aangeduid, alsook kweekmedia die worden gebruikt voor de productie van de werkzame stof en uit verschillende componenten bestaan, worden als één grondstof beschouwd. Niettemin worden de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling overgelegd, voor zover de autoriteiten van oordeel zijn dat deze informatie van belang is voor de kwaliteit van het afgewerkte product en eventuele daaraan verbonden risico's.

3) Indien materiaal van dierlijke oorsprong wordt gebruikt voor de bereiding van die kweekmedia of systemen voor hulpstoffen, moet informatie over de gebruikte diersoort en weefsel worden bijgevoegd, en wordt aangetoond dat aan de desbetreffende monografieën, met inbegrip van algemene monografieën en algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee, is voldaan.

4) De aanvrager verstrekt documentatie aan de hand waarvan wordt aangetoond dat de grondstoffen, met inbegrip van het seed-materiaal, de seeds voor cellen, serumpartijen en ander materiaal dat afkomstig is van diersoorten die TSE kunnen overdragen en die gebruikt worden voor de fabricage van het diergeneesmiddel, in overeenstemming zijn met de richtsnoeren om het risico van de overdracht van dierlijke spongiforme encefalopathieën via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik tot een minimum te beperken en met de richtsnoeren uit de corresponderende monografie van de Europese Farmacopee. Door het Europees Directoraat voor de kwaliteit van medicijnen en gezondheidszorg afgegeven goedkeuringscertificaten waarin wordt verwezen naar de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat de voorschriften worden nageleefd.

5) Het dossier bevat de specificaties en informatie over de tests die voor de kwaliteitscontrole van alle partijen grondstoffen worden uitgevoerd, en de resultaten voor alle in een partij gebruikte bestanddelen; het wordt in overeenstemming met de bepalingen van dit deel ingediend.

6) Er worden voor de grondstoffen analysecertificaten overgelegd om aan te tonen dat aan de vastgestelde specificatie wordt voldaan.

7) Kleurstoffen voldoen in alle gevallen aan de eisen van Richtlijn 2009/35/EG.

8) Het gebruik van antibiotica tijdens de productie en de aanwezigheid van conserveermiddelen in het afgewerkte product wordt gemotiveerd en is in overeenstemming met de Europese Farmacopee.

9) Van nieuwe excipiënten, d.w.z. excipiënten die voor de eerste keer in de Unie in een diergeneesmiddel of via een nieuwe toedieningsweg worden gebruikt, worden alle bijzonderheden betreffende de fabricage, de typering en de controles overgelegd, waarbij wordt verwezen naar klinische en niet-klinische ondersteunende gegevens over de veiligheid. Voor kleurstoffen worden de verklaringen van overeenstemming zoals genoemd in deel II.2C2, bij de punten 3 en 4 als toereikend beschouwd.

IIIb.2C1. **In farmacopees opgenomen grondstoffen**

1) De monografieën van de Europese Farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende grondstoffen, tenzij naar behoren gemotiveerd wordt waarom dit niet het geval is.

2) Voor de overige stoffen kan iedere lidstaat, voor geneesmiddelen die op zijn grondgebied worden vervaardigd, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

3) De beschrijving van de analysemethoden kan worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

4) De op elke partij grondstoffen uit te voeren routinetests stemmen overeen met de beschrijving in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als andere dan de in de farmacopee vermelde tests worden toegepast, wordt aangetoond dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee in kwestie.

5) Wanneer de specificatie of andere bepalingen in een monografie van de Europese Farmacopee of in de farmacopee van een lidstaat onvoldoende mocht(en) zijn om de kwaliteit van de stof te waarborgen, kan de bevoegde autoriteit een betere specificatie eisen van de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen. De voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke autoriteiten worden op de hoogte gesteld van de vermeende ontoereikendheid.

IIIb.2C2. **Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen**

IIIb.2C2.1. **Grondstoffen van biologische herkomst**

1) De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie.

2) Waar mogelijk wordt vaccinproductie op een “seed lot”-systeem en op bekende seeds voor cellen gebaseerd. Voor de productie van uit serum bestaande immunologische diergeneesmiddelen, worden de herkomst, de algemene gezondheidstoestand en de immunologische status van de voor de productie bestemde dieren vermeld en wordt gebruikgemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.

3) De herkomst, met inbegrip van het geografische gebied, en de bewerking van grondstoffen worden beschreven en gedocumenteerd.

4) Voor genetisch gemanipuleerde grondstoffen omvat deze informatie bepaalde bijzonderheden, zoals de beschrijving van de uitgangscellen of -stammen, de constructie van de expressievector (naam, herkomst, functie van het replicon, promotor-enhancer en andere regulerende elementen), controle van de daadwerkelijk ingevoegde DNA- of RNA-sequenties, oligonucleotidesequenties van de plasmidevector in cellen, voor cotransfectie gebruikte plasmiden, toegevoegde of weggenomen genen, biologische eigenschappen van het eindconstruct en de tot expressie gebrachte genen, het aantal kopieën en de genetische stabiliteit.

5) Bij een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen (ggo’s) bestaat, gaat het deel van de aanvraag betreffende de kwaliteit ook vergezeld van de overeenkomstig Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten.

6) Seed-materiaal, waarbij inbegrepen seeds voor cellen en onbewerkt serum voor antiserumproductie, wordt getest op identiteit en de afwezigheid van externe agentia wordt conform de Europese Farmacopee aangetoond.

7) Er worden gegevens verstrekt over alle stoffen van biologische herkomst die in elke fase van het fabricageprocedé worden gebruikt. De te verstrekken gegevens omvatten:

a) bijzonderheden over de oorsprong van de stoffen;

b) bijzonderheden over verwerking, zuivering en deactivering die hebben plaatsgehad, met gegevens over de validatie van deze processen en controles tijdens de productie;

c) bijzonderheden over op elke partij van het materiaal uitgevoerde controle op verontreiniging.

8) Als de aanwezigheid van externe agentia wordt vastgesteld of vermoed, moet het desbetreffende materiaal worden verwijderd of verwerkt om met een gevalideerde behandeling het risico daarop te beperken. Wanneer na behandeling wordt ontdekt of vermoed dat er nog externe agentia aanwezig zijn, wordt het desbetreffende materiaal uitsluitend gebruikt wanneer eliminatie en/of deactivering van de externe agentia bij verdere verwerking zeker is; de eliminatie en/of deactivering van deze externe agentia wordt aangetoond.

9) Waar seeds voor cellen worden gebruikt, wordt aangetoond dat de eigenschappen van de cellen onveranderd zijn gebleven tot en met de laatste passage waarin de overgang naar het productieproces plaatsvindt.

10) Bij levende verzwakte vaccins wordt de bevestiging van de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken van het seed-materiaal geleverd. Tenzij een specifiek kenmerk in verband wordt gebracht met de verzwakking (bv. een genetische merker, thermische stabiliteit), wordt dit doorgaans bereikt door het uitblijven van terugkeer naar virulentie bij de doeldiersoort.

11) Wanneer dit wordt voorgeschreven, worden monsters van de biologische grondstof of van bij de onderzoek-procedures gebruikte reagentia verstrekt, zodat de bevoegde autoriteit controleonderzoek kan laten uitvoeren.

IIIb.2C2.2. **Grondstoffen van niet-biologische herkomst**

De beschrijving wordt gegeven in de vorm van een monografie met de volgende rubrieken:

a) de naam van de grondstof, die aan de vereisten overeenkomstig punt 3 van deel IIIb.2A1 voldoet, aangevuld met eventuele handelsnamen of wetenschappelijke synoniemen;

b) de beschrijving van de grondstof, in een vorm die vergelijkbaar is met die van een monografie in de Europese Farmacopee;

c) de functie van de grondstof;

d) de identificatiemethoden;

e) eventuele bijzondere voorzorgsmaatregelen die tijdens de opslag van de grondstoffen worden genomen, en indien nodig, de houdbaarheidstermijn.

IIIb.2D. **Controle tijdens het fabricageproces**

1) Het dossier bevat gegevens betreffende de procesbewakingscontroles op de tussenproducten om de consistentie van het fabricageproces en het eindproduct te verifiëren. Voor iedere controletest worden specificaties vastgesteld en de analysemethoden beschreven. Er wordt een validatie verstrekt van de controletests voor parameters die als kritiek voor het fabricageproces worden beschouwd, tenzij anderszins gemotiveerd.

2) Bij gedeactiveerde of gedetoxificeerde vaccins wordt de deactivering of detoxificatie tijdens elke productiecyclus zo spoedig mogelijk na het deactiverings- of detoxificatieproces en na de neutralisatie, maar voor de volgende productiefase onderzocht.

3) Overeenkomstig de bepalingen van Richtlijn 2010/63/EU en de Europese Overeenkomst voor de bescherming van gewervelde dieren die worden gebruikt voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden, worden de proeven zodanig uitgevoerd dat het minimumaantal dieren wordt gebruikt en de minste pijn, lijden, angst of blijvende schade wordt veroorzaakt. Indien beschikbaar wordt een alternatieve in-vitrotest gebruikt, wanneer dit leidt tot vervanging of vermindering van het gebruik van dieren of vermindering van lijden.

IIIb.2E. **Controle op het afgewerkte product**

1) Voor alle tests wordt met het oog op een kwaliteitsbeoordeling een nauwkeurige beschrijving van de analysetechniek voor het afgewerkte product gegeven.

2) Indien er toepasselijke monografieën bestaan en er andere onderzoekprocedures en grenzen dan die vermeld in de monografieën van de Europese Farmacopee of, bij gebreke hiervan, van een lidstaat worden toegepast, dan wordt het bewijs geleverd dat het afgewerkte product, wanneer het overeenkomstig deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van de farmacopee voor de desbetreffende farmaceutische vorm. In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen wordt vermeld welke tests op representatieve monsters van elke partij van het afgewerkte product worden uitgevoerd. De frequentie van de tests die op de het uiteindelijke bulkvaccin in plaats van op de partij of partijen die eruit geproduceerd zijn, worden uitgevoerd, wordt vermeld. Er worden tijdslimieten voor vrijgave vermeld en gemotiveerd. De validatie van de controletests die op het afgewerkte product worden uitgevoerd, wordt vermeld.

3) Er wordt informatie gegeven over het uitwerken en vervangen van referentiemateriaal. Indien meer dan één referentienorm is gebruikt, wordt een geschiedenis van de kwalificatie verstrekt waarin wordt beschreven hoe de relatie tussen de verschillende normen werd gehandhaafd.

4) Voor zover beschikbaar wordt chemisch en biologisch referentiemateriaal van de Europese Farmacopee gebruikt. Wanneer andere referentiepreparaten en -standaarden worden gebruikt, worden deze gedetailleerd aangeduid en beschreven.

5) Overeenkomstig de bepalingen van Richtlijn 2010/63/EU en de Europese Overeenkomst voor de bescherming van gewervelde dieren die worden gebruikt voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden, worden de proeven zodanig uitgevoerd dat het minimumaantal dieren wordt gebruikt en de minste pijn, lijden, angst of blijvende schade wordt veroorzaakt. Indien beschikbaar wordt een alternatieve in-vitrotest gebruikt, wanneer dit leidt tot vervanging of vermindering van het gebruik van dieren of vermindering van lijden.

6) Algemene eigenschappen van het afgewerkte product

De controles op de algemene eigenschappen hebben, indien van toepassing, betrekking op het uiterlijk en op fysische of chemische tests, zoals geleidingsvermogen, pH, viscositeit enz. Voor elk van die eigenschappen wordt door de aanvrager een specificatie met toepasselijke aanvaardbaarheidsgrenzen opgesteld.

7) Kwalitatieve bepaling van de werkzame stof(fen)

Indien nodig, wordt tevens een specifieke kwalitatieve bepaling uitgevoerd. In voorkomend geval mag de kwalitatieve analyse worden gecombineerd met een test van de titer of de sterkte van de partij.

8) Titer of sterkte van de partij

Bij iedere partij wordt de werkzame stof gekwantificeerd om aan te tonen dat elke partij een titer of sterkte heeft die de veiligheid en werkzaamheid ervan garandeert.

9) Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van hulpstoffen

De hoeveelheid en aard van de hulpstof en de bestanddelen ervan worden in het afgewerkte product gecontroleerd, tenzij anderszins gemotiveerd.

10) Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de excipiënten

Voor zover dit noodzakelijk is, worden excipiënten ten minste kwalitatief bepaald.

Bepaling van de bovenste en de onderste grenswaarde is verplicht voor conserveermiddelen. Bepaling van de bovenste grenswaarde voor alle andere excipiënten die bijwerkingen kunnen veroorzaken, is eveneens verplicht.

11) Steriliteits- en zuiverheidstest

Het vrij zijn van externe agentia (bacteriën, mycoplasma, schimmels en bacteriële endotoxinen indien relevant) wordt aangetoond voor parenteraal toegediende producten overeenkomstig de bepalingen van de Europese Farmacopee. Voor niet-vloeibare, niet-parenteraal toegediende geneesmiddelen kan, indien naar behoren gemotiveerd, naleving van een maximale waarde van de bioburden in plaats van een steriliteitstest aanvaardbaar zijn.

Er worden afdoende tests uitgevoerd om de afwezigheid van verontreiniging door externe agentia of andere stoffen aan te tonen overeenkomstig de aard van de immunologische diergeneesmiddelen en de fabricagewijze en -omstandigheden. Er wordt gebruikgemaakt van een risicogebaseerde aanpak om aan te tonen dat externe agentia zoals die in de Europese Farmacopee zijn beschreven, afwezig zijn.

12) Vochtresiduen

Elke partij drooggevroren product wordt op vochtresiduen gecontroleerd.

13) Vulvolume

Er worden passende proeven uitgevoerd om aan te tonen dat het vulvolume correct is.

IIIb.2F. **Consistentie tussen partijen**

Om te waarborgen dat de kwaliteit van partij tot partij van constante kwaliteit is en om aan te tonen dat aan de specificaties wordt voldaan, wordt er voor drie opeenvolgende partijen die representatief zijn voor de routineproductie, een volledig protocol overgelegd met de resultaten van alle tijdens de productie en op het afgewerkte product uitgevoerde tests. Van gecombineerde producten verkregen gegevens over de consistentie mogen worden gebruikt voor derivaten die een of meer van dezelfde bestanddelen bevatten.

IIIb.2G. **Houdbaarheidsonderzoek**

1) Houdbaarheidsonderzoek omvat de houdbaarheid van de werkzame stof en het afgewerkte product, met inbegrip van oplosmiddel(en), indien van toepassing.

2) Er wordt een beschrijving gegeven van de tests die zijn uitgevoerd om de houdbaarheidstermijn, de aanbevolen opslagcondities en de specificaties aan het eind van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van de werkzame stof en het afgewerkte product, te ondersteunen. Het gaat hierbij altijd om tests in reële tijd.

Indien tijdens verschillende stadia van het fabricageproces verkregen tussenproducten worden opgeslagen, worden de voorziene opslagomstandigheden en -duur voldoende gemotiveerd op basis van de beschikbare houdbaarheidsgegevens.

3) Houdbaarheidsonderzoek voor het afgewerkte product wordt uitgevoerd op minimaal drie representatieve partijen die volgens het beschreven productieproces geproduceerd zijn en op in de definitieve recipiënt(en) bewaarde geneesmiddelen; dit onderzoek omvat biologisch en fysisch-chemisch houdbaarheidsonderzoek dat met regelmatige tussenpozen op het afgewerkte product wordt uitgevoerd tot drie maanden na het opgegeven einde van de houdbaarheidstermijn.

4) In de conclusies worden de resultaten opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder alle aanbevolen opslagcondities gemotiveerd is. De resultaten afkomstig van het houdbaarheidsonderzoek worden in aanmerking genomen bij het vaststellen van passende specificaties voor de formulering en vrijgave om ervoor te zorgen dat het product in overeenstemming is met de opgegeven houdbaarheidstermijn.

5) Voor in diervoeder toegediende producten worden voor zover nodig ook gegevens verstrekt over de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel in de verschillende mengfasen, wanneer het mengen overeenkomstig de aanbevolen voorschriften plaatsvindt.

6) Wanneer het afgewerkte product voor toediening gereconstitueerd wordt of in drinkwater wordt toegediend, worden gegevens over de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het op de aanbevolen wijze gereconstitueerde geneesmiddel verstrekt. Gegevens ter onderbouwing van de voorgestelde houdbaarheidstermijn van het gereconstitueerde geneesmiddel worden overgelegd.

7) Van gecombineerde producten verkregen houdbaarheidsgegevens mogen worden gebruikt voor derivaten die een of meer van dezelfde bestanddelen bevatten, wanneer dit voldoende gemotiveerd wordt.

8) Voor recipiënten met meer dan een dosis worden in voorkomend geval gegevens overgelegd betreffende de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel nadat de recipiënt voor de eerste maal is aangebroken of geopend en wordt een specificatie voor de houdbaarheidstermijn tijdens gebruik vastgesteld.

9) De werkzaamheid van eventuele conserveermiddelen wordt aangetoond.

10) Informatie over de werkzaamheid van conserveermiddelen in andere soortgelijke immunologische diergeneesmiddelen van dezelfde fabrikant kunnen voldoende zijn.

11) Indien werkzame stoffen worden opgeslagen, worden de voorziene opslagomstandigheden en -duur bepaald op basis van houdbaarheidsgegevens. Die gegevens kunnen worden verkregen door onderzoek van de werkzame stoffen zelf of door passend onderzoek van het afgewerkte product uit te voeren.

IIIb.2H. **Overige informatie**

Informatie betreffende de kwaliteit van het immunologische diergeneesmiddel die niet aan de orde is gekomen in deze afdeling, kan in het dossier worden opgenomen.

IIIb.3. ***Deel 3: Veiligheidsdocumentatie (veiligheids- en residuonderzoek)***

IIIb.3A. **Algemene voorschriften**

1) De veiligheidsdocumentatie is toereikend voor de beoordeling van:

a) de veiligheid van het immunologische diergeneesmiddel bij toediening aan de doelsoort en van eventuele ongewenste effecten die bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden kunnen optreden; deze ongewenste effecten worden in relatie tot de mogelijke voordelen van het geneesmiddel beoordeeld;

b) de mogelijke schadelijke uitwerking op de mens van residuen van het diergeneesmiddel of de stof in voedingsmiddelen die zijn verkregen uit behandelde dieren;

c) de mogelijke risico's van blootstelling van de mens aan het diergeneesmiddel, bijvoorbeeld bij toediening aan het dier;

d) de mogelijke risico's voor het milieu als gevolg van het gebruik van het diergeneesmiddel.

2) Preklinisch onderzoek wordt overeenkomstig de eisen van goede laboratoriumpraktijken (GLP) uitgevoerd.

Onder adequaat gecontroleerde omstandigheden uitgevoerde niet-GLP-studies kunnen worden aanvaard voor studies bij niet-doelsoorten, en voor studies om immunologische, biologische of genetische eigenschappen van de vaccinstammen te beoordelen. Andere afwijkingen worden gemotiveerd.

3) Alle veiligheidsonderzoeken worden uitgevoerd volgens een weloverwogen, gedetailleerd protocol, dat vóór het begin van het onderzoek schriftelijk wordt vastgelegd. Het welzijn van de proefdieren wordt door een dierenarts bewaakt en bij het opstellen van elk onderzoeksprotocol en gedurende de gehele onderzoeksduur wordt met dat welzijn ten volle rekening gehouden.

4) Voor de organisatie, de uitvoering, het verzamelen van gegevens, documentatie en controle van de veiligheidsproeven zijn vooraf vastgestelde, systematische, schriftelijke procedures vereist.

5) Klinische proeven (praktijkproeven) worden uitgevoerd overeenkomstig de vaste beginselen van goede klinische praktijken. Afwijkingen worden gemotiveerd.

6) Het veiligheidsonderzoek is in overeenstemming met de relevante eisen van de Europese Farmacopee. Afwijkingen worden gemotiveerd.

7) Het veiligheidsonderzoek wordt uitgevoerd bij de doelsoort. De toe te passen dosis bevat dezelfde hoeveelheid geneesmiddel als voor het gebruik wordt aanbevolen en de voor de veiligheidstest gebruikte partij wordt genomen van een of meer partijen die vervaardigd zijn overeenkomstig het fabricageproces als beschreven in deel 2 van de aanvraag.

8) Voor de in de afdelingen B.1, B.2 en B.3 beschreven laboratoriumtests bevat de dosis van het diergeneesmiddel de maximale titer, het maximale antigeengehalte of de maximale antigeensterkte. Zo nodig kan de concentratie van het antigeen zodanig worden aangepast dat de vereiste dosis bereikt wordt.

9) De veiligheid van een immunologisch diergeneesmiddel wordt aangetoond voor elke categorie doeldiersoort waarvoor het gebruik is aanbevolen, via elke aanbevolen toedieningsweg en toedieningswijze en met gebruikmaking van het voorgestelde toedieningsschema. Voor wat betreft de toedieningsweg en toedieningswijze mag conform het slechtst denkbare scenario worden gehandeld indien dit vanuit wetenschappelijk oogpunt gerechtvaardigd is.

10) Voor immunologische diergeneesmiddelen die bestaan uit levende organismen, zijn bij B.6 bijzondere eisen opgenomen.

11) De gegevens en bescheiden die bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen worden gevoegd, worden ingediend overeenkomstig de voorschriften voor preklinisch onderzoek en klinische proeven als beschreven in deel IIIb.4B, punt 4, en IIIb.4C, punt 3.

IIIb.3B. **Preklinische onderzoek**

1) Veiligheid bij toediening van één dosis

Het immunologische diergeneesmiddel wordt in de aanbevolen dosis en via elke aanbevolen toedieningsweg en toedieningswijze toegediend aan elke diersoort en elke relevante categorie daarvan (bv. naargelang het geval, minimumleeftijd, drachtige dieren) waarvoor het bestemd is.

De dieren worden dagelijks geobserveerd en onderzocht op tekenen van systemische en lokale reacties totdat er geen reacties meer te verwachten zijn, maar in elk geval tot ten minste 14 dagen na toediening. Eventueel omvat dit onderzoek ook een zorgvuldig macroscopisch en microscopisch post-mortemonderzoek van de injectieplaats. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, worden schriftelijk vastgelegd.

Dit onderzoek kan deel uitmaken van het onderzoek bij herhaalde toediening overeenkomstig punt 3, of achterwege worden gelaten wanneer de resultaten van het onderzoek bij de toediening van een overdosis overeenkomstig punt 2 geen duidelijke tekenen van systemische of lokale reacties aan het licht hebben gebracht. Indien dit achterwege wordt gelaten, worden de systemische of lokale reacties die in het onderzoek naar overdosering zijn waargenomen, als basis genomen voor de beschrijving van de veiligheid van het product in de samenvatting van de productkenmerken.

2) Veiligheid bij toediening van een overdosis

Testen met een overdosis is alleen noodzakelijk voor levende immunologische diergeneesmiddelen.

Een overdosis van het immunologische diergeneesmiddel, dat normaliter uit tien doseringen bestaat, wordt via elke (alle) aanbevolen toedieningsweg(en) en -methode(n) toegediend aan de meest gevoelige categorieën van de doelsoort, tenzij gemotiveerd wordt waarom de gevoeligste van verscheidene soortgelijke toedieningswegen gekozen wordt. Bij per injectie toegediende immunologische diergeneesmiddelen wordt bij de keuze van de doses en toedieningsweg(en) en -methode(n) rekening gehouden met het maximumvolume dat op één enkele injectieplaats kan worden toegediend.

De dieren worden gedurende ten minste 14 dagen na de laatste toediening dagelijks geobserveerd en onderzocht op tekenen van systemische en lokale reacties. Andere criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, worden schriftelijk vastgelegd.

Eventueel omvat dit onderzoek ook een zorgvuldig macroscopisch en microscopisch post-mortemonderzoek van de injectieplaats, indien dit niet overeenkomstig punt 1 is gebeurd.

3) Veiligheid bij herhaalde toediening van een dosis

Bij immunologische diergeneesmiddelen die in het kader van een basistoedieningsschema meermaals toegediend worden is een onderzoek van de herhaalde toediening van een dosis verplicht om daardoor optredende bijwerkingen te kunnen vaststellen.

Het onderzoek wordt uitgevoerd op de meest gevoelige categorieën van de doelsoort (zoals bepaalde rassen en leeftijdscategorieën), waarbij elke aanbevolen toedieningsweg en -methode wordt toegepast.

Het aantal toedieningen mag niet minder zijn dan het aanbevolen maximumaantal; voor vaccins wordt hierbij rekening gehouden met het aantal toedieningen voor primaire vaccinatie en de eerste hervaccinatie.

Het interval tussen de toedieningen mag korter zijn dan in de samenvatting van de productkenmerken is aangegeven. Het gekozen interval wordt gemotiveerd met betrekking tot de voorgestelde gebruiksvoorwaarden.

De dieren worden gedurende ten minste 14 dagen na de laatste toediening dagelijks geobserveerd en onderzocht op tekenen van systemische en lokale reacties. Andere objectieve criteria, zoals de rectale temperatuur en de resultaten van prestatiemetingen, worden schriftelijk vastgelegd.

4) Onderzoek van de voortplantingsfunctie

Onderzoek van de voortplantingsfunctie wordt overwogen wanneer het immunologische diergeneesmiddel bedoeld is voor gebruik of eventueel gebruikt zal worden bij drachtige dieren of leggende vogels en wanneer de gegevens doen vermoeden dat de grondstof waaruit het geneesmiddel is verkregen, een risicofactor kan vormen.

De voortplantingsfunctie van mannelijke en niet-drachtige en drachtige vrouwelijke dieren wordt met toediening van de aanbevolen dosis en door middel van de gevoeligste toedieningsweg en -methode onderzocht.

Voor immunologische diergeneesmiddelen die worden aanbevolen voor gebruik bij drachtige dieren, wordt bij het onderzoek van de voortplantingsfunctie gekeken naar de veiligheid van de toediening tijdens de gehele dracht of gedurende een specifieke periode van de dracht waarbij rekening wordt gehouden met het beoogde gebruik van het geneesmiddel.

De observatieperiode wordt tot het moment van werpen verlengd om mogelijke schadelijke effecten op de nakomelingen, waaronder teratogene en abortieve effecten, te onderzoeken.

Deze onderzoeken kunnen deel uitmaken van het in de punten 1, 2 en 3 beschreven veiligheidsonderzoek of van de praktijkproeven overeenkomstig afdeling IIIb.3C.

5) Onderzoek van immunologische functies

Wanneer het immunologische diergeneesmiddel de immuunrespons van het gevaccineerde dier of de nakomelingen ervan nadelig kan beïnvloeden, wordt er adequaat onderzoek naar de immunologische functies uitgevoerd.

6) Speciale voorschriften betreffende levende vaccins

1) Verspreiding van de vaccinstam

Verspreiding van de vaccinstam van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde doeldieren waarvoor het geneesmiddel bestemd is, wordt onderzocht, waarbij gebruik wordt gemaakt van de aanbevolen toedieningsweg die het meest waarschijnlijk tot verspreiding leidt. Bovendien kan het nodig zijn een onderzoek naar verspreiding te doen bij diersoorten waarvoor het geneesmiddel niet is bestemd en die zeer gevoelig voor een levende vaccinstam zouden kunnen zijn. Er wordt een beoordeling gegeven van het aantal overdrachten (passages) van dier tot dier dat onder normale gebruiksomstandigheden waarschijnlijk plaatsvindt en van de mogelijke gevolgen daarvan.

2) Verspreiding in het gevaccineerde dier

Feces, urine, melk, eieren, afscheidingsproducten uit mond en neus en andere afscheidingsproducten worden — voor zover van toepassing — op de aanwezigheid van het organisme gecontroleerd. Bovendien kan onderzoek naar de verspreiding van de vaccinstam in het lichaam noodzakelijk zijn, waarbij speciaal aandacht wordt besteed aan de voorkeursplaatsen voor vermenigvuldiging van de organismen. Ten aanzien van levende vaccins tegen zoönosen in de zin van Richtlijn 2003/99/EG van het Europees Parlement en de Raad die bij voedselproducerende dieren worden toegepast, wordt bij dit onderzoek in het bijzonder rekening gehouden met de persistentie van het organisme op de injectieplaats.

3) Toename van virulentie

Een toename van of terugkeer naar virulentie wordt onderzocht met het master seed. Wanneer het master seed niet in voldoende hoeveelheid beschikbaar is, wordt het voor de productie gebruikte seed met het laagste passagegetal onderzocht. Het gebruik van een andere optie betreffende de passagegetallen wordt gerechtvaardigd. De eerste vaccinatie wordt uitgevoerd via de toedieningsweg en -methode die het meest waarschijnlijk tot toename van virulentie leidt die op terugkeer naar virulentie wijst. Er vinden vijf achtereenvolgende passages door doeldieren plaats, tenzij meer passages kunnen worden gemotiveerd of het organisme eerder uit de proefdieren verdwijnt. Wanneer het organisme zich niet voldoende vermenigvuldigt, vinden er zo veel mogelijk passages in de doelsoort plaats.

4) Biologische eigenschappen van de vaccinstam

Er kunnen andere tests nodig zijn om de intrinsieke biologische eigenschappen van de vaccinstam (bijvoorbeeld neurotropisme) zo nauwkeurig mogelijk te bepalen.

Voor vaccins die een of meer levende genetisch gemodificeerde organismen bevatten en waarbij het product van een vreemd gen als structureel eiwit in de stam wordt verwerkt, wordt het risico van verandering van tropisme of virulentie van de stam onderzocht en worden zo nodig specifieke tests uitgevoerd.

5) Recombinatie of genoom-herschikking van stammen

Mogelijke recombinatie of genoom-herschikking met veld- of andere stammen wordt geëvalueerd en de gevolgen van dergelijke gebeurtenissen worden besproken.

7) Gebruiksveiligheid

Deze afdeling bevat een bespreking van de in de delen IIIb.3A tot IIIb.3B vastgestelde effecten en relateert die effecten aan het soort en de omvang van de blootstelling van de mens aan het geneesmiddel om passende waarschuwingen voor de gebruiker en andere risicomanagementmaatregelen te kunnen formuleren.

De gebruiksveiligheid wordt overeenkomstig de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren aangepakt.

8) Interacties

Als in de samenvatting van de productkenmerken is aangegeven dat het product verenigbaar is met andere diergeneesmiddelen, wordt de veiligheid van de combinatie onderzocht. Alle bekende interacties met andere diergeneesmiddelen worden beschreven.

IIIb.3C. **Klinische proeven**

De resultaten van preklinisch onderzoek worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit klinische proeven, waarbij gebruik wordt gemaakt van partijen die representatief zijn voor het fabricageproces als beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen, tenzij anderszins gemotiveerd. De veiligheid en de werkzaamheid kunnen in dezelfde klinische proeven worden onderzocht.

IIIb.3D. **Milieurisicobeoordeling**

1) Er wordt een milieurisicobeoordeling uitgevoerd om de eventuele schadelijke gevolgen te beoordelen die het gebruik van het diergeneesmiddel voor het milieu kan hebben, en om de aan deze gevolgen verbonden risico's in te schatten. Bij de beoordeling worden eveneens eventuele voorzorgsmaatregelen vastgesteld ter beperking van deze risico's.

2) Deze beoordeling bestaat uit twee fasen. De eerste fase wordt in alle gevallen uitgevoerd. De details van de beoordeling worden in overeenstemming met de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren verstrekt. In de beoordeling wordt de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en het aan een dergelijke blootstelling verbonden risiconiveau aangegeven, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:

a) de doeldiersoorten en het voorgestelde gebruikspatroon;

b) de toedieningsweg en -methode, in het bijzonder de vermoedelijke mate waarin het geneesmiddel rechtstreeks in het milieu terechtkomt;

c) de mogelijke uitscheiding of afscheiding van het geneesmiddel of de werkzame stoffen ervan door behandelde dieren in het milieu en de persistentie in dergelijke uitscheidings- of afscheidingsproducten;

d) de verwijdering van ongebruikte of afvalproducten.

3) In geval van levende vaccinstammen, die mogelijk zoönotisch van aard zijn, wordt het risico voor mensen beoordeeld.

4) Wanneer de conclusies over de eerste fase op een relevant potentieel risico van het geneesmiddel voor het milieu duiden, gaat de aanvrager over tot de tweede fase en beoordeelt hij het (de) potentiële risico("s) dat (die) het diergeneesmiddel voor het milieu zou kunnen opleveren. Waar nodig wordt verder onderzoek verricht naar de uitwerking van het geneesmiddel op het milieu (bodem, water, lucht, waterfauna en -flora en andere organismen dan waarvoor het bedoeld is).

5) Een specifiek veiligheidsprobleem bij DNA-vaccins is het potentiële risico op migratie van DNA naar gonadaal weefsel en op de mogelijke overdracht van DNA naar de kiemcellen van gevaccineerde mannelijke en vrouwelijke dieren en dus op de mogelijke overdracht naar nakomelingen. De aanvrager evalueert en bespreekt het (de)potentiële risico("s) van dergelijke immunologische diergeneesmiddelen voor de menselijke gezondheid en het milieu (met inbegrip van planten en dieren). Indien een potentieel (potentiële) risico("s) wordt (worden) vastgesteld, wordt het effect van het vaccin, afhankelijk van het gebruik ervan bij gezelschapsdieren of voedselproducerende dieren onderzocht om hierover informatie te verstrekken.

IIIb.3E. **Beoordeling van diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan**

1) Bij een diergeneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) bestaat, gaat de aanvraag ook vergezeld van de overeenkomstig artikel 2 en deel C van Richtlijn 2001/18/EG vereiste documenten en van de specifieke richtsnoeren met betrekking tot ggo's.

2) Mogelijke schadelijke effecten op de menselijke gezondheid en het milieu, die kunnen optreden ten gevolge van genoverdracht van ggo's naar andere organismen of die het gevolg kunnen zijn van genetische modificaties, worden per geval nauwkeurig beoordeeld. Het doel van een dergelijke milieurisicobeoordeling is om mogelijke directe en indirecte, onmiddellijke of vertraagde schadelijke effecten van het ggo op de menselijke gezondheid en het milieu (met inbegrip van planten en dieren) vast te stellen en te evalueren; deze beoordeling wordt uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG.

IIIb.3F. **Residuonderzoek dat in het preklinische onderzoek moet worden opgenomen**

1) Bij immunologische diergeneesmiddelen zal het normaliter niet nodig zijn de residuen te onderzoeken.

2) Wanneer bij de vervaardiging van immunologische diergeneesmiddelen voor voedselproducerende dieren antibiotica, hulpstoffen, conserveermiddelen of andere excipiënten worden gebruikt en/of in de definitieve formulering worden opgenomen, wordt aandacht besteed aan de mogelijkheid dat de consument wordt blootgesteld aan residuen in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren, en aan de naleving van de wetgeving inzake MRL's. De gevolgen voor de veiligheid van de consument die voortvloeien uit de mogelijke aanwezigheid van deze residuen in het afgewerkte product, worden aangepakt.

3) Bij levende vaccins voor reeds lang aanwezige zoönotische ziekten kan het nodig zijn om, naast het doen van onderzoek naar verspreiding, de resterende organismen uit het vaccin op de injectieplaats te bepalen. Zo nodig wordt de uitwerking van zulke residuen onderzocht.

4) Er wordt een voorstel met betrekking tot de wachttijd overgelegd en de geschiktheid daarvan met inachtneming van onderzoek naar residuen dat eventueel reeds is verricht, wordt besproken.

IIIb.4. ***Deel 4: Documentatie betreffende de werkzaamheid (preklinisch onderzoek en klinische proeven)***

IIIb.4A. **Algemene voorschriften**

1) De volgende algemene voorschriften worden in acht genomen:

a) het werkzaamheidsonderzoek is in overeenstemming met de algemene vereisten van de Europese Farmacopee; afwijkingen worden gemotiveerd;

b) de primaire parameter waarop de bepaling van de werkzaamheid is gebaseerd, moet door de onderzoeker bij het opzetten van het onderzoek worden bepaald en mag niet achteraf, nadat het onderzoek is voltooid, worden gewijzigd;

c) de geplande statistische analyse wordt in detail in de onderzoeksprotocollen beschreven;

d) de keuze van de antigenen of vaccinstammen wordt gemotiveerd op basis van epizoötische gegevens;

e) de in het laboratorium uitgevoerde werkzaamheidsproeven zijn gecontroleerde proeven, waarbij tevens niet-behandelde controledieren worden onderzocht, tenzij dit uit het oogpunt van het dierenwelzijn niet verantwoord is en de werkzaamheid op een andere wijze kan worden aangetoond.

2) In het algemeen wordt preklinisch onderzoek ondersteund door onder praktijkomstandigheden uitgevoerde proeven.

Als preklinisch onderzoek de beweringen in de samenvatting van de productkenmerken volledig ondersteunt, zijn proeven die onder praktijkomstandigheden zijn uitgevoerd, niet vereist.

De resultaten van preklinisch onderzoek worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit klinische proeven, waarbij gebruik wordt gemaakt van partijen die representatief zijn voor het fabricageproces als beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen, tenzij anderszins gemotiveerd. De veiligheid en de werkzaamheid kunnen in dezelfde klinische proeven worden onderzocht.

3) Alle proeven worden zodanig gedetailleerd beschreven dat de bevoegde autoriteiten ze naar behoren kunnen beoordelen. De geldigheid van alle in de proef gebruikte technieken wordt aangetoond.

4) Alle verkregen resultaten, zowel gunstig als ongunstig, worden vermeld:

a) de werkzaamheid van een immunologisch diergeneesmiddel wordt aangetoond voor elke categorie doeldiersoort waarvoor het gebruik is aanbevolen, via elke aanbevolen toedieningsweg en -methode en met gebruikmaking van het voorgestelde toedieningsschema. Het begin en de duur van de bescherming wordt door onderzoeksgegevens vastgesteld en onderbouwd, tenzij anderszins gemotiveerd;

b) de invloed van passief via de moeder verworven antilichamen op de werkzaamheid van vaccins bij toediening aan dieren op een leeftijd waarop de via de moeder verworven immuniteit nog steeds aanwezig is, wordt in voorkomend geval op afdoende wijze beoordeeld;

c) de werkzaamheid van elk van de componenten van polyvalente en gecombineerde immunologische diergeneesmiddelen wordt aangetoond. Indien het geneesmiddel wordt aanbevolen voor toediening in combinatie met of op dezelfde tijd als een ander diergeneesmiddel, wordt de werkzaamheid van de combinatie aangetoond met behulp van passende studies. Alle bekende interacties met andere diergeneesmiddelen worden beschreven;

d) wanneer een geneesmiddel een onderdeel vormt van een door de aanvrager aanbevolen vaccinatieschema, wordt het "priming"- of "booster"-effect of de bijdrage van het immunologische diergeneesmiddel aan de doeltreffendheid van het schema als geheel aangetoond;

e) de toe te passen dosis bevat dezelfde hoeveelheid geneesmiddel als voor gebruik wordt aanbevolen en de voor de werkzaamheidstest gebruikte partij wordt genomen van een of meer partijen die overeenkomstig het in deel 2 van de aanvraag beschreven fabricageproces zijn vervaardigd;

f) met betrekking tot aan dieren toegediende diagnostische immunologische diergeneesmiddelen geeft de aanvrager aan hoe de reacties op het geneesmiddel moeten worden geïnterpreteerd;

g) voor vaccins die erop gericht zijn onderscheid te maken tussen gevaccineerde en besmette dieren (markervaccins), waarbij de werkzaamheidstests gebaseerd zijn op diagnostische in-vitrotests, worden voldoende gegevens over de diagnostische tests aangeleverd om een goede beoordeling van de beweringen met betrekking tot de eigenschappen van het markervaccin mogelijk te maken.

IIIb.4B. **Preklinische onderzoek**

1) In beginsel wordt de werkzaamheid onder goed gecontroleerde laboratoriumomstandigheden aangetoond door challenge-proeven na toediening volgens de aanbevolen gebruiksvoorschriften van het immunologische diergeneesmiddel aan het doeldier. De omstandigheden waaronder de challenge-proef wordt uitgevoerd, benaderen de natuurlijke omstandigheden voor besmetting zo dicht mogelijk. Er worden nadere gegevens over de stam van de challenge-proef en de relevantie ervan verstrekt.

2) Voor levende vaccins wordt het product dat voor werkzaamheidstests wordt gebruikt, genomen uit een of meer partijen met de minimale titer of sterkte. Voor andere producten wordt gebruikgemaakt van producten van partijen met het minimale gehalte aan werkzame stoffen of de minimale sterkte die aan het einde van de geldigheidsduur verwacht wordt, tenzij anderszins gemotiveerd.

3) Indien mogelijk worden een specificatie en documentatie gegeven betreffende het immuunmechanisme (cellulair/humoraal, lokaal/algemene klassen immunoglobuline) dat begint te werken na toediening van het immunologische diergeneesmiddel aan de doeldieren via de aanbevolen toedieningsweg.

4) Van elk preklinisch onderzoek worden de volgende gegevens verstrekt:

a) een samenvatting;

b) een verklaring dat aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken voor preklinisch onderzoek is voldaan, indien van toepassing;

c) de naam van de instantie die het onderzoek heeft verricht;

d) een gedetailleerd onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gebruikte methoden, apparatuur en materialen, bijzonderheden zoals de soort of het ras van de dieren, de categorieën dieren, de herkomst, de identificatie en het aantal, de omstandigheden waaronder zij gehuisvest waren en gevoederd werden (met vermelding van onder andere of zij vrij waren van specifieke pathogenen en/of specifieke antilichamen, de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige toevoegingsmiddelen), dosis, wijze-, schema- en data van toediening en een motivering van de toegepaste statistische methoden;

e) bij controledieren: of zij een placebo of geen behandeling hebben gekregen;

f) bij behandelde dieren en indien nodig, of zij het testproduct of een ander in de Unie toegelaten product hebben gekregen;

g) alle algemene en individuele observaties en verkregen gunstige of ongunstige resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen). De gegevens worden dusdanig gedetailleerd beschreven dat de resultaten, onafhankelijk van de interpretatie door de auteur, kritisch kunnen worden beoordeeld. De individuele gegevens worden in tabelvorm overgelegd. Ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van kopieën van opnamen, microfiches enz.;

h) de aard, frequentie en duur van de waargenomen bijwerkingen;

i) het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de reden voor terugtrekking;

j) een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma dit impliceert, en variantie in de gegevens;

k) het vóórkomen en verloop van eventuele tussentijds optredende ziekten;

l) alle bijzonderheden betreffende andere diergeneesmiddelen dan die welke in onderzoek zijn, waarvan toediening in de loop van het onderzoek noodzakelijk was;

m) andere waarnemingen en afwijkingen van het protocol en mogelijke gevolgen voor de resultaten;

n) een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

IIIb.4C. **Klinische proeven**

1) De resultaten van preklinisch onderzoek worden aangevuld met ondersteunende gegevens uit praktijkproeven, waarbij gebruik wordt gemaakt van partijen die representatief zijn voor het fabricageproces als beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen, tenzij anderszins gemotiveerd. Zowel de veiligheid als de werkzaamheid kunnen tijdens dezelfde praktijkproef worden onderzocht.

2) Indien de werkzaamheid niet door preklinisch onderzoek kan worden aangetoond, kan het aanvaardbaar zijn alleen praktijkproeven uit te voeren.

3) De bijzonderheden betreffende praktijkproeven zijn dusdanig gedetailleerd dat een objectieve beoordeling mogelijk is. Deze omvatten het volgende:

a) een samenvatting;

b) een verklaring dat aan de beginselen van goede klinische praktijken is voldaan;

c) naam, adres, functie en kwalificaties van de leider van het onderzoek;

d) plaats en datum van toediening; identiteitscode die kan worden gekoppeld aan naam en adres van de eigenaar van het (de) dier(en);

e) bijzonderheden over het onderzoeksprotocol, met een beschrijving van de gebruikte methoden, apparaten en materialen, bijzonderheden betreffende de toedieningsweg en -methode, het toedieningsschema, de dosis, de categorieën dieren, de duur van de observatie, de serologische reactie en ander na de toediening op de dieren verricht onderzoek;

f) bij controledieren: of zij een placebo, een concurrerend product of geen behandeling hebben gekregen;

g) gegevens ter identificatie van de behandelde en de controledieren (collectief of individueel), zoals soort, ras of stam, leeftijd, gewicht, geslacht en fysiologische status;

h) een korte beschrijving van de fok- en voedermethoden, met opgave van de aard en hoeveelheid van eventueel in het voeder aanwezige toevoegingsmiddelen;

i) alle bijzonderheden over waarnemingen, prestaties en resultaten (met gemiddelden en standaardafwijkingen); individuele gegevens worden verstrekt wanneer proeven en metingen op individuele dieren zijn verricht;

j) een statistische analyse van de resultaten, indien het testprogramma dit impliceert, en variantie in de gegevens;

k) alle observaties en gunstige of ongunstige onderzoeksresultaten, met volledige vermelding van de observaties en de resultaten van de voor de beoordeling van het geneesmiddel noodzakelijke objectieve effectiviteitstesten; de toegepaste methoden worden nauwkeurig aangegeven en de betekenis van eventuele variaties in de resultaten wordt toegelicht;

l) de uitwerking op de groeiprestaties van de dieren;

m) het aantal voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken dieren en de reden voor terugtrekking;

n) de aard, frequentie en duur van de waargenomen bijwerkingen;

o) het vóórkomen en verloop van eventuele tussentijds optredende ziekten;

p) alle bijzonderheden betreffende andere geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik dan die welke in onderzoek zijn, die hetzij vóór hetzij gelijktijdig met het testproduct of tijdens de observatieperiode zijn toegediend; bijzonderheden over eventueel waargenomen interacties;

q) andere waarnemingen en afwijkingen van het protocol en mogelijke gevolgen voor de resultaten;

r) een objectieve discussie over de verkregen resultaten, met conclusies omtrent de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

AFDELING IV

VEREISTEN VOOR SPECIFIEKE AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

IV.1. Aanvragen voor generieke diergeneesmiddelen

IV.1.1. Aanvragen op basis van artikel 18 (generieke diergeneesmiddelen) bevatten de in deel 1 en deel 2 van afdeling II van deze bijlage bedoelde gegevens. Indien vereist, wordt overeenkomstig artikel 18, lid 7, een milieurisicobeoordeling opgenomen. Bovendien bevat het dossier gegevens waaruit blijkt dat het geneesmiddel dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stof(fen) en dezelfde farmaceutische vorm heeft als het referentiegeneesmiddel, en gegevens die bio-equivalentie met het referentie geneesmiddel aantonen of een motivering waarom dergelijke onderzoeken niet volgens de vastgestelde richtsnoeren zijn uitgevoerd. Alle orale farmaceutische vormen met onmiddellijke afgifte worden als dezelfde farmaceutische vorm beschouwd.

Voor biologische (met inbegrip van immunologische) diergeneesmiddelen wordt de generieke standaardbenadering in principe niet geschikt geacht en wordt een hybride benadering gevolgd (zie deel IV.2.).

IV.1.2. Voor generieke diergeneesmiddelen wordt in de kritische deskundigenrapporten over veiligheid en werkzaamheid in het bijzonder aandacht aan de volgende elementen besteed:

a) de gronden waarop het geneesmiddel bio-equivalent wordt geacht;

b) een samenvatting van de verontreinigingen die voorkomen in partijen van de werkzame stof(fen) en van het eindproduct (en indien relevant de ontledingsproducten die bij opslag ontstaan) met een beoordeling van deze verontreinigingen;

c) een evaluatie van bio-equivalentiestudies of andere informatie die het maken van aanspraak op bio-equivalentie overeenkomstig de desbetreffende richtsnoeren van het Bureau, kan ondersteunen;

d) aanvullende gegevens om de gelijkwaardigheid aan te tonen van de veiligheids- en werkzaamheidskenmerken van verschillende zouten, esters of derivaten van een werkzame stof waarvoor een vergunning is verleend;

e) een evaluatie van de risicobeoordeling van de gebruiksveiligheid, waarbij de nadruk ligt op verschillen tussen de generieke en de referentie-diergeneesmiddelen (bijvoorbeeld samenstelling van excipiënten);

f) een evaluatie van de milieurisicobeoordeling, indien van toepassing.

IV.1.3. Bij een aanvraag voor een generiek diergeneesmiddel dat een antimicrobiële stof bevat, wordt informatie verstrekt over het resistentieniveau op grond van wat hierover uit bibliografische gegevens bekend is.

IV.1.4. Voor een generiek diergeneesmiddel dat een antiparasitaire stof bevat, wordt informatie verstrekt over het resistentieniveau op grond van wat hierover uit bibliografische gegevens bekend is.

IV.1.5. Voor generieke diergeneesmiddelen die bestemd zijn om intramusculair, subcutaan of transdermaal te worden toegediend, wordt de volgende aanvullende informatie verstrekt:

a) bewijs van gelijke of afwijkende depletie van residuen van de plaats van toediening, eventueel onderbouwd door relevante onderzoeken naar depletie van residuen;

b) bewijs van de tolerantie op de plaats van toediening bij de doeldieren, eventueel onderbouwd door relevante onderzoeken naar de tolerantie bij de doeldieren.

IV.2. **Aanvragen voor hybride diergeneesmiddelen**

IV.2.1. Aanvragen op basis van artikel 19 (hybride diergeneesmiddelen) betreffen diergeneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met een referentiediergeneesmiddel, maar die niet aan de voorwaarden van de definitie van een generiek diergeneesmiddel voldoen.

IV.2.2. Voor dergelijke aanvragen wordt de volgende informatie verstrekt:

a) alle gegevens als bedoeld in deel 1 en deel 2 van afdeling II of III van deze bijlage, naargelang het geval;

b) voor de delen 3 en 4 van het dossier, kunnen aanvragen voor hybride geneesmiddelen deels steunen op de resultaten van de passende veiligheids-, residu- en preklinische studies en klinische proeven voor een reeds toegelaten referentiediergeneesmiddel, en deels op nieuwe gegevens. Nieuwe gegevens omvatten een risicobeoordeling van de gebruiksveiligheid en een milieurisicobeoordeling overeenkomstig artikel 18, lid 7, indien van toepassing. Daarnaast wordt, indien van toepassing, voor relevante producten (bijvoorbeeld antimicrobiële stoffen, antiparasitica) aandacht besteed aan het risico op het ontwikkelen van resistentie.

IV.2.3. Bij biologische (met inbegrip van immunologische) diergeneesmiddelen wordt een uitgebreide evaluatie van de vergelijkbaarheid verstrekt waarbij gekeken wordt naar de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

IV.2.4. Wanneer wordt verwezen naar gegevens afkomstig van een ander diergeneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, wordt een motivering voor het gebruik en de relevantie van die gegevens voor het nieuwe geneesmiddel gegeven.

IV.2.5. De mate waarin nieuwe gegevens nodig zijn om de veiligheid en werkzaamheid te ondersteunen, hangt af van de specifieke kenmerken van het desbetreffende nieuwe geneesmiddel en de verschillen ervan met het referentiediergeneesmiddel en wordt per geval bepaald. Voor alle aspecten waarvoor het referentiediergeneesmiddel geen relevante ondersteuning biedt, worden nieuwe preklinische en klinische gegevens voor het nieuwe geneesmiddel gepresenteerd.

IV.2.6. Indien nieuwe studies worden uitgevoerd met partijen van een referentiediergeneesmiddel waarvoor in een derde land een vergunning is verleend, toont de aanvrager aan dat het referentiediergeneesmiddel een vergunning heeft gekregen overeenkomstig voorschriften die gelijkwaardig zijn aan de in de Unie vastgestelde voorschriften, en die zo sterk vergelijkbaar zijn dat zij bij het preklinische onderzoek of de klinische proeven onderling uitwisselbaar zijn.

IV.3. **Aanvragen voor combinatiediergeneesmiddelen**

IV.3.1. Voor een vast combinatieproduct met afzonderlijke werkzame stoffen waarvoor in de EER reeds een vergunning voor het in de handel brengen als diergeneesmiddel is verleend, wordt overeenkomstig artikel 20 een aanvraag ingediend.

Voor een vast combinatieproduct dat ten minste één nieuwe werkzame stof bevat waarvoor in de EER nog geen vergunning als diergeneesmiddel is verleend, wordt overeenkomstig artikel 8 een aanvraag ingediend.

IV.3.2. Voor aanvragen die overeenkomstig artikel 20 worden ingediend, wordt een dossier met de delen 1, 2, 3 en 4 verstrekt.

IV.3.3. Er worden een deugdelijke wetenschappelijke motivering op basis van geldige therapeutische principes betreffende de combinatie van werkzame stoffen en klinische gegevens verstrekt, waaruit de noodzaak en bijdrage van alle werkzame stoffen bij de behandeling blijken.

IV.3.4. In het algemeen worden alle veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor het vaste combinatieproduct verstrekt en zijn veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor de afzonderlijke werkzame stoffen niet vereist, behalve om hun afzonderlijke farmacologische eigenschappen toe te lichten.

IV.3.5. Indien de aanvrager over voldoende gedetailleerde gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van een bekende afzonderlijke werkzame stof beschikt, kunnen deze gegevens worden verstrekt om bepaalde studies met de vaste combinatie overbodig te maken of relevante informatie te leveren. In dat geval moet ook de mogelijke interactie tussen de werkzame stoffen worden onderzocht.

IV.3.6. De gebruiksveiligheid van het vaste combinatieproduct en de risico's ervan voor het milieu worden beoordeeld, en het product wordt onderworpen aan residudepletiestudies en klinisch onderzoek.

IV.3.7. Er worden gegevens verstrekt van een veiligheidsonderzoek bij doeldieren met de uiteindelijke formulering, tenzij gemotiveerd wordt dat dit achterwege mag blijven.

IV.4. **Aanvragen op basis van geïnformeerde toestemming**

IV.4.1. Aanvragen op basis van artikel 21 hebben betrekking op producten die qua samenstelling, farmaceutische vorm en fabricageproces (met inbegrip van grondstoffen en basismaterialen, procesparameters en fabricagelocaties) identiek zijn aan de reeds toegelaten diergeneesmiddelen.

IV.4.2. Het dossier voor dergelijke aanvragen bevat uitsluitend gegevens voor delen 1A en 1B zoals beschreven in bijlage I (punten 1 tot en met 6.4), mits de houder van de vergunning voor het diergeneesmiddel waarvoor al een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, de aanvrager toestemming heeft gegeven om te verwijzen naar de inhoud van delen 1C, 2, 3 en 4 van het dossier van dat product. In dat geval is het niet nodig kritische deskundigenrapporten over kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid in te dienen. De aanvrager verstrekt het bewijs van de schriftelijke instemming bij de aanvraag.

IV.5. **Aanvragen op grond van bibliografische gegevens**

IV.5.1. Voor diergeneesmiddelen waarvan de werkzame stoffen reeds lang in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt, als bedoeld in artikel 22, en die een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden, gelden de volgende specifieke regels.

IV.5.2. Er wordt een volledig dossier (met de delen 1, 2, 3 en 4) verstrekt. De aanvrager verstrekt delen 1 en 2 zoals beschreven in deze bijlage. Met het oog op de veiligheid en de werkzaamheid wordt voor delen 3 en 4 een gedetailleerde wetenschappelijke bibliografie ingediend, in combinatie met informatie waaruit blijkt dat er een passend verband tussen de bibliografische referenties en het diergeneesmiddel bestaat. Ter rechtvaardiging van eventuele voorgestelde wachttijden is het wellicht nodig om de bibliografische gegevens aan te vullen met documentatie die specifiek is voor het geneesmiddel, bijvoorbeeld beoordelingen van de gebruiksveiligheid en van de risico's voor het milieu, of gegevens uit residuonderzoek.

IV.5.3. Voor het aantonen van langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk zijn de specifieke voorschriften van de delen IV.5.3.1 tot en met IV.5.3.12 van toepassing.

IV.5.3.1. Om vast te stellen dat bestanddelen van diergeneesmiddelen reeds langdurig in de diergeneeskundige praktijk worden gebruikt, wordt rekening gehouden met de volgende factoren:

a) hoe lang een werkzame stof regelmatig volgens de voorgestelde toedieningsweg en het voorgestelde doseringsschema bij de doelsoort is gebruikt;

b) kwantitatieve aspecten van het gebruik van de werkzame stof(fen), rekening houdend met de mate waarin de stof(fen) in de praktijk is (zijn) gebruikt, en de geografische reikwijdte van het gebruik;

c) de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de werkzame stof(fen) (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur);

d) de samenhang in de wetenschappelijke beoordelingen.

IV.5.3.2. De periode die nodig is om te kunnen vaststellen dat een werkzame stof reeds lang in de praktijk wordt gebruikt, kan van geval tot geval verschillen. Deze mag in geen geval korter zijn dan tien jaar, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van de werkzame stof als diergeneesmiddel in de Unie.

IV.5.3.3. Onder gebruik in de diergeneeskundige praktijk wordt niet uitsluitend het gebruik als diergeneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, verstaan. Langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk verwijst naar het gebruik voor een specifiek therapeutisch doel bij de doelsoort.

IV.5.3.4. Wanneer een stof die al langdurig in gebruik is, voor volledig nieuwe therapeutische indicaties wordt voorgesteld, kan niet uitsluitend worden verwezen naar een reeds lang bestaand gebruik in de diergeneeskundige praktijk. In dit soort gevallen zijn aanvragen op basis van artikel 21 niet mogelijk en worden er aanvullende gegevens over de nieuwe therapeutische indicatie verstrekt, in combinatie met gegevens van passende veiligheids- en residuonderzoeken en preklinische en klinische gegevens.

IV.5.3.5. De door de aanvrager ingediende gepubliceerde documentatie is vrij toegankelijk voor het publiek, gepubliceerd door een betrouwbare bron en bij voorkeur collegiaal getoetst.

IV.5.3.6. De documentatie moet voldoende details bevatten om een onafhankelijke beoordeling mogelijk te maken.

IV.5.3.7. De documentatie bestrijkt alle aspecten van de beoordeling van de veiligheid en/of de werkzaamheid van het product voor de voorgestelde indicatie bij de doelsoort volgens de voorgestelde toedieningsweg en het voorgestelde doseringsschema. De documentatie bevat of verwijst naar een overzicht van de relevante literatuur, waarbij rekening wordt gehouden met onderzoek voor en na het in de handel brengen en met de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek.

IV.5.3.8. Alle documentatie wordt vermeld, ongeacht of deze positief of negatief is. Met betrekking tot de bepalingen inzake "langdurig gebruik in de diergeneeskundige praktijk" is het met name noodzakelijk te verduidelijken dat "literatuurverwijzingen" naar andere bronnen van bewijsmateriaal (onderzoek na het in de handel brengen, epidemiologisch onderzoek enz.) en niet alleen gegevens betreffende proeven en onderzoeken kunnen dienen als geldig bewijsmiddel voor de veiligheid en de werkzaamheid van een geneesmiddel, indien de aanvrager op bevredigende wijze het gebruik van deze bronnen van bewijsmateriaal toelicht en rechtvaardigt.

IV.5.3.9. Met uitzondering van het beoordelingsrapport dat door het Bureau na de beoordeling van een aanvraag tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen wordt gepubliceerd en dat op passende wijze als literatuur kan worden gebruikt, met name voor veiligheidsonderzoek, worden openbare beoordelingsrapporten of "Freedom of Information Summaries" niet geacht voldoende informatie te leveren.

IV.5.3.10. Bijzondere aandacht wordt besteed aan eventuele ontbrekende informatie en er wordt uitgelegd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde informatie toch sprake is van een aanvaardbaar niveau van veiligheid en/of werkzaamheid.

IV.5.3.11. In de kritische deskundigenrapporten over veiligheid en werkzaamheid wordt uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Beoordeeld wordt of er, ondanks de bestaande verschillen tussen het in de bibliografie onderzochte geneesmiddel en het geneesmiddel waarvoor een vergunning wordt aangevraagd, op bevredigende wijze of op wetenschappelijke gronden een verband tussen beide kan worden gelegd.

IV.5.3.12. Ervaring met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten, is bijzonder belangrijk en de aanvrager houdt uitdrukkelijk rekening met dit aspect.

IV.6. **Aanvragen voor beperkte markten**

IV.6.1. Bij gebrek aan uitvoerige veiligheids- en/of werkzaamheidsgegevens kan een vergunning voor het in de handel brengen voor een beperkte markt worden verleend, wanneer de aanvrager, zoals bepaald in artikel 23, aantoont dat het product voor gebruik in een beperkte markt bestemd is en dat het voordeel van de beschikbaarheid van het nieuwe product groter is dan het risico dat verbonden is aan het weglaten van bepaalde veiligheids- of werkzaamheidsgegevens die op grond van deze bijlage vereist zijn.

IV.6.2. Voor dergelijke aanvragen verstrekt de aanvrager delen 1 en 2 zoals beschreven in deze bijlage.

IV.6.3. Voor delen 3 en 4 mogen bepaalde veiligheids- of werkzaamheidsgegevens die op grond van deze bijlage vereist zijn, worden weggelaten. Wat betreft de omvang van de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens die kunnen worden weggelaten, wordt rekening gehouden met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren.

IV.7. **Aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden**

IV.7.1. In uitzonderlijke omstandigheden die verband houden met de gezondheid van dier of mens, kan overeenkomstig artikel 25 een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel worden verleend, mits aan bepaalde specifieke verplichtingen, voorwaarden en/of beperkingen wordt voldaan.

IV.7.2. Voor dergelijke aanvragen dient de aanvrager deel 1 in, zoals beschreven in deze bijlage, in combinatie met een motivering waarom het voordeel van de onmiddellijke beschikbaarheid van het betrokken diergeneesmiddel groter is dan het risico dat verbonden is aan het feit dat bepaalde kwaliteits-, veiligheids- of werkzaamheidsdocumenten niet zijn verstrekt.

IV.7.3. Voor de delen 2, 3 en 4 mogen bepaalde op grond van deze bijlage vereiste kwaliteits-, veiligheids- of werkzaamheidsgegevens worden weggelaten, indien de aanvrager aantoont dat die gegevens op het moment van indiening niet kunnen worden verstrekt. Voor het vaststellen van de essentiële vereisten waaraan al deze aanvragen moeten voldoen, wordt rekening gehouden met de relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren.

IV.7.4. Als onderdeel van de voorwaarden voor de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen kan worden gevraagd om na verlening van deze vergunning studies te doen die worden opgezet, uitgevoerd, geanalyseerd en gepresenteerd overeenkomstig de algemene beginselen voor kwaliteits-, veiligheids- en werkzaamheidstests zoals in deze bijlage zijn vastgesteld en overeenkomstig relevante richtsnoeren, naargelang de vraagstelling van de studie.

AFDELING V

VEREISTEN VOOR AANVRAGEN VAN VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

Deze afdeling bevat specifieke eisen die aan bepaalde diergeneesmiddelen worden gesteld met betrekking tot de aard van de werkzame stoffen die zij bevatten.

V.1. **Voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen**

V.1.1. **Algemene voorschriften**

V.1.1.1. Afhankelijk van de werkzame stof en het werkingsmechanisme kan een voor nieuwe therapieën bestemd diergeneesmiddel onder een van de volgende drie productcategorieën vallen:

a) andere diergeneesmiddelen dan biologische diergeneesmiddelen;

b) andere biologische diergeneesmiddelen dan immunologische diergeneesmiddelen;

c) immunologische diergeneesmiddelen.

V.1.1.2. In het algemeen zijn aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, zoals gedefinieerd in artikel 4, lid 43, gebaseerd op het formaat en de gegevensvereisten die zijn beschreven in deel II of III van deze bijlage, afhankelijk van hoe de nieuwe therapie wordt ingedeeld. Gewoonlijk wordt een volledig dossier met de delen 1, 2, 3 en 4 verstrekt overeenkomstig de eisen zoals beschreven in afdeling II of III en alle relevante door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren. Mits gemotiveerd kan van de voorschriften van deze bijlage worden afgeweken. Voor bepaalde geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, kunnen in voorkomend geval en rekening houdend met de specifieke kenmerken ervan aanvullende eisen relevant zijn.

V.1.1.3. De fabricageprocessen van diergeneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, moeten voldoen aan de beginselen van goede praktijken voor de vervaardiging, en worden indien nodig aangepast aan de specifieke aard van die geneesmiddelen. Er worden richtsnoeren opgesteld die specifiek zijn voor diergeneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, teneinde de bijzondere aard van het fabricageproces ervan naar behoren weer te geven.

V.1.1.4. Afhankelijk van de specifieke aard van een voor nieuwe therapieën bestemd geneesmiddel, kan het gebruik van het middel gepaard gaan met specifieke risico's. Die risico's worden geïdentificeerd aan de hand van een profileringsmethode die vaststelt wat de risico's zijn die inherent zijn aan het specifieke geneesmiddel en welke factoren tot die risico's bijdragen. In dit kader worden onder risico's alle mogelijke negatieve effecten verstaan, die kunnen worden toegeschreven aan het gebruik van het voor nieuwe therapieën bestemde geneesmiddel en die voor de doelgroep en/of de gebruiker, de consument en/of het milieu, van belang zijn. De risicoanalyse kan de volledige ontwikkeling omvatten. Risicofactoren die in aanmerking kunnen worden genomen, zijn onder meer de oorsprong van het uitgangsmateriaal (cellen enz.), het werkingsmechanisme bij het dier (proliferatie, activering van een immuunrespons, permanente aanwezigheid in het lichaam enz.), het niveau van celmanipulatie (bijvoorbeeld het fabricageproces), de combinatie van de werkzame stof met bioactieve moleculen of structurele materialen, de omvang van de replicatiecapaciteit van in vivo gebruikte virussen of micro-organismen, de mate van integratie van nucleïnezuursequenties of genen in het genoom, de functionaliteit op lange termijn, het risico op oncogenese, de off-target effecten en de wijze van toediening of gebruik.

V.1.1.5. Op basis van de evaluatie van de informatie over de vastgestelde risico's en risicofactoren wordt een specifiek profiel vastgesteld van elk individueel risico in verband met een specifiek product, aan de hand waarvan bepaald en gemotiveerd kan worden hoe de verstrekte gegevensset de nodige garanties biedt voor kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid, en toereikend is om een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen te ondersteunen, met name wat betreft de aspecten die buiten de huidige kennis vallen over geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën bestemd zijn.

V.1.1.6. Om lacunes in de gegevens of onzekerheden op het moment van de toelating van het product aan te pakken, kan per geval overwogen worden om na verlening van de vergunning maatregelen te nemen of studies uit te voeren. Om vroege of verlate signalen of bijwerkingen op te sporen, de klinische gevolgen van dergelijke reacties te voorkomen, ervoor te zorgen dat er een tijdige behandeling wordt ingesteld en om informatie in te winnen over de veiligheid en werkzaamheid van het voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddel op lange termijn, worden de beoogde maatregelen waarmee een dergelijke follow-up wordt gewaarborgd, nauwkeurig in een risicobeheersplan beschreven.

V.1.1.7. Voor alle geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd, met name geneesmiddelen voor therapieën die worden beschouwd als een opkomend gebied binnen de diergeneeskunde, wordt aanbevolen het Bureau tijdig om advies te vragen alvorens het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen in te dienen; dit om de geneesmiddelen te kunnen classificeren, de gepaste structuur van het dossier te bepalen en om relevante informatie te ontvangen over de aanvullende gegevens die nodig kunnen zijn om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid te ondersteunen.

V.1.2. **Kwaliteitseisen**

V.1.2.1. In het algemeen worden een beschrijving van de samenstelling, de fabricagewijze, de consistentie van de productie, de controles van de grondstoffen, de tijdens het fabricageproces uitgevoerde controles, het testen van het afgewerkte product met inbegrip van de uitvoering van een effectiviteitstest of een kwantificering van de werkzame stof, en gegevens over de houdbaarheid verstrekt.

V.1.2.2. De gegevensvereisten voor de vervaardiging en het testen van voor nieuwe therapieën bestemde diergeneesmiddelen van biologische oorsprong die als biologisch of immunologisch product zijn ingedeeld, zijn in het algemeen in overeenstemming met die voor biologische of immunologische geneesmiddelen (zoals beschreven in deel III van deze bijlage), met inbegrip van de noodzaak van een relevante sterkteanalyse. Er kunnen zich gevallen voordoen waarbij aanvullende voorschriften van toepassing zijn, bijvoorbeeld bij cellen en vectorgenconstructen.

V.1.2.3. Voor diergeneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd en die door chemische synthese zijn vervaardigd, zijn in het algemeen gegevensvereisten voor andere dan biologische diergeneesmiddelen (zoals beschreven in afdeling II van deze bijlage) van toepassing. Er kunnen zich gevallen voordoen waarbij aanvullende voorschriften van toepassing zijn, bijvoorbeeld een relevante sterkteanalyse.

V.1.3. **Veiligheidsvoorschriften**

V.1.3.1. Afhankelijk van de aard van het product en het beoogde gebruik, kunnen verdere gegevens relevant zijn voor de beoordeling van de veiligheid voor het doeldier, de gebruiker, de consument of het milieu, zoals per geval door een risicoanalyse wordt bepaald.

V.1.3.2. Er wordt rekening gehouden met de voorschriften van Richtlijn 2001/18/EG wanneer het behandelde dier zelf een genetisch gemodificeerd organisme kan worden. Hoewel Richtlijn 2001/18/EG van toepassing is op afgewerkte producten die genetisch gemodificeerde organismen bevatten, blijft deze richtlijn het beste technische richtsnoer dat op dit moment beschikbaar is om een overzicht te krijgen van de benodigde gegevens. Met name de integratie van DNA in geslachtscellen (dat daardoor overdraagbaar wordt op nakomelingen) of de mogelijke overdracht van de genetisch gemodificeerde cellen op nakomelingen, vormt een belangrijk probleem. Ook moet worden opgemerkt dat dit probleem niet volledig hetzelfde is bij de beoordeling van gezelschapsdieren en voedselproducerende dieren (menselijke consumptie van producten die genetisch gemodificeerde organismen bevatten).

V.1.3.3. Voor stoffen die bestemd zijn voor integratie in of bewerking van het genoom, moeten passende tests worden uitgevoerd om het risico op off- target modificaties en/of insertionele mutagenese te beoordelen.

V.1.4. **Werkzaamheidsvereisten**

V.1.4.1. De gegevensvereisten betreffende de werkzaamheid hangen voornamelijk af van de beoogde indicaties voor gebruik bij de doelsoort. Afhankelijk van de indeling van het geneesmiddel dat voor nieuwe therapie bestemd is en het beoogde gebruik ervan bij de doelsoort, kunnen de in de afdeling II of III vastgestelde werkzaamheids-vereisten van toepassing zijn op een voor nieuwe therapieën bestemd diergeneesmiddel.

V.1.4.2. De vermelde indicaties worden ondersteund door de bij de doelsoort passende gegevens.

V.1.5. **Specifieke gegevensvereisten voor bepaalde soorten geneesmiddelen die voor nieuwe therapieën zijn bestemd**

V.1.5.1. **Beginselen**

V.1.5.1.1. Rekening houdend met de specifieke kenmerken van voor nieuwe therapieën bestemde geneesmiddelen kunnen naast de standaardvoorschriften specifieke voorschriften voor de beoordeling van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid aangewezen zijn.

V.1.5.1.2. In de volgende afdelingen wordt de aandacht gevestigd op de specifieke voorschriften die voor bepaalde soorten voor nieuwe therapieën bestemde geneesmiddelen in overweging moeten worden genomen. Die specifieke voorschriften die voor een bepaald soort voor nieuwe therapieën bestemde geneesmiddel zijn vastgesteld, vormen een niet-limitatieve lijst van voorschriften die eventueel per geval en op basis van een risicoanalyse aan het specifieke product in kwestie moeten worden aangepast.

V.1.5.1.3. In alle gevallen, en met name voor nieuwe therapieën die als een opkomend gebied binnen de diergeneeskunde worden beschouwd, moeten de aanvragers rekening houden met de huidige stand van kennis op het gebied van diergeneesmiddelen en met de door het Bureau en de Commissie gepubliceerde wetenschappelijke richtsnoeren, in overeenstemming met deel I van deze bijlage.

V.1.5.2. **Voor gentherapie bestemde diergeneesmiddelen**

V.1.5.2.1. Geneesmiddelen voor gentherapie zijn biologische diergeneesmiddelen die een werkzame stof bevatten die geheel of gedeeltelijk bestaat uit een recombinant nucleïnezuur dat bij dieren wordt gebruikt of aan dieren wordt toegediend met het oog op regulering, reparatie, vervanging, toevoeging of verwijdering van een genetische sequentie. De therapeutische, profylactische of diagnostische werking van deze geneesmiddelen houdt rechtstreeks verband met de erin opgenomen recombinante nucleïnezuursequentie of met het genetische expressieproduct van die sequentie.

V.1.5.2.2. Naast de gegevensvereisten van de afdeling II of III zijn de volgende voorschriften van toepassing:

a) er wordt informatie verstrekt over alle grondstoffen die voor de vervaardiging van de werkzame stof zijn gebruikt, met inbegrip van producten die nodig zijn om cellen genetisch te modificeren en om de genetisch gemodificeerde cellen vervolgens eventueel te kweken en te preserveren, waarbij rekening moet worden gehouden met het mogelijk ontbreken van zuiveringsstappen;

b) voor geneesmiddelen die een micro-organisme of een virus bevatten, moeten gegevens worden verstrekt over de genetische modificatie, de sequentieanalyse, de afzwakking van de virulentie, het tropisme voor bepaalde weefsels en celtypen, de celcyclusafhankelijkheid van het micro-organisme of het virus, de pathogenese en de eigenschappen van de ouderstam;

c) procesgerelateerde en productgerelateerde verontreinigingen moeten in de desbetreffende rubrieken van het dossier worden beschreven; dit geldt in het bijzonder voor replicatiecompetente viruscontaminanten, wanneer het de bedoeling is dat de vector niet-replicatiecompetent is;

d) voor plasmiden moeten de verschillende vormen gedurende de hele houdbaarheidsduur van het geneesmiddel worden gekwantificeerd;

e) voor genetisch gemodificeerde cellen moeten de celeigenschappen voor en na de genetische modificatie, alsook voor en na de eventuele invries- en opslagprocedures, worden getest. Voor genetisch gemodificeerde cellen moeten, naast de specifieke eisen voor geneesmiddelen voor gentherapie, ook de kwaliteitseisen voor geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor weefselmanipulatieproducten worden toegepast;

f) er moet rekening worden gehouden met off-target inserties (die bijvoorbeeld leiden tot tumoren/kanker, stofwisselingsstoornissen) en insertionele mutagenese en genotoxiciteit (insertie van genetische elementen en de expressie van DNA-modificerende eiwitten als mediatoren van genotoxische bijwerkingen) bij de doelsoorten;

g) er moeten kiembaantransmissiestudies worden uitgevoerd, tenzij anderszins gemotiveerd.

V.1.5.3. **Regeneratieve geneesmiddelen, weefseltechniek en diergeneesmiddelen voor celtherapie**

V.1.5.3.1. Regeneratieve geneesmiddelen worden beschouwd als een breed arsenaal aan producten en therapieën waarvan het algemene doel is om functies te herstellen. Tot deze geneesmiddelen behoren therapieën op basis van cellen waarin weefselmanipulatieproducten zijn opgenomen.

V.1.5.3.2. Diergeneesmiddelen voor celtherapie zijn biologische diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk bestaan uit cellen of weefsels waarvan de aard of functie ingrijpend is gemanipuleerd zodat biologische kenmerken, fysiologische functies of structurele eigenschappen die relevant zijn voor het beoogde klinische gebruik, zijn gewijzigd, of uit cellen of weefsels die niet bestemd zijn om bij de ontvanger en de donor voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt. Deze producten worden aangeboden als geneesmiddelen die therapeutische eigenschappen hebben voor, gebruikt worden bij of toegediend worden aan dieren met als doel een ziekte te behandelen, voorkomen of te diagnosticeren door middel van de farmacologische, immunologische of metabole effecten van de cellen of weefsels uit het geneesmiddel, of om weefsels te vervangen of te herstellen.

V.1.5.3.3. Naast de gegevensvereisten in de afdeling II of III zijn de volgende voorschriften van toepassing:

a) er wordt beknopte informatie verstrekt over het verkrijgen en testen van de dierlijke weefsels en cellen die als grondstof gebruikt worden. Als niet-gezonde cellen of weefsels als grondstof worden gebruikt, moet dit gebruik gemotiveerd worden;

b) aan de potentiële variabiliteit die door de dierlijke weefsels en cellen ontstaat moet aandacht worden besteed in het kader van de validatie van het fabricageproces, de typering van de werkzame stof en het afgewerkte product, de ontwikkeling van analyses, de vaststelling van specificaties en de stabiliteit;

c) voor de genetische modificatie van de cellen gelden de technische voorschriften voor gentherapieproducten;

d) er moet relevante informatie worden gegeven over de typering van de celpopulatie of het celmengsel wat betreft identiteit, zuiverheid (bv. externe agentia en cellulaire contaminanten), levensvatbaarheid, sterkte, karyologie, tumorigeniteit en geschiktheid voor het beoogde medische gebruik. De genetische stabiliteit van de cellen moet worden aangetoond;

e) de effecten en interacties van componenten die waarschijnlijk met de werkzame stof zullen interageren (rechtstreeks of als gevolg van afbraak of metabolisme), moeten worden onderzocht;

f) wanneer een driedimensionale structuur deel uitmaakt van de beoogde functie, moet bij de typering van die geneesmiddelen op basis van cellen ook aandacht worden besteed aan de differentiatietoestand, de structurele en functionele organisatie van de cellen en de eventueel gegenereerde extracellulaire matrix.

V.1.5.4. **Specifiek voor faagtherapie ontworpen diergeneesmiddelen**

V.1.5.4.1. Bacteriofagen zijn virussen die voor hun proliferatie afhankelijk zijn van bacteriële gastheren en die zeer specifiek bepaalde bacteriestammen infecteren. Faagtherapie kan bijvoorbeeld worden gebruikt als alternatief voor antibiotica. Bacteriofagen bestaan doorgaans uit een genoom dat is opgebouwd uit enkel- of dubbelstrengs DNA of RNA en dat is omgeven door een eiwitmantel. Wegens de diversiteit van de beoogde behandelingsdoelen en de specificiteit van bacteriofagen is het nodig om bij iedere afzonderlijke ziekteuitbraak per geval, de passende bacteriofagenstam bij de ziekteveroorzakende bacteriestam te kiezen.

V.1.5.4.2 Gewoonlijk is de kwaliteit en kwantiteit van de in het afgewerkte product te gebruiken bacteriofagen variabel. Een vaste kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van bacteriofagen zal daarom niet gebruikelijk zijn, aangezien de fagen doorlopend moeten worden aangepast. Bij het aanmaken en in stand houden van uitgangsmateriaal van bacteriofagenstammen moet hiermee rekening gehouden worden (vergelijkbaar met een meerstammenbenadering).

V.1.5.4.3. Zowel bacteriofagen als gastheerbacteriën/mastercelbanken voor productie worden bij voorkeur geproduceerd op basis van een masterseedsysteem. Er moet worden bevestigd dat de gebruikte bacteriofaag lytisch is.

V.1.5.4.4. De afwezigheid van (een) resistentiegen(en) en de afwezigheid van genen die coderen voor virulentiefactoren moet zichtbaar zijn op alle master seeds.

V.1.5.4.5. De indicatie heeft betrekking op profylactische, metafylactische en/of therapeutische behandeling van een of meer specifieke infectie(s) of infectieziekte(n). De werkzaamheid van de behandeling is gekoppeld aan de lytische activiteit van fagen waardoor die bacteriofagen een bactericide werking hebben die specifiek gericht is op de desbetreffende bacteriële stam.

V.1.5.4.6. Voor genetisch gemodificeerde fagen wordt de genetische modificatie beschreven.

V.1.5.5. **Via nanotechnologieën verkregen diergeneesmiddelen**

V.1.5.5.1. Nanotechnologie wordt in de eerste plaats gezien als technologie voor het genereren van dragers voor chemisch gesynthetiseerde stoffen, maar aanlevering van biologische stoffen behoort ook tot de mogelijkheden. Het gebruik van nanodeeltjes kan een manier zijn om de afgifte van stoffen die slecht oplosbaar zijn of giftige verbindingen bevatten, te controleren.

V.1.5.5.2. Nanotechnologie omvat het ontwerp, de karakterisering en de productie van nanomaterialen door de vorm en de grootte op nanoschaal (tot ongeveer 100 nm) te controleren.

V.1.5.5.3. Nanodeeltjes worden geacht twee of meer dimensies op nanoschaal te hebben.

V.1.5.5.4. Op veterinair gebied zijn nanodeeltjes voor een systeem voor geneesmiddelafgifte relevant als "producten afkomstig van nanotechnologieën": nanodeeltjes worden geconjugeerd met stoffen om de farmacokinetische en/of farmacodynamische eigenschappen te veranderen. Dit in tegenstelling tot mRNA-geneesmiddelen, die meestal in afgiftesystemen voor nanodeeltjes worden ingekapseld.

V.1.5.5.5. Naast de gegevensvereisten betreffende de kwaliteit in de afdeling II of III zijn de volgende voorschriften van toepassing:

a) de korrelgrootteverdeling wordt bepaald;

b) er wordt gebruikgemaakt van een geschikte in-vitrotest voor de bepaling van hun functie en mogelijke afgiftecapaciteit (indien gebruikt als drager voor een systeem voor geneesmiddelafgifte).

V.1.5.5.6. Wat de veiligheid betreft, kunnen de gevaren die het gebruik van nanodeeltjes voor de afgifte van geneesmiddelen met zich meebrengt, verder gaan dan de conventionele gevaren die door chemische stoffen in klassieke afgiftesystemen worden veroorzaakt. Daarom worden met betrekking tot de veiligheid de volgende aspecten in aanmerking genomen:

a) de nanodeeltjes voor de afgifte van geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de toxiciteit van het geneesmiddel. De toxiciteit van de werkzame stof is van cruciaal belang voor het product, maar de toxiciteit van het nanodeeltje voor de afgifte van geneesmiddelen moet ook in aanmerking worden genomen, aangezien de deeltjes specifieke risico's op kunnen leveren (agglomeraten, cytotoxiciteit), onzuiverheden kunnen overbrengen door adsorptie, toxische materialen kunnen vormen door afbraak of solubilisatie, of fysiologische barrières (bloed-hersenbarrière, placentabarrière, cel- en kernmembranen enz.) kunnen passeren. In dit verband geldt het volgende:

i) wanneer er sprake is van passage door fysiologische barrières, wordt het effect van nanodeeltjes voor afgifte van geneesmiddelen onderzocht op het (de) overeenkomstige orgaan (organen);

ii) het effect van agglomeraten in de verschillende doelorganen wordt onderzocht, met bijzondere aandacht voor het risico op embolieën in de kleinere bloedvaten;

iii) veiligheidsproblemen van de nanodeeltjes voor de afgifte van geneesmiddelen kunnen verband houden met een cumulatief effect, de wijze waarop ze afgebroken worden of persistentie in het lichaam met negatieve gevolgen voor de functies van de doelorganen;

iv) veiligheidsproblemen kunnen ook op celniveau worden waargenomen. Het is mogelijk dat cellen niet altijd in staat zijn de nanodeeltjes die via het celmembraan worden getransporteerd, te elimineren, wat leidt tot cytotoxiciteit, met name door inductie van oxidatieve stress. Met behulp van de uit te voeren toxicologische tests kunnen de cytotoxiciteit en de daarmee samenhangende aspecten, zoals biopersistentie en het ontstaan van toxische vrije radicalen, worden beoordeeld;

b) het toxicologische profiel van de werkzame stoffen in nanodeeltjes voor de afgifte van geneesmiddelen kan verschillen, aangezien zij zich anders kunnen verdelen over verschillende inwendige organen (verschillende oplosbaarheid in biologische matrices) of omdat zij bepaalde biologische barrières in het lichaam zoals de bloed-hersenbarrière onverwacht kunnen passeren;

c) wanneer werkzame stoffen via nanodeeltjes worden afgegeven, kunnen de bijwerkingen ervan worden versterkt;

d) bij nanogeneesmiddelen zijn al immunologische veiligheidsproblemen zoals immunotoxiciteit (directe beschadiging van immuuncellen), immunostimulatie, immunosuppressie en immunomodulatie (zoals complementactivering, ontsteking, activering van de aangeboren of adaptieve immuniteit) geconstateerd;

e) er moet rekening mee worden gehouden dat nanodeeltjes ontstekings- of allergische reacties kunnen veroorzaken. Het vermogen van nanodeeltjes om in de bloedstroom te kunnen doordringen en ontstekingsreacties te induceren, kan diffuse intravasale stolling of fibrinolyse tot gevolg hebben, met verdere gevolgen zoals trombose. Daarom moet de hemocompatibiliteit van de nanodeeltjes worden gecontroleerd.

V.1.5.6. **Geneesmiddelen voor antisense-RNA-therapie en RNA-interferentietherapie**

V.1.5.6.1. Geneesmiddelen voor antisense-therapie en interferentietherapie kunnen door synthese of recombinant-technieken worden geproduceerd.

V.1.5.6.2. Antisense-RNA is een enkelstrengs RNA dat complementair is aan een voor eiwitten coderend boodschapper-RNA, waarmee het hybridiseert en op die manier de translatie naar eiwitten blokkeert.

V.1.5.6.3. RNA-interferentie is een biologisch proces waarbij RNA-moleculen genexpressie of -translatie remmen door mRNA-moleculen gericht te neutraliseren.

V.1.5.6.4. Naast de gegevensvereisten in de afdeling II of III zijn de volgende voorschriften van toepassing:

a) de minimumhoeveelheid RNA-segmenten per volume moet als onderdeel van de controletests van het afgewerkte product worden vastgesteld en er moet bevestigd worden dat de RNA-segmenten de juiste sequentie vertonen;

b) voor bepaalde producten voor antisense-therapie die onder deel II van deze bijlage vallen, kan een sterkte-bioassay nodig zijn voor de testen met het oog op de vrijgifte daarvan;

c) stabiliteitsonderzoeken bestaan onder meer uit een test om de afbraaksnelheid van de RNA-segmenten in de loop van de tijd te controleren;

d) voor antisense-RNA-therapie worden de mogelijke schadelijke effecten als gevolg van on-target en off-target binding aangepakt, evenals de mogelijke schadelijke niet-antisense effecten als gevolg van bijvoorbeeld accumulatie, ontstekingsbevorderende reacties en binding door aptameren;

e) voor RNAi-therapieproducten worden de mogelijke schadelijke effecten van off-target interferentie (als gevolg van de positieve RNAi-streng) aangepakt, evenals de mogelijkheid dat de bloed-hersenbarrière wordt gepasseerd en er aandoeningen van het centrale zenuwstelsel ontstaan;

f) bij geneesmiddelen voor antisense-RNA-therapie en RNA-interferentietherapie die zijn bestemd voor gentherapie, worden de voorschriften voor diergeneesmiddelen voor gentherapie in aanmerking genomen.

V.2. **Basisdossier vaccinantigeen**

Voor bepaalde immunologische diergeneesmiddelen wordt, in afwijking van afdeling IIIb, deel 2, het concept van een basisdossier vaccinantigeen geïntroduceerd.

V.2.1. Beginselen

V.2.1.1. Voor de toepassing van deze bijlage wordt onder "basisdossier vaccinantigeen" verstaan een op zichzelf staand deel van het aanvraagdossier van een vergunning voor het in de handel brengen van een vaccin, dat alle relevante informatie over kwaliteit bevat over de werkzame stoffen die deel van het diergeneesmiddel uitmaken. Het op zichzelf staande deel mag gemeenschappelijk zijn voor een of meer monovalente en/of gecombineerde vaccins die door dezelfde aanvrager of houder van een vergunning voor het in de handel brengen worden ingediend.

V.2.1.2. Het gebruik van basisdossiers vaccinantigeen is facultatief. Voor gecombineerde vaccins wordt (worden) het vaccinantigeen (de vaccinantigenen) vermeld die in het (de) basisdossier(s) vaccinantigeen moet(en) worden opgenomen en is voor elk daarvan een afzonderlijk basisdossier vaccinantigeen vereist.

V.2.1.3. De indiening en goedkeuring van een basisdossier vaccinantigeen moet voldoen aan de desbetreffende richtsnoeren van het Bureau.

V.2.2. Inhoud

Het basisdossier vaccinantigeen bevat de informatie in de delen V.2.2.1 tot en met V.2.3.3 uit de desbetreffende rubrieken van deel 1 (Samenvatting van het dossier) en deel 2 (Kwaliteitsdocumentatie), zoals beschreven in afdeling IIIb van deze bijlage.

V.2.2.1. Samenvatting van het dossier (deel 1)

De naam en het adres van de fabrikant(en) en de locatie(s) die betrokken zijn bij de verschillende fabricage- en controlestadia van de werkzame stof worden opgegeven en gaan vergezeld van kopieën van de overeenkomstige vergunningen voor de vervaardiging.

V.2.2.2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen (deel 2.A)

De volledige en exacte benaming van de werkzame stof (bijvoorbeeld virus- of bacteriestam, antigeen) wordt op dezelfde wijze als bij elk afgewerkt product verstrekt. Er wordt informatie verstrekt over de ontwikkeling van het product die relevant is voor de werkzame stof.

V.2.2.3. Beschrijving van de fabricagewijze (deel 2.B)

Er wordt een beschrijving van de fabricagewijze van de werkzame stof verstrekt, met inbegrip van de validatie van de cruciale stadia van de productie en, indien relevant, een motivering van elke voorgestelde tussentijdse opslag. Voor gedeactiveerde vaccins worden gegevens verstrekt die relevant zijn voor de deactivering van de werkzame stof, met inbegrip van gegevens over de validatie van het deactiveringsproces.

V.2.2.4. Productie en controle van de grondstoffen (deel 2.C)

V.2.2.4.1. De in afdeling IIIb.2C beschreven standaardvoorschriften die relevant zijn voor de werkzame stof, zijn van toepassing.

V.2.2.4.2. Er wordt informatie verstrekt over de werkzame stof (bijvoorbeeld virus-/bacteriestam), het substraat (de substraten) (cellen, kweekmedium) en alle grondstoffen (uit de farmacopee of niet uit de farmacopee, biologische of niet-biologische) die bij de productie van de werkzame stof worden gebruikt.

V.2.2.4.3. Het dossier bevat de specificaties en informatie over de uitgevoerde processen en over de tests die voor de kwaliteitscontrole van alle partijen grondstoffen worden uitgevoerd, en de resultaten voor alle in een partij gebruikte bestanddelen.

V.2.2.4.4. In voorkomend geval wordt een risicobeoordeling voor TSE's en externe agentia (EA) verstrekt. Er zij op gewezen dat de doelsoorten die worden gehouden voor de afgewerkte producten die verwijzen naar het basisdossier vaccinantigeen, in aanmerking worden genomen voor de risicobeoordeling op TSE en EA. Er kunnen, afhankelijk van de gepresenteerde informatie, op het niveau van het basisdossier vaccinantigeen waarschuwingen of beperkingen ten aanzien van het gebruik worden ingevoerd, die tijdens de risicoanalyse op het niveau van het afgewerkte product kunnen worden verminderd.

V.2.2.4.5. Indien de werkzame stof met behulp van recombinant-technieken is verkregen, worden alle overeenkomstige relevante gegevens over de genetisch gemodificeerde virussen/bacteriën verstrekt.

V.2.2.5. Controle tijdens het fabricageproces (deel 2.D)

De in afdeling IIIb.2D beschreven standaardvoorschriften zijn van toepassing op de procesbewakingscontroles die tijdens de fabricage van de werkzame stof worden uitgevoerd, met inbegrip van validaties van essentiële controles en, indien relevant, van eventuele voorgestelde tussentijdse opslag (voorafgaand aan het mengen).

V.2.2.6. Consistentie tussen partijen (deel 2.F)

De in punt IIIb.2F beschreven standaardvoorschriften zijn van toepassing bij het aantonen van de consistentie waarmee het antigeen wordt vervaardigd.

V.2.2.7. Stabiliteit (deel 2.G)

De in afdeling IIIb.2G beschreven standaardvoorschriften om de stabiliteit van het antigeen en, in voorkomend geval, tussentijdse opslag aan te tonen, zijn van toepassing.

V.2.3. Beoordeling en certificering

V.2.3.1. Voor vaccins die nieuw(e) vaccinantigeen(-genen) bevatten waarvoor nog geen basisdossier vaccinantigeen bestaat, moet de aanvrager een volledig aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen bij het Bureau indienen met alle basisdossiers vaccinantigeen die overeenstemmen met elk afzonderlijk vaccinantigeen waarvoor het gebruik van een basisdossier vaccinantigeen is bedoeld. Elk basisdossier vaccinantigeen moet door het Bureau wetenschappelijk en technisch worden beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor elk basisdossier vaccinantigeen een certificaat van overeenstemming met de wetgeving van de Unie verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de gehele Unie geldig.

V.2.3.2. Deel V.2.3.1 is ook van toepassing op elk vaccin dat bestaat uit een nieuwe combinatie van vaccinantigenen, ongeacht of een of meer van die vaccinantigenen deel uitmaken van reeds in de Unie toegelaten vaccins of niet.

V.2.3.3. Wijzigingen in de inhoud van een basisdossier vaccinantigeen voor een in de Unie toegelaten vaccin moeten door het Bureau wetenschappelijk en technisch worden beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, verstrekt het Bureau een certificaat van overeenstemming met de wetgeving van de Unie voor het basisdossier vaccinantigeen. Dit certificaat is in de gehele Unie geldig.

V.3. **Meerstammendossier**

V.3.1. Voor bepaalde immunologische diergeneesmiddelen wordt, in afwijking van de bepalingen van afdeling IIIb, deel 2, het concept van het gebruik van een meerstammendossier geïntroduceerd.

V.3.2. Onder een meerstammendossier wordt één dossier verstaan dat de relevante gegevens bevat voor een unieke en diepgaande beoordeling van de verschillende opties van stammen/combinaties van stammen, waardoor vergunningverlening mogelijk wordt gemaakt voor gedeactiveerde vaccins tegen virussen met antigeenvariatie of tegen bacteriën waarvoor een snelle of frequente verandering van de samenstelling van de vaccinformuleringen noodzakelijk is om werkzaamheid voor de epidemiologische praktijksituatie te waarborgen. Afhankelijk van de epidemiologische situatie waarvoor het gebruik van het vaccin is bedoeld, kunnen een aantal stammen uit het dossier worden geselecteerd om een eindproduct te formuleren.

V.3.3. Elk meerstammendossier voor een bepaalde ziekte is alleen van toepassing op één virussoort, één bacteriegeslacht of één ziektevector; mengsels van verschillende virussen behorend tot verschillende families, geslachten, soorten of van bacteriën die tot verschillende families of geslachten behoren, kunnen niet in het kader van een meerstammendossier worden goedgekeurd.

V.3.4. Bij nieuwe aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van meerstammendossiers waarbij voor een bepaald virus, een bepaalde bacterie of ziekte nog geen toegelaten multistamvaccin bestaat, bevestigt het Bureau vóór de indiening van de aanvraag dat deze in aanmerking komt voor de procedure van het meerstammendossier.

V.3.5. De indiening en goedkeuring van meerstammendossiers voldoet aan de desbetreffende richtsnoeren van het Bureau.

V.4. **Vaccinplatformtechnologieën**

V.4.1. Beginselen

V.4.1.1. Vaccinplatformtechnologie is een verzameling technologieën waarbij steeds gebruik wordt gemaakt van een backbone-drager of -vector die, voor elk vaccin dat afkomstig is van het platform, wordt gewijzigd met behulp van een ander antigeen of reeks antigenen. Dit omvat, maar is mogelijk niet beperkt tot, op eiwitten gebaseerde platforms (virusachtige deeltjes), DNA-vaccinplatforms, platforms op basis van mRNA, replicons (zelf replicerend-RNA), en virale en bacteriële vectorvaccins.

V.4.1.2. Aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van immunologische diergeneesmiddelen die zijn vervaardigd op basis van vaccinplatformtechnologieën worden geacht in aanmerking te komen voor verlaagde gegevensvereisten. Voor het eerste product van een fabrikant op basis van een specifieke platformtechnologie voor een bepaalde doelsoort is een volledig dossier vereist. Op het moment dat het eerste (volledige) dossier op basis van platformtechnologie wordt ingediend, kan de aanvrager tegelijkertijd een basisdossier platformtechnologie indienen met alle gegevens over het platform waarvoor redelijke wetenschappelijke zekerheid bestaat die ongewijzigd zal blijven, ongeacht het (de) aan het platform toegevoegde antigeen (antigenen) dat (die) van belang is (zijn). De aard van de gegevens die in het basisdossier platformtechnologie moeten worden opgenomen, hangt af van het soort platform.

V.4.1.3. Zodra een basisdossier platformtechnologie is gecertificeerd, kan het certificaat worden gebruikt om te voldoen aan de relevante gegevensvereisten bij latere aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen die op hetzelfde platform zijn gebaseerd en die voor dezelfde doelsoort zijn bestemd.

V.4.2. Beoordeling en certificering

V.4.2.1. De indiening en goedkeuring van basisdossiers platformtechnologie moeten voldoen aan de desbetreffende richtsnoeren van het Bureau. Een basisdossier platformtechnologie moet door het Bureau wetenschappelijk en technisch worden beoordeeld. Indien de beoordeling positief is, wordt voor elk basisdossier platformtechnologie een certificaat van overeenstemming met de wetgeving van de Unie verstrekt, waarbij het beoordelingsverslag wordt gevoegd. Het certificaat is in de gehele Unie geldig.

V.4.2.2. Wijzigingen in de inhoud van een basisdossier platformtechnologie voor een in de Unie toegelaten vaccin moeten door het Bureau wetenschappelijk en technisch worden beoordeeld.

V.4.2.3. Indien de beoordeling positief is, verstrekt het Bureau een certificaat van overeenstemming met de wetgeving van de Unie voor het basisdossier platformtechnologie.

V.5. Homeopathische diergeneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend

V.5.1. Kwaliteit (Deel 2)

De bepalingen van afdeling II.2. Deel 2 is van toepassing op de documenten voor het verlenen van een vergunning voor homeopathische diergeneesmiddelen als bedoeld in artikel 85, lid 2, met de volgende wijzigingen.

V.5.2. Terminologie

De Latijnse naam van de homeopathische grondstof die in het aanvraagdossier voor een vergunning voor het in de handel brengen is beschreven, komt overeen met de Latijnse titel van de Europese Farmacopee of bij afwezigheid daarvan van een officiële farmacopee van een lidstaat. In voorkomend geval worden de in elke lidstaat gebruikte traditionele naam of namen vermeld.

V.5.3. Controle van de grondstoffen

De bij de aanvraag gevoegde gegevens en bescheiden over grondstoffen, dat wil zeggen alle gebruikte materialen, met inbegrip van basismaterialen en tussenproducten tot aan de uiteindelijke toegelaten verdunde oplossing die in het afgewerkte homeopathische diergeneesmiddel worden opgenomen, worden aangevuld met aanvullende gegevens over de homeopathische grondstof.

De algemene kwaliteitseisen gelden voor alle grondstoffen en basismaterialen, alsook voor tussenstappen in het fabricageproces dat leidt tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het homeopathische eindproduct wordt opgenomen. Wanneer een toxisch bestanddeel aanwezig is, wordt dit zo mogelijk in de uiteindelijke verdunde oplossing gecontroleerd. Als dit vanwege de hoge verdunningsgraad niet mogelijk is, wordt in de regel in een eerder stadium op het toxische bestanddeel gecontroleerd. Elke stap van het fabricageproces, van de grondstof tot de uiteindelijke verdunde oplossing die in het afgewerkte product wordt opgenomen, wordt volledig beschreven.

Indien sprake is van verdunning, vindt deze plaats volgens de homeopathische fabricagewijzen die zijn vastgelegd in de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee of anders in een officiële farmacopee van een lidstaat.

V.5.4. **Controle van het afgewerkte product**

Voor de homeopathische eindproducten voor diergeneeskundig gebruik gelden de algemene kwaliteitseisen. Elke uitzondering wordt door de aanvrager naar behoren gemotiveerd.

Alle toxicologisch relevante bestanddelen worden kwalitatief en kwantitatief geanalyseerd. Indien gemotiveerd kan worden dat kwalitatieve en/of kwantitatieve analyse van alle toxicologisch relevante bestanddelen niet mogelijk is, bijvoorbeeld door de verdunning ervan in het eindproduct, wordt de kwaliteit aangetoond door volledige validatie van het fabricage- en verdunprocedé.

V.5.5. **Houdbaarheidsonderzoek**

De houdbaarheid van het afgewerkte product wordt aangetoond. De houdbaarheidsgegevens van homeopathische grondstoffen kunnen over het algemeen ook worden aangehouden voor de eruit verkregen verdunningen en potentiëringen. Indien door de verdunningsgraad de werkzame stof niet kwalitatief of kwantitatief kan worden geanalyseerd, kunnen de houdbaarheidsgegevens van de farmaceutische vorm in aanmerking worden genomen.

V.5.6. **Veiligheidsdocumentatie (deel 3)**

Deel 3 is van toepassing op de in artikel 4, lid 10, van deze richtlijn bedoelde homeopathische diergeneesmiddelen met de volgende specificatie, onverminderd de bepalingen van Verordening (EU) nr. 37/2010 van de Commissie ([7]) betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van maximumwaarden voor residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong.

Als er informatie ontbreekt, worden hiervoor redenen opgegeven; zo wordt bijvoorbeeld uitgelegd waarom ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoeksresultaten toch sprake kan zijn van een aanvaardbaar niveau van veiligheid."

([7]) Verordening (EU) nr. 37/2010 van de Commissie van 22 december 2009 betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van maximumwaarden voor residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong (PB L 15 van 20.1.2010, blz. 1).