

**FRAMSELD REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR
(ESB) 2021/805****2022/EES/32/05****frá 8. mars 2021****um breytingu á II. viðauka við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/6 (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2019/6 frá 11. desember 2018 um dýralyf og um niðurfellingu á tilskipun 2001/82/EB ⁽¹⁾, einkum 2. mgr. 146. gr.,*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

- 1) Rétt þykir að uppfæra efnislega kröfurnar í II. viðauka við reglugerð (ESB) 2019/6 sem komu í staðinn fyrir kröfurnar varðandi málsskjöl sem settar voru fram í I. viðauka við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB ⁽²⁾ þar eð kröfurnar varðandi málsskjölin voru ekki uppfærðar með þeirri reglugerð þegar tilskipunin var felld úr gildi. Kröfurnar varðandi málsskjöl sem settar eru fram í I. viðauka við tilskipun 2001/82/EB voru síðast uppfærðar árið 2009. Því ætti að breyta II. viðauka með hliðsjón af framförum og þróun á sviði vísinda frá 2009, þ.m.t. alþjóðlegum leiðbeiningum á vegum alþjóðlegrar samvinnu um samhæfingu tæknilegra krafna varðandi skráningu dýralyfja (VICH), Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) og stöðlum Efnahags- og framfarastofnunarinnar (OECD).
- 2) Einnig þykir rétt að setja fram kröfur varðandi líffræðileg dýralyf og nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr sem innleidd voru sem nýir flokkar dýralyfja með reglugerð (ESB) 2019/6. Skilgreina ætti sértækar tæknilegar kröfur sem framvísa skal þegar sótt er um markaðsleyfi fyrir þessi lyf.
- 3) Þar sem ónæmi gegn sýkingalyfjum er vaxandi heilbrigðisvandamál í Sambandinu og um heim allan voru innleidd sértæk lagaákvæði með reglugerð (ESB) 2019/6 með það að markmiði að takmarka áhættuna á myndun ónæmis gegn sýkingalyfjum. Því er rétt að innleiða sértækar tæknilegar kröfur varðandi sýkingalyf fyrir dýr.
- 4) Þessi reglugerð ætti að koma til framkvæmda frá og með 28. janúar 2022 í samræmi við 3. mgr. 153. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6.
- 5) Því ætti að breyta reglugerð (ESB) 2019/6 til samræmis við það.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Í stað II. viðauka við reglugerð (ESB) 2019/6 kemur texti viðaukans við þessa reglugerð.

*2. gr.*Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Hún kemur til framkvæmda frá og með 28. janúar 2022.

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 180, 21.5.2021, bls. 3. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 5/2022 frá 4. febrúar 2022 um breytingu á I. viðauka (Heilbrigði dýra og plantna) og II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn (bíður birtingar).

(1) Stjtið. ESB L 4, 7.1.2019, bls. 43.

(2) Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um dýralyf (Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 1).

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 8. mars 2021.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Ursula VON DER LEYEN

forseti.

VIÐAUKI

„II. VIÐAUKI

KRÖFUR SEM UM GETUR Í B-LIÐ 1. MGR. 8. GR.

Efnisyfirlit

I. ÞÁTTUR	ALMENNAR MEGINREGLUR OG KRÖFUR	11
I.1.	Almennar meginreglur	11
I.2.	Kröfur um samsetningu málsskjala	11
I.2.1.	1. hluti: Samantekt úr málsskjölunum	11
I.2.2.	2. hluti: Upplýsingaskjöl um gæði (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar eða örverufræðilegar upplýsingar)	12
I.2.3.	3. hluti: Upplýsingaskjöl um öryggi (öryggis- og efnaleifaprófanir)	13
I.2.4.	4. hluti: Upplýsingaskjöl um verkun (forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir)	13
I.2.5.	Ítarlegar kröfur vegna mismunandi tegunda dýralyfja eða málsskjala markaðsleyfa	14
II. ÞÁTTUR	KRÖFUR ER VARÐA ÖLL DÝRALYF NEMA LÍFFRÆÐILEG DÝRALYF	14
II.1.	1. hluti: Samantekt úr málsskjölunum	14
II.2.	2. hluti: Upplýsingaskjöl um gæði (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar eða örverufræðilegar upplýsingar)	14
II.2A.	Lýsing á lyfi	14
II.2A1.	Eigindleg og meginreglur samsetning	14
II.2A2.	Þróun lyfs	16
II.2B.	Lýsing á framleiðsluáferð	16
II.2C.	Framleiðsla og eftirlit með upphafsefni	16
II.2C1.	Virk(t) efni	17
II.2C1.1.	Virk efni sem eru skráð í lyfjaskrár	18
II.2C1.2.	Virk efni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá	18
II.2C1.3.	Eðlisefnafræðilegir eiginleikar sem geta haft áhrif á aðgengi	18
II.2C2.	Hjálparefni	19
II.2C3.	Umbúðir (lokunarbúnaður íláta)	19
II.2C3.1.	Virkt efni	19
II.2C3.2.	Fullbúið lyf	19
II.2C4.	Efni af líffræðilegum uppruna	20
II.2D.	Samanburðarprófanir á einangruðum milliefnum meðan á framleiðsluferlinu stendur	20
II.2E.	Samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu	20
II.2E1.	Almennir eiginleikar fullbúins lyfs	21
II.2E2.	Sanngreining og magngreining virks efnis eða virkra efna	21
II.2E3.	Sanngreining og magngreining efnispátta hjálparefnis	21
II.2E4.	Örverufræðilegt eftirlit	21
II.2E5.	Samræmi milli framleiðslulotna	21
II.2E6.	Annað eftirlit	22

II.2F. Stöðugleikaprófun	22
II.2F1. Virk(t) efni	22
II.2F2. Fullbúið lyf	22
II.2G. Aðrar upplýsingar	23
II.3. 3. hluti: Upplýsingaskjöl um öryggi (öryggis- og efnaleifaprófanir)	23
II.3A. Öryggisprófanir	23
II.3A1. Nákvæm sanngreining á lyfinu og virku efni eða efnun þess	24
II.3A2. Líflyfjafræði	24
II.3A2.1. Lyfhrifafræði	24
II.3A2.2. Lyfjahvarfafræði	25
II.3A3. Eiturefnafræði	25
II.3A4. Aðrar kröfur	26
II.3A.4.1. Sérstakar rannsóknir	26
II.3A.4.2. Athuganir á mönnum	26
II.3A.4.3. Myndun ónæmis og tengd áhætta hjá mönnum	27
II.3A5. Öryggi notenda	27
II.3A6. Mat á umhverfisáhættu	27
II.3B. Prófanir vegna leifa	28
II.3B1. Auðkenning lyfsins	28
II.3B2. Brotthvarf leifa (umbrot og lyfjaleifahvörf)	28
II.3B3. Aðferð til greiningar á leifum	29
II.4. 4. hluti: Upplýsingaskjöl um verkun (forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir)	29
II.4A. Forklínískar rannsóknir	29
II.4A1. Líflyfjafræði	29
II.4A.1.1. Lyfhrifafræði	29
II.4A.1.2. Lyfjahvarfafræði	29
II.4A2. Myndun ónæmis og tengd áhætta hjá dýrum	30
II.4A3. Ákvörðun og staðfesting skammta	30
II.4A4. Þol hjá markdýrategundinni	30
II.4B. Klínískar prófanir	31
II.4B1. Almennar meginreglur	31
II.4B2. Upplýsingaskjöl	31
II.4B2.1. Niðurstöður forklínískra rannsókna	31
II.4B2.2. Niðurstöður klínískra prófana	32

III. ÞÁTTUR	KRÖFUR SEM GILDA UM LÍFFRÆDILEG DÝRALYF	32
III. ÞÁTTUR a	KRÖFUR SEM GILDA UM ÖLL LÍFFRÆDILEG DÝRALYF NEMA ÓNÆMISLYF FYRIR DÝR.....	33
IIIa.1.	1. hluti: Samantekt úr málsskjölunum	33
IIIa.2.	2. hluti: Upplýsingaskjöl um gæði (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar eða örverufræðilegar upplýsingar)	33
IIIa.2A.	Lýsing á lyfi	33
IIIa.2A1.	Eigindleg og meginleg samsetning	33
IIIa.2A2.	Þróun lyfs	34
IIIa.2A3.	Lýsing á eiginleikum	34
IIIa.2A3.1.	Útskýring á byggingu og öðrum eiginleikum	34
IIIa.2A3.2.	Óhreinindi	35
IIIa.2B.	Lýsing á framleiðsluáferð	35
IIIa.2C.	Framleiðsla og eftirlit með upphafsefni	35
IIIa.2C1.	Upphafsefni sem eru skráð í lyfjaskrá	36
IIIa.2C2.	Upphafsefni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá	36
IIIa.2C2.1.	Upphafsefni af líffræðilegum uppruna	36
IIIa.2C2.2.	Upphafsefni sem eru ekki af lífrænum uppruna	37
IIIa.2D.	Samanburðarprófanir í framleiðsluferlinu	37
IIIa.2E.	Samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu	38
IIIa.2E1.	Gæðalýsing fyrir fullbúið lyf	38
IIIa.2E2.	Aðferðarlýsing og gilding lokasamþykktarprófana	38
IIIa.2E3.	Viðmiðunarstaðlar eða -efni	39
IIIa.2F.	Samræmi milli framleiðslulotna	39
IIIa.2F1.	Virkt efni	39
IIIa.2F2.	Fullbúið lyf	39
IIIa.2G.	Stöðugleikaprófanir	39
IIIa.2H.	Aðrar upplýsingar	40
IIIa.3.	3. hluti: Upplýsingaskjöl um öryggi (öryggis- og efnaleifaprófanir)	40
IIIa.3A.	Öryggisprófanir	41
IIIa.3A1.	Nákvæm sanngreining á lyfinu og virku efni eða efnum þess:	41
IIIa.3A2.	Líflyfjafræði	41
IIIa.3A2.1.	Lyfhrifafræði	42
IIIa.3A2.2.	Lyfjahvarfafræði	42
IIIa.3A3.	Eiturefnafræði	42
IIIa.3A3.1.	Eiturhrif eftir einn skammt	42
IIIa.3A3.2.	Eiturhrif eftir endurtekna skammta	42

IIIa.3A3.3. Þol hjá marktegundinni	43
IIIa.3A3.4. Eiturhrif á æxlun, að meðtöldum eiturrifum á þroskun	43
IIIa.3A3.5. Erfðaeiturhrif	43
IIIa.3A3.6. Krabbameinsvaldandi áhrif.....	43
IIIa.3A3.7. Undanþágur	43
IIIa.3A4. Aðrar kröfur	44
IIIa.3A4.1. Sérstakar rannsóknir	44
IIIa.3A4.2. Athuganir á mönnum	44
IIIa.3A4.3. Myndun ónæmis og tengd áhætta hjá mönnum.....	44
IIIa.3A5. Öryggi notenda	45
IIIa.3A6. Mat á umhverfisáhættu.....	45
IIIa.3A6.1. Mat á umhverfisáhættu af völdum dýralyfja sem ekki innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim.....	45
IIIa.3A6.2. Mat á umhverfisáhættu af völdum dýralyfja sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim	45
IIIa.3B. Prófanir vegna leifa	46
IIIa.3B1. Auðkenning lyfsins	46
IIIa.3B2. Brotthvarf leifa	46
IIIa.3B3. Aðferð til greiningar á leifum	46
IIIa.4. 4. hluti: Upplýsingaskjöl um verkun (forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir).....	47
IIIa.4A. Forklínískar rannsóknir	47
IIIa.4A1. Líflyfjafraði.....	47
IIIa.4A1.1. Lyfhrifafraði	47
IIIa.4A1.2. Lyfjahvarfafraði	47
IIIa.4A2. Myndun ónæmis og tengd áhætta hjá dýrum.....	48
IIIa.4A3. Ákvörðun og staðfesting skammta	48
IIIa.4A4. Þol hjá markdýrategundinni.....	48
IIIa.4B. Klínískar prófanir.....	48
IIIa.4B1. Almennar meginreglur	48
IIIa.4B2. Upplýsingaskjöl.....	49
IIIa.4B2.1. Klínískar prófanir	49
IIIa.4B2.2. Klínískar prófanir	49

III. ÞÁTTUR b	KRÖFUR SEM GILDA UM ÓNÆMISLYF FYRIR DÝR	48
IIIb.1.	1. hluti: Samantekt úr málsskjölunum	50
IIIb.2.	2. hluti: Upplýsingaskjöl um gæði (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar og örverufræðilegar upplýsingar)	50
IIIb.2.A.	Lýsing á lyfi	50
IIIb.2.A1.	Eigindleg og meginleg samsetning	50
IIIb.2.A2.	Þróun lyfs	51
IIIb.2.B.	Lýsing á framleiðsluaðferð	52
IIIb.2.C.	Framleiðsla og eftirlit með upphafsefni	52
IIIb.2.C1.	Upphafsefni sem eru skráð í lyfjaskrá	53
IIIb.2.C2.	Upphafsefni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá	53
IIIb.2.C2.1.	Upphafsefni af líffræðilegum uppruna	53
IIIb.2.C2.2.	Upphafsefni sem eru ekki af lífrænum uppruna	54
IIIb.2.D.	Samanburðarprófanir í framleiðsluferlinu	54
IIIb.2.E.	Samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu	55
IIIb.2.F.	Samræmi milli framleiðslulotna	56
IIIb.2.G.	Stöðugleikaprófanir	56
IIIb.2.H.	Aðrar upplýsingar	57
IIIb.3.	3. hluti: Upplýsingaskjöl um öryggi (öryggis- og efnaleifaprófanir)	57
IIIb.3.A.	Almennar kröfur	57
IIIb.3.B.	Forklínískar rannsóknir	58
IIIb.3.C.	Klínískar prófanir	60
IIIb.3.D.	Mat á umhverfisáhættu	60
IIIb.3.E.	Nauðsynlegt mat á áhættu af völdum dýrallyfja sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim	61
IIIb.3.F.	Prófanir vegna leifa sem skulu vera hluti af rannsóknum sem gerðar eru á rannsóknarstofu	61
IIIb.4.	4. hluti: Upplýsingaskjöl um verkun (forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir)	61
IIIb.4.A.	Almennar kröfur	61
IIIb.4.B.	Forklínískar rannsóknir	62
IIIb.4.C.	Klínískar prófanir	63
IV. ÞÁTTUR	KRÖFUR TENGDAR SÉRTÆKUM MARKAÐSLEYFISUMSÓKNUM	64
IV.1.	Umsóknir vegna samheitadýrallyfja	64
IV.2.	Umsóknir vegna blendingslyfja fyrir dýr	65
IV.3.	Umsóknir vegna samsettra dýrallyfja	66
IV.4.	Umsóknir byggðar á upplýstu samþykki	66
IV.5.	Umsóknir byggðar á bókfræðilegum gögnum	66
IV.6.	Umsóknir sem varða þrönga markaði	68
IV.7.	Umsóknir í undantekningartilvikum	68

V. ÞÁTTUR	KRÖFUR TENGDA MARKAÐSLEYFISUMSÓKNUM ER VARÐA TILTEKIN DÝRALYF	68
V.1.	Nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr	68
V.1.1.	Almennar kröfur	68
V.1.2.	Gæðakröfur	69
V.1.3.	Öryggiskröfur	70
V.1.4.	Kröfur um verkun	70
V.1.5.	Sértækar gagnakröfur sem varða tilteknar tegundir nýstárlegra meðferðarlyfja	70
V.1.5.1.	Meginreglur	70
V.1.5.2.	Genalyf fyrir dýr	70
V.1.5.3.	Vefjalyf, vefjatækniyf, og frumulyf fyrir dýr	71
V.1.5.4.	Dýralyf sem eru sérhönnuð til fagameðferðar	72
V.1.5.5.	Dýralyf fengin með nanótækni	72
V.1.5.6.	Lyf til meðhöndlunar með andþættu RNA og RNA-inngripi	73
V.2.	Grunnskjal fyrir ónæmisvaka í bóluefni	74
V.3.	Málsskjöl fyrir marga stofna	75
V.4.	Verkvangstækni fyrir bóluefni	75
V.5.	Leyfð smáskammtadýralyf fyrir dýr	76

I. ÞÁTTUR

ALMENNAR MEGINREGLUR OG KRÖFUR

I.1. **Almennar meginreglur**

- I.1.1. Upplýsingaskjöl sem fylgja umsókn um markaðsleyfi skv. 8. gr. og 18. til 25. gr. skulu sett fram í samræmi við kröfurnar í þessum viðauka og í þeim skal taka tillit til leiðbeiningaskjalanna sem framkvæmdastjórnin gefur út og til krafanna um rafrænt form sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út.
- I.1.2. Þegar málsskjölin fyrir umsókn um markaðsleyfi eru tekin saman skulu umsækjendur einnig taka tillit til nýjustu þekkingar á sviði dýralækninga og vísindalegra leiðbeininga um gæði, öryggi og verkun dýralyfja sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út.
- I.1.3. Þegar um er að ræða dýralyf gilda allar viðeigandi lýsingar efnanna í Evrópsku lyfjaskránni, að meðtöldum almennum lýsingum efna og almennum köflum hennar, um viðkomandi hluta málsskjálanna.
- I.1.4. Framleiðsluferlin fyrir virka efnið eða efnin og fullbúna lyfið skulu fylgja góðum framleiðsluháttum.
- I.1.5. Í umsókninni skulu koma fram allar upplýsingar sem skipta máli við mat á hlutaðeigandi dýralyfi, hvort sem þær eru hagstæðar eða óhagstæðar fyrir lyfið. Einkum skal tilgreina allar viðeigandi upplýsingar um rannsóknir eða prófanir á dýralyfi sem er ólokið eða hætt hefur verið við.
- I.1.6. Lyfjafræðilegar, eiturefnafræðilegar, leifa- og forklínískar rannsóknir skulu framkvæmdar í samræmi við þau ákvæði er varða góðar starfsvenjur við rannsóknir sem mælt er fyrir um í tilskipunum Evrópuþingsins og ráðsins 2004/10/EB ⁽¹⁾ og 2004/9/EB ⁽²⁾.
- I.1.7. Allar tilraunir á dýrum skulu gerðar með tilliti til meginreglnanna sem mælt er fyrir um í tilskipun 2010/63/ESB, sama hvar tilraunirnar fara fram.
- I.1.8. Mat á umhverfisáhrættu í tengslum við lokasamþykki dýralyfja sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim í merkingu 2. gr. tilskipunar 2001/18/EB skal vera meðal málsskjálanna sem aðskilið skjal. Upplýsingarnar skulu settar fram í samræmi við ákvæði tilskipunar 2001/18/EB, að teknu tilliti til leiðbeiningarskjala sem framkvæmdastjórnin gefur út.
- I.1.9. Umsækjandi skal staðfesta í 1. hluta málsskjálanna fyrir umsókn um markaðsleyfi að öll framlögð gögn sem varða gæði, öryggi og verkun dýralyfsins, þ.m.t. gögn sem eru öllum aðgengileg, séu ekki háð vernd tæknigagna.

I.2. **Kröfur um samsetningu málsskjala**

Öll málsskjöl vegna umsóknar um markaðsleyfi fyrir dýralyf skulu samanstanda af eftirfarandi hlutum:

I.2.1. ***I. hluti: Samantekt úr málsskjölunum***

Í 1. hluta skulu koma fram stjórnsýslulegar upplýsingar eins og lýst er í I. viðauka, eins og hér segir:

- a) 1. hluti A: 1. til 4. liður og liðir 6.1 til 6.4,
- b) 1. hluti B: 5. liður.
- c) 1. hluti C: liður 6.5.

⁽¹⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/10/EB frá 11. febrúar 2004 um samræmingu ákvæða í lögum og stjórnsýslufyrirmælum um beitingu meginreglna varðandi góðar starfsvenjur við rannsóknir og sannpröfun á beitingu þeirra vegna prófana á íðefnum (Stjttíð. ESB L 50, 20.2.2004, bls. 44).

⁽²⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/9/EB frá 11. febrúar 2004 um skoðun og sannpröfun á góðum starfsvenjum við rannsóknir (Stjttíð. ESB L 50 20.2.2004, bls. 28).

Hvað varðar lið 5.1 í 1. hluta B í tengslum við 1-lið 1. mgr. 35. gr. skal umsókn þar sem lagt er til að dýralyf sé flokkað sem „ekki ávísunarskylt“ innihalda gagnrýna skoðun á eiginleikum lyfsins til að færa rök fyrir því að slík flokkun eigi við, með tilliti til öryggis markdýra og dýra sem ekki eru markdýr, lýðheilsu sem og umhverfisöryggis, eins og tilgreint er í viðmiðununum í a- til g-lið 3. mgr. 34. gr.

Hver gagnrýnin skýrsla sérfræðings skal tekin saman með tilliti til þeirrar vísindabekkingar sem er fyrir hendi á þeim tíma þegar umsóknin er lögð fram. Skýrslan skal innihalda mat á hinum ýmsu prófunum og tilraunum sem mynda málsskjöl markaðsleyfisins og í henni skal fjalla um öll atriði er varða mat á gæðum, öryggi og verkun dýralyfsins. Þar skulu koma fram ítarlegar niðurstöður prófana og tilrauna sem lagðar hafa verið fram og nákvæmar bókfræðilegar tilvísanir. Afrit af bókfræðilegum tilvísunum sem vitnað er til skulu fylgja með.

Gagnrýnar skýrslur sérfræðings skulu undirritaðar og dagsettar af höfundi skýrslanna og upplýsingar um menntun höfundar, þjálfun og reynslu skulu fylgja. Gera skal grein fyrir faglegum tengslum höfundar við umsækjandann.

Gagnrýnar skýrslur sérfræðings og viðbætur þeirra skulu innihalda nákvæmar og skýrar millivísanir í upplýsingarnar í tæknigögnunum.

Þegar 2. hluti er lagður fram á sniði sameiginlega tækniskjalsins skal nota heildarsamantektina um gæði fyrir gagnrýna skýrslu sérfræðings um gæði.

Hvað varðar 3. og 4. hluta skal gagnrýnin skýrsla sérfræðings einnig innihalda samantekt, á töfluformi, á öllum tæknigögnum og viðeigandi upplýsingum sem lagðar eru fram.

I.2.2. **2. hluti: Upplýsingaskjöl um gæði (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar eða örverufræðilegar upplýsingar)**

- 1) Meðal lyfjagerðarfræðilegra (eðlisefnafræðilegra, líffræðilegra eða örverufræðilegra) gagna varðandi virka efnið eða efnin og fullbúna dýralyfið skulu vera upplýsingar um framleiðsluferlið, eiginleika og lýsingu þeirra, gæðastýringarferli og -kröfur, og stöðugleika auk lýsingar á samsetningu, þróun og framsetningu dýralyfsins.
- 2) Allar lýsingar efna, þ.m.t. sértækar lýsingar, almennar lýsingar og almennir kaflar í Evrópsku lyfjaskránni gilda. Hvað varðar ónæmislyf fyrir dýr gilda allar lýsingar efna, þ.m.t. sértækar lýsingar, almennar lýsingar og almennir kaflar í Evrópsku lyfjaskránni, nema rök séu færð fyrir öðru. Ef ekki liggur fyrir lýsingu í Evrópsku lyfjaskránni má nota lýsingu úr landsbundinni lyfjaskrá. Ef efni er hvorki lýst í Evrópsku lyfjaskránni né lyfjaskrá aðildarríkis er ásettánlegt að það samræmist lýsingu efnisins í lyfjaskrá þriðja lands ef sýnt er fram á að hún eigi við; í slíkum tilvikum skal umsækjandi leggja fram afrit af lýsingu efnisins ásamt þýðingu, eftir því sem við á. Leggja skal fram gögn sem sýna fram á að lýsing efnisins dugi til að hægt sé að hafa eftirlit með gæðum efnisins á viðunandi hátt.
- 3) Ef notaðar eru aðrar prófanir en þær sem um getur í lyfjaskránni skal rökstyðja notkun slíkra prófana með því að leggja fram sönnun fyrir því að ef efnin væru prófuð í samræmi við lyfjaskrána myndu þau standast gæðakröfur viðkomandi lýsingar í lyfjaskránni.
- 4) Allar prófunaraðferðir til greiningar og gæðastýringar skulu hafa hliðsjón af viðteknum leiðbeiningum og kröfum. Leggja skal fram niðurstöðurnar úr gildingarrannsóknunum. Lýsa skal öllum gæðaprófunum í nægjanlegum smáatriðum þannig að hægt sé að endurtaka þær í samanburðarprófunum sem gerðar eru að kröfu lögbæra yfirvaldsins og til að það geti metið þær á tilhlýðilegan hátt. Lýsa skal öllum sérstökum tækjum og búnaði sem kann að vera notaður á nægilega ítarlegan hátt og láta teikningu fylgja ef það á við. Með forskrift prófennanna sem eru notuð á rannsóknarstofunum skal fylgja lýsing á framleiðsluaðferð, ef þurfa þykir. Þegar um er að ræða prófunaraðferðir sem um getur í Evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis getur ítarleg tilvitnun í viðkomandi lyfjaskrá komið í stað þessarar lýsingar.

- 5) Nota skal efnafraeðileg og líffraeðileg viðmiðunarefni Evrópsku lyfjaskrárinnar, ef þau eru fyrir hendi. Ef notaðar eru aðrar viðmiðunarefnablöndur og staðlar skal tilgreina þau og lýsa á ítarlegan hátt.
- 6) Gögn um lyfjagerðarfraeðileg gæði (eðlisefnafraeðileg, líffraeðileg eða örverufræðileg) fyrir virka efnið og/eða fullbúna lyfið mega fylgja með í málsskjölunum á sniði sameiginlega tækniskjalsins.
- 7) Hvað varðar líffraeðileg dýralyf, þ.m.t. ónæmislyf, skulu upplýsingar um leysiefni sem nauðsynleg eru við gerð fullbúna lyfsins fylgja með í málsskjölunum. Líffraeðilegt dýralyf telst eitt lyf jafnvel þótt þörf sé á fleiri en einu leysiefni til að hægt sé að tilreiða mismunandi blöndur fullbúna lyfsins, sem kann að vera til inngjafar eftir ólíkum íkomuleiðum eða með ólíkum aðferðum. Setja má leysiefni sem fylgja með líffraeðilegum dýralyfjum í umbúðir með virka efninu eða í sér umbúðir.
- 8) Í samræmi við tilskipun 2010/63/ESB og Evrópusamninginn um verndun hryggdýra sem notuð eru í tilraunum og í öðrum vísindalegum tilgangi ætti að framkvæma prófanir þannig að notuð séu sem fæst dýr og þeim valdið sem minnstum sársauka, þjáningum, hræðslu eða varanlegum skaða. Ef það er í boði skal í staðinn nota staðgöngukost með prófun í glasi þegar það getur komið í stað fyrir eða dregið úr notkun á dýrum eða dregið úr þjáningum.

I.2.3. 3. hluti: *Upplýsingaskjöl um öryggi (öryggis- og efnaleifaprófanir)*

- 1) Málsskjöl öryggisrannsókna skulu innihalda eftirfarandi:
 - a) samtengingar prófananna sem hafa verið gerðar í samræmi við þennan hluta, ásamt nákvæmum tilvísunum í birtar heimildir sem innihalda hlutlæga umfjöllun um allar niðurstöðurnar sem fengust. Ef einhverjum prófunum eða tilraunum, sem talin eru upp, er sleppt eða notuð er annars konar rannsókn skal þess getið og fjallað um hana,
 - b) yfirlýsingu um að góðum starfsvenjum við forklínískar rannsóknir sé fylgt, þar sem við á, ásamt umfjöllun um hvaða vægi rannsóknir, sem eru ekki gerðar í samræmi við góðar starfsvenjur við rannsóknir, geta haft fyrir áhættumatið í heild sinni, og rökstuðning fyrir því að þær fylgja ekki góðum starfsvenjum.
- 2) Eftirfarandi atriði skulu koma fram í málsskjölunum:
 - a) skrá yfir allar rannsóknir og prófanir sem málsskjölin innihalda,
 - b) rökstuðningur fyrir því ef einhverjum tegundum rannsókna og prófana er sleppt,
 - c) útskýring á því ef annars konar rannsókn eða prófun er höfð með,
 - d) umfjöllun um hvaða vægi rannsóknir eða prófanir, sem eru ekki gerðar í samræmi við góðar starfsvenjur við rannsóknir, geta haft fyrir áhættumatið í heild sinni, og rökstuðning fyrir því að þær fylgja ekki góðum starfsvenjum.

I.2.4. 4. hluti: *Upplýsingaskjöl um verkun (forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir)*

- 1) Málsskjölin er varða verkun skulu innihalda öll forklínísk og klínísk upplýsingaskjöl, hvort sem þau eru dýralyfjunum í hag eða ekki, til að gera mögulegt að leggja hlutlægt heildarmat á samband áhættu og ávinnings í tengslum við lyfið.
- 2) Málsskjöl um rannsóknir á verkun skulu fela í sér eftirfarandi:
 - a) samtengingar prófananna sem hafa verið gerðar í samræmi við þennan hluta, ásamt nákvæmum tilvísunum í birtar heimildir sem innihalda hlutlæga umfjöllun um allar niðurstöðurnar sem fengust. Ef einhverjum prófunum eða tilraunum, sem talin eru upp, er sleppt eða notuð er annars konar rannsókn skal þess getið og fjallað um hana,
 - b) yfirlýsingu um að góðum starfsvenjum sé fylgt við forklínískar rannsóknir, þar sem við á, ásamt umfjöllun um hvaða vægi rannsóknir, sem eru ekki gerðar í samræmi við góðar starfsvenjur við rannsóknir, geta haft fyrir áhættumatið í heild sinni, og rökstuðning fyrir því að þær fylgja ekki góðum starfsvenjum.
- 3) Eftirfarandi atriði skulu koma fram í málsskjölunum:
 - a) skrá yfir allar rannsóknir sem fjallað er um í málsskjölunum,
 - b) rökstuðningur fyrir því ef einhverjum tegundum rannsókna er sleppt,
 - c) útskýring á því ef annars konar rannsókn er höfð með.

- 4) Markmiðið með þeim prófunum sem lýst er í þessum hluta er að sýna verkun dýralyfsins. Allar fullyrðingar umsækjanda er varða eiginleika, verkanir og notkun lyfsins skulu studdar til fullnustu af niðurstöðum úr sérstökum prófunum sem eru tilgreindar í umsókninni um markaðsleyfi.
- 5) Allar tilraunir með tilliti til verkunar skulu gerðar í samræmi við yfirvegaða og ítarlega rannsóknaráætlun sem liggja skal fyrir á skriflegu formi áður en prófunin hefst. Dýralæknir skal hafa eftirlit með velferð prófunardýranna og taka skal fullt tillit til hennar við alla vinnslu rannsóknaráætlunar prófunar og alla framkvæmd prófunarinnar.
- 6) Klínískar prófanir (prófanir á vettvangi) skulu gerðar í samræmi við viðteknar meginreglur er gilda um góðar klínískar starfsvenjur, nema rök séu færð fyrir öðru.
- 7) Áður en vettvangsprófun af nokkru tagi hefst skal eigandi dýranna, sem á að nota í tilrauninni, veita upplýst samþykki sitt og skal það skjalfest. Einkum skal veita eiganda dýranna skriflegar upplýsingar um hvaða afleiðingar þátttaka í prófuninni hefur að því er varðar síðari förgun dýra sem hafa fengið lyfjameðferð eða neyslu afurða þeirra.

I.2.5. *Ítarlegar kröfur vegna mismunandi tegunda dýralyfja eða málsskjala markaðsleyfa*

- 1) Ítarlegum kröfum vegna mismunandi tegunda dýralyfja eða ákveðinna tegunda málsskjala markaðsleyfa er lýst í eftirfarandi þáttum þessa viðauka:
 - a) í II. þætti er lýst stöðluðum kröfum varðandi umsóknir um öll dýralyf nema líffræðileg dýralyf,
 - b) í III. þætti er lýst stöðluðum kröfum varðandi umsóknir um líffræðileg dýralyf:
 - i. í III. þætti a er lýst stöðluðum kröfum varðandi umsóknir um öll líffræðileg dýralyf nema ónæmislyf fyrir dýr,
 - ii. í III. þætti b er lýst stöðluðum kröfum varðandi umsóknir um ónæmislyf fyrir dýr,
 - c) í IV. þætti er lýst kröfum um málsskjöl er varða ákveðnar tegundir málsskjala markaðsleyfa,
 - d) í V. þætti er lýst kröfum um málsskjöl er varða ákveðnar tegundir dýralyfja.

II. ÞÁTTUR

KRÖFUR ER VARÐA ÖLL DÝRALYF NEMA LÍFFRÆÐILEG DÝRALYF

Eftirfarandi kröfur skulu gilda um öll dýralyf nema líffræðileg dýralyf, nema þegar annað er tekið fram í IV. þætti.

II.1. *1. hluti: Samantekt úr málsskjölunum*

Sjá I. þátt.

II.2. *2. hluti: Upplýsingaskjöl um gæði (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar eða örverufræðilegar upplýsingar)*

II.2A. **Lýsing á lyfi**

II.2A1. **Eigindleg og meginleg samsetning**

- 1) Eigindleg samsetning allra innihaldsefna í lyfinu merkir hér að nefna eða lýsa:
 - a) virku efni eða efnum,

- b) hjálparefnum, innihaldsefnum hjálparefnanna, hvert sem eðli þeirra eða magn er, þ.m.t. litunarefnum, rotvarnarefnum, ónæmisglæðum, stöðgurum, þykkingarefnum, fleytiefnum, bragð- og ilmefnum,
 - c) öðrum innihaldsefnum í hjúpi dýrallyfja til inntöku fyrir dýr, eða sem þeim eru gefin á annan hátt, svo hylkjum, gelatínhylkjum, vambarinnleggjum,
 - d) öðrum viðeigandi gögnum sem varða innri umbúðir og, þar sem við á, ystu umbúðir og, ef við á, hvernig þeim er lokað, ásamt upplýsingum um búnað sem notaður verður með dýrallyfinu eða sem það er gefið með og sem afhentur verður með því.
- 2) Hefðbundin notkun á hugtökum við lýsingu á innihaldsefnum dýrallyfja þýðir hér, þrátt fyrir beitingu annarra ákvæða 8. gr.:
- a) þegar um er að ræða efni sem eru nefnd í Evrópsku lyfjaskránni eða, að öðrum kosti, í lyfjaskrá eins aðildarríkjanna, aðalheitið í fyrirsögn viðkomandi lýsingar efnis með tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá,
 - b) þegar um önnur efni er að ræða, alþjóðlega samheitið (INN-heiti), sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin leggur til, e.t.v. ásamt öðru samheiti eða, séu þessi heiti ekki til, nákvæmt vísindaheiti,
 - c) innihaldsefnum sem bera hvorki alþjóðlegt samheiti né nákvæmt vísindaheiti skal lýst með yfirlýsingu um hvernig og úr hverju þau eru gerð auk annarra atriða sem máli skipta, eftir því sem við á,
 - d) þegar um litarefni er að ræða, E-númer sem litarefnum voru gefin samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2009/35/EB.
- 3) Þegar gefin er upp meginleg samsetning allra virkra efna og hjálparefna í dýrallyfjum er nauðsynlegt að gefa upp massa eða fjölda lífvirknieininga hvers virks efnis og hjálparefnis, annaðhvort í skammtaeiningu eða í massa- eða rúmmálseiningu eftir því hvert lyfjaformið er.
- 4) Nota skal lífvirknieiningar fyrir efni sem er ekki hægt að skilgreina á efnafræðilegan hátt. Ef alþjóðleg eining hefur verið skilgreind fyrir lífvirkni skal hún notuð. Ef alþjóðaeining hefur ekki verið skilgreind skal gefa upp lífvirknieiningar þannig að það veiti ótvíræðar upplýsingar um virkni efnanna, ef við á með því að nota einingar Evrópsku lyfjaskrárinnar.
- 5) Með meginlegri samsetningu skal tilgreina:
- a) þegar um er að ræða lyf í stökum skömmtum: massa eða lífvirknieiningar hvers virks efnis í ílátinu sem inniheldur einn skammt, með tilliti til nýtanlegs rúmmáls lyfsins, eftir lokatilbúning þess þar sem það á við,
 - b) þegar um er að ræða dýrallyf sem gefin eru í dropum: massa eða lífvirknieiningar hvers virks efnis í einum dropa eða í dropafjölda sem samsvarar 1 ml eða 1 g af lyfjablöndunni,
 - c) þegar um er að ræða lyfjaform sem gefin eru í mældum skömmtum massa eða lífvirknieiningar hvers virks efnis í mældum skammti.
- 6) Greina skal meginlega frá heildarmassa virkra efna sem eru efnasambönd eða afleiður og, ef það er nauðsynlegt eða skiptir máli, frá massa virks eða virkra hluta sameindar.
- 7) Ef dýrallyf innihalda virkt efni sem sótt er um markaðsleyfi fyrir í fyrsta sinn í Sambandinu skal kerfisbundið tilgreina meginlega þætti virks efnis sem er salt eða hýdrat sem massa virks eða virkra hluta sameindarinnar. Tilgreina skal meginlega samsetningu allra dýrallyfja, sem leyfð verða þaðan í frá í aðildarríkjunum, á sama hátt ef um sama virka efnið er að ræða.

II.2A2. Þróun lyfs

- 1) Láta skal í té skýringu varðandi val á samsetningu, innihaldsefnum, umbúðum, ætlaða virkni hjálparefnanna í fullbúna lyfinu og aðferðina sem notuð er við framleiðslu á fullbúna lyfinu, þ.m.t. rökstuðning fyrir vali á sæfingunni og upplýsingar um sæfingarferlana og/eða smitgátaraðferðirnar sem notaðar eru fyrir fullbúna lyfið. Skýringuna skal rökstyðja með vísindalegum gögnum um þróun lyfjasamsetningarinnar. Greina skal frá yfirmagni og rökstyðja það. Sýna skal fram á að örverufræðilegir eiginleikar (örverufræðilegur hreinleiki og örverueyðandi virkni) og notkunarleiðbeiningar séu viðeigandi fyrir fyrirhugaða notkun dýrallyfsins eins og tilgreint er í málsskjölum umsóknarinnar um markaðsleyfið.
- 2) Niðurstöður úr rannsóknum á milliverkun fullbúins lyfs og innri umbúða skulu lagðar fram ef talið er að hætta sé á slíkri milliverkun, einkum þegar um stungulyf er að ræða.
- 3) Tillagðar stærðir umbúða skulu rökstuddar í tengslum við tillagða íkomuleið, lyfjunarfræði og marktegun, einkum að því er varðar örverueyðandi (virk) efni.
- 4) Þegar skömmtunarbúnaður til lyfjagjafar fylgir með fullbúna lyfinu skal sýna fram á nákvæmni skammtsins eða skammtanna.
- 5) Þegar mælt er með að notuð sé prófun sem fylgir með fullbúna lyfinu (t.d. greiningarprófun) skulu viðeigandi upplýsingar um prófunina fylgja með.
- 6) Með dýrallyfjum sem ætluð eru til íblöndunar í fóður skal láta í té upplýsingar um hlutfall innihalds, leiðbeiningar um ísetningu, einsleitni þeirra í fóðri og samrýmanlegt/hentugt fóður.

II.2B. Lýsing á framleiðsluaðferð

- 1) Í lýsingu á framleiðsluaðferð sem fylgir umsókn um markaðsleyfi, skv. 8. gr., skal gefa fullnægjandi yfirlit yfir þær aðgerðir sem notaðar hafa verið.
- 2) Í því augnamiði skal þar a.m.k. tilgreina:
 - a) raunframleiðsluforskriftina fyrir tillögðu lotustærðina eða -stærðirnar sem eru ætlaðar til sölu, auk megindlegra upplýsinga um öll innihaldsefni. Nefna skal öll efni sem kunna að hverfa við framleiðslu lyfsins og tilgreina skal yfirmagn,
 - b) lýsingu á hinum ýmsu stigum framleiðslunnar ásamt upplýsingum um rekstrarskilyrði í vinnslu, skriflega og í meðfylgjandi flæðiriti yfir ferlið.
 - c) nákvæmar upplýsingar um varúðarráðstafanir sem eru gerðar til að tryggja einsleitni hins fullbúna lyfs þegar um samfellda framleiðslu er að ræða. Veita skal upplýsingar um það hvernig lota er skilgreind (t.d. settar fram sem tímabil eða magn lyfs, og má setja fram sem svið),
 - d) skrá yfir vinnslueftirlit, þ.m.t. á hvaða framleiðslustigi þeim er beitt og þær samþykktarviðmiðanir sem eru notaðar,
 - e) tilraunarannsóknir sem gerðar eru með það að markmiði að gilda framleiðsluferlið og, þegar við á, áætlun um ferlisgildingu fyrir lotur í framleiðslustærð,
 - f) fyrir sæfð lyf við sæfingarskilyrði sem samræmast ekki lyfjaskrá, upplýsingar um sæfingarferlin og/eða smitgátaraðferðir sem notaðar eru.

II.2C. Framleiðsla og eftirlit með upphafsefni

- 1) Í þessum lið merkir „upphafsefni“ virk efni, hjálparefni og umbúðir (innri umbúðir og lokunarbúnaður þeirra og, ef við á, ystu umbúðir og skömmtunarbúnaður sem fylgir með dýrallyfinu).
- 2) Meðal málsskjálanna skulu vera gæðalýsingarnar og upplýsingar um prófanirnar sem gera á til gæðaeftirlits með öllum framleiðslulotum upphafsefna.
- 3) Venjubundnar prófanir sem eru gerðar á upphafsefnum skulu gerðar á sama hátt og tilgreint er í málsskjöllum.

- 4) Þegar Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar hefur gefið út hæfisvottorð fyrir upphafsefni, virkt efni eða hjálparefni skal það vottorð vera tilvísun til viðkomandi lýsingar efnisins í Evrópsku lyfjaskránni.
- 5) Þegar vísað er til hæfisvottorðs skal framleiðandinn veita umsækjandanum skriflega tryggingu fyrir því að framleiðsluferlinu hafi ekki verið breytt frá því að Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar gaf út hæfisvottorðið. Ef reiturinn “*yfirlýsing um aðgang*” í vottorðinu er útfylltur og undirritaður skal sú krafa teljast vera uppfyllt án þess þörf sé fyrir frekari tryggingar.
- 6) Framvísa skal greiningarvottorðum fyrir upphafsefnin til að sýna fram á að farið sé að þeirri gæðalýsingu sem við á.

II.2C1. Virk(t) efni

- 1) Gögnin sem krafist er skulu lögð fram með einni af þeim þremur aðferðum sem lýst er í 2. til 4. lið.
- 2) Eftirfarandi upplýsingar skulu lagðar fram:
 - a) upplýsingar um auðkenni, uppbyggingu og skrá yfir eðlisefnafræðilega og aðra eiginleika virka efnisins sem við eiga skulu gefnar, einkum eðlisefnafræðilegir eiginleikar sem hugsanlega hafa áhrif á öryggi og verkun virka efnisins. Ef við á skulu gögnin sem sýna sameindabyggingu innihalda teikningu af amínósýruröðinni og upplýsingar um hlutfallslegan sameindamassa,
 - b) upplýsingar um framleiðsluferlið sem skulu innihalda lýsingu á framleiðsluferli virka efnisins sem jafngildir skuldbindingu umsækjandans vegna framleiðslunnar á virka efninu. Skrá skal öll efni sem þarf til framleiðslu virka efnisins eða efnanna og fram skal koma hvar í ferlinu hvert efni er notað. Veita skal upplýsingar um gæði þessara efna og hvernig eftirliti með þeim er háttað. Veita skal upplýsingar sem sýna fram á að efnin uppfylli viðeigandi staðla með tilliti til fyrirhugaðrar notkunar,
 - c) í upplýsingum um gæðastýringu skulu koma fram prófanir (þ.m.t. samþykktarviðmiðanir) sem framkvæmdar eru fyrir hvern afgerandi áfanga, upplýsingar um gæði og eftirlit með milliefnum og um gildingarferlið og/eða rannsóknir í tengslum við mat, eins og við á. Einnig skulu þær innihalda gögn um gildingu á þeim greiningaraðferðum sem beitt er í tengslum við virka efnið, þar sem við á.
 - d) í upplýsingum um óhreinindi skal tilgreina fyrirsjáanleg óhreinindi ásamt magni og eiginleikum þeirra óhreininda sem finnast. Einnig skulu þær koma fram upplýsingar um öryggi þessara óhreininda þegar við á.

3) Grunnskjal fyrir virkt efni

Þegar um er að ræða ólífrænt virkt efni getur umsækjandinn séð til þess að framleiðandi virka efnisins afhendi upplýsingarnar í 2. lið um virkt efni milliliðalaust til lögbærra yfirvalda sem grunnskjal fyrir virkt efni. Í því tilviki skal framleiðandi virka efnisins sjá umsækjandanum fyrir öllum gögnum (hluta umsækjanda í grunnskjalinu fyrir virka efnið) sem sá síðarnefndi kann að þurfa til að geta ábyrgst dýrlyfið. Afrit af þeim gögnum sem framleiðandi virka efnisins afhendir umsækjanda skal fylgja með í málsskjölunum fyrir lyfið. Framleiðandi virka efnisins skal afhenda umsækjanda skriflega staðfestingu á því að hann tryggi samræmi milli framleiðslulotna og breyti hvorki framleiðsluferlinu né tæknilýsingunum án þess að tilkynna umsækjandanum um það.

4) Hæfisvottorð útgefið af Evrópuskrifstofu um gæði lyfja og heilsuverndar

Leggja skal fram hæfisvottorðið og öll viðbótargögn sem skipta máli vegna lyfjaformsins og koma ekki fram í hæfisvottorðinu.

II.2C1.1. Virk efni sem eru skráð í lyfjaskrár

- 1) Innihaldsefni sem standast kröfur Evrópsku lyfjaskrárinnar eða, ef ekki liggur fyrir lýsing í Evrópsku lyfjaskránni, lyfjaskrá einhvers aðildarríkis skulu teljast uppfylla ákvæði 8. gr. Þegar svo ber við skal viðeigandi tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá koma í stað lýsingar á greiningaraðferðum og ferlum í hverjum viðeigandi þætti.
- 2) Þegar gæðalýsing í lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis nægir ekki til að tryggja gæði efnisins geta lögbær yfirvöld krafði umsækjandann um gæðalýsingar sem eiga betur við, þ.m.t. samþykktarviðmiðanir fyrir tiltekin óhreinindi með prófunaraðferðum sem hafa fengið gildingu.
- 3) Lögbæru yfirvöldin skulu tilkynna þeim yfirvöldum sem bera ábyrgð á viðkomandi lyfjaskrá um þetta. Handhafi markaðsleyfisins skal veita yfirvöldunum sem bera ábyrgð á þeirri lyfjaskrá upplýsingar um meintu vankantana og hvaða gæðalýsingar hafi verið notaðar til viðbótar.

II.2C1.2. Virk efni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá

- 1) Lýsing á virkum efnum sem eru hvergi skráð í lyfjaskrá skal sett fram sem lýsing efnis undir þessum fyrirsögnum:
 - a) heiti innihaldsefnisins, sem uppfyllir kröfurnar í 2. lið hluta II.2A1, að viðbættum vöru- eða vísindaheitum,
 - b) skilgreiningu á efninu, á sambærilegan hátt og gert er í Evrópsku lyfjaskránni, að viðbættum nauðsynlegum gögnum til útskýringar, einkum er varðar sameindabyggingu efnisins. Ef aðeins er hægt að lýsa efnum með framleiðsluaðferð skal lýsingin vera nægilega ítarleg til að sýna eiginleika efnis sem er stöðugt bæði að því er varðar samsetningu og áhrif,
 - c) sanngreiningaraðferðum sem lýsa má annars vegar með því að gera fullkomna grein fyrir framleiðslu efnisins og hins vegar sem prófunum sem ber að nota að staðaldri,
 - d) hreinleikaprófunum sem lýsa skal með tilliti til hvers tilviks fyrirsjáanlegra óhreininda, einkum þeirra sem kunna að hafa skaðleg áhrif og, ef þurfa þykir, þeirra sem gætu haft neikvæð áhrif á geymsluþol lyfsins eða skekkt niðurstöður efnagreininga með hliðsjón af efnasamsetningunni sem tiltekin er í umsókninni,
 - e) prófunum og samþykktarviðmiðunum á viðmiðunarbreytum sem skipta máli vegna fullbúna lyfsins, t.d. dauðhreinun, skal lýst og aðferðir skulu hafa gildingu þegar við á,
 - f) þegar um er að ræða flókin efnasambönd úr jurta- eða dýraríkinu skal annars vegar gera greinarmun á tilvikum þar sem margþætt lyfhrif gera það að verkum að nauðsynlegt er að hafa efnafræðilegt, eðlisfræðilegt eða líffræðilegt eftirlit með aðalefnisþáttum og hins vegar tilvikum þar sem efni innihalda einn eða fleiri hópa af aðalefnisþáttum með samsvarandi virkni en þá er heildaraðferð við mælgreiningu þeirra ásættanleg.
- 2) Þessi gögn skulu sýna fram á að það mengi prófunaraðferða sem lagt er til sé nægilegt til að hafa eftirlit með gæðum virka efnisins af þeim uppruna sem skilgreindur er.

II.2C1.3. Eðlisefnafræðilegir eiginleikar sem geta haft áhrif á aðgengi

Láta skal í té eftirfarandi gögn um virk efni sem hluta af almennri lýsingu á virkum efnum ef aðgengi dýralyfsins er háð þeim:

- a) kristallaform og leysni,
- b) kornastærð,
- c) vötnunarstig,

- d) olú-/vatnshlutfallsstuðul,
- e) pK/pH gildi.

Liðir a- til c- gilda ekki um efni sem eingöngu eru notuð í lausn.

II.2C2. Hjálparefni

- 1) Hjálparefni sem standast kröfur Evrópsku lyfjaskrárinnar eða, ef ekki liggur fyrir lýsing í Evrópsku lyfjaskránni, lyfjaskrá eins aðildarríkjanna skal teljast fullnægja ákvæði 8. gr. Þegar svo ber við skal viðeigandi tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá koma í stað lýsingar á greiningaraðferðum og ferlum í hverjum viðeigandi þætti. Þegar við á skal bæta viðbótarprófunum við kröfurnar í lýsingu efnisins til að skoða viðmiðunarbreytur á borð við kornastærð, dauðhreinsun og/eða leysiefnaleifar.
- 2) Ef lýsing efnis úr lyfjaskrá er ekki fyrir hendi skal leggja til gæðalýsingu og rökstyðja hana. Fylgja skal kröfum um gæðalýsingar eins og mælt er fyrir um í a- til e-lið 1. liðar hluta II.2C1.2 að því er varðar virka efnið. Leggja skal fram þær aðferðir sem lagðar eru til ásamt gildingargögnum þeim til stuðnings.
- 3) Leggja skal fram yfirlýsingu til að staðfesta að litunarefni sem nota á í dýralyf uppfylli kröfurnar í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2009/35/EB ⁽³⁾ nema þegar umsókn um markaðsleyfi varðar tiltekin dýralyf til staðbundinnar notkunar, svo sem hálsólar sem innihalda lyf, og eyrnamerki.
- 4) Leggja skal fram yfirlýsingu til að staðfesta að litunarefni sem eru notuð uppfylli hreinleikaskilyrðin sem mælt er fyrir um í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 231/2012 ⁽⁴⁾.
- 5) Ef um er að ræða ný hjálparefni, þ.e. eitt eða fleiri hjálparefni sem eru í fyrsta sinn notuð í dýralyf í Sambandinu eða með nýrri íkomuleið, skal veita nákvæmar upplýsingar um framleiðslu, eiginleika og eftirlit og tilgreina millivísanir sem styðja öryggi bæði klínískra og óklínískra öryggisgagna. Hvað litunarefni varðar skulu samræmisyfirlýsingarnar í 3. og 4. lið teljast fullnægjandi.

II.2C3. Umbúðir (flát og lokunarbúnaður)

II. 2C3.1. Virkt efni

- 1) Leggja skal fram upplýsingar um flát og lokunarbúnað virka efnisins, þ.m.t. deili á öllum efnum í innri umbúðum og tilheyrandi gæðalýsingar þeirra. Upplýsingaþörfin skal ráðast af eðlisfræðilegu ástandi (fljótandi, fast) virka efnisins.
- 2) Þegar hæfisvottorð fyrir virka efnið, af þeim uppruna sem lagður er til, liggur fyrir og þar er tilgreint flát og lokunarbúnaður þess má tilvísun í gildandi hæfisvottorð koma í staðinn fyrir ítarlegar upplýsingar fyrir virka efnið af þeim uppruna.
- 3) Þegar grunnskjal fyrir virkt efni, af þeim uppruna sem lagður er til, liggur fyrir og þar er tilgreint flát og lokunarbúnaður þess má tilvísun í grunnskjalið fyrir virka efnið koma í staðinn fyrir ítarlegar upplýsingar fyrir virka efnið af þeim uppruna.

II. 2C3.2. Fullbúið lyf

- 1) Leggja skal fram upplýsingar um flátið og lokunarbúnað þess og annan búnað fyrir fullunna lyfið, þ.m.t. deili á öllum efnum í innri umbúðum og tilheyrandi gæðalýsingar þeirra. Upplýsingaþörfin skal ráðast af íkomuleið dýralyfsins og eðlisfræðilegu ástandi (fljótandi, fast) lyfjaformsins.

⁽³⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2009/35/EB frá 23. apríl 2009 um litunarefni sem leyfilegt er að bæta í lyf (Stjútíð. ESB L 109, 30.4.2009, bls. 10).

⁽⁴⁾ Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 231/2012 frá 9. mars 2012 um nákvæmar skilgreiningar á aukefnum í matvælum sem eru tilgreind í II. og III. viðauka við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1333/2008 (Stjútíð. ESB L 83, 22.3.2012, bls. 1).

- 2) Ef lýsingu efnis er ekki að finna í lyfjaskrá skal leggja til gæðalýsingu fyrir umbúðafni og rökstyðja hana.
- 3) Hvað varðar umbúðafni sem eru notuð í fyrsta skipti í Sambandinu og eru í snertingu við lyfið skal leggja fram upplýsingar um samsetningu þeirra, framleiðslu og öryggi.

II.2C4. **Efni af líffræðilegum uppruna**

- 1) Leggja skal fram upplýsingar um uppruna, vinnslu, eiginleika og eftirlit fyrir öll efni af líffræðilegum uppruna (úr mönnum, dýrum, jurtum eða örverum) sem eru notuð við framleiðslu á dýralyfjunum, þ.m.t. öryggi með tilliti til veira, í samræmi við viðeigandi leiðbeiningar.
- 2) Leggja skal fram upplýsingaskjöl sem sýna fram á að efni úr dýrategundum sem skipta máli vegna smitdreifingar smitandi svampheilakvilla samræmist leiðbeiningum sem miða að því að draga úr hættu á að smitvaldur svampheilakvilla í dýrum berist með manna- og dýralyfjum og einnig samsvarandi lýsingu efnanna í Evrópsku lyfjaskránni. Nota má hæfisvottorð sem Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar gefur út, með tilvísun í viðeigandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni, til að sýna fram á að farið sé að ákvæðum.

II.2D. **Samanburðarprófanir á einangruðum milliefnum meðan á framleiðsluferlinu stendur**

- 1) Í þessum þætti merkir „einangrað milliefni“ efni sem er unnið að hluta til og geyma má í skilgreint tímabil og sem skal fara í gegnum eitt eða fleiri frekari vinnslustig áður en það telst vera fullbúið lyf.
- 2) Gera skal gæðalýsingu fyrir hvert milliefni og greiningaraðferðunum skal lýst og þær hafa gildingu þegar við á.
- 3) Leggja skal fram upplýsingar um innri umbúðir milliefnisins ef þær eru aðrar en þær sem eru notaðar fyrir fullbúna lyfið.
- 4) Skilgreina skal geymsluþol og geymsluskilyrði milliefnisins á grundvelli gagna úr stöðugleikarannsóknum.

II.2E. **Samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu**

- 1) Við eftirlit með fullbúnu lyfi er litið svo á að til hvernar framleiðslulotu fullbúins lyfs teljist allar einingar lyfjaforms sem gerðar eru úr sama upphafsmagni grunnefnis og sem sama röð framleiðsluáðgerða og/eða sæfingaraðgerða hefur verið gerð á. Sé um samfelld vinnsluferli að ræða má setja fram lotustærðina sem tímabil eða magn lyfs, og hana má setja fram sem svið.
- 2) Skrá skal þær prófanir sem eru gerðar á fullbúna lyfinu. Rök fyrir fyrirhugaðri gæðalýsingu skulu fylgja. Geta skal tíðni prófana sem eru ekki venjubundnar og færa fyrir henni rök. Tilgreina skal samþykktarviðmiðanir vegna lokasamþykkis.
- 3) Málsskjölin skulu innihalda upplýsingar um samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu við lokasamþykkt og gildingu þeirra. Þau skulu vera í samræmi við eftirfarandi kröfur.
- 4) Ef notaðar eru aðrar prófunaraðferðir og samþykktarviðmiðanir en getið er um í viðeigandi lýsingum efna og almennum köflum í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, þá í lyfjaskrá aðildarríkis, skal rökstyðja þær aðferðir og viðmiðanir með því að leggja fram sönnun fyrir því að hið fullbúna lyf stæðist gæðakröfur lyfjaskrárinnar fyrir viðkomandi lyfjaform væri það prófað í samræmi við þessar lýsingar efnanna.

II.2E1. Almennir eiginleikar fullbúins lyfs

- 1) Ávallt skal gera tilteknar prófanir á almennum eiginleikum fullbúins lyfs. Þegar við á skulu þessar prófanir taka til ákvörðunar á meðalmassa/rúmmáli og hámarksfrávikum, til vélrænna, eðlisfræðilegra prófana, útlits, eðliseiginleika, svo sem sýrustigs eða kornastærðar. Umsækjandi skal greina frá stöðlum og samþykktarviðmiðunum fyrir hvern þessara eiginleika.
- 2) Lýsa skal á fullnægjandi hátt prófunarskilyrðum og, ef við á, búnaði og tækjum sem notuð eru, og stöðlum, ef upplýsingar þar að lútandi eru ekki í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis; hið sama gildir þegar aðferðir, sem framangreindar lyfjaskrár mæla fyrir um, eiga ekki við.

II.2E2. Sanngreining og magngreining virks efnis eða virkra efna

- 1) Annaðhvort skal sann- og magngreina virkt eða virk efni í dæmigerðu sýni úr framleiðslulotu eða í nokkrum skammtaeiningum sem eru efnagreindar hver fyrir sig.
- 2) Leyfilegt hámarksfrávik frá tilgreindu magni virks efnis í fullbúnu lyfi skal ekki vera meira en $\pm 5\%$ á framleiðslutíma nema góð og gild rök mæli með meira frávikum.
- 3) Í ákveðnum tilvikum þegar um sérlega flóknar efnablöndur er að ræða þar sem virk efni eru fjölmörg eða til staðar í mjög litlum mæli og magngreining þeirra krefst margslunginna rannsókna sem erfitt er að gera á hverri framleiðslulotu, er heimilt að sleppa magngreiningu á einu eða fleiri virkum efnunum í fullbúna lyfinu en þó einungis með því skýlausa skilyrði að slík magngreining fari fram á millistigum vinnsluferlisins. Ekki má beita þessari einfölduðu aðferð við prófanir á eiginleikum hlutaðeigandi efna. Auk hennar skal nota megindlega matsaðferð sem gerir lögbæru yfirvaldi kleift að sanngreina, eftir að lyfið er komið á markað, að lyfið sé eins og gæðalýsing þess segir til um.
- 4) Skyld er að gera líffræðilega magngreiningu í lífi eða í glasi þegar eðlisefnafræðilegar aðferðir gefa ekki fullnægjandi upplýsingar um gæði lyfsins. Sé þess kostur skal magngreiningin taka til viðmiðunarefna og tölfræðilegra greininga sem gera kleift að reikna út öryggismörkin. Þegar ekki er hægt að gera þessar prófanir á fullbúnu lyfi má gera þær á millistigi, eins seint og unnt er í framleiðsluferlinu.
- 5) Tilgreina skal mesta ásætlanlegt magn niðurbrotsefna, aðskilinna og í heild, strax að framleiðslu lokinni. Færa skal rök fyrir því að hafa niðurbrotsefni með eða ekki með í gæðalýsingunni.

II.2E3. Sanngreining og magngreining efnisþátta hjálparefnis

Skyld skal vera að framkvæma sanngreiningarprófun og prófun á efri og neðri mörkum á hverju örverueyðandi rotvarnarefni og hverju hjálparefni sem er líklegt til að hafa áhrif á aðgengi virka efnisins, nema lífaðgengið sé staðfest með öðrum viðeigandi prófunum. Skyld skal vera að framkvæma sanngreiningarprófun og prófun á efri mörkum á hverju þráavarnarefni og hverju hjálparefni sem líklegt er til að hafa truflandi áhrif á lífeðlisfræðilega starfsemi og prófun á lægri mörkum skal einnig framkvæma á þráavarnarefnum við lokasamþykkt.

II.2E4. Örverufræðilegt eftirlit

Upplýsingar um örverufræðilegar prófanir, t.d. á sæfingu og bakteríuinnetri, skulu ætíð fylgja greiningarupplýsingunum þegar slíkra prófana er krafist að staðaldrí til að sannprófa gæði lyfsins.

II.2E5. Samræmi milli framleiðslulotna

Til að tryggja að samræmi sé í gæðum lyfsins frá einni lotu til annarrar og til að sýna fram á að farið sé að gæðalýsingum skal leggja fram gögn um lotur með niðurstöðum úr öllum almennum prófunum sem eru gerðar á [3] lotum, framleiddum á fyrirhuguðum framleiðslustað eða -stöðum í samræmi við framleiðsluferlið sem lýst er.

II.2E6. Annað eftirlit

Hafa skal eftirlit með öllum öðrum prófunum sem taldar eru nauðsynlegar til að staðfesta gæði lyfsins.

II.2F. Stöðugleikaprófun**II.2F1. Virk(t) efni**

- 1) Tilgreina skal endurprófunartíma og geymsluskilyrði fyrir virka efnið nema þegar framleiðandi fullbúna lyfsins endurprófar virka efnið að fullu rétt áður en það er notað í framleiðslu á fullbúna lyfinu.
- 2) Leggja skal fram gögn um stöðugleika sem sönnun fyrir því hvernig gæði virks efnis breytast með tímanum við áhrif frá ýmsum umhverfislegum þáttum og til að styðja við skilgreinda endurprófunartímabilið og geymsluskilyrðin, ef við á. Greina skal frá tegund þeirra stöðugleikarannsókna sem gerðar eru, rannsóknaráætlunum og greiningaraðferðunum sem notaðar eru og gildingu þeirra ásamt ítarlegum niðurstöðum.
- 3) Þegar hæfisvottorð fyrir virka efnið, af þeim uppruna sem lagður er til, liggur fyrir og þar er tilgreint endurprófunartímabil og geymsluskilyrði, má tilvísun í gildandi hæfisvottorð koma í stað fyrir gögn um stöðugleika fyrir virka efnið af þeim uppruna.
- 4) Þegar grunnskjal fyrir virkt efni, af þeim uppruna sem lagður er til, liggur fyrir og þar eru tilgreind gögn um stöðugleika má tilvísun í grunnskjalið fyrir virka efnið koma í staðinn fyrir ítarlegar upplýsingar um virka efnið af þeim uppruna.

II.2F2. Fullbúið lyf

- 1) Lýsa skal rannsóknum sem hafa verið gerðar til að ákveða geymsluþol, ráðlögð geymsluskilyrði og gæðalýsingar í lok geymsluþolstímans sem umsækjandinn leggur til.
- 2) Greina skal frá tegund þeirra stöðugleikarannsókna sem gerðar eru, rannsóknaráætlunum og greiningaraðferðunum sem notaðar eru og gildingu þeirra ásamt ítarlegum niðurstöðum.
- 3) Ef þörf er á lokatilbúningi fullbúna lyfsins eða þynningar á því áður en það er gefið inn er krafist upplýsinga um fyrirhugað geymsluþol og gæðalýsingar lyfsins eftir lokatilbúning/þynningu sem eru studd viðeigandi upplýsingum um stöðugleika.
- 4) Þegar um er að ræða fjölskammtaflát skal, þar sem við á, leggja fram upplýsingar um stöðugleika til að rökstyðja geymsluþol lyfsins eftir að það hefur verið tekið upp eða opnað í fyrsta sinn og skilgreina gæðalýsingu fyrir lyfið þegar það er í notkun.
- 5) Þegar hætta er á að í fullbúna lyfinu geti myndast niðurbrotsefni skal umsækjandinn geta þeirra og tilgreina sanngreiningaraðferðir og prófunarferli sem voru notuð.
- 6) Ef gögn um stöðugleika sýna að magn virka efnisins minnkar við geymslu skal lýsing á samanburðarprófunum á fullbúna lyfinu fela í sér, eftir því sem við á, efnafraeðilegar og, ef þurfa þykir, eiturefna- og lyfjafraeðilegar rannsóknir á þeim breytingum sem hafa orðið á efninu og jafnvel lýsingu á eiginleikum og/eða magngreiningu niðurbrotsefnanna.
- 7) Tilgreina skal og rökstyðja mesta ásætlanlegt magn niðurbrotsefna, aðskilinna og í heild, í lok geymsluþolstíma.
- 8) Skrá skal og rökstyðja, á grundvelli niðurstaðnanna úr stöðugleikaprófuninni, prófanir sem gerðar eru á fullbúna lyfinu á geymsluþolstíma þess, ásamt samþykktarviðmiðunum þeirra.
- 9) Í ályktunum skulu koma fram niðurstöður úr greiningum sem renna stoðum undir fyrirhugað geymsluþol og, ef við á, geymsluþol lyfs sem er í notkun, við ráðlögð geymsluskilyrði.

- 10) Fyrir dýralyf ætluð til íblöndunar í fóður skal að auki leggja fram upplýsingar um stöðugleika og fyrirhugað geymsluþol eftir íblöndun í fóður. Einnig skal láta í té gæðalýsingu fyrir lyfjablandaða fóðrið sem framleitt er með þessum dýralyfjum í samræmi við ráðlögðu notkunarleiðbeiningarnar.

II.2G. Aðrar upplýsingar

Í þessum hluta má gefa upplýsingar varðandi gæði dýralyfsins sem ekki komu fram í fyrri hlutum málsskjalanna.

II.3. 3. hluti: *Upplýsingaskjöl um öryggi (öryggis- og efnaleifaprófanir)*

- 1) Hver rannsóknarskýrsla skal innihalda:
- a) afrit af rannsóknaráætluninni (aðferðarlýsingu),
 - b) yfirlýsingu um að góðum starfsvenjum við rannsóknir sé fylgt, þar sem við á,
 - c) lýsingu á aðferðum, tækjum og efnum sem notuð eru,
 - d) lýsingu á prófunarkerfinu og rökstuðning fyrir vali á því,
 - e) lýsingu á þeim niðurstöðum sem fást, sem skal vera nægilega ítarleg til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýninn hátt, óháð túlkun höfundar,
 - f) tölfræðilega greiningu á niðurstöðunum, ef við á,
 - g) umfjöllun um niðurstöðurnar með athugasemdum um mörk um merkjanleg áhrif og mörk um engin merkjanleg áhrif og um óvenjulegar niðurstöður, ef einhverjar eru,
 - h) heiti rannsóknarstofunnar,
 - i) nafn rannsóknarstjórans,
 - j) undirskrift og dagsetningu,
 - k) staðsetningu rannsóknarinnar og tímabilið þegar hún fór fram,
 - l) lykil að skammstöfunum og kóðum, hvort sem þau eru alþjóðlega viðurkennd eða ekki,
 - m) lýsingu á stærðfræði- og tölfræðiaðferðum.
- 2) Birtar rannsóknir eru ásættanlegar ef þær innihalda nægjanlega mikið af gögnum og nægjanlega ítarlegar upplýsingar til að hægt sé að gera sjálfstætt mat. Lýsa skal tilraunaaðferðum svo ítarlega að hægt sé að endurtaka þær og skal rannsakandinn sýna fram á gildi þeirra. Samantektir á rannsóknum sem ekki liggja fyrir nákvæmar skýrslur um skulu ekki teljast vera gild upplýsingaskjöl. Þegar efni hefur áður verið metið til að ákvarða hámarksgildi leifa vegna tiltekinnar öryggiskrafna má vísa í opinberar evrópskar matsskýrslur fyrir hámarksgildi leifa (e. *European public MRL assessment reports*). Þegar vísað er í opinberar evrópskar matsskýrslur fyrir hámarksgildi leifa er ekki nauðsynlegt að leggja fram rannsóknir sem þegar hafa verið metnar sem hluti af matinu á hámarksgildum leifa og einungis skal leggja fram nýjar rannsóknir sem ekki voru tiltækar þegar mat var gert á hámarksgildum leifa. Ef váhrifaleiðin (t.d. fyrir notandann) er ekki sú sama og sú sem er notuð í samræmi við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2018/782 ⁽⁵⁾ gæti verið þörf fyrir nýjar rannsóknir.

II.3A. Öryggisprófanir

- 1) Upplýsingaskjöl um öryggi skulu vera fullnægjandi til að meta megi:
- a) hugsanleg eiturhrif dýralyfsins og öll hættuleg eða óæskileg áhrif sem kunna að koma fram hjá marktegunum við fyrirhugaða notkun lyfsins,

⁽⁵⁾ Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2018/782 frá 29. maí 2018 um að koma á aðferðafræðilegum meginreglum fyrir áhættumat og tilmæli um áhættustjórnun sem um getur í reglugerð (EB) nr. 470/2009 (Stjttíð. ESB L 132, 30.5.2018, bls. 5).

- b) mögulega áhættu fyrir menn sem komast í snertingu við dýralyfið, t.d. þegar dýrinu er gefið lyfið,
 - c) mögulega áhættu fyrir umhverfið sem stafar af notkun dýralyfsins.
- 2) Í sumum tilvikum getur verið nauðsynlegt að prófa umbrotsefni móðurefnisins ef það eru leifar þeirra sem eru áhyggjuefni.
- 3) Hjálparefni sem er notað í dýralyf í fyrsta skipti eða með nýrri íkomuleið skal meðhöndlað á sama hátt og virkt efni.

II.3A1. Nákvæm sanngreining á lyfinu og virku efni eða efnunum þess

- a) Alþjóðlegt samheiti (INN),
- b) IUPAC-heiti (IUPAC: Alþjóðasamtök um hreina og hagnýta efnafræði),
- c) CAS-númer (CAS: Upplýsingaþjónusta um iðefni),
- d) meðferðarfræðileg, lyfjafræðileg og efnafræðileg flokkun,
- e) samheiti og skammstafanir,
- f) byggingarformúla,
- g) sameindaformúla,
- h) sameindamassi,
- i) hreinleikastig,
- j) eigindleg og megindleg samsetning óhreininda,
- k) lýsing á eðlisfræðilegum eiginleikum,
 - i. bræðslumark,
 - ii. suðumark,
 - iii. gufuþrýstingur,
 - iv. leysni í vatni og lífrænum leysiefnum, gefið upp sem g/l, ásamt hitastigi,
 - v. þéttni,
 - vi. ljósbrot, skautsnúningur, o.s.frv.,
- l) samsetning lyfsins.

II.3A2. Líflyfjafræði

- 1) Lyfjafræðirannsóknir hafa grundvallarþýðingu fyrir skilning á þeirri verkun sem kallar fram lækningaverkun dýralyfsins og því skal bæta við lyfjafræðirannsóknunum með tilraunadýr og marktægundir. Ef við á má setja inn millivísanir í rannsóknir sem lagðar eru fram í 4. hluta málsskjalanna.
- 2) Ef dýralyf kallar fram lyfjafræðileg áhrif án eiturverkana eða við minni skammta en kalla fram eiturhrif skal taka tillit til þessara lyfjafræðilegu áhrifa við mat á öryggi dýralyfsins fyrir notanda þess.
- 3) Í inngangi upplýsingagagnanna um öryggi skal ávallt veita ítarlegar upplýsingar um lyfjafræðilegar rannsóknir með tilraunadýr og allar viðeigandi upplýsingar sem komið hafa fram við klínískar rannsóknir á markdýrinu.

II.3A2.1. Lyfhrifafræði

Láta skal í té upplýsingar um verkunarhætti virka efnisins eða efnanna ásamt upplýsingum um fyrsta og annars stigs lyfhrif til að stuðla að skilningi á mögulegum skaðlegum áhrifum samkvæmt dýrarannsóknunum. Skila skal nákvæmum gögnum um lyfhrifafræðilega eiginleika sem varða lækningaverkunina í hluta 4A í málsskjölunum.

II.3A2.2. Lyfjahvarfafraeði

Láta skal í té gögn um afdrif virka efnisins og umbrotsefna þess í tilraunadýrum og þar skulu koma fram frásög, dreifing, umbrot og útskilnaður (ADME). Gögnin skulu tengjast niðurstöðunum er varða skammta/áhrif úr lyfjafraeðilegu og eiturefnafraeðilegu rannsóknunum til að ákvarða viðeigandi váhrifamörk.

II.3A3. Eiturefnafraeði

1) Eiturefnafraeðigögnin skulu samræmast leiðbeiningunum sem Lyfjastofnun Evrópu birtir um almennt verklag við prófun og leiðbeiningar um tilteknar rannsóknir. Almennt skal gera eiturhrifarannsóknir á virka efninu eða efnunum og ekki með fullbúna lyfinu, nema annars sé sérstaklega krafist.

2) Rannsóknir á dýrum skulu framkvæmdar með skilgreindum stofnum tilraunadýra sem til eru (ákjósanlega) söguleg gögn um.

3) Eiturhrif eftir einn skammt

Rannsóknir á eiturhrifum eftir einn skammt má nota til að segja fyrir um:

- a) möguleg áhrif bráðrar ofskömmunar á marktegundir,
- b) möguleg áhrif á menn ef þeim er gefið lyfið af slysi,
- c) skammta sem henta til rannsókna á endurtekinni skömmun.

Rannsóknir á eiturhrifum eftir einn skammt skulu leiða í ljós bráð eiturhrif efnisins og hversu lengi eiturhrifin eru að koma fram og dvína.

Rannsóknir þær sem á að framkvæma skulu valdar með það í huga að láta í té upplýsingar um öryggi notenda, t.d. ef búist er við að notandinn komist í umtalsverða snertingu við dýralyfið með innöndun þess eða snertingu við húð þá skal rannsaka þær váhrifaleiðir.

4) Eiturhrif eftir endurtekna skammta

Prófunum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta er annars vegar ætlað að sýna allar lífeðlisfraeðilegar og/eða sjúklegar breytingar sem stafa af endurtekinni gjöf virks efnis eða blöndu virkra efna, sem verið er að rannsaka, og hins vegar að ákvarða tengslin milli þessara breytinga og skammtastærða.

Venjulega nægir að rannsaka eiturhrif eftir endurtekna skammta í einni tegund tilraunadýra. Í stað þessarar rannsóknar getur komið rannsókn á markdýrinu. Val á tíðni lyfjagjafar, íkomuleið og lengd rannsóknarinnar skal miðast við fyrirhuguð skilyrði við klíniska notkun og/eða váhrif á notendur. Rannsakandinn skal rökstyðja umfang og lengd tilraunanna og val skammtastærða.

5) Þol hjá marktegundinni

Leggja skal fram samantekt um öll merki um óþol sem mælast við rannsóknir á marktegund, yfirleitt með endanlegu samsetningunni, í samræmi við kröfurnar í hluta II.4A4 (Þol hjá markdýrategundinni). Tilgreina skal viðkomandi rannsóknir, skömmunina sem olli óþolinu og viðkomandi tegundir og dýrakyn. Einnig skal leggja fram upplýsingar um allar óvæntar lífeðlisfraeðilegar breytingar. Í 4. hluta málsskjalanna skulu vera ítarlegar skýrslur um þessar rannsóknir.

6) Eiturhrif á æxlun, að meðtöldum eiturhrifum á þroskun

Rannsókn á áhrifum á æxlun

Ef um er að ræða lyf fyrir undaneldisdýr skal láta í té rannsóknir á öryggi í tengslum við æxlun í samræmi við VICH GL43. Rannsóknir á eiturhrifum á æxlun sem eru gerðar á tilraunadýrum eru ekki ætlaðar til að meta áhrif á notanda.

7) Rannsókn á eiturhrifum á þroskun

Við mat á áhrifum í markdýrategundinni er ekki krafist rannsókna á eiturhrifum á þroskun fyrir lyf sem einungis eru ætluð fyrir dýr sem ekki eru notuð til undaneldis. Hvað önnur lyf varðar skal gera rannsókn á eiturhrifum á þroskun í minnst einni tegund, sem má vera marktegundin. Ef rannsóknin er gerð á marktegundinni skal koma samantekt á henni hérna og öll skýrslan um rannsóknina skal fylgja með í 4. hluta málsskjalanna.

Við matið á öryggi notenda skal framkvæma staðlaðar prófanir á eiturhrifum á þroskun í samræmi við staðlaðar prófanir á grundvelli viðtekinnna leiðbeininga (þ.m.t. VICH GL32 og OECD-prófana) í öllum tilvikum þar sem búast má við að notendur komist í umtalsverða snertingu við lyfið.

8) Erfðaeiturhrif

Prófanir á hugsanlegum erfðaeiturhrifum skal framkvæma til að leiða í ljós breytingar sem efni getur valdið á erfðaeefni í frumum. Hvers kyns efni sem ætlað er að vera hluti af dýralyfi í fyrsta sinn skal fyrst metið með tilliti til eiginleika er tengjast erfðaeiturhrifum.

Framkvæma skal staðlaða röð prófana á erfðaeiturhrifum virka efnisins/virku efnanna í samræmi við viðteknar leiðbeiningar (þ.m.t. VICH GL23 og OECD-prófanir).

9) Krabbameinsvaldandi áhrif

Þegar ákveðið er hvort þörf sé á gera prófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum skal taka tillit til niðurstaðna prófana á erfðaeiturhrifum, vensla byggingar og virkni og niðurstaðna prófana á eiturhrifum eftir endurtekna skammta sem geta sýnt fram á hugsanlegar breytingar sem felast í ofvexti/æxlissvörun.

Taka skal hvers kyns tegundabundna eiturhrifaverkun til athugunar og einnig allan mismun á umbroti sem kemur fram hjá prófunartegundinni, markdýrategundinni og mönnum.

Gera skal prófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum í samræmi við staðlaðar prófanir á grundvelli viðtekinnna leiðbeininga (þ.m.t. VICH GL28 og OECD-prófanir).

10) Undanþágur

Þegar dýralyf er ætlað til staðbundinnar notkunar skal rannsaka altækt frásog í markdýrategundinni. Ef sýnt er fram á að altækt frásog sé óverulegt má sleppa prófunum á eiturhrifum við endurtekna skammta, prófunum á eiturhrifum á æxlun og þroskun og á krabbameinsvaldandi áhrifum, nema í eftirfarandi tilvikum:

- a) þegar búast má við að dýrið nái að neyta dýralyfsins um munn miðað við fyrirhuguð notkunarskilyrði eða
- b) þegar búast má við því að notandi dýralyfsins komist í snertingu við það um munn miðað við fyrirhuguð notkunarskilyrði.

II.3A4. **Aðrar kröfur**

II.3A.4.1. **Sérstakar rannsóknir**

Þegar um er að ræða tiltekna efnahópa eða ef meðal áhrifanna sem koma fram við rannsóknir á dýrum með endurteknum skömmtum eru breytingar sem gefa til kynna t.d. ónæmiseiturhrif, taugaeiturhrif eða innkirtlatruflanir skal gera frekari prófanir, t.d. næmingarrannsóknir eða prófanir á seinkuðum taugaeiturhrifum. Með hliðsjón af eiginleikum lyfsins kann að vera nauðsynlegt að framkvæma viðbótarrannsóknir til að leggja mat á þá verkun sem er grundvöllur eiturhrifanna eða ertingarmáttarins.

Þegar um er að ræða lyf þar sem snerting kann að verða við húð og augu skal gera rannsóknir á ertandi áhrifum og næmingu. Slíkar rannsóknir skal framkvæma á endanlegu samsetningunni.

Við hönnun þessara rannsókna og mat á niðurstöðum úr þeim skal taka mið af nýjustu vísindabekkingu og viðteknum leiðbeiningum.

II.3A.4.2. **Athuganir á mönnum**

Leggja skal fram upplýsingar um hvort lyfjafræðilega virk efni í dýralyfinu eru notuð sem lyf við lækningar á mönnum. Ef svo er skal gera samantekt á öllum áhrifum (þ.m.t. aukaverkunum) sem koma í ljós hjá mönnum og orsökum þeirra, svo fremi að þau hafi þýðingu við mat á öryggi dýralyfsins, með hliðsjón af birtum heimildum ef við á; ef innihaldsefnin sjálf í dýralyfjunum eru ekki notuð eða eru ekki lengur notuð sem lyf við lækningar á mönnum en eru aðgengileg öllum skal gefa upp ástæðurnar fyrir því.

II.3A.4.3. **Myndun ónæmis og tengd áhætta hjá mönnum**

Kröfur um gögn sem lýst er í þessum hluta tengjast bakteríudrepandi efnum og vera kann að þær gildi ekki að öllu leyti um aðrar tegundir örverueyðandi efna (þ.e. veirusýkingalyf, sveppalyf og frumdyraeyðandi lyf) þó að meginreglan sé sú að fylgja megi reglunum eftir því sem við á.

Gögn um mögulega uppkomu ónæmra baktería eða ónæmisákvæðandi þátta sem skipta máli vegna heilbrigðis manna og sem tengjast notkun dýralyfja eru nauðsynleg hvað þessi lyf varðar. Gangverk þróunar slíks ónæmis og vals fyrir því er sérlega mikilvægt í þessu sambandi. Ef nauðsyn krefur skal umsækjandi leggja til ráðstafanir til að takmarka þróun ónæmis við fyrirhugaða notkun dýralyfsins.

Meðhöndla skal gögn um ónæmi sem skipta máli vegna klínískrar notkunar lyfsins fyrir markdýr í samræmi við hluta II.4A2. Þegar við á skal vera millivísun í gögnin sem lýst er í hluta II.4A2.

- 1) Hvað varðar dýr sem gefa af sér afurðir til mannelis skal áhættumatið fjalla um:
 - a) greiningu ónæmra baktería eða ónæmisákvæðandi þátta sem gætu tengst sjúkdómum í mönnum (sjúkdómar sem berast milli manna og dýra og/eða gistilífsbakteríur) og veljast með notkun á sýkingalyfinu fyrir dýr í markdýrum (hættugreining),
 - b) líkurnar á því að hættan eða hættunarn sem greinast losni úr markdýrategundinni í kjölfar notkunarinnar á viðkomandi dýralyfi,
 - c) líkurnar á síðari váhrifum á menn vegna hættunnar eða hættanna sem greinast með matarbornu íkomuleiðinni eða með beinni snertingu og afleiðingar þeirra fyrir heilbrigði manna (skaðleg áhrif á heilbrigði). Fáanlegar leiðbeiningar eru VICH GL27 og ESB-leiðbeiningar.
- 2) Hvað gæludýr varðar skal athugun á áhættu fyrir heilbrigði manna eða lýðheilsu fjalla um:
 - a) greiningu ónæmra baktería eða ónæmisákvæðandi þátta sem gætu tengst sjúkdómum í mönnum og veljast með notkun á sýkingalyfinu fyrir dýr í markdýrum,
 - b) mat á váhrifum baktería sem berast á milli manna og dýra og gistilífsbaktería í markdýrategundinni á grundvelli notkunarskilyrða viðkomandi dýralyfs,
 - c) athugun á síðari váhrifum á menn vegna sýkingalyfjaónæmis og á þeim afleiðingum sem það getur haft á heilbrigði manna.
- 3) Fjalla skal um ónæmi í umhverfinu.

II.3A5. **Öryggi notenda**

Í þessum þætti skal vera mat á þeim áhrifum sem komu fram í hlutum II.3A til II.3A4 og tengja það við gerð og umfang váhrifa á menn vegna lyfsins með það í huga að setja saman viðeigandi varnaðarorð fyrir notendur og gera aðrar ráðstafanir varðandi áhættustjórnun.

Fjalla skal um öryggi notenda í samræmi við leiðbeiningar dýralyfjanevndarinnar.

II.3A6. **Mat á umhverfisáhættu**

- 1) Framkvæma skal mat á umhverfisáhættu til að leggja mat á möguleg skaðleg áhrif sem notkun dýralyfsins getur haft á umhverfið og til að greina þá áhættu sem slík áhrif hafa í för með sér. Með matinu skal einnig greina allar varúðarráðstafanir sem kunna að vera nauðsynlegar til að draga úr slíkri áhættu.
- 2) Matið skiptist í tvo áfanga. Ætíð skal framkvæma fyrri áfanga matsins. Nákvæmar lýsingar á matinu skulu lagðar fram í samræmi við leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Þar skulu vera upplýsingar um möguleg váhrif á umhverfið af lyfinu og áhættustigið í tengslum við slík váhrif, einkum með tilliti til eftirfarandi atriða:
 - a) markdýrategundarinnar og þess notkunarmynsturs sem lagt er til,
 - b) aðferðar við lyfjagjöf, einkum í hve miklum mæli er líklegt að lyfið komist beint út í vistkerfi,

- c) hvort verið geti að dýrin sem fá lyfjameðferð skilji lyfið, virk efni þess eða hlutaðeigandi umbrotsefni út í umhverfið og þrávirkni í slíkum úrgangsefnum,
 - d) förgunar ónotaðra dýrallyfja eða annarra úrgangsefna.
- 3) Í öðrum áfanga skal framkvæma frekari sértækar rannsóknir á afdrifum og áhrifum lyfsins á ákveðin vistkerfi, í samræmi við leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Taka skal tillit til umfangs váhrifa á umhverfið af völdum lyfsins, sem og fyrirliggjandi upplýsinga um eðlisefnafræðilega, lyfjafræðilega og/eða eiturefnafræðilega eiginleika efnisins eða efnanna sem um ræðir, þ.m.t. umbrotsefni ef um er að ræða áhættu sem greind hefur verið við aðrar prófanir og tilraunir sem krafist er samkvæmt þessari reglugerð.
- 4) Hvað varðar lyf ætluð fyrir tegundir sem gefa af sér afurðir til manneldis skulu efni sem eru þrávirk, safnast fyrir í lífverum og eru eitruð (PBT) eða efni sem eru mjög þrávirk og safnast fyrir í lífverum í miklum mæli (vPvB) flokkuð í samræmi við viðmiðanirnar sem settar eru fram í XIII. viðauka við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006⁽⁶⁾ (REACH) og metin samkvæmt leiðbeiningunum sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út fyrir PBT- og vPvB-mat á efnum í dýrallyfjum.

II.3B. **Prófanir vegna leifa**

- 1) Í þessum lið gilda skilgreiningarnar í reglugerð (EB) nr. 470/2009.
- 2) Tilgangur þess að rannsaka brotthvarf leifa í ætum vefjum eða eggjum, mjólk og hunangi (vaxi, ef við á) úr dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð er að ákvarða við hvaða aðstæður og í hvaða magni lyfjaleifar kunna að sitja eftir í matvælum sem framleidd eru úr afurðum þessara dýra. Þar að auki skulu rannsóknirnar gera mögulegt að ákvarða biðtíma til afurðanýtingar.
- 3) Þegar um er að ræða dýrallyf sem ætluð eru fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis skulu gögn úr rannsóknum á leifum leiða í ljós:
- a) í hve miklum mæli og hversu lengi dýrallyfjaleifar eða umbrotsefni þeirra sitja eftir í ætum vef dýra sem fengið hafa lyfjameðferð eða í mjólk, eggjum og/eða hunangi (vaxi, ef við á) þessara dýra,
 - b) að hægt sé að ákvarða raunhæfan biðtíma til afurðanýtingar sem hægt er að virða við venjulegar aðstæður í dýrarækt til að fyrirbyggja heilsuspillandi áhrif á neytendur afurða af dýrum sem fengið hafa lyfjameðferð,
 - c) að greiningaraðferðin eða -aðferðirnar sem beitt er í rannsókninni á brotthvarfi leifa hafi fengið nægilega gildingu til að hægt sé að treysta því að gögn um leifar sem lögð eru fram séu viðeigandi grundvöllur fyrir biðtíma til afurðanýtingar.

II.3B1. **Auðkenning lyfsins**

Láta skal í té auðkenningu dýrallyfsins eða -lyfjanna sem notuð eru í prófuninni, þ.m.t.:

- a) samsetningu,
- b) eðlis- og efnafræðilegar (styrk og hreinleika) niðurstöður úr prófunum á viðkomandi framleiðslulotu eða lotum,
- c) auðkenni framleiðslulotunnar.

II.3B2. **Brotthvarf leifa (umbrot og lyfjaleifavörf)**

- 1) Markmiðið með þessum rannsóknum, sem felast í því að mæla hversu hratt leifarnar hverfa úr markdýrinu eftir síðustu inngjöf lyfsins, er að gera kleift að ákvarða þann biðtíma til afurðanýtingar sem nauðsynlegur er til að tryggja að engar leifar sem gætu verið hættulegar neytendum séu til staðar í matvælum sem unnin eru úr dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð.

⁽⁶⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006 frá 18. desember 2006 um skráningu, mat, leyfisveitingu og takmarkanir, að því er varðar efni (efnareglurnar (REACH)), um stofnun Efnastofnunar Evrópu, um breytingu á tilskipun 1999/45/EB og um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 793/93 og reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1488/94, sem og tilskipun ráðsins 76/769/EBE og tilskipunum framkvæmdastjórnarinnar 91/155/EBE, 93/67/EBE, 93/105/EB og 2000/21/EB (Stjtið. ESB L 396, 30.12.2006, bls. 1).

- 2) Gefa skal upp núverandi stöðu hámarksgilda leifa fyrir efnisþætti dýralyfsins í viðeigandi marktegund.
- 3) Ákvarða skal styrk leifa sem eru til staðar á nægjanlega mörgum tímupunktum eftir að tilraunadýrin hafa fengið lokaskammtinn af dýralyfinu. Rannsóknir á dýrum og fuglum skulu gerðar samkvæmt VICH GL48 og öðrum viðeigandi leiðbeiningum. Rannsóknir á leifum í hunangi skulu gerðar samkvæmt VICH GL56 og rannsóknir á eyðingu leifa í lagardýrum samkvæmt VICH GL57.

- 4) Nota skal matið sem grundvöll fyrir umfjöllun um rökstuðninginn fyrir tillögðu tímabili til afurðanýtingar.

II.3B3. **Aðferð til greiningar á leifum**

Framkvæma skal rannsóknina (rannsóknirnar) á brotthvarfi leifa, greiningaraðferðina (-aðferðirnar) og gildingu hennar (þeirra) í samræmi við VICH GL49.

Greiningaraðferðin skal valin með tilliti vísinda- og tæknipækkingar á þeim tíma þegar umsóknin er lögð fram.

II.4. **4. hluti: Upplýsingaskjöl um verkun (forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir)**

II.4A. **Forklínískar rannsóknir**

Tilgangurinn með forklínískum rannsóknum er að rannsaka öryggi og skilvirkni lyfsins í markdýrinu og þær eru nauðsynlegar til að finna lyfjafræðilega virkni, lyfjahvarfafraðilega eiginleika, skammta og tíðni skammta, ónæmi (ef við á) og þol markdýrsins fyrir lyfinu.

II.4A1. **Líflyfjafræði**

II.4A.1.1. **Lyfhrifafræði**

- 1) Lýsa skal eiginleikum lyfhrifa virka efnisins eða efnanna sem dýralyfið inniheldur.
- 2) Lýsa skal á fullnægjandi hátt verkunarhættinum og lyfjafræðilegu áhrifunum sem ráðlögð notkun byggist á í raun, þ.m.t. annars stigs áhrifum (ef þau eru fyrir hendi). Almenn séð skal rannsaka áhrifin á starfsemi helstu líffæra. Niðurstöðunum skal að lýsa meginlega (t.d. með línuritum fyrir samband skammta og verkunar og/eða samband tíma og verkunar) og, þegar mögulegt er, bera þær saman við efni með vel þekkta virkni (ef því er haldið fram að virknin sé meiri en hjá virka efninu með vel þekktu virknina verður að sanna þann mun og sýna að hann sé tölfræðilega marktækur).
- 3) Rannsaka skal öll áhrif annarra eiginleika lyfjanna (t.d. íkomuleiðar eða samsetningar) á lyfjafræðilega virkni virka efnisins.
- 4) Lýsa skal tilraunaaðferðum svo ítarlega að hægt sé að endurtaka þær og sýna fram á vísindalegt gildi þeirra, nema þær séu staðlaðar aðferðir. Greina skal skýrt og skilmerkilega frá niðurstöðum tilraunanna og niðurstöðum tölfræðilegs samanburðar, hafi hann verið gerður.
- 5) Einnig skal rannsaka allar meginlegar breytingar á viðbrögðum við endurtekna notkun á efninu, nema hægt sé að færa gild rök fyrir því að slíkt sé ekki nauðsynlegt.

II.4A.1.2. **Lyfjahvarfafraðilegi**

- 1) Krafist er grunnagna um lyfjahvarfafraðilegi virka efnisins í tengslum við mat á öryggi lyfsins í markdýrinu og verkun þess í marktegundinni, einkum ef um er að ræða nýtt efni eða samsetningu.
- 2) Markmiðum lyfjahvarfafraðilegra rannsókna á markdýrategundinni má skipta í fjögur megin svið:

- a) lýsingu á lyfjahvarfafræðilegum grunneiginleikum virka efnisins í samsetningunni (þ.e. frásogi, dreifingu, umbroti og útskilnaði),
 - b) notkun þessara lyfjahvarfafræðilegu grunneiginleika til að rannsaka sambandið milli skömmtunar, styrks í blóði og vef til lengri tíma og lyfjafræðilegra eða meðferðarfræðilegra áhrifa eða eiturrhifa,
 - c) samanburð, eftir atvikum, á lyfjahvarfafræðilegum mælipáttum mismunandi marktegunda og rannsaka mögulegan mismun milli tegunda sem hefur áhrif á öryggi markdýra og verkun dýrallyfsins,
 - d) samanburð, eftir atvikum, á aðgengi til stuðnings tengingu öryggis- og verkunarupplýsinga milli mismunandi lyfja, lyfjaforma, styrkja eða íkomuleiða, eða til að bera saman áhrifin af breytingum á framleiðslu eða samsetningu.
- 3) Oftast er nauðsynlegt að gera lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á markdýrategundinni til viðbótar við lyfhrifafræðilegu rannsóknirnar til stuðnings ákvörðun á öruggri og skilvirkri skömmtun (íkomuleið og íkomustaður, skammtastærð, tímabil milli skammta, fjöldi inngjafa, o.s.frv.). Lyfjahvarfafræðilegar aukarannsóknir kunna að vera nauðsynlegar til að ákvarða skömmtun í samræmi við ákveðnar þýðisbreytur.
- 4) Þegar lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir hafa verið lagðar fram skv. 3. hluta málsskjalanna skal vera millivísun í slíkar rannsóknir. Sjá IV. þátt fyrir fastar samsetningar.

II.4A2. **Myndun ónæmis og tengd áhætta hjá dýrum**

- 1) Láta skal í té upplýsingar um núverandi ónæmi (ef við á) og um hugsanlega myndun ónæmis sem hefur klínískt mikilvægi fyrir tilgreindu ábendinguna í markdýrategundinni fyrir viðkomandi dýralyf (t.d. sýkingalyf, sníklalyf). Ef mögulegt er skal láta í té upplýsingar um ónæmisgagnverkið, eða -gangverkin, sameindaerfðafræðilegan grunn ónæmis og flutningshraða ónæmisákværðandi þátta. Þegar það skiptir máli skal láta í té upplýsingar um samónæmi og víxlónæmi. Umsækjandi skal leggja til ráðstafanir til að takmarka þróun ónæmis í lífverum sem hafa klínískt mikilvægi við fyrirhugaða notkun dýrallyfsins.
- 2) Fjalla skal um ónæmi sem tengist áhættu hjá mönnum í samræmi við 3. lið í hluta II.3A4s. Þegar við á skal vera millivísun í gögnin sem lýst er í 3. lið í hluta II.3A4s.

II.4A3. **Ákvörðun og staðfesting skammta**

Láta skal í té viðeigandi gögn til rökstuðnings fyrirhuguðum skammti, tíðni skammta, lengd meðhöndlunar og endurmeðhöndlunartímabili ef það er fyrir hendi.

Láta skal í té viðeigandi upplýsingar um rannsóknir sem gerðar eru við vettvangsaðstæður eins og lýst er í hluta II.4B, nema tilhlýðileg rök séu færð fyrir öðru.

II.4A4. **Þol hjá markdýrategundinni**

Staðbundið og altækt þol gegn dýrallyfinu skal rannsakað í marktegundinni. Markmið rannsókna á öryggi í markdýrum er að lýsa eiginleikum óþols og ákvarða viðeigandi öryggismörk þegar notuð er ráðlögð íkomuleið eða íkomuleiðir. Þessu er hægt að ná fram með því að auka skammtinn og/eða lengd meðferðarinnar. Í skýrslunni eða skýrslunum um tilraunirnar skulu koma fram ítarlegar upplýsingar um öll lyfjafræðileg áhrif sem búið er við og allar aukaverkanir. Framkvæmd rannsókna á öryggi í markdýrum skal vera í samræmi við alþjóðlegar viðmiðunarreglur alþjóðlegrar samvinnu um samhæfingu tæknilegra krafna varðandi skráningu dýrallyfja (VICH) og viðeigandi leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Einnig geta fengist upplýsingar um öryggi í marktegundinni úr öðrum forklínískum rannsóknum, þ.m.t. rannsóknum sem kveðið er á um í 3. hluta, og úr klínískum prófunum, ásamt upplýsingum úr birtum heimildum. Hér skal líka skila rannsóknum um eiturrhif á þroskun í markdýrategundinni, ásamt samantekt sem skal lögð fram í 3. hluta málsskjalanna.

II.4B. Klínískar prófanir**II.4B1. Almennar meginreglur**

- 1) Hanna skal klínískar prófanir, framkvæma þær og skila um þær gögnum að teknu tilhlýðilegu tilliti til alþjóðlegra viðmiðunarreglna VICH um góðar, klínískar starfsvenjur og viðeigandi leiðbeininga sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Við mat á umsókn um markaðsleyfi má einungis taka tillit til gagna úr klínískum prófunum sem fóru fram utan Sambandsins ef viðkomandi gögn eru nægilega dæmigerð fyrir aðstæður í Sambandinu.
- 2) Tilraunagögn, t.d. úr könnunarráttóknum/frumkönnunum eða niðurstöðum úr nálgunum sem fela ekki í sér tilraunir, skulu staðfest með klínískum prófunum nema rök séu færð fyrir öðru.
- 3) Tilgangurinn með klínískum prófunum er að rannsaka, við vettvangsaðstæður, öryggi í markdýrum og verkun dýralyfs við eðlileg búfjárræktarskilyrði og/eða sem hluta af góðum starfsvenjum í dýralæknaþjónustu. Þær skulu sýna fram á áhrif dýralyfsins eftir að það er gefið fyrirhugaðri marktegund með þeirri skömmtun og íkomuleið eða -leiðum sem lagðar voru til. Prófunin skal hönnuð með það að markmiði að styðja við ábendingarnar og taka tillit til allra frábendinga eftir tegund, aldri, dýrakyni og kynferði, leiðbeiningar um notkun þess og einnig allar aukaverkanir sem það kann að hafa í för með sér.
- 4) Við allar klínískar prófanir á dýrum skal fylgja ítarlegri prófunaráætlun.
- 5) Ef um er að ræða samsetningar sem nota á í klínískum prófunum í dýralækningum í Sambandinu skulu orðin „Einungis til dýralæknisfræðilegra klínískra prófana“ birtast á áberandi og óafmáanlegan hátt á merkimiðanum.
- 6) Við klínískar prófanir skal nota samanburðarhópa dýra (klínískar samanburðarprófanir) nema rök séu færð fyrir öðru. Niðurstöður varðandi verkun sem fást með nýja lyfinu skulu brenna saman við niðurstöður fengnar úr markdýrategundunum sem meðhöndlaðar hafa verið með dýralyfi sem leyft er í Sambandinu, og sýnt hefur verið að hafi ásætlanlega verkun og hefur verið samþykkt fyrir tillagðar ábendingar til notkunar í sömu markdýrategundum, eða hafa fengið lyfleysu eða enga meðhöndlun. Skýra skal frá öllum niðurstöðum sem fást, jafnt jákvæðum sem neikvæðum.
- 7) Við hönnun rannsóknaráætlunar og við greiningu og mat á klínískum prófunum skal beita viðteknum tölfræðilegum meginreglum í samræmi við viðeigandi leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út, nema rök séu færð fyrir öðru.

II.4B2. Upplýsingaskjöl**II.4B2.1. Niðurstöður forklínískra rannsókna**

Þegar kostur gefst skal ávallt veita upplýsingar um niðurstöður úr:

- a) prófunum sem sýna fram á lyfjafræðilega virkni, þ.m.t. prófunum sem sýna fram á lyfhrifafræðilegu verkunina sem er grundvöllur lækningaverkunarinnar og prófunum sem sýna fram á helstu lyfjahvarfafræðilegu einkennin,
- b) prófunum og rannsóknum á ónæmi, ef við á,
- c) prófunum sem sýna fram á öryggi í markdýrum,
- d) prófunum til að ákvarða og staðfesta skammtinn (þ.m.t. bil á milli skammta, lengd meðferðartíma og bil þar til endurmeðferð getur farið fram, ef við á).

Fáist óvæntar niðurstöður í þessum prófunum skal gefa ítarlega lýsingu á þeim. Ef einhverjum þessara gagna er sleppt skal það rökstutt. Leggja skal fram eftirfarandi upplýsingar í öllum skýrslum um forklínískar rannsóknir:

- a) samantekt,
- b) rannsóknaráætlun,
- c) lýsingu á markmiðum, hönnun og framkvæmd sem skal innihalda lýsingar á aðferðum, búnaði og efnum sem eru notuð, upplýsingar um tegund, aldur, þyngd, kynferði, fjölda, kyn eða stofn dýra, auðkenningu dýra, skammta, íkomuleið og skipulagningu lyfjagjafar;

- d) tölfræðilega greiningu á niðurstöðunum, ef við á,
- e) hlutlæga umfjöllun um niðurstöðurnar sem fást og, í framhaldi af henni, ályktanir um verkun og öryggi dýrallyfsins fyrir markdýrin.

II.4B2.2. Niðurstöður klínískra prófana

Hver rannsakandi fyrir sig skal afhenda allar upplýsingar á aðskildum skýrslublöðum þegar um einstaklingsmeðferð er að ræða en á sameiginlegum skýrslublöðum þegar um hópmeðferð er að ræða.

Handhafi markaðsleyfisins skal gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að frumskjölin, sem gögnin sem lögð eru fram byggjast á, séu geymd í fimm ár hið minnsta eftir að leyfið fyrir dýrallyfinu rennur út.

Gera skal samantekt um þær klínísku athuganir sem gerðar voru í hverri klínískri prófun og niðurstöður úr þeim og setja fram í yfirliti yfir prófanirnar þar sem einkum kemur fram:

- a) fjöldi samanburðardýra og tilraunadýra í einstaklings- eða hópmeðferð, sundurliðað eftir tegund, kyni eða stofni, aldri og kynferði,
- b) fjöldi dýra sem voru tekin úr prófununum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því,
- c) þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau:
 - i. fengu enga meðferð,
 - ii. fengu lyfleysu eða
 - iii. voru meðhöndluð með öðru dýrallyfi sem leyft er í Sambandinu og sýnt hefur verið að hafi ásættanlega verkun og hefur verið samþykkt fyrir tillagða ábendingu eða ábendingar til notkunar í sömu markdýrategundum eða
 - iv. fengu sama virka efnið sem verið var að rannsaka, í annarri samsetningu eða eftir annarri íkomuleið,
- d) tíðni aukaverkana sem komu í ljós,
- e) athugasemdir um áhrif á afurðasemi dýra, ef við á,
- f) upplýsingar um tilraunadýr sem kunna að vera í áhættuhópum vegna aldurs, vegna þess hvernig þau eru alin eða fóðruð eða vegna þess hvernig á að nota þau, eða dýr sem taka þarf sérstakt tillit til vegna lífeðlisfræðilegs ástands eða sjúkdómsástands,
- g) tölfræðileg greining á niðurstöðunum.

Aðalrannsakandi skal setja fram almennar ályktanir um verkun og öryggi dýrallyfsins fyrir markdýrin við fyrirhuguð notkunarskilyrði, þá einkum upplýsingar um ábendingar og frábendingar, skammtastærðir og meðallengd meðferðar og, þegar við á, allar milliverkanir við önnur dýrallyf eða fóðuraufefni sem og sérstakar varúðarráðstafanir sem gera þarf við meðferð og klínísk einkenni ofskömmtnar, þegar þeirra verður vart.

III. ÞÁTTUR

KRÖFUR SEM GILDA UM LÍFFRÆÐILEG DÝRALYF

Með fyrirvara um sértæku kröfurnar sem mælt er fyrir um í löggjöf Sambandsins um eftirlit með tilteknum smitandi dýrasjúkdómum og útrýmingu þeirra skulu eftirfarandi kröfur gilda um líffræðileg dýrallyf nema þegar lyfin eru ætluð ákveðnum dýrategundum eða fyrir tilteknar ábendingar eins og skilgreint er í IV. og V. þætti og viðeigandi leiðbeiningum.

III. ÞÁTTUR a

KRÖFUR SEM GILDA UM ÖLL LÍFFRÆÐILEG DÝRALYF NEMA ÓNÆMISLYF FYRIR DÝR

Eftirfarandi kröfur skulu gilda um líffræðileg dýralyf eins og þau eru skilgreind í 6. mgr. 4. gr., að undanþegnum lyfjum sem eru skilgreind í 5. mgr. 4. gr. eða annars staðar í IV. þætti.

Sveigjanleiki er heimill að því er varðar að fara að kröfunum sem eru tilgreindar í þessum þætti en öll frávik frá kröfunum í þessum viðauka skulu rökstudd á vísindalegan hátt og byggjast á sértækum eiginleikum líffræðilega lyfsins. Hvað varðar tiltekin efni kann að vera að krefjast þurfi gagna um öryggi til viðbótar við þær kröfur sem skráðar eru í þessum þætti, allt eftir eðli lyfsins.

IIIa.1. **1. hluti: Samantekt úr málskjölnum**

Sjá I. þátt.

IIIa.2. **2. hluti: Upplýsingaskjöl um gæði (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar eða örverufræðilegar upplýsingar)**IIIa.2A. **Lýsing á lyfi**IIIa.2A1. **Eigindleg og megingindleg samsetning**

- 1) Tilgreina skal eigindlega og megingindlega samsetningu líffræðilega dýralyfsins. Þessi þáttur skal innihalda upplýsingar um:
 - a) virka efnið eða efnin,
 - b) innihaldsefni hjálparefna, hvert sem magn þeirra eða eðli er, þ.m.t. hjálparefni, rotvarnarefni, stöðgarar, þykkingarefni, fleytiefni, litunarefni, bragð- og ilmefni, merkiefni o.s.frv.,
 - c) samsetninguna, þ.e. skrá yfir öll innihaldsefni lyfjaformsins og magn þeirra í hverri einingu (þ.m.t. yfirmagn, ef það er fyrir hendi), hlutverk efnisþáttanna og tilvísun í gæðastaðla þeirra (t.d. lýsingar efna sem hafa hlutverk staðla eða nákvæmar skilgreiningar framleiðenda),
 - d) eitt eða fleiri meðfylgjandi leysiefni vegna lokatilbúnings,
 - e) tegund fláts sem er notað fyrir lyfjaformið og lokunarbúnað þess og fyrir leysiefni vegna lokatilbúnings sem þeim kunna að fylgja, ef við á. Ef tækið er ekki afhent með líffræðilega dýralyfinu skal láta í té viðeigandi upplýsingar um tækið.
- 2) Þegar gefin er upp megingindleg samsetning allra virkra efna og hjálparefna í dýralyfjum er nauðsynlegt að gefa upp massa eða fjölda lífvirknieininga hvers virks efnis og hjálparefnis, annaðhvort í skammtaeiningu eða í massa- eða rúmmálseiningu eftir því hvert lyfjaformið er.
- 3) Gefa skal upp lífvirkni á massa- eða rúmmálseiningu ef unnt er. Ef alþjóðleg lífvirknieining hefur verið skilgreind skal hún notuð nema rök séu færð fyrir öðru. Ef alþjóðaeining hefur ekki verið skilgreind skal gefa upp lífvirknieiningar þannig að það veiti ótvíræðar upplýsingar um virkni efnanna, ef við á með því að nota einingar Evrópsku lyfjaskrárinnar.
- 4) „Hefðbundin notkun á hugtökum“ við lýsingu á innihaldsefnum líffræðilegra dýralyfja þýðir hér, þrátt fyrir beitingu annarra ákvæða 8. gr.:
 - a) þegar um er að ræða innihaldsefni sem eru nefnd í Evrópsku lyfjaskránni eða, að öðrum kosti, í lyfjaskrá eins aðildarríkjanna, aðalheitið í viðkomandi lýsingu efnis, sem verður þá skyldubundið fyrir öll slík efni, ásamt tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá,

- b) þegar um önnur efni er að ræða, alþjóðlega samheitið, sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin leggur til, e.t.v. ásamt öðru samheiti eða, séu slík heiti ekki til, nákvæmt vísindaheiti, og lýsa skal efnunum sem bera hvorki alþjóðlegt samheiti né nákvæmt vísindaheiti með yfirlýsingu um hvernig og úr hverju þau eru gerð auk annarra atriða sem máli skipta eftir því sem við á,
- c) þegar um litunarefni er að ræða, E-númer sem litarefnum voru gefin í tilskipun 2009/35/EB.

IIIa.2A2. **Þróun lyfs**

Gefa skal skýringar um eftirfarandi atriði, sem þurfa þó ekki að einskorðast við þau:

- a) val á samsetningu og val á efnisþáttum, einkum í tengslum við fyrirhugað hlutverk þeirra og styrkleika hvers og eins þeirra,
- b) notkun rotvarnarefna í samsetninguna skal rökstudd,
- c) innri umbúðir og hentugleika ílátsins og lokunarbúnað þess til geymslu og notkunar fullbúna lyfsins. Niðurstöður úr rannsóknum á milliverkun fullbúins lyfs og innri umbúða skulu lagðar fram ef talið er að hætta sé á slíkri milliverkun, einkum þegar um stungulyf er að ræða,
- d) örverufræðileg einkenni (örverufræðilegum hreinleika og örverufræðilegri virkni) og notkunarleiðbeiningar,
- e) hugsanlegar viðbótarumbúðir, ystu umbúðir, ef við á,
- f) tillagða pakkningarstærð í tengslum við tillagða íkomuleið, stærð skammta og marktegun,
- g) yfirmagn í samsetningunni, ef um það er að ræða, til að tryggja lágmarksstyrk við lok geymsluþolstíma, ásamt rökstuðningi,
- h) val á framleiðsluferli fyrir virka efnið og fullbúna lyfið,
- i) mun á milli framleiðsluferlis eða -ferla fyrir lotur sem eru notaðar í klínískum prófunum og ferlisins sem er lýst í umsókninni um markaðsleyfi og fjallað um hann,
- j) nákvæmni skammtsins eða skammtanna og sýnt fram á hana ef skömmtunarbúnaður til lyfjagjafar fylgir með fullbúna lyfinu,
- k) prófun sem mælt er með að fylgi með fullbúna lyfinu (t.d. greiningarprófun) og skulu viðeigandi upplýsingar um prófunina fylgja með.
- l) Skýringuna skal rökstyðja með vísindalegum gögnum um þróun lyfjasamsetningarinnar.

IIIa.2A3. **Lýsing á eiginleikum**

IIIa.2A3.1. **Útskýring á byggingu og öðrum eiginleikum**

- 1) Greining á eiginleikum líftækniefnis eða líffræðilegs efnis (þ.m.t. ákvörðun á eðlisefnafræðilegum eiginleikum, lífvirkni, ónæmifefnafræðilegum eiginleikum, hreinleika og óhreinindum) með viðeigandi aðferðum er nauðsynleg til að taka meg saman viðeigandi gæðalýsingu. Tilvísun í gögn í heimildum er ekki viðunandi ein og sér nema hún sé rökstudd af fyrri þekkingu á breytingum vegna svipaðra sameinda þegar ekki eru um nein öryggisvandamál að ræða. Gera skal viðunandi greiningu á eiginleikum í þróunaráfanganum og, ef nauðsyn krefur, í kjölfar umtalsverðra breytinga á ferlinu.
- 2) Láta skal í té allar viðeigandi upplýsingar um byggingu á fyrsta, öðru og hærri stigum, þ.m.t. eftir þýðingu (t.d. glýkóform) og aðrar breytingar á virka efninu.
- 3) Leggja skal fram upplýsingar um lífvirkni (þ.e. sértækan eiginleika eða getu lyfs til að ná fram skilgreindum líffræðilegum áhrifum). Vanalega skal nota viðeigandi, áreiðanlega og fullgilda aðferð til að ákvarða eða meta lífvirknina. Ef slík greining var ekki notuð skal rökstyðja það. Viðurkennt er að umfang gagna um greiningu á eiginleikum mun aukast meðan á þróun stendur.

- 4) Rök fyrir vali á aðferðunum sem eru notaðar til að greina eiginleikana skulu lögð fram og hentugleiki þeirra skal rökstuddur.

IIIa.2A3.2. Óhreinindi

- 1) Fjalla skal um óhreinindi tengd vinnslu (t.d. hýsilfrumupróttín, DNA úr hýsilfrumum, leifar af miðlum, efni sem geta skolast út í súlu) og óhreinindi tengd lyfi (t.d. forefni, klofnuð form, niðurbrotsefni, íblöndunarefni). Látá skal í té meginlegar upplýsingar um óhreinindi, þ.m.t. hámarks magn fyrir stærsta skammt. Rökstyðja má að gefa upp áætlaða úthreinsun fyrir tiltekin óhreinindi, tengd vinnslu (t.d. froðueyða).
- 2) Ef einungis eru látin í té eigindleg gögn fyrir tiltekin óhreinindi skal það rökstutt.

IIIa.2B. Lýsing á framleiðsluaðferð

- 1) Í lýsingu á framleiðsluaðferð, sem fylgir umsókn um markaðsleyfi skv. 8. gr., skal gefa fullnægjandi lýsingu á þeim aðgerðum sem notaðar hafa verið.
- 2) Veita skal upplýsingar um nafn eða nöfn, heimilisfang eða -föng og ábyrgð hvers framleiðanda, þ.m.t. verktaka, og um hvern fyrirhugaðan framleiðslustað eða starfsstöð sem tengist framleiðslu, prófunum og lokasamþykktum framleiðslulotna.
- 3) Lýsingin á framleiðsluferlinu skal a.m.k. fela í sér eftirfarandi:
 - a) hin ýmsu framleiðslustig, þ.m.t. framleiðslu á virka efninu og lýsingu á hreinsunarstigunum,
 - b) láta skal í té flæðirit yfir ferli allra þrepa sem á eftir koma þannig að meta megi samanburðarnákvæmni framleiðsluferlisins og hættu á skaðlegum áhrifum á fullbúna lyfin, t.d. örverumengun,
 - c) þegar um samfellda framleiðslu er að ræða, nákvæmar upplýsingar um varúðarráðstafanir sem eru gerðar til að tryggja einsleitni og samkvæmni hvernar framleiðslulotu hins fullbúna lyfs. Látá skal í té upplýsingar um hvernig lota er skilgreind og um tillagða stærð lotu eða lota sem eru ætlaðar til sölu,
 - d) lista yfir öll efni og þrepin þar sem þau eru notuð, að meðtöldum þeim sem ekki er hægt að endurheimta við framleiðslu,
 - e) upplýsingar um blöndun ásamt meginlegum upplýsingum um öll efni sem eru notuð, þ.m.t. dæmi um dæmigerða framleiðslulotu,
 - f) skrá yfir vinnsluefirlit, þ.m.t. á hvaða framleiðslustigi þeim er beitt og samþykktarviðmiðanir,
 - g) upplýsingar um sæfingarferlin og/eða smitgátaraðferðir sem notaðar eru fyrir sæfð lyf við sæfingarskilyrði sem samræmast ekki lyfjaskrá.
- 4) Látá skal í té lýsingu, upplýsingaskjöl og niðurstöður úr gildingar- og/eða matsrannsóknnum fyrir nauðsynleg þrep eða magngreiningar sem eru notuð í framleiðsluferlinu (t.d. gildinguna á sæfingarferlinu eða vinnslu eða áfyllingu með smitgát) og sýna skal fram á gildinguna á framleiðsluferlinu í heild með því að leggja fram niðurstöður úr þremur lotum í röð sem eru framleiddar með aðferðinni sem lýst er.

IIIa.2C. Framleiðsla og eftirlit með upphafsefni

- 1) Í þessum lið merkir „upphafsefni“ alla efnisþætti, þ.m.t. virku efnin sem eru notuð við framleiðslu líffræðilega dýralyfsins. Ræktunarmiðlar sem notaðir eru í framleiðslu virka efnisins skulu teljast eitt upphafsefni.
- 2) Greina skal frá eigindlegri og meginlegri samsetningu að svo miklu leyti sem yfirvöld telja að slíkar upplýsingar tengist gæðum fullbúna lyfsins og hvers konar áhættu sem kann að vera til staðar.

- 3) Ef efni úr dýraríkinu eru notuð til að tilreiða þessa ræktunarmiðla verður að gefa upp dýrategundirnar og vefina sem voru notuð og sýna skal fram á að farið hafi verið að viðeigandi lýsingum efna, þ.m.t. almennum lýsingum og almennum köflum Evrópsku lyfjaskrárinnar.
- 4) Umsækjandi skal leggja fram gögn sem sýna fram á að upphafsefni, þ.m.t. sáningarefni, frumusáningarefni, sermislotur og önnur efni úr dýrategundum sem skipta máli vegna smitdreifingar smitandi svampheilakvilla og framleiðslu dýralyfsins, samræmist leiðbeiningunum sem miða að því að draga, sem framast er kostur, úr hættu á að smitvaldur svampheilakvilla í dýrum berist með manna- og dýralyfjum, og einnig kröfunum í samsvarandi lýsingu efnisins í Evrópsku lyfjaskránni.
- 5) Nota má hæfivottorð sem Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar gefur út, með tilvísun í viðeigandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni, til að sýna fram á að farið sé að ákvæðum.
- 6) Málsskjölin skulu innihalda gæðalýsingarnar, upplýsingar um prófanirnar sem gerðar skulu til gæðastýringar á öllum lotum upphafsefna og niðurstöður fyrir lotu allra efnisþátta sem notaðir eru, og skulu lögð fram í samræmi við eftirfarandi ákvæði.
- 7) Framvísa skal greiningarvottorðum fyrir upphafsefni til að sýna fram á að farið sé að þeirri gæðalýsingu sem við á.
- 8) Litunarefni skulu í öllum tilvikum fullnægja kröfum samkvæmt tilskipun 2009/35/EB.
- 9) Notkun sýklalyfja við framleiðslu og rotvarnarefna skal vera í samræmi við Evrópsku lyfjaskrána.
- 10) Ef um er að ræða ný hjálparefni, þ.e. eitt eða fleiri hjálparefni sem eru í fyrsta sinn notuð í dýralyf eða með nýrri íkomuleið, skal veita nákvæmar upplýsingar um framleiðslu, eiginleika og eftirlit með efnunum og tilgreina millivísanir í öryggisgögn sem styðja þau, bæði klínísk og óklínísk. Hvað litunarefni varðar skulu samræmis-yfirlýsingarnar í 3. og 4. lið í hluta II.2C2 teljast fullnægjandi.

IIIa.2C1. Upphafsefni sem eru skráð í lyfjaskrá

- 1) Lýsingar efna í Evrópsku lyfjaskránni skulu gilda fyrir öll upphafsefni sem eru í henni, nema fullnægjandi rök séu lögð fram fyrir öðru.
- 2) Þegar um önnur efni er að ræða getur hvert aðildarríki krafist þess að lyf, sem eru framleidd á yfirráðasvæði þess, samrýmist lyfjaskrá þess.
- 3) Ítarleg tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá getur komið í stað lýsingar á greiningaraðferðum.
- 4) Venjubundnar prófanir sem eru gerðar á öllum framleiðslulotum upphafsefna skulu vera þær sömu og eru tilgreindar í umsókninni um markaðsleyfið. Ef notaðar eru aðrar prófanir en tilgreindar eru í lyfjaskránni skal sýna fram á að upphafsefni standist gæðakröfurnar í þeirri lyfjaskrá.
- 5) Sé ástæða til að ætla að gæðalýsing eða önnur ákvæði í lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis nægi ekki til að tryggja gæði efnisins geta lögbær yfirvöld krafist þann sem sækir um markaðsleyfið um gæðalýsingar sem eiga betur við. Yfirvöldunum sem bera ábyrgð á viðkomandi lyfjaskrá skal tilkynnt um hina meintu vankanta.

IIIa.2C2. Upphafsefni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá

IIIa.2C2.1. Upphafsefni af líffræðilegum uppruna

- 1) Þegar notuð eru upprunaefni eins og örverur, jurta- eða dýravefir, frumur eða vökvar (að blóði meðtöldu) úr mönnum eða dýrum eða líftæknileg frumusmið við framleiðslu dýralyfja skal lýsa og skjalfesta uppruna, þ.m.t. landfræðilegan, og sögu upphafsefnanna. Tilgreina skal uppruna, almennt heilsufar og ónæmisástand dýra sem eru notuð vegna framleiðslunnar og nota skal skilgreint safn upprunaefna.

- 2) Sýna skal fram á, í samræmi við Evrópsku lyfjaskrána, að aðskotaefni (bakteríur, berfrymingar, sveppir og veirur) séu ekki til staðar í sáningarefni, þ.m.t. frumusáningarefni og sermissöfnum og, þegar mögulegt er, því upprunaefni sem þau koma úr.
- 3) Leggja skal fram upplýsingar um öll efni af líffræðilegum uppruna sem eru notuð á einhverjum stígum framleiðslunnar. Í þeim upplýsingum skal m.a. tilgreina framleiðsluskipulag, aðferðir við hreinsun og óvirkjun og gildingu þeirra og allar aðferðir við vinnslueftirlit sem eiga að tryggja gæði, öryggi og samkvæmni milli framleiðslulotna hins fullbúna lyfs, sem og upplýsingar um allar prófanir fyrir mengun sem gerðar eru á hverri lotu efnisins. Sérstakar varúðarráðstafanir sem kunna að vera nauðsynlegar við geymslu upphafsefnis skulu gefnar upp auk, ef þurfa þykir, geymsluþols.
- 4) Þegar notuð eru upphafsefni úr dýrum eða mönnum skal lýsa þeim ráðstöfunum sem beitt er til að tryggja að þau séu án aðskotaefna. Ef aðskotaefni greinast eða grunur leikur á að þau séu til staðar skal henda samsvarandi efni eða vinna það þannig að dregið sé úr hættunni á tilvist aðskotaefnisins með gildri meðhöndlun. Finnst aðskotaefni eða grunur leikur á að þau séu til staðar eftir meðhöndlun skal einungis nota samsvarandi efni þegar tryggt er að áframhaldandi vinnsla lyfsins eyði aðskotaefnunum og/eða geri þau óvirk og sýna verður fram á að aðskotaefnunum hafi verið eytt eða þau gerð óvirk.
- 5) Þegar notuð eru frumusáningarefni skal sýna fram á að eiginleikar frumna hafi haldist óbreyttir fram að lokaprepi umsáningar í framleiðslunni.
- 6) Þegar upphafsefni eru búin til með erfðataekni skal bæta við upplýsingarnar t.d. lýsingu á upprunafrumum eða -stofnum, smíði tjáningarferju (heiti, uppruni, hlutverk eftirmyndunareiningar, efliröð stýrils og aðrir stjórnhættir), stýringu á innskotum DNA eða RNA basaraða, fákirniröðum plasmíðferju í frumum, plasmíði sem er notað fyrir flutning, viðbættum eða brottnumdum genum, líffræðilegum eiginleikum lokasmíðinnar og genanna sem tjáð eru, eintakafjölda og erfðastöðugleika.
- 7) Þegar um er að ræða dýralyf sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim skulu skjölin sem krafist er samkvæmt tilskipun 2001/18/EB einnig fylgja gæðahluta umsóknarinnar.
- 8) Ef þess er krafist skal leggja fram sýni af líffræðilega upphafsefninu eða prófefnunum sem eru notuð í prófunaraðferðunum til að lögbæra yfirvaldið geti látið gera eftirlitsprófanir.

IIIa.2C2.2. Upphafsefni sem eru ekki af lífrænum uppruna

- 1) Lýsingin skal sett fram eins og lýsing efnis, undir þessum fyrirsögnum:
 - a) heiti upphafsefnisins, sem uppfyllir kröfurnar í 4. lið hluta IIIa.2A1, að viðbættum vöru- eða vísindaheitum,
 - b) lýsingu á upphafsefninu sem er sett fram á sambærilegan hátt og þegar efni er lýst í Evrópsku lyfjaskránni,
 - c) hlutverki upphafsefnisins,
 - d) sanngreiningaraðferðir,
 - e) sérstakar varúðarráðstafanir sem kunna að vera nauðsynlegar við geymslu upphafsefnis skulu gefnar upp auk, ef þurfa þykir, geymsluþols.

IIIa.2D. Samanburðarprófanir í framleiðsluferlinu

- 1) Málsskjölin skulu innihalda upplýsingar um samanburðarprófanir í vinnslu sem eru framkvæmdar á millistígum framleiðslunnar í því skyni að sannprófa samræmi í framleiðsluferlinu og fullbúna lyfinu. Gera skal gæðalýsingu fyrir hverja samanburðarprófun og greiningaraðferðunum skal lýst. Láta skal í té gildingu á samanburðarprófununum nema rök séu færð fyrir öðru.

- 2) Í gæðalýsingunni fyrir lotu eða lotur virks efnis skal skilgreina samþykktarviðmiðanir ásamt þeim prófunum sem eru notaðar til að stjórna gæðum virka efnisins á nægjanlegan hátt. Prófun fyrir lífvirkni skal fylgja nema rök séu færð fyrir öðru. Setja skal efri mörk fyrir óhreinindi, með tilliti til öryggissjónarmiða. Tilgreina skal örverufræðileg gæði virka efnisins. Sýna skal fram á, í samræmi við Evrópsku lyfjaskrána, að aðskotaefni (bakteríur, berfrymingar, sveppir og veirur) séu ekki til staðar.
- 3) Í samræmi við tilskipun 2010/63/ESB og Evrópusamninginn um verndun hryggdýra sem notuð eru í tilraunum og í öðrum vísindalegum tilgangi ætti að framkvæma prófanir þannig að notuð séu sem fæst dýr og þeim sé valdinn sem minnstur sársauki, þjáningar, hræðsla eða varanlegur skaði. Ef það er í boði skal í staðinn nota staðgöngukost með prófun í glasi þegar það getur komið í stað fyrir eða dregið úr notkun á dýrum eða dregið úr þjáningum.

IIIa.2E. **Samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu**

IIIa.2E1. **Gæðalýsing fyrir fullbúið lyf**

Í öllum prófunum skal lýsa aðferðum við greiningu á fullbúna lyfinu á nægilega ítarlegan hátt til að hægt sé að leggja mat á gæði.

Þegar til eru viðeigandi lýsingar efnanna en notaðar eru aðrar prófunaraðferðir og önnur mörk en getið er í lýsingu efnanna í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, þá í lyfjaskrá aðildarríkis, skal leggja fram sönnun fyrir því að fullbúna lyfið stæðist gæðakröfur þeirrar lyfjaskrár fyrir viðkomandi lyfjaform væri það prófað í samræmi við þessar lýsingar efnanna. Í umsókninni um markaðsleyfi skal telja upp þær prófanir sem eru gerðar á dæmigerðum sýnum úr hverri framleiðslulotu fullbúins lyfs. Geta skal tíðni prófana sem eru gerðar á óþökkuðum, fullnum lyfjum í stað lotu eða lota sem eru unnar úr þeim, ef við á. Tíðni prófana sem eru ekki venjubundnar skal rökstudd. Tilgreina skal samþykktarviðmiðanir vegna lokasamþykkis og rökstyðja þær. Láta skal í té gildingu þeirra eftirlitsprófana sem eru gerðar á fullbúna lyfinu.

Setja skal efri mörk fyrir óhreinindi, með tilliti til öryggissjónarmiða.

IIIa.2E2. **Aðferðarlýsing og gilding lokasamþykktarprófana**

1) **Almennir eiginleikar**

Prófanir á almennum eiginleikum skulu, ávallt þegar við á, varða útlit fullbúna lyfsins og eðlisfræðilegar eða efnafræðilegar prófanir, s.s. sýrustig, osmólalstyrk, o.s.frv. Umsækjandi skal, í hverju tilviki fyrir sig, taka saman gæðalýsingar með viðeigandi öryggismörkum fyrir hvern þessara eiginleika.

2) **Sanngreiningarprófun og prófun á styrk**

Þegar þörf krefur skal gera sérstaka prófun til að sanngreina virka efnið. Þegar við á má sameina sanngreiningarprófun og prófun á styrk.

Framkvæma skal virkniprófun eða magnákvörðunarprófun á virka efninu eða prófun til að gera megindlega mælingu á virkninni (líffræðilegri virkni/starfrænum áhrifum) sem tengist viðeigandi líffræðilegum eiginleikum til að sýna að hver lota muni innihalda viðeigandi styrk til að tryggja öryggi og verkun.

Skylt er að gera líffræðilega magngreiningu þegar eðlisefnafræðilegar aðferðir gefa ekki fullnægjandi upplýsingar um gæði lyfsins. Sé þess kostur skal magngreiningin taka til viðmiðunarefna og tölfraðilegra greininga sem gera kleift að reikna út öryggismörkin. Þegar ekki er hægt að gera þessar prófanir á fullbúna lyfi má gera þær á millistigi, eins seint og unnt er í framleiðsluferlinu.

Þegar niðurbrot á sér stað meðan á framleiðslu fullbúna lyfsins stendur skal tilgreina leyfilegt hámarks magn niðurbrotsefna, aðskilinna og í heild, strax að framleiðslu lokinni.

3) Sanngreining og magngreining efnisþátta hjálparefnis

Að svo miklu leyti sem það telst nauðsynlegt skal a.m.k. gera sanngreiningarpróf á hjálparefninu eða -efnunum. Skyld skal vera að gera prófun á efri og neðri mörkum rotvarnarefna. Skyld skal vera að gera prófun á efri mörkum annarra efnisþátta hjálparefna sem líkleg eru til að hafa aukaverkun í för með sér. Ef við á skal sannprófa magn og eðli ónæmisglæðisins og efnisþátta hans í fullbúna lyfinu, nema rök séu færð fyrir öðru.

4) Sæfingar- og hreinleikaprófanir

Sýna skal fram á, í samræmi við Evrópsku lyfjaskrána, að aðskotaefni (bakteríur, berfrymingar, sveppir og bakteríuinnreitir, þegar það skiptir máli) séu ekki til staðar. Til að sýna að lyfið sé ekki mengað af öðrum efnum skal gera viðeigandi prófanir sem eru í samræmi við eðli líffræðilega dýrallyfsins, aðferðina og skilyrðin við framleiðslu. Ef færri prófanir eru venjulega framkvæmdar á hverri lotu en kveðið er á um í viðkomandi Evrópskri lyfjaskrá skulu prófanirnar sem framkvæmdar eru teljast afgerandi fyrir samkvæmni við lýsingu efnisins. Láta skal í té sönnun fyrir því að líffræðilega dýrallyfið myndi standast kröfurnar ef það væri prófað að fullu í samræmi við lýsingu efnisins.

5) Afgangsraki

Í hverri framleiðslulotu frostþurrkaðra lyfja eða tafna skal kanna hvort afgangsraki sé til staðar.

6) Rúmmál áfyllingar

Gera skal viðeigandi prófanir til að sýna fram á að rúmmál áfyllingar sé rétt.

IIIa.2E3. **Viðmiðunarstaðlar eða -efni**

Láta skal í té upplýsingar um framleiðsluferlið sem er notað til að ákvarða viðmiðunarefnið. Ef fleiri en einn viðmiðunarstaðall var notaður í tiltekinni prófun meðan á þróun lyfsins stóð skal láta í té hæfisyfirlit sem lýsir því hvernig tengslunum milli hinna mismunandi staðla var haldið.

Ef notaðar eru aðrar viðmiðunarefnablöndur og staðlar en þau sem eru í Evrópsku lyfjaskránni skal auðkenna þau og lýsa þeim á ítarlegan hátt.

IIIa.2F. **Samræmi milli framleiðslulotna**IIIa.2F1. **Virkt efni**

Til að tryggja samræmi í gæðum virka efnisins frá einni lotu til annarrar, og til að sýna fram á að farið sé að gæðalýsingum, skal leggja fram gögn um dæmigerðar lotur.

IIIa.2F2. **Fullbúið lyf**

Til að tryggja samræmi í gæðum lyfsins frá einni lotu til annarrar, og til að sýna fram á að farið sé að gæðalýsingum, skal leggja fram tæmandi rannsóknaráætlun fyrir þrjár samfelldar lotur sem eru dæmigerðar fyrir venjubundna framleiðslu.

IIIa.2G. **Stöðugleikaprófanir**

1) Stöðugleikaprófanir ná yfir stöðugleika virka efnisins og fullbúna lyfsins, þ.m.t. leysis eða leysa, ef við á. Ef virk efni eru geymd skal skilgreina fyrirhuguð geymsluskilyrði og -tíma á grundvelli gagna um stöðugleika sem annaðhvort má fá með prófunum á virku efnunum sjálfum eða með viðeigandi prófun á fullbúna lyfinu.

2) Lýsa skal prófunum sem hafa verið gerðar til að renna stoðum undir geymsluþol, ráðlögð geymsluskilyrði og gæðalýsingar í lok geymsluþolstímans sem umsækjandinn leggur til. Þessar prófanir skulu ávallt vera rannsóknir í rauntíma, skulu framkvæmdar á ekki færri en þremur dæmigerðum lotum sem framleiddar eru í samræmi við það framleiðsluferli sem lýst er og á lyfjum sem geymd eru í neytendaumbúðum og skulu fela í sér líffræðilegar og eðlislefnafræðilegar stöðugleikaprófanir sem eru gerðar með reglulegu millibili á fullbúna lyfinu þar til tilgreindum geymsluþolstíma lýkur.

- 3) Í ályktunum skulu koma fram niðurstöður úr greiningum sem renna stöðum undir fyrirhugað geymsluþol við allar fyrirhugaðar geymsluaðstæður. Taka skal tillit til niðurstaðnanna sem aflað er meðan á stöðugleikarannsókninni stendur þegar viðeigandi samsetning og gæðalýsing sem er forsenda samþykkis eru skilgreindar, til að tryggja samræmi lyfsins við tilgreindan geymsluþolstíma.
- 4) Þegar lyf eru gefin í fóðri skal, ef þörf krefur, einnig veita upplýsingar um geymsluþol lyfsins á mismunandi blöndunarstigum þegar það er blandað í samræmi við fyrirmæli.
- 5) Ef þörf er á lokatilbúningi fullbúins lyfs áður en það er gefið inn eða ef það er gefið inn í drykkjarvatni er krafist upplýsinga um fyrirhugað geymsluþol lyfsins eftir lokatilbúning eins og mælt er til. Leggja skal fram gögn til stuðnings fyrirhuguðu geymsluþoli lyfsins eftir lokatilbúning.
- 6) Þegar um er að ræða fjölskammtaflát skal, þar sem við á, leggja fram upplýsingar um stöðugleika til að rökstyðja geymsluþol lyfsins eftir að það hefur verið tekið upp eða opnað í fyrsta sinn og skilgreina gæðalýsingu fyrir lyfið þegar það er í notkun.
- 7) Þegar hætta er á að í fullbúna lyfinu geti myndast niðurbrotsefni skal umsækjandinn geta þeirra og tilgreina samgreiningaraðferðir og prófunarferli sem voru notuð.
- 8) Þegar viðunandi rök liggja að baki því má nota gögn um stöðugleika, sem fást fyrir samsett lyf, sem gögn fyrir afleidd lyf sem innihalda einn eða fleiri af sömu efnisþáttunum.
- 9) Sýna skal fram á verkun rotvarnaraðferðar. Nægilegt kann að vera að láta í té upplýsingar um verkun rotvarnarefna í öðrum samsvarandi líffræðilegum dýralyfjum frá sama framleiðanda.

IIIa.2H. **Aðrar upplýsingar**

Upplýsingar varðandi gæði líffræðilega dýralyfsins sem ekki komu fram í hlutum IIIa.2 til IIIa2G geta verið hluti af málsskjölunum.

IIIa.3. **3. hluti: Upplýsingaskjöl um öryggi (öryggis- og efnaleifaprófanir)**

- 1) Hver rannsóknarskýrsla skal innihalda:
 - a) afrit af rannsóknaráætluninni (aðferðarlýsingu),
 - b) yfirlýsingu um að góðum starfsvenjum við rannsóknir sé fylgt, þar sem við á,
 - c) lýsingu á aðferðum, tækjum og efnum sem notuð eru,
 - d) lýsingu á prófunarkerfinu og rökstuðning fyrir vali á því,
 - e) lýsingu á þeim niðurstöðum sem fengust, sem skal vera nægilega ítarleg til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýninn hátt, óháð túlkun höfundar,
 - f) tölfræðilega greiningu á niðurstöðunum, ef við á,
 - g) umfjöllun um niðurstöðurnar með athugasemdum um mörk um merkjanleg áhrif og mörk um engin merkjanleg áhrif og um óvenjulegar niðurstöður, ef einhverjar eru,
 - h) heiti rannsóknarstofunnar,
 - i) nafn rannsóknarstjórans,
 - j) undirskrift og dagsetningu,
 - k) staðsetningu rannsóknarinnar og tímabilið þegar hún fór fram,
 - l) lykil að skammstöfunum og kóðum, hvort sem þau eru alþjóðlega viðurkennd eða ekki,
 - m) lýsingu á stærðfræði- og tölfræðiaðferðum.

- 2) Birtar rannsóknir eru ásætlanlegar ef þær innihalda nægjanlega mikið af gögnum og nægjanlega ítarlegar upplýsingar til að hægt sé að gera sjálfstætt mat. Lýsa skal tilraunaaðferðum svo ítarlega að hægt sé að endurtaka þær og skal rannsakandinn sýna fram á gildi þeirra. Samantektir á rannsóknum sem ekki liggja fyrir nákvæmar skýrslur um skulu ekki teljast vera gild upplýsingaskjöl. Þegar efni hefur áður verið metið til að ákvarða hámarksgildi leifa má vísa í opinberar evrópskar matsskýrslur fyrir hámarksgildi leifa vegna tiltekinnna öryggiskrafna. Þegar vísað er í opinberar evrópskar matsskýrslur fyrir hámarksgildi leifa er ekki nauðsynlegt að leggja fram rannsóknir sem þegar hafa verið metnar sem hluti af matinu á hámarksgildum leifa og einungis skal leggja fram nýjar rannsóknir sem ekki voru tiltækar þegar mat var gert á hámarksgildum leifa. Ef váhrifaleiðin (t.d. fyrir notandann) er ekki sú sama og sú sem er notuð í samræmi við reglugerð (ESB) 2018/78 gæti verið þörf fyrir nýjar rannsóknir.

IIIa.3A. Öryggisprófanir

- 1) Upplýsingaskjöl um öryggi skulu vera fullnægjandi til að meta megi:
- a) hugsanleg eiturhrif dýrallyfsins og öll hættuleg eða óæskileg áhrif sem kunna að koma fram hjá markteggundum við fyrirhugaða notkun lyfsins,
 - b) mögulega áhættu fyrir menn sem komast í snertingu við dýrallyfið, t.d. þegar dýrinu er gefið lyfið,
 - c) mögulega áhættu fyrir umhverfið sem stafar af notkun dýrallyfsins.
- 2) Í sumum tilvikum getur verið nauðsynlegt að prófa umbrotsefni móðurefnisins ef það eru leifar þeirra sem eru áhyggjuefni.
- 3) Hjálparefni sem er notað í dýrallyf í fyrsta skipti eða með nýrri íkomuleið skal meðhöndlað eins og virkt efni.
- 4) Fjalla skal um alla liðina sem eru taldir upp í hluta IIIa.3A. Eðli lyfsins kann að vera þannig að tilteknir liðir skipti ekki máli og sleppa má rannsóknum þegar rök eru fyrir því.

IIIa.3A1. Nákvæm sanngreining á lyfinu og virku efni eða efnum þess:

- a) alþjóðlegt samheiti (INN),
- b) IUPAC-heiti (IUPAC: Alþjóðasamtök um hreina og hagnýta efnafræði),
- c) CAS-númer (CAS: Upplýsingaþjónusta um íðefni),
- d) meðferðarfræðileg, lyfjafræðileg og efnafræðileg flokkun,
- e) samheiti og skammstafanir,
- f) byggingarformúla,
- g) sameindaformúla,
- h) sameindamassi,
- i) hreinleikastig,
- j) eigindleg og megindleg samsetning óhreininda,
- k) lýsing á eðlisfræðilegum eiginleikum,
- l) leysni í vatni og lífrænum leysiefnum, gefið upp sem g/l, ásamt hitastigi,
- m) ljósbrot, skautsnúningur, o.s.frv.,
- n) samsetning lyfsins.

IIIa.3A2. Líflyfjafræði

- 1) Lyfjafræðirannsóknir hafa grundvallarþýðingu fyrir skilning á þeirri verkun sem kallar fram lækningaverkun dýrallyfsins og því skal bæta við lyfjafræðirannsóknum með markteggundir og, eftir atvikum, tegundir sem er ekki markteggundir. Ef við á má setja inn millivísanir í rannsóknir sem lagðar eru fram í 4. hluta málsskjalanna.

- 2) Lyfjafraeðirannsóknir geta einnig stuðlað að skilningi á eiturefnafræðilegum fyrirbærum. Ef dýralyf kallar fram lyfjafraeðileg áhrif án eiturverkana eða við minni skammta en kalla fram eiturhrif skal taka tillit til þessara lyfjafraeðilegu áhrifa við mat á öryggi dýralyfsins.
- 3) Í inngangi upplýsingaskjalanna um öryggi skal ávallt veita ítarlegar upplýsingar um lyfjafraeðilegar rannsóknir með tilraunadýr og allar viðeigandi upplýsingar sem komið hafa fram við klínískar rannsóknir á markdýrinu.

IIIa.3A2.1. **Lyfhrifafræði**

Láta skal í té upplýsingar um verkunarhætti virka efnisins eða efnanna ásamt upplýsingum um fyrsta og annars stigs lyfhrif til að stuðla að skilningi á mögulegum skaðlegum áhrifum samkvæmt dýrarannsóknunum. Skila skal nákvæmum gögnum um lyfhrifafræðilega eiginleika sem varða lækningaverkunina í hluta 4A í málsskjölunum.

IIIa.3A2.2. **Lyfjahvarfafræði**

Láta skal í té gögn um afdrif virka efnisins og umbrotsefna þess í tilraunadýrum og þar skulu koma fram frásög, dreifing, umbrot og útskilnaður (ADME). Gögnin skulu tengjast niðurstöðunum er varða skammta/áhrif úr lyfjafraeðilegu og eiturefnafræðilegu rannsóknunum til að ákvarða viðeigandi váhrifamörk.

IIIa.3A3. **Eiturefnafræði**

- 1) Eiturefnafræðigögnin skulu samræmast leiðbeiningunum sem Lyfjastofnun Evrópu birtir um almennt verklag við prófun og leiðbeiningar um tiltekna rannsóknir. Í þeim leiðbeiningum er fjallað um eiturefnafræðileg gögn sem krafist er til að ákvarða öryggi fyrir notendur og til að meta skaðleg áhrif í markdýrum og umhverfinu.
- 2) Gera skal eiturhrifarannsóknir á virka efninu eða efnunum, en ekki með fullbúna lyfinu nema annars sé sérstaklega krafist.
- 3) Rannsóknir á dýrum skulu framkvæmdar með skilgreindum stofnum tilraunadýra sem til eru (ákjósanlega) söguleg gögn um.

IIIa.3A3.1. **Eiturhrif eftir einn skammt**

Rannsóknir á eiturhrifum eftir einn skammt má nota til að segja fyrir um:

- a) möguleg áhrif bráðrar ofskömmtunar á marktegundir,
- b) möguleg áhrif á menn ef þeim er gefið lyfið af slysi,
- c) skammta sem henta til rannsókna á endurtekinni skömmtun.

Rannsóknir á eiturhrifum eftir einn skammt skulu leiða í ljós bráð eiturhrif efnisins og hversu lengi eiturhrifin eru að koma fram og dvína.

Rannsóknir þær sem á að framkvæma skulu valdar með það í huga að láta í té upplýsingar um öryggi notenda, t.d. ef búist er við að notandinn komist í umtalsverða snertingu við dýralyfið með innöndun þess eða snertingu við húð þá skal rannsaka þær váhrifaleiðir.

IIIa.3A3.2. **Eiturhrif eftir endurtekna skammta**

Prófunum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta er annars vegar ætlað að sýna allar lífeðlisfræðilegar og/eða sjúklegar breytingar sem stafa af endurtekinni gjöf virks efnis eða blöndu virkra efna, sem verið er að rannsaka, og hins vegar að ákvarða tengslin milli þessara breytinga og skammtastærða.

Venjulega nægir að rannsaka eiturhrif eftir endurtekna skammta í einni tegund tilraunadýra. Í stað þessarar rannsóknar getur komið rannsókn á markdýrinu. Val á tíðni lyfjagjafar, íkomuleið og lengd rannsóknarinnar skal miðast við fyrirhuguð skilyrði við klíníska notkun og/eða váhrif á notendur. Rannsakandinn skal rökstyðja umfang og lengd tilraunanna og val skammtastærða.

IIIa.3A3.3. Þol hjá marktegundinni

Leggja skal fram samantekt um öll merki um óþol sem mælast við rannsóknir á marktegund, yfirleitt með endanlegu samsetningunni, í samræmi við kröfurnar í hluta IIIa.4A4 (öryggi hjá marktegundinni). Tilgreina skal viðkomandi rannsóknir, skömmtunina sem olli óþolinu og viðkomandi tegundir og dýrakyn. Einnig skal leggja fram upplýsingar um allar óvæntar lífeðlisfræðilegar breytingar. Í 4. hluta málsskjalanna skulu vera ítarlegar skýrslur um þessar rannsóknir.

IIIa.3A3.4. Eiturhrif á æxlun, að meðtöldum eiturhrifum á þroskun

1) Rannsókn á áhrifum á æxlun

Ef um er að ræða lyf fyrir undaneldisdýr skal láta í té rannsóknir á öryggi í tengslum við æxlun í samræmi við VICH GL43. Rannsóknir á eiturhrifum á æxlun sem eru gerðar á tilraunadýrum eru ekki ætlaðar til að meta áhrif á notanda.

2) Rannsókn á eiturhrifum á þroskun

Við mat á áhrifum í markdýrategundinni er ekki krafist rannsókna á eiturhrifum á þroskun fyrir lyf sem einungis eru ætluð fyrir dýr sem ekki eru notuð til undaneldis. Hvað önnur lyf varðar skal gera rannsókn á eiturhrifum á þroskun í minnst einni tegund, sem má vera marktegundin.

Við matið á öryggi notenda skal framkvæma staðlaðar prófanir á eiturhrifum á þroskun í samræmi við staðlaðar prófanir á grundvelli viðtekinna leiðbeininga (þ.m.t. VICH GL32 og OECD-prófana) í öllum tilvikum þar sem búast má við að notendur komist í umtalsverða snertingu við lyfið.

IIIa.3A3.5. Erfðaeiturhrif

Framkvæma skal prófanir á hugsanlegum erfðaeiturhrifum til að leiða í ljós breytingar sem efni getur valdið á erfðaeefni í frumum, nema rök séu færð fyrir öðru. Hvers kyns efni sem ætlað er að vera hluti af dýralyfi í fyrsta sinn skal fyrst metið með tilliti til eiginleika er tengjast erfðaeiturhrifum.

Framkvæma skal staðlaða röð prófana á erfðaeiturhrifum virka efnisins/virku efnanna í samræmi við viðteknar leiðbeiningar (þ.m.t. VICH GL23 og OECD-prófanir).

IIIa.3A3.6. Krabbameinsvaldandi áhrif

Þegar ákveðið er hvort þörf sé á gera prófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum skal taka tillit til niðurstaða prófana á erfðaeiturhrifum, vensla byggingar og virkni og niðurstaðna prófana á eiturhrifum eftir endurtekna skammta sem geta sýnt fram á hugsanlegar breytingar sem felast í ofvexti/æxlissvörun.

Taka skal hvers kyns tegundabundna eiturhrifaverkun til athugunar og einnig allan mismun á umbroti sem kemur fram hjá prófunartegundinni, markdýrategundinni og mönnum.

Gera skal prófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum í samræmi við staðlaðar prófanir á grundvelli viðtekinna leiðbeininga (þ.m.t. VICH GL28 og OECD-prófanir).

IIIa.3A3.7. Undanþágur

Þegar dýralyf er ætlað til staðbundinnar notkunar skal rannsaka altækt frásog í markdýrategundinni. Ef sýnt er fram á að altækt frásog sé óverulegt má sleppa prófunum á eiturhrifum við endurtekna skammta, prófunum á eiturhrifum á þroskun og á krabbameinsvaldandi áhrifum, nema í eftirfarandi tilvikum:

- a) þegar búast má við að dýrinu verði gefið dýralyfið um munn miðað við fyrirhuguð notkunarskilyrði, eða
- b) þegar búast má við því að notandi dýralyfsins komist í snertingu við það um munn miðað við fyrirhuguð notkunarskilyrði.

IIIa.3A4. Aðrar kröfur**IIIa.3A4.1. Sérstakar rannsóknir**

Þegar um er að ræða tiltekna efnahópa eða ef meðal áhrifanna sem koma fram við rannsóknir á dýrum með endurteknum skömmtum eru breytingar sem gefa til kynna t.d. ónæmingargetu, ónæmiseiturhrif, taugaeiturhrif eða innkirtlatruflanir skal gera frekari prófanir, t.d. næmingarrannsóknir eða prófanir á seinkuðum taugaeiturhrifum. Með hliðsjón af eiginleikum lyfsins kann að vera nauðsynlegt að framkvæma viðbótarrannsóknir til að leggja mat á þá verkun sem er grundvöllur eituhrifanna eða ertingarmáttarins.

Þegar um er að ræða lyf þar sem snerting kann að verða við húð og augu skal gera rannsóknir á ertandi áhrifum og næmingu. Þessar rannsóknir skal yfirleitt framkvæma á endanlegu samsetningunni.

Við hönnun þessara rannsókna og mat á niðurstöðum úr þeim skal taka mið af vísindapekkingu og viðteknum leiðbeiningum.

IIIa.3A4.2. Athuganir á mönnum

Leggja skal fram upplýsingar um hvort lyfjafræðilega virk efni í dýralyfinu eru notuð sem lyf við lækningar á mönnum; ef svo er skal gera samantekt úr birtum rannsóknum á öllum áhrifum (þ.m.t. aukaverkunum) sem koma í ljós hjá mönnum og orsökum þeirra, svo fremi að þau hafi þýðingu við mat á öryggi dýralyfsins og ef innihaldsefni í dýralyfjunum eru ekki notuð eða eru ekki lengur notuð sem lyf við lækningar á mönnum af öryggisástæðum skal gefa upp þær ástæður ef þær liggja opinberlega fyrir.

IIIa.3A4.3. Myndun ónæmis og tengd áhætta hjá mönnum

Kröfur um gögn sem lýst er í þessum hluta tengjast bakteríudrepani efnum og vera kann að þær gildi ekki um aðrar tegundir örverueyðandi efna (þ.e. veirusýkingalyf, sveppalyf og frumdýraeyðandi lyf); ef um er að ræða efni, önnur en bakteríulyf sem búið er að staðfesta sýkingalyfjaónæmi fyrir má, eftir atvikum, fylgja sömu kröfum.

Gögn um mögulega uppkomu ónæmra baktería eða ónæmisákvæðandi þátta sem skipta máli vegna heilbrigðis manna og tengjast notkun dýralyfja eru nauðsynleg hvað þessi dýralyf varðar. Gangverk þróunar slíks ónæmis og vals fyrir því er sérlega mikilvægt í þessu sambandi. Ef nauðsyn krefur skal leggja til ráðstafanir til að takmarka þróun ónæmis við fyrirhugaða notkun dýralyfsins.

Meðhöndla skal gögn um ónæmi sem skipta máli vegna klínískrar notkunar lyfsins fyrir markdýr í samræmi við hluta IIIa.4A2. Þegar við á skal vera millivísun í gögnin sem lýst er í hluta IIIa.4A2.

- 1) Hvað varðar dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis skal áhættumatið fjalla um:
 - a) greiningu ónæmra baktería eða ónæmisákvæðandi þátta sem gætu tengst sjúkdómum í mönnum (sjúkdómar sem berast milli manna og dýra og/eða gistilífsbakteríur) og veljast með notkun á sýkingalyfinu fyrir dýr í markdýrum (hættugreining),
 - b) líkurnar á því að hættan eða hætturnar sem greinast losni úr markdýrategundinni í kjölfar notkunarinnar á viðkomandi dýralyfi,
 - c) líkurnar á því að menn komist síðan í snertingu við greindu hættuna eða hætturnar með matarbornu íkomuleiðinni eða með beinni snertingu, og afleiðingar þess fyrir heilbrigði manna (skaðleg áhrif á heilbrigði). Leiðbeiningar eru áanlegar í VICH GL27 og EU GLs.
- 2) Hvað gæludýr varðar skal athugun á áhættu fyrir heilbrigði manna eða lýðheilsu fjalla um:
 - a) greiningu ónæmra baktería eða ónæmisákvæðandi þátta sem gætu tengst sjúkdómum í mönnum og veljast með notkun á sýkingalyfinu fyrir dýr í markdýrum,
 - b) mat á váhrifum baktería sem berast á milli manna og dýra og gistilífsbaktería í markdýrategundinni á grundvelli notkunarskilyrða viðkomandi dýralyfs,

- c) athugun á síðari váhrifum á menn vegna sýkingalyfjaónæmis og á þeim afleiðingum sem það getur haft á heilbrigði manna.

3) Fjalla skal um ónæmi í umhverfinu.

IIIa.3A5. Öryggi notenda

Í þættinum um öryggi notenda skal vera mat á þeim áhrifum sem komu fram í þáttum IIIa.3A til IIIa.3A4 og tengja það við gerð og umfang váhrifa á menn vegna lyfsins með það í huga að setja saman viðeigandi varnaðarorð fyrir notendur og gera aðrar ráðstafanir varðandi áhættustjórnun.

Fjalla skal um öryggi notenda í samræmi við leiðbeiningar dýrallyfjanefndarinnar.

IIIa.3A6. Mat á umhverfisáhættu

IIIa.3A6.1. Mat á umhverfisáhættu af völdum dýrallyfja sem ekki innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim

- 1) Framkvæma skal mat á umhverfisáhættu til að leggja mat á möguleg skaðleg áhrif sem notkun dýrallyfsins getur haft á umhverfið og til að greina þá áhættu sem slík áhrif hafa í för með sér. Með matinu skal einnig greina allar varúðarráðstafanir sem kunna að vera nauðsynlegar til að draga úr slíkri áhættu.
- 2) Matið skiptist í tvo áfanga. Ætíð skal framkvæma fyrri áfanga matsins. Nákvæmar lýsingar á matinu skulu lagðar fram í samræmi við leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Þar skulu vera upplýsingar um möguleg váhrif á umhverfið af lyfinu og áhættustigið í tengslum við slík váhrif, einkum með tilliti til eftirfarandi atriða:
 - a) marktęundarinnar og þess notkunarmynsturs sem lagt er til,
 - b) aðferðar við lyfjagjöf, einkum í hve miklum mæli er líklegt að lyfið komist beint út í vistkerfi,
 - c) hvort verið geti að dýrin sem fá lyfjameðferð skilji lyfið, virk efni þess eða hlutaðeigandi umbrotsefni út í umhverfið og þrávirkni í slíkum úrgangsefnum,
 - d) förgunar ónotaðra dýrallyfja eða annarra úrgangsefna.
- 3) Í öðrum áfanga skal framkvæma frekari sértękar rannsóknir á afdrifum og áhrifum lyfsins á ákveðin vistkerfi, í samræmi við leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Taka skal tillit til umfangs váhrifa á umhverfið af völdum lyfsins, sem og fyrirliggjandi upplýsinga um eðlisefnafræðilega, lyfjafræðilega og/eða eiturefnafræðilega eiginleika efnisins eða efnanna sem um ræðir, þ.m.t. umbrotsefni ef um er að ræða áhættu sem greind hefur verið við aðrar prófanir og tilraunir sem krafist er samkvæmt þessari reglugerð.

Hvað varðar lyf ætluð fyrir tegundir sem gefa af sér afurðir til manneldis skulu efni sem eru þrávirk, safnast fyrir í lífverum og eru eitruð (PBT) eða mjög þrávirk og safnast fyrir í lífverum í miklum mæli (vPvB) flokkuð í samræmi við viðmiðanirnar sem settar eru fram í XIII. viðauka við efnareglureglugerðina og metin samkvæmt leiðbeiningunum sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út fyrir PBT- og vPvB-mat á efnunum í dýrallyfjum.

IIIa.3A6.2. Mat á umhverfisáhættu af völdum dýrallyfja sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim

- 1) Ef um er að ræða dýrallyf sem inniheldur erfðabreyttar lífverur eða samanstandur af þeim skulu skjölin sem krafist er skv. 2. gr. og C-hluta tilskipunar 2001/18/EB einnig fylgja umsókninni.
- 2) Hugsanleg skaðleg áhrif á heilbrigði manna og á umhverfið sem stafað geta af genaflutningi úr erfðabreyttum lífverum í aðrar lífverur eða orðið vegna erfðabreytinga skulu metin af nákvæmni í hverju tilviki fyrir sig. Markmiðið með slíku mati á umhverfisáhættu er að greina og meta hugsanleg bein og óbein, tafarlaus eða síðkomin skaðleg áhrif sem erfðabreytta lífveran hefur á heilbrigði manna og á umhverfið (þ.m.t. plöntur og dýr) og það skal framkvæmt í samræmi við meginreglurnar í II. viðauka við tilskipun 2001/18/EB.

IIIa.3B. Prófánir vegna leifa

- 1) Í þessum lið gilda skilgreiningarnar í reglugerð (EB) nr. 470/2009.
- 2) Tilgangur þess að rannsaka brotthvarf leifa í ætum vefjum eða eggjum, mjólk og hunangi (vaxi, ef við á) úr dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð er að ákvarða við hvaða aðstæður og í hvaða magni lyfjaleifar kunna að sitja eftir í matvælum sem framleidd eru úr afurðum þessara dýra. Þar að auki skulu rannsóknirnar gera mögulegt að ákvarða biðtíma til afurðanýtingar.
- 3) Þegar um er að ræða dýralyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis skulu gögn úr rannsóknum á leifum leiða í ljós:
 - a) í hve miklum mæli og hversu lengi dýralyfjaleifar eða umbrotsefni þeirra sitja eftir í ætum vef dýra sem fengið hafa lyfjameðferð eða í mjólk, eggjum og/eða hunangi (vaxi, ef við á) þessara dýra,
 - b) að hægt sé að ákvarða raunhæfan biðtíma til afurðanýtingar sem hægt er að virða við venjulegar aðstæður í dýrarækt til að fyrirbyggja heilsuspillandi áhrif á neytendur afurða af dýrum sem fengið hafa lyfjameðferð,
 - c) að greiningaraðferðin eða -aðferðirnar sem beitt er í rannsókninni á brotthvarfi leifa hafi fengið nægilega gildingu til að hægt sé að treysta því að gögn um leifar sem lögð eru fram séu viðeigandi grundvöllur fyrir biðtíma til afurðanýtingar.

IIIa.3B1. Auðkenning lyfsins

Láta skal í té auðkenningu dýralyfsins eða -lyfjanna sem notuð eru í prófuninni, þ.m.t.:

- a) samsetningu,
- b) eðlis- og efnafræðilegar (styrk og hreinleika) niðurstöður úr prófunum á viðkomandi framleiðslulotu eða lotum,
- c) auðkenni framleiðslutunnar.

IIIa.3B2. Brotthvarf leifa

- 1) Markmiðið með þessum rannsóknum, sem felast í því að mæla hversu hratt leifarnar hverfa úr markdýrinu eftir síðustu inngjöf lyfsins, er að gera kleift að ákvarða þann biðtíma til afurðanýtingar sem nauðsynlegur er til að tryggja að engar leifar sem gætu verið hættulegar neytendum séu til staðar í matvælum sem fengin eru úr eða af dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð.
- 2) Gefa skal upp núverandi stöðu hámarks-gilda leifa fyrir efnisþætti dýralyfsins í viðeigandi marktegingund.
- 3) Ákvarða skal styrk leifa sem eru til staðar á nægjanlega mörgum tímupunktum eftir að tilraunadýrin hafa fengið lokaskammtinn af dýralyfinu. Rannsóknir á dýrum og fuglum skulu gerðar samkvæmt VICH GL48 og öðrum viðeigandi leiðbeiningum. Rannsóknir á leifum í hunangi skulu gerðar samkvæmt VICH GL56 og rannsóknir á eyðingu leifa í fiskum samkvæmt VICH GL57.
- 4) Nota skal matið sem grundvöll fyrir umfjöllun um rökstuðninginn fyrir tillögðu tímabili til afurðanýtingar.

IIIa.3B3. Aðferð til greiningar á leifum

- 1) Framkvæma skal rannsóknina (rannsóknirnar) á brotthvarfi leifa, greiningaraðferðina (-aðferðirnar) og gildingu hennar (þeirra) í samræmi við VICH GL49.
- 2) Meta skal hversu hentug greiningaraðferðin sem lögð er til er með tilliti til vísinda- og tækniþekkingar á þeim tíma þegar umsóknin er lögð fram.

IIIa.4. 4. hluti: Upplýsingaskjöl um verkun (forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir)**IIIa.4A. Forklínískar rannsóknir**

Tilgangurinn með forklínískum rannsóknum er að rannsaka öryggi og skilvirkni lyfsins í markdýrinu og þær eru nauðsynlegar til að finna lyfjafræðilega virkni, lyfjahvarfafræðilega eiginleika, skammta og tíðni skammta, ónæmi (ef við á) og þol markdýrsins fyrir lyfinu.

IIIa.4A1. Líflyfjafræði**IIIa.4A1.1. Lyfhrifafræði**

- 1) Lýsa skal eiginleikum lyfhrifa virka efnisins eða efnanna sem dýralyfið inniheldur.
- 2) Lýsa skal á fullnægjandi hátt verkunarhættinum og lyfjafræðilegu áhrifunum sem ráðlögð notkun byggist á í raun, þ.m.t. annars stigs áhrifum (ef þau eru fyrir hendi). Almenn séð skal rannsaka áhrifin á starfsemi helstu líffæra. Niðurstöðunum skal lýsa meginlega (t.d. með línurítum fyrir samband skammta og verkunar, samband tíma og verkunar o.s.frv.) og, þegar mögulegt er, bera þær saman við efni með vel þekkta virkni. Þegar því er haldið fram að virkt efni hafi meiri virkni en annað virkt efni verður að sanna þennan mun og sýna fram á að hann sé tölfræðilega marktækur.
- 3) Rannsaka skal öll áhrif annarra eiginleika lyfjanna (t.d. íkomuleiðar eða samsetningar) á lyfjafræðilega virkni virka efnisins.
- 4) Lýsa skal tilraunaaðferðum svo ítarlega að hægt sé að endurtaka þær og sýna fram á vísindalegt gildi þeirra, nema þær séu staðlaðar aðferðir. Greina skal skýrt og skilmerkilega frá niðurstöðum tilraunanna og niðurstöðum tölfræðilegs samanburðar, hafi hann verið gerður.
- 5) Einnig skal rannsaka allar meginlegar breytingar á viðbrögðum við endurtekna notkun á efninu, nema hægt sé að færa gild rök fyrir því að slíkt sé ekki nauðsynlegt.

IIIa.4A1.2. Lyfjahvarfafræði

- 1) Krafist er grunnagagna um lyfjahvarfafræði virka efnisins í tengslum við mat á öryggi lyfsins í markdýrinu og verkun þess í marktegundinni, einkum ef um er að ræða nýtt efni eða samsetningu.
- 2) Markmiðum lyfjahvarfafræðilegra rannsókna á markdýrategundinni má skipta í fjögur meginvið:
 - a) lýsingu á lyfjahvarfafræðilegum grunneiginleikum virka efnisins í samsetningunni (þ.e. frásogi, dreifingu, umbroti og útskilnaði),
 - b) rannsókn á sambandinu milli skömmtunar, styrks í blóðvökva og vef til lengri tíma og lyfjafræðilegra eða meðferðarfræðilegra áhrifa eða eiturhrifa,
 - c) samanburð, eftir atvikum, á lyfjahvarfafræðilegum mæliþáttum mismunandi marktegunda og rannsaka mögulegan mismun milli tegunda sem hefur áhrif á öryggi markdýra og verkun dýralyfsins,
 - d) samanburð, eftir atvikum, á aðgengi til að stuðnings tengingu öryggis- og verkunarupplýsinga milli mismunandi lyfja, lyfjaforma, styrkja eða íkomuleiða, eða til að bera saman áhrifin af breytingum á framleiðslu eða samsetningu, þ.m.t. frumsamsetningum og endanlegum samsetningum.
- 3) Oftast er nauðsynlegt að gera lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á markdýrategundinni til viðbótar við lyfhrifafræðilegu rannsóknirnar til stuðnings ákvörðun á öruggri og skilvirkri skömmtnun (íkomuleið og íkomustaður, skammtastærð, tímabil milli skammta, fjöldi inngjafa, o.s.frv.). Lyfjahvarfafræðilegar aukarannsóknir kunna að vera nauðsynlegar til að ákvarða skömmtnun í samræmi við ákveðnar þýðisbreytur.

4) Þegar lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir hafa verið lagðar fram skv. 3. hluta málsskjalanna skal vera millivísun í slíkar rannsóknir.

5) Sjá IV. þátt fyrir fastar samsetningar.

IIIa.4A2. **Myndun ónæmis og tengd áhætta hjá dýrum**

1) Láta skal í té upplýsingar um núverandi ónæmi (ef við á) og um hugsanlega myndun ónæmis sem hefur klínískt mikilvægi fyrir tilgreindu ábendinguna í markdýrategundinni fyrir viðkomandi líffræðileg dýralyf (t.d. efni með virkni gegn sýkingum og snáklum). Ef mögulegt er skal láta í té upplýsingar um ónæmisgagnverkið, eða -gangverkin, sameindaerfðafræðilegan grunn ónæmis og flutningshraða ónæmisákvæðandi þátta. Þegar það skiptir máli skal láta í té upplýsingar um samónæmi og víxlónæmi. Umsækjandi skal leggja til ráðstafanir til að takmarka myndun ónæmis í lífverum sem hafa klínískt mikilvægi við fyrirhugaða notkun dýralýfsins.

2) Fjalla skal um ónæmi sem tengist áhættu hjá mönnum í 3. hluta málsskjalanna. Þegar við á skal vera millivísun í gögnin sem lýst er í 3. hluta málsskjalanna.

IIIa.4A3. **Ákvörðun og staðfesting skammta**

1) Láta skal í té viðeigandi gögn til rökstuðnings fyrirhuguðum skammti, tíðni skammta, lengd meðhöndlunar og endurmeðhöndlunartímabili ef það er fyrir hendi.

2) Láta skal í té viðeigandi upplýsingar um rannsóknir sem gerðar eru við vettvangsaðstæður eins og lýst er fyrir klínískar rannsóknir.

IIIa.4A4. **Þol hjá markdýrategundinni**

1) Staðbundið og altækt þol gegn dýralýfinu skal rannsakað í marktegundinni. Markmið rannsókna á öryggi í markdýrum er að lýsa eiginleikum ópols og ákvarða viðeigandi öryggismörk þegar notuð er ráðlögð íkomuleið eða íkomuleiðir. Þessu er hægt að ná fram með því að auka skammtinn og/eða lengd meðferðarinnar.

2) Í skýrslunni eða skýrslunum um tilraunirnar skulu koma fram ítarlegar upplýsingar um öll lyfjafræðileg áhrif sem búið er við og allar aukaverkanir. Framkvæmd rannsókna á öryggi í markdýrum skal vera í samræmi við VICH og viðeigandi leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Einnig geta fengist upplýsingar um öryggi í marktegundinni úr öðrum forklínískum rannsóknum og úr klínískum rannsóknum, ásamt upplýsingum úr birtum heimildum.

IIIa.4B. **Klínískar prófanir**

IIIa.4B1. **Almennar meginreglur**

1) Hanna skal klínískar prófanir, framkvæma þær og skila um þær gögnum að teknu tilhlýðilegu tilliti til VICH og viðeigandi leiðbeininga sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Við mat á umsókn um markaðsleyfi má einungis taka tillit til gagna úr klínískum prófunum sem fóru fram utan Sambandsins ef viðkomandi gögn eru nægilega dæmigerð fyrir aðstæður í Sambandinu.

2) Tilraunagögn, t.d. úr könnunarrannsóknum/frumkönnunum, eða niðurstöður úr nálgunum sem fela ekki í sér tilraunir, skulu staðfest með gögnum sem var aflað við eðlilegar vettvangsaðstæður, nema rök séu færð fyrir öðru.

3) Tilgangurinn með klínískum prófunum er að rannsaka, við vettvangsaðstæður, öryggi í markdýrum og verkun dýralýfs við eðlileg búfjárræktarskilyrði og/eða sem hluta af góðum starfsvenjum í dýralæknaþjónustu. Þær skulu sýna fram á áhrif dýralýfs eftir inngjöf í fyrirhugaða marktegund með þeirri skömmtun og íkomuleið eða -leiðum sem lagðar voru til. Prófunin skal hönnuð með það að markmiði styðja við ábendingarnar og taka tillit til allra frábendinga eftir tegund, aldri, dýrakyni og kynferði, leiðbeiningar um notkun þess og einnig allar aukaverkanir sem það kann að hafa í för með sér.

4) Við allar klínískar prófanir á dýrum skal fylgja ítarlegri prófunaráætlun. Ef um er að ræða samsetningar sem nota á í klínískum prófunum í dýralækningum í Sambandinu skal ávallt prenta orðin „notist aðeins við klínískar prófanir með dýralýf“ með áberandi og óafmáanlegu lettri á merkimiðann.

- 5) Við klínískar prófanir skal nota samanburðarhópa dýra (klínískar samanburðarprófanir) nema rök séu færð fyrir öðru. Niðurstöður varðandi verkun sem fást með nýja lyfinu skulu bornar saman við niðurstöður fengnar úr markdýrategundunum sem meðhöndlaðar hafa verið með dýralyfi sem leyft er í Sambandinu, og sýnt hefur verið að hafi ásættanlega verkun og hefur verið samþykkt fyrir tillagðar ábendingar til notkunar í sömu markdýrategundum, eða hafa fengið lyfleysu eða enga meðhöndlun. Skýra skal frá öllum niðurstöðum sem fást, jafnt jákvæðum sem neikvæðum.
- 6) Við hönnun rannsóknaráætlunar og við greiningu og mat á klínískum prófunum skal beita viðteknum tölfræðilegum meginreglum í samræmi við viðeigandi leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út, nema rök séu færð fyrir öðru.

IIIa.4B2. **Upplýsingaskjöl**

Málsskjölin er varða verkun skulu innihalda öll forklínísk og klínísk upplýsingaskjöl, hvort sem þau eru dýralyfjunum í hag eða ekki, til að gera mögulegt að leggja hlutlægt heildarmat á samband áhættu og ávinnings í tengslum við lyfið.

IIIa.4B2.1. **Niðurstöður forklínískra rannsókna**

Pegar kostur gefst skal ávallt veita upplýsingar um niðurstöður úr:

- prófunum sem sýna fram á lyfjafræðilega virkni,
- prófunum sem sýna fram á lyfhrifafræðilega gangverkið sem er grundvöllur lækningaverkunarinnar,
- prófunum sem sýna fram á helstu lyfjahvarfafræðilegu einkennin,
- prófunum sem sýna fram á öryggi í markdýrum,
- prófunum til að ákvarða og staðfesta skammtinn (þ.m.t. bil á milli skammta, lengd meðferðartíma og bið þar til endurmeðferð getur farið fram, ef við á),
- prófunum og rannsóknum á ónæmi, ef við á,

Fáist óvæntar niðurstöður í þessum prófunum skal gefa nægjanlega ítarlega lýsingu á þeim. Þar að auki skal leggja fram eftirfarandi upplýsingar í öllum skýrslum um forklínískar rannsóknir:

- samantekt,
- rannsóknaráætlun,
- lýsingu á markmiðum, hönnun og framkvæmd sem skal innihalda lýsingar á aðferðum, búnaði og efnum sem eru notuð, upplýsingar um tegund, aldur, þyngd, kynferði, fjölda, kyn eða stofn dýra, auðkenningu dýra, skammta, íkomuleið og skipulagningu lyfjagjafar;
- tölfræðilega greiningu á niðurstöðunum,
- hlutlæga umfjöllun um niðurstöðurnar sem fást og, í framhaldi af henni, ályktanir um verkun og öryggi dýralyfsins fyrir markdýrin.

Ef einhverjum þessara gagna er sleppt skal það rökstutt.

IIIa.4B2.2. **Niðurstöður klínískra prófana**

Hver rannsakandi fyrir sig skal afhenda allar upplýsingar á aðskildum skýrslublöðum þegar um einstaklingsmeðferð er að ræða en á sameiginlegum skýrslublöðum þegar um hópmeðferð er að ræða.

Handhafi markaðsleyfisins skal gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að frumskjölin, sem gögnin sem lögð eru fram byggjast á, séu geymd í fimm ár hið minnsta eftir að leyfið fyrir dýralyfinu rennur út.

Gera skal samantekt um þær klínísku athuganir sem gerðar voru í hverri klínískri prófun og niðurstöður úr þeim og setja fram í yfirliti yfir prófanirnar þar sem einkum kemur fram:

- fjöldi samanburðardýra og tilraunadýra í einstaklings- eða hópmeðferð, sundurliðað eftir tegund, kyni eða stofni, aldri og kynferði,
- fjöldi dýra sem voru tekin úr tilraununum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því,

- c) þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau:
- fengu enga meðferð,
 - fengu lyfleysu,
 - voru meðhöndluð með öðru dýrallyfi sem leyft er í Sambandinu og sýnt hefur verið að hafi ásættanlega verkun og hefur verið samþykkt fyrir tillagða ábendingu eða ábendingar til notkunar í sömu markdýrategundum eða
 - fengu sama virka efnið sem verið var að rannsaka, í annarri samsetningu eða eftir annarri íkomuleið,
- d) tíðni aukaverkana sem komu í ljós,
- e) athugasemdir um áhrif á afurðasemi dýra, ef við á,
- f) upplýsingar um tilraunadýr sem kunna að vera í áhættuhópum vegna aldurs, vegna þess hvernig þau eru alin eða fóðruð eða vegna þess hvernig á að nota þau, eða dýr sem taka þarf sérstakt tillit til vegna lífeðlisfræðilegs ástands eða sjúkdómsástands,
- g) tölfræðileg greining á niðurstöðunum.

Aðalrannsakandi skal setja fram almennar ályktanir um verkun og öryggi dýrallyfsins fyrir markdýrin við fyrirhuguð notkunarskilyrði, þá einkum upplýsingar um ábendingar og frábendingar, skammtastærðir og meðallengd meðferðar og, þegar við á, allar milliverkanir við önnur dýrallyf eða fóðuraufefni sem og sérstakar varúðarráðstafanir sem gera þarf við meðferð og klínísk einkenni ofskömmunar, þegar þeirra verður vart.

III. ÞÁTTUR b

KRÖFUR SEM GILDA UM ÓNÆMISLYF FYRIR DÝR

Eftirfarandi kröfur skulu gilda um ónæmislyf fyrir dýr eins og þau eru skilgreind í 5. mgr. 4. gr., nema þegar annað kemur fram í IV. þætti.

IIIb.1. **1. hluti: Samantekt úr málsskjölunum**

Sjá I. þátt.

IIIb.2. **2. hluti: Upplýsingaskjöl um gæði (eðlisefnafræðilegar, líffræðilegar og örverufræðilegar upplýsingar)**

IIIb.2.A. **Lýsing á lyfi**

IIIb.2A1. **Eigindleg og megingindleg samsetning**

- 1) „Eigindleg samsetning“ allra innihaldsefna í ónæmislyfi fyrir dýr merkir hér að nefna eða lýsa:
- virka efninu eða efnunum,
 - innihaldsefnum ónæmisglæðanna,
 - innihaldsefni eða -efnum annarra hjálparefna, hvert sem magn þeirra eða eðli er, þ.m.t. rotvarnarefni, stöðgarar, litunarefni, bragðefni og ilmefni, merkiefni o.s.frv.
 - meðfylgjandi leysiefni vegna lokatilbúnings.
- 2) Gögnunum í 1. lið skulu fylgja öll viðeigandi gögn sem varða innri umbúðir og, þar sem við á, ystu umbúðir og, ef við á, hvernig þeim er lokað, ásamt upplýsingum um búnað sem notaður verður með ónæmislyfinu fyrir dýr eða það verður gefið með og sem afhentur verður með lyfinu. Ef búnaðurinn er ekki afhentur með ónæmislyfinu fyrir dýr skal láta í té viðeigandi upplýsingar um búnaðinn þegar það er nauðsynlegt til að hægt sé að leggja mat á lyfið.
- 3) „Hefðbundin notkun á hugtökum“ við lýsingu á innihaldsefnum líffræðilegra dýrallyfja þýðir hér, þrátt fyrir beitingu annarra ákvæða 8. gr.:

- a) þegar um er að ræða innihaldsefni sem eru nefnd í Evrópsku lyfjaskránni eða, að öðrum kosti, í lyfjaskrá eins aðildarríkjanna, aðalheitið í viðkomandi lýsingu efnis, sem verður þá skyldubundið fyrir öll slík efni, ásamt tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá,
 - b) þegar um önnur efni er að ræða, alþjóðlega samheitið, sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin leggur til, e.t.v. ásamt öðru samheiti eða, séu slík heiti ekki til, nákvæmt vísindaheiti, og lýsa skal efnunum sem bera hvorki alþjóðlegt samheiti né nákvæmt vísindaheiti með yfirlýsingu um hvernig og úr hverju þau eru gerð auk annarra atriða sem máli skipta eftir því sem við á,
 - c) þegar um litunarefni er að ræða, E-númer sem litarefnum voru gefin í tilskipun 2009/35/EB.
- 4) Þegar gefin er upp meginleg samsetning virkra efna í ónæmislyfjum fyrir dýr er nauðsynlegt að tilgreina, þegar unnt er, fjölda lífvera, magn tilgreinds prótíns, massann, fjölda alþjóðaeininga (ae) eða fjölda lífvirknieininga, annaðhvort í skammta- eða rúmmálseiningu og, að því er varðar ónæmisglæðinn og innihaldsefni hjálparefna, massa eða rúmmál hvers efnis með tilhlýðilegu tilliti til atriðanna sem kveðið er á um í þætti IIb.2B.
 - 5) Ef alþjóðleg eining hefur verið skilgreind fyrir lífvirkni skal hún notuð.
 - 6) Lífvirknieingar sem ekki hafa verið birtar upplýsingar um skulu gefnar upp á þann hátt að upplýsingar um virkni innihaldsefnanna séu ótvíræðar, t.d. með því að tilgreina magn þeirra, ákvarðað með títrun eða virkniprófun á fullbúna lyfinu.
 - 7) Samsetningin skal gefin upp sem lágmarksmagn, og ef við á, ásamt hámarksmagni.

IIIb.2A2. **Þróun lyfs**

- 1) Gefa skal skýringar um eftirfarandi atriði, sem þurfa þó ekki að einkorðast við þau:
 - a) val á samsetningu og val á efnisþáttum, einkum í tengslum við fyrirhugað hlutverk þeirra og styrkleika hvers og eins þeirra,
 - b) notkun rotvarnarefna í samsetninguna skal rökstudd,
 - c) innri umbúðir og hentugleika ílátsins og lokunarbúnaðar þess til geymslu og notkunar fullbúna lyfsins. Niðurstöður úr rannsóknum á milliverkun fullbúins lyfs og innri umbúða skulu lagðar fram ef talið er að hætta sé á slíkri milliverkun, einkum þegar um stungulyf er að ræða.
 - d) hugsanlegar viðbótarumbúðir, ystu umbúðir, ef við á,
 - e) tillagða pakkningarstærð í tengslum við tillagða íkomuleið, stærð skammta og marktægund,
 - f) yfirmagn í samsetningunni, ef um það er að ræða, til að tryggja lágmarksstyrk/ónæmisvakainnihald við lok geymsluþolstíma, ásamt rökstuðningi,
 - g) val á framleiðsluferli fyrir virka efnið og fullbúna lyfið,
 - h) ræða skal mun á milli framleiðsluferlis eða -ferla fyrir lotur sem eru notaðar í klínískum prófunum og ferlisins sem er lýst í umsókninni um markaðsleyfi,
 - i) þegar mælt er með að notuð sé prófun sem fylgir með fullbúna lyfinu (t.d. greiningarprófun) skulu viðeigandi upplýsingar um prófunina fylgja með.
- 2) Skýringuna skal rökstyðja með vísindalegum gögnum um þróun lyfjasamsetningarinnar.

IIIb.2B. Lýsing á framleiðsluaðferð

- 1) Í lýsingu á framleiðsluaðferð, sem fylgir umsókn um markaðsleyfi skv. 8. gr. skal gefa fullnægjandi lýsingu á þeim aðgerðum sem notaðar hafa verið, þ.m.t. auðkenningu lykilstiga í framleiðsluferlinu.
- 2) Lýsingin á framleiðsluferlinu skal a.m.k. fela í sér eftirfarandi:
 - a) hin ýmsu framleiðslustig (þ.m.t. framleiðslu ónæmisvakans og hreinsunarferlin), ásamt flæðiriti yfir ferlið, til að hægt sé að leggja mat á samburðarnákvæmni framleiðsluferlisins og hættuna á skaðlegum áhrifum á fullbúnu lyfin, eins og t.d. örverumengun,
 - b) þegar um samfellda framleiðslu er að ræða, nákvæmar upplýsingar um varúðarráðstafanir sem eru gerðar til að tryggja einsleitni og samkvæmni hvernar framleiðslulotu hins fullbúna lyfs. Látta skal í té upplýsingar um hvernig lota er skilgreind og um tillagða stærð lotu eða lota sem eru ætlaðar til sölu,
 - c) lista yfir öll efni og þrepin þar sem þau eru notuð, að meðtöldum þeim sem ekki er hægt að endurheimta við framleiðslu,
 - d) upplýsingar um blöndun ásamt meginlegum upplýsingum um öll efni sem eru notuð, þ.m.t. dæmi um dæmigerða framleiðslulotu,
 - e) skrá yfir vinnslueftirlit, þ.m.t. á hvaða framleiðslustigi þeim er beitt,
 - f) upplýsingar um sáfingarferlin og/eða smitgátaraðferðir sem notaðar eru fyrir sæfð lyf við sáfingarskilyrði sem samræmast ekki lyfjaskrá.
- 3) Lýsa skal gildingu allra eftirlitsaðferða sem eru notaðar í framleiðsluferlinu, þær skjalfestar og niðurstöður lánar í té, nema rök séu færð fyrir öðru. Sýna skal fram á gildingu mikilvægra stiga í framleiðsluferlinu og gildingu framleiðsluferlisins í heild sinni með því að leggja fram niðurstöður úr þremur samfelldum lotum sem framleiddar eru með aðferðinni sem hér er lýst.

IIIb.2C. Framleiðsla og eftirlit með upphafsefni

- 1) Í þessum hluta merkir „upphafsefni“ alla efnisþætti sem eru notaðir við framleiðslu ónæmislyfsins fyrir dýr.
- 2) Ónæmisglæðakerfi sem eru tilbúin til notkunar og fást á almennum markaði og eru tilgreind með sérheiti, ásamt ræktunarmiðlum sem eru notaðir til að framleiða virka efnið og samanstanda af nokkrum efnisþáttum, skulu teljast vera eitt upphafsefni. Engu að síður skal greina frá eiginlegri og meginlegri samsetningu að svo miklu leyti sem yfirvöld telja að slíkar upplýsingar tengist gæðum fullbúna lyfsins og hvers konar áhættu sem kann að vera til staðar.
- 3) Ef efni úr dýraríkinu eru notuð til að tilreiða þessa ræktunarmiðla eða þessi ónæmisglæðakerfi verður að gefa upp dýrategundirnar og vefina sem voru notuð og sýna skal fram á að farið hafi verið að viðeigandi lýsingum efna, þ.m.t. almennum lýsingum og almennum köflum Evrópsku lyfjaskrárinnar.
- 4) Umsækjandi skal leggja fram gögn sem sýna fram á að upphafsefnin, þ.m.t. sáningarefni, frumusáningarefni, sermislotur og önnur efni úr dýrategundum sem skipta máli vegna smitdreifingar smitandi svampheilakvilla og framleiðslu dýrallyfsins, samræmist leiðbeiningunum sem miða að því að draga, sem framast er kostur, úr hættu á að smitvaldur svampheilakvilla í dýrum berist með manna- og dýrallyfjum, og einnig kröfunum í samsvarandi lýsingu efnisins í Evrópsku lyfjaskránni. Nota má hæfsvottorð sem Evrópuskrifstofa um gæði lyfja og heilsuverndar gefur út, með tilvísun í viðeigandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni, til að sýna fram á að farið sé að ákvæðum.
- 5) Málsskjölin skulu innihalda gæðalýsingarnar, upplýsingar um prófanirnar sem gerðar skulu til gæðastýringar á öllum lotum upphafsefna og niðurstöður fyrir lotu allra efnisþátta sem notaðir eru, og skulu lögð fram í samræmi við kröfurnar í þessum hluta.

- 6) Framvísa skal greiningarvottorðum fyrir upphafsefnin til að sýna fram á að farið sé að þeirri gæðalýsingu sem við á.
- 7) Litunarefni skulu í öllum tilvikum fullnægja kröfum samkvæmt tilskipun 2009/35/EB.
- 8) Notkun sýklalyfja við framleiðslu og notkun rotvarnarefna í samsetningu fullbúna lyfsins skal rökstudd og skal vera í samræmi við Evrópsku lyfjaskrána.
- 9) Ef um er að ræða ný hjálparefni, þ.e. eitt eða fleiri hjálparefni sem eru í fyrsta sinn notuð í dýralyf í Sambandinu eða með nýrri íkomuleið, skal veita nákvæmar upplýsingar um framleiðslu, eiginleika og eftirlit með efnunum og tilgreina millivísanir í gögn sem styðja öryggi þeirra, bæði klínísk og óklínísk. Hvað litunarefni varðar skulu samræmisyfirlýsingarnar í 3. og 4. lið í hluta II.2C2 teljast fullnægjandi.

IIIb.2C1. Upphafsefni sem eru skráð í lyfjaskrá

- 1) Lýsingar efna í Evrópsku lyfjaskránni skulu gilda fyrir öll upphafsefni sem eru í henni, nema viðeigandi rök séu lögð fram fyrir öðru.
- 2) Þegar um önnur efni er að ræða getur hvert aðildarríki krafist þess að lyf, sem eru framleidd á yfirráðasvæði þess, samrýmist lyfjaskrá þess.
- 3) Ítarleg tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá getur komið í stað lýsingar á greiningaraðferðum.
- 4) Venjubundnar prófanir sem eru gerðar á öllum framleiðslulotum upphafsefna skulu vera þær sömu og eru tilgreindar í umsókninni um markaðsleyfið. Ef notaðar eru aðrar prófanir en tilgreindar eru í lyfjaskránni skal sýna fram á að upphafsefnin standist gæðakröfurnar í þeirri lyfjaskrá.
- 5) Sé ástæða til að ætla að gæðalýsing eða önnur ákvæði í lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis nægi ekki til að tryggja gæði efnisins geta lögbær yfirvöld krafist þann sem sækir um markaðsleyfið um gæðalýsingar sem eiga betur við. Yfirvöldunum sem bera ábyrgð á viðkomandi lyfjaskrá skal tilkynnt um hina meintu vankanta.

IIIb.2C2. Upphafsefni sem eru ekki skráð í lyfjaskrá

IIIb.2C2.1. Upphafsefni af líffræðilegum uppruna

- 1) Lýsingin skal vera í formi lýsingar efnis.
- 2) Framleiðsla bóluafnis skal byggjast á frumulotukerfi og viðurkenndum frumusáningarefnum. Við framleiðslu á ónæmislyfi fyrir dýr sem samanstendur af sermi skal tilgreina uppruna, almennt heilsufar og ónæmisástand dýra sem gefa það af sér og nota skal skilgreint safn upprunaefna.
- 3) Lýsa skal og skjalfesta uppruna, þ.m.t. landfræðilegan, og sögu upphafsefnanna.
- 4) Þegar upphafsefni eru búin til með erfðatekni skal bæta við upplýsingarnar t.d. lýsingu á upprunafrumum eða -stofnum, smíði tjáningarferju (heiti, uppruni, hlutverk eftirmyndunareiningar, efliröð stýrils og aðrir stjórnhættir), stýringu á innskotum DNA eða RNA basaraða, fákirniröðum plasmíðferju í frumum, plasmíði sem er notað fyrir flutning, viðbættum eða brottnumdum genum, líffræðilegum eiginleikum lokasmíðinnar og genanna sem tjáð eru, eintakafjölda og erfðastöðugleika.
- 5) Þegar um er að ræða dýralyf sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim skulu skjölin sem krafist er samkvæmt tilskipun 2001/18/EB einnig fylgja gæðahluta umsóknarinnar.

- 6) Á sáningarefnum, þ.m.t. frumusáningarefnum og hrásermi til framleiðslu mótsermis, skal gera sanngreiningarprófun og prófun til að kanna hvort þau innihalda aðskotaefni, í samræmi við Evrópsku lyfjaskrána.
- 7) Leggja skal fram upplýsingar um öll efni af líffræðilegum uppruna sem eru notuð á einhverjum stigum framleiðslunnar. Í upplýsingunum skal koma fram:
 - a) nákvæm lýsing á uppruna efnisins,
 - b) nákvæm lýsing á allri meðhöndlun, hreinsun og óvirkjun sem beitt er, ásamt gögnum um gildingu þessara ferla og eftirlit meðan á framleiðslu stendur,
 - c) nákvæm lýsing á öllum mengunarprófunum sem eru gerðar á öllum framleiðslulotum efnisins.
- 8) Ef aðskotaefni greinast eða grunur leikur á að þau séu til staðar skal henda samsvarandi efni eða vinna það þannig að dregið sé úr hættunni á tilvist aðskotaefnisins með gildri meðhöndlun. Finnist aðskotaefni eða grunur leikur á að þau séu til staðar eftir meðhöndlun skal einungis nota samsvarandi efni þegar tryggt er að áframhaldandi vinnsla lyfsins eyði aðskotaefnunum og/eða geri þau óvirk, og sýna verður fram á að aðskotaefnunum hafi verið eytt eða þau gerð óvirk.
- 9) Þegar notuð eru frumusáningarefni skal sýna fram á að eiginleikar frumna hafi haldist óbreyttir fram að lokaprepi umsáningar í framleiðslunni.
- 10) Þegar bóluefni er lifandi og veiklað skal staðfesta stöðugleika veiklunareiginleika sáningarefnisins. Þetta fæst yfirleitt þannig að meinvirkni endurnýjast ekki í markdýrategundinni, nema þegar sértækur eiginleiki tengist veikluninni (t.d. erfðamark, stöðugleiki við hita)
- 11) Ef þess er krafist skal leggja fram sýni af líffræðilega upphafsefninu eða prófefnunum sem eru notuð í prófunaraðferðunum til að lögbæra yfirvaldið geti látið gera eftirlitsprófanir.

IIIb.2C2.2. Upphafsefni sem eru ekki af lífrænum uppruna

Lýsingin skal sett fram eins og lýsing efnis, undir þessum fyrirsögnum:

- a) heiti upphafsefnisins, sem uppfyllir kröfurnar í 3. lið hluta IIIb.2A1, að viðbættum vöru- eða vísindaheitum,
- b) lýsingu á upphafsefninu sem er sett fram á sambærilegan hátt og þegar efni er lýst í Evrópsku lyfjaskránni,
- c) hlutverki upphafsefnisins,
- d) sanngreiningaraðferðir,
- e) sérstakar varúðarráðstafanir sem kunna að vera nauðsynlegar við geymslu upphafsefnis skulu gefnar upp auk, ef þurfa þykir, geymslupols.

IIIb.2D. Samanburðarprófanir í framleiðsluferlinu

- 1) Málsskjölin skulu innihalda upplýsingar um samanburðarprófanir sem eru framkvæmdar á millistigum framleiðslunnar í því skyni að sannprófa samræmi í framleiðsluferlinu og fullbúna lyfinu. Gera skal gæðalýsingu fyrir hverja samanburðarprófun og greiningaraðferðunum skal lýst. Láta skal í té gildingu eftirlitsprófana á mælipáttum sem teljast vera nauðsynlegir í framleiðsluferlinu, nema rök séu færð fyrir öðru.
- 2) Þegar um er að ræða óvirkjuð eða afeitruð bóluefni skal prófa óvirkjun eða afeitrun í hverri framleiðslulotu eins fljótt og auðið er að loknu óvirkjunar- eða afeitrunarferlinu og að lokinni hlutleysingu, ef um slíkt er að ræða, og áður en næsta framleiðsluþrep á sér stað.
- 3) Í samræmi við ákvæði tilskipunar 2010/63/ESB og Evrópusamninginn um verndun hryggdýra sem notuð eru í tilraunum og í öðrum vísindalegum tilgangi ætti að framkvæma prófanir þannig að notuð séu sem fæst dýr og þeim sé valdinn sem minnstur sársauki, þjáningar, hræðsla eða varanlegur skaði. Ef það er í boði skal í staðinn nota staðgöngukost með prófun í glasi þegar það getur komið í stað fyrir eða dregið úr notkun á dýrum eða dregið úr þjáningum.

IIIb.2E. Samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu

- 1) Í öllum prófunum skal lýsa aðferðum við greiningu á fullbúna lyfinu á nægilega ítarlegan hátt til að hægt sé að leggja mat á gæði.
- 2) Þegar til eru viðeigandi lýsingar efnanna en notaðar eru aðrar prófunaraðferðir og önnur mörk en getið er í lýsingu efnanna í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef ekki þar, þá í lyfjaskrá aðildarríkis, skal leggja fram sönnun fyrir því að fullbúna lyfið stæðist gæðakröfur lyfjaskrárinnar fyrir viðkomandi lyfjaform væri það prófað í samræmi við þessar lýsingar efnanna. Í umsókninni um markaðsleyfi skal telja upp þær prófanir sem eru gerðar á dæmigerðum sýnum úr hverri framleiðslulotu fullbúins lyfs. Geta skal tíðni prófana sem eru gerðar á óþökkuðum, fullunnum lyfjum í stað lotu eða lota sem eru unnar úr þeim. Tilgreina skal leyfileg mörk við lokasamþykkt og rökstyðja þau. Láta skal í té gildingu þeirra eftirlitsprófana sem eru gerðar á fullbúna lyfinu.
- 3) Láta skal í té upplýsingar um ákvörðun og útskipti á viðmiðunarefni. Ef fleiri en einn viðmiðunarstaðall var notaður skal láta í té hæfisfirlit sem lýsir því hvernig tengslunum milli hinna mismunandi staðla var haldið.
- 4) Nota skal efnafræðileg og líffræðileg viðmiðunarefni Evrópsku lyfjaskrárinnar, ef þau eru fyrir hendi. Ef notaðar eru aðrar viðmiðunarefnablöndur og staðlar skal tilgreina þau og lýsa á ítarlegan hátt.
- 5) Í samræmi við ákvæði tilskipunar 2010/63/ESB og Evrópusamninginn um verndun hryggdýra sem notuð eru í tilraunum og í öðrum vísindalegum tilgangi ætti að framkvæma prófanir þannig að notuð séu sem fæst dýr og þeim sé valdinn sem minnstur sársauki, þjáningar, hræðsla eða varanlegur skaði. Ef það er í boði skal í staðinn nota staðgöngukost með prófun í glasi þegar það getur komið í stað fyrir eða dregið úr notkun á dýrum eða dregið úr þjáningum.
- 6) Almennir eiginleikar fullbúins lyfs

Prófanir á almennum eiginleikum skulu, alltaf þegar við á, varða útlit lyfsins og eðlisfræðilegar eða efnafræðilegar prófanir, s.s. eðlisleiðni, sýrustig, seigju, o.s.frv. Umsækjandi skal greina frá gæðalýsingum, með viðeigandi öryggismörkum, fyrir hvern þessara eiginleika.
- 7) Sanngreining á virka efninu eða efnunum

Þegar þörf krefur skal gera sérstaka sanngreiningarprófun. Þegar við á má sameina sanngreiningarprófun og títra lotunnar eða prófun á styrk hennar.
- 8) Títri eða styrkur lotu

Framkvæma skal magnákvörðun á virka efninu í hverri lotu til að sýna að í hverri lotu verði nægilegur styrkur eða títri til að tryggja öryggi hennar og verkun.
- 9) Sanngreining og magngreining ónæmisglæða

Sannprófa skal magn og eðli ónæmisglæðisins og efnisþátta hans í fullbúnu lyfinu, nema rök séu færð fyrir öðru.
- 10) Sanngreining og magngreining efnisþátta hjálparefnis

Að svo miklu leyti sem það telst nauðsynlegt skal a.m.k. gera sanngreiningarpróf á hjálparefninu eða -efnunum.

Skyllt skal vera að gera prófun á efri og neðri mörkum rotvarnarefna. Skyllt skal vera að gera prófun á efri mörkum annarra efnisþátta hjálparefna sem líkleg eru til að hafa aukaverkun í för með sér.
- 11) Sæfingar- og hreinleikaprófun

Sýna skal fram á, í samræmi við Evrópsku lyfjaskrána, að aðskotaefni (bakteríur, berfrymingar, sveppir og bakteríuinnreitir, þegar það skiptir máli) séu ekki til staðar í lyfjum sem eru gefin undir húð. Þegar um er að ræða lyf sem eru ekki í vökvaformi og eru ekki gefin undir húð getur nægt, þegar viðunandi rök liggja að baki því, að sýna fram á samræmi við hámarksörvæðingarmörk lífræns efnis/örvera í staðinn fyrir sæfingarprófun.

Til að sýna að lyfið sé hvorki mengað af aðskotaefnum né öðrum efnum skal gera viðeigandi prófanir sem eru í samræmi við eðli ónæmislyfsins fyrir dýr, aðferðina og skilyrðin við framleiðslu. Nota skal áhættumiðaða nálgun til að sýna fram á að aðskotaefni séu ekki fyrir hendi, eins og lýst er í Evrópsku lyfjaskránni.

12) Afgangsraki

Í hverri framleiðslulotu frostþurrkaðra lyfja skal kanna hvort afgangsraki sé til staðar.

13) Rúmmál áfyllingar

Gera skal viðeigandi prófanir til að sýna fram á að rúmmál áfyllingar sé rétt.

IIIb.2F. **Samræmi milli framleiðslulotna**

Til að tryggja samræmi í gæðum lyfsins frá einni lotu til annarrar, og til að sýna fram á að farið sé að gæðalýsingum, skal leggja fram tæmandi rannsóknaráætlun fyrir þrjár samfelldar lotur sem eru dæmigerðar fyrir venjubundna framleiðslu þar sem fram koma niðurstöður úr öllum prófunum sem gerðar voru við framleiðsluna og á fullbúna lyfinu. Nota má gögn um samræmi, sem fást fyrir samsett lyf, fyrir afleidd lyf sem innihalda einn eða fleiri af sömu efnisþáttunum.

IIIb.2G. **Stöðugleikaprófanir**

1) Stöðugleikaprófanir ná yfir stöðugleika virka efnisins og fullbúna lyfsins, þ.m.t. leysis eða leysa, ef við á.

2) Lýsa skal prófunum sem hafa verið gerðar til að renna stoðum undir geymsluþol, ráðlögð geymsluskiyrði og gæðalýsingar í lok geymsluþolstímans sem lögð hafa verið til fyrir virka efnið og fullbúna lyfið. Þær prófanir skulu ávallt hafa verið gerðar í rauntíma.

Ef millivara sem verður til á hinum ýmsu stigum framleiðslunnar er geymd skal rökstyðja, með viðunandi hætti, fyrirhugað geymsluskiyrði og -tíma, á grundvelli fyrirbyggjandi gagna um stöðugleika.

3) Stöðugleikaprófanir á fullunna lyfinu skulu framkvæmdar á ekki færri en þremur dæmigerðum lotum sem framleiddar eru í samræmi við það framleiðsluferli sem lýst er og á lyfjum sem geymd eru í neytendaumbúðum og skulu fela í sér líffræðilegar og eðlisefnafræðilegar stöðugleikaprófanir sem eru gerðar með reglulegu millibili á fullbúna lyfinu þar til þremur mánuðum eftir að tilgreindum geymsluþolstíma lýkur.

4) Í ályktunum skulu koma fram niðurstöður úr greiningum sem renna stoðum undir fyrirhugað geymsluþol við allar fyrirhugaðar geymsluaðstæður. Taka skal tillit til niðurstaðnanna sem aflað er meðan á stöðugleikarannsókninni stendur þegar viðeigandi samsetning og gæðalýsing sem er forsenda samþykkis eru skilgreindar, til að tryggja samræmi lyfsins við tilgreindan geymsluþolstíma.

5) Þegar lyf eru gefin í fóðri skal, ef þörf krefur, einnig veita upplýsingar um geymsluþol lyfsins á mismunandi blöndunarstigum þegar það er blandað í samræmi við fyrirmæli.

6) Ef þörf er á lokatilbúningi fullbúins lyfs áður en það er gefið inn eða ef það er gefið inn í drykkjarvatni er krafist upplýsinga um fyrirhugað geymsluþol lyfsins eftir lokatilbúning eins og mælt er til. Leggja skal fram gögn til stuðnings fyrirhuguðu geymsluþoli lyfsins eftir lokatilbúning.

7) Þegar viðunandi rök liggja að baki því má nota gögn um stöðugleika, sem fást fyrir samsett lyf, sem gögn fyrir afleidd lyf sem innihalda einn eða fleiri af sömu efnisþáttunum.

8) Þegar um er að ræða fjölskammtaflát skal, þar sem við á, leggja fram upplýsingar um stöðugleika til að rökstyðja geymsluþol lyfsins eftir að það hefur verið tekið upp eða opnað í fyrsta sinn og skilgreina geymsluþols-gæðalýsingu fyrir lyfið þegar það er í notkun.

9) Sýna skal fram á verkun rotvarnaraðferðar.

10) Nægilegt kann að vera að láta í té upplýsingar um verkun rotvarnarefna í öðrum samsvarandi ónæmislyfjum fyrir dýr frá sama framleiðanda.

- 11) Ef virk efni eru geymd skal skilgreina fyrirhuguð geymsluskilyrði og -tíma á grundvelli stöðugleikagagna. Afla má þeirra gagna annaðhvort með prófun á virku efnunum sjálfum eða með viðeigandi prófun á fullbúna lyfinu.

IIIb.2H. **Aðrar upplýsingar**

Upplýsingar varðandi gæði ónæmislyfsins fyrir dýr sem ekki komu fram í þessum þætti geta verið hluti af málsskjölunum.

IIIb.3. **3. hluti: Upplýsingaskjöl um öryggi (öryggis- og efnaleifaprófanir)**

IIIb.3A. **Almennar kröfur**

- 1) Upplýsingaskjöl um öryggi skulu vera fullnægjandi til að meta meg:
- öryggi ónæmislyfs fyrir dýr þegar marktegundinni er gefið það og öll óæskileg áhrif sem kunna að koma fram við fyrirhugaða notkun þess; þessi óæskilegu áhrif skulu metin með hliðsjón af hugsanlegum ávinningi sem fylgir lyfinu,
 - hugsanleg skaðleg áhrif á menn af völdum leifa dýrallyfsins eða efnisins í matvælum fengnum úr dýrum sem hafa verið meðhöndluð með því,
 - mögulega áhættu fyrir menn sem komast í snertingu við dýrallyfið, t.d. þegar dýrinu er gefið lyfið,
 - mögulega áhættu fyrir umhverfið sem stafar af notkun dýrallyfsins.
- 2) Framkvæma skal forklínískar rannsóknir í samræmi við kröfur um góðar starfsvenjur við rannsóknir.
- Samþykka má rannsóknir sem eru ekki gerðar í samræmi við góðar starfsvenjur við rannsóknir, sem og rannsóknir til að meta ónæmisfræðilega, líffræðilega eða erfðafræðilega eiginleika bóluefnisstofnanna, ef þær eru gerðar við fullnægjanlega stýrð skilyrði. Rökstyðja skal önnur frávík.
- 3) Allar tilraunir með tilliti til öryggi skulu gerðar í samræmi við yfirvegaða og ítarlega rannsóknaráætlun sem liggja skal fyrir á skriflegu formi áður en prófunin hefst. Dýralæknir skal hafa eftirlit með velferð prófunardýranna og taka skal fullt tillit til hennar við alla vinnslu rannsóknaráætlunar prófunar og alla framkvæmd prófunarinnar.
- 4) Krafast er fyrir fram ákveðinna, kerfisbundinna, skriflegra verklagsreglna um skipulagningu, framkvæmd, gagnasöfnun, skjalfestingu og sannprófun prófana er varða öryggi.
- 5) Klínískar prófanir (prófanir á vettvangi) skulu gerðar í samræmi við viðteknar meginreglur er gilda um góðar klínískar starfsvenjur. Rökstyðja skal frávík.
- 6) Rannsóknir á öryggi skulu samræmast viðeigandi kröfum í Evrópsku lyfjaskránni. Rökstyðja skal frávík.
- 7) Öryggisrannsóknir skulu gerðar á marktegundinni. Skammturinn sem á að nota skal vera það magn lyfsins sem ráðlagt verður að nota og lotan sem notuð er við öryggisrannsóknir skal koma úr lotu eða lotum sem framleiddar eru samkvæmt framleiðsluferlinu sem lýst er í 2. hluta umsóknarinnar.
- 8) Í prófunum á rannsóknarstofu sem lýst er í þáttum B.1, B.2 og B.3, skal skammtur dýrallyfsins innihalda hámarkstítur, -ónæmisvakainnihald eða -virkni. Ef nauðsyn krefur má stilla styrk ónæmisvakans til að ná nauðsynlegum skammti.
- 9) Sýna skal fram á öryggi ónæmislyfs fyrir dýr fyrir sérhvern flokk markdýrategunda sem mælt er með að fái það, fyrir sérhverja ráðlagða íkomuleið og aðferð við lyfjagjöf og með fyrirhuguðu bólusetningaráætluninni. Beita má verstu hugsanlegri sviðsmynd fyrir íkomuleið og aðferð við lyfjagjöf ef vísindaleg rök eru fyrir því.

- 10) Sérstakar kröfur eru settar fram í þætti B.6 fyrir ónæmislyf fyrir dýr sem samanstanda af lifandi lífverum.
- 11) Upplýsingar og skjöl sem fylgja skulu umsókn um markaðsleyfi skulu lögð fram í samræmi við kröfurnar um forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir sem lýst er í 4. lið hluta IIIb.4B og 3. lið hluta IIIb.4C.

IIIb.3B. Forklínískar rannsóknir

- 1) Öryggi við gjöf á einum skammti

Ónæmislyf fyrir dýr skal gefið, í ráðlögðum skammti og eftir sérhverri ráðlagðri íkomuleið og aðferð við lyfjagjöf, dýrum af öllum tegundum og í öllum flokkum sem það er ætlað (t.d. við lágmarksaldur, dýrum með fangi, eins og við á).

Fylgst skal með dýrunum og þau skoðuð daglega til að athuga hvort ummerki finnast um altækar og staðbundnar svaranir þar til ekki má lengur búast við svörum en í öllum tilvikum í minnst 14 daga frá inngjöf. Þegar við á skal gera ítarlegar stórsæjar og smásæjar rannsóknir á inndælingarstað við krufningu. Aðrar hlutlægar viðmiðanir, svo sem endaparmshiti og mælingar á afurðasemi, skulu skráðar.

Þessi rannsókn getur verið hluti af skyldubundnu rannsókninni með endurteknum skammti skv. 3. lið eða henni má sleppa ef ekki koma í ljós stórvægileg merki um altækar eða staðbundnar svaranir í niðurstöðunni úr rannsókninni á of stórum skammti sem er skyldubundin skv. 2. lið. Ef henni er sleppt skulu altækar eða staðbundnar svaranir sem fram koma í ofskömmunarrannsókninni notaðar sem grunnur að lýsingu á öryggi lyfsins í samantekt á eiginleikum lyfsins.

- 2) Öryggi við gjöf á of stórum skammti einu sinni

Einu lyfin sem þarf að prófa með tilliti til ofskömmunar eru lifandi ónæmislyf fyrir dýr.

Of stór skammtur af ónæmislyfi fyrir dýr, sem vanalega samanstendur af tíu skömmum, skal gefinn dýrum úr næmstu flokkum marktegundarinnar með sérhverri ráðlagðri íkomuleið eða -leiðum og aðferð eða aðferðum við lyfjagjöf, nema hægt sé að réttlæta val á þeim næmstu af nokkrum svipuðum íkomuleiðum. Þegar um er að ræða ónæmislyf sem gefin eru með innsprautun skal val á skammtastærðum og íkomuleið(um) og aðferð(um) við lyfjagjöf taka mið af hámarksrúmmálinu sem hægt er að gefa inn á hvaða staka inndælingarstað sem er.

Fylgst skal með dýrunum og þau skoðuð daglega til að athuga hvort ummerki finnast um altækar eða staðbundnar svaranir í minnst 14 daga eftir inngjöf. Aðrar viðmiðanir, svo sem endaparmshiti og mælingar á afurðasemi, skulu skráðar.

Þegar við á skal gera ítarlegar stórsæjar og smásæjar rannsóknir á inndælingarstað við krufningu ef slíkt hefur ekki farið fram skv. 1. lið.

- 3) Öryggi við endurtekna gjöf á einum skammti

Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr sem gefa á inn oftari en einu sinni, sem hluta af grunnáætlun lyfjagjafarinnar, er skyldubundið að gera rannsókn með endurtekinni gjöf á einum skammti til að leiða í ljós hvers kyns aukaverkanir sem slík inngjöf getur haft í för með sér.

Prófunin skal gerð á næmstu flokkum marktegundarinnar (t.d. tilteknum kynjum, aldursflokkum) og nota sérhverja ráðlagða íkomuleið og aðferð við lyfjagjöf.

Fjöldi lyfjagjafa skal ekki vera undir þeim lágmarksfjölda sem mælt er með; fyrir bóluferni skal þar tekið tillit til fjölda lyfjagjafa við frumbólusetningu og fyrstu endurbólusetningu.

Bilið milli lyfjagjafa má vera styttra en það sem tilgreint er í samantekt á eiginleikum lyfsins. Bilið sem er valið skal rökstutt með tilliti til fyrirhugaðra notkunarskilyrða.

Fylgst skal með dýrunum og þau skoðuð daglega til að athuga hvort ummerki finnast um altækar eða staðbundnar svaranir í minnst 14 daga eftir síðustu inngjöf. Aðrar hlutlægar viðmiðanir, svo sem endaparmshiti og mælingar á afurðasemi, skulu skráðar.

4) Rannsókn á æxlunargetu

Íhuga þarf hvort rannsaka skuli æxlunargetu þegar ónæmislyf fyrir dýr er ætlað til notkunar eða það kann að verða notað fyrir dýr með fangi eða varpfugla og ef gögn gefa til kynna að upphafsefnið, sem lyfið er unnið úr, kunni að vera áhættuþáttur.

Rannsaka skal æxlunargetu karldýra og kvendýra, með fangi og án þess, við ráðlagðan skammt og næmstu íkomuleið og aðferð við lyfjagjöf.

Hvað varðar ónæmislyf fyrir dýr sem mælt er með að nota fyrir dýr með fangi skal könnun á æxlunargetu taka til öryggis lyfjagjafar yfir allan meðgöngutímamann eða tiltekið tímabil meðgöngutímans, með tilliti til fyrirhugaðrar notkunar á lyfinu.

Framlengja skal eftirlitstímabilið fram að fæðingu til að rannsaka hugsanleg skaðleg áhrif á afkvæmi, þ.m.t. verkanir sem geta valdið vansköpun og fósturláti.

Þessar rannsóknir geta verið hluti af öryggisrannsóknum þeim sem lýst er í 1., 2. og 3. lið eða af prófununum á vettvangi sem kveðið er á um í þætti IIIb.3C.

5) Rannsókn á ónæmisvirkni

Geti ónæmislyfið fyrir dýr haft aukaverkanir á ónæmissvörunina hjá bólusetta dýrinu eða afkvæmi þess skal gera viðeigandi próf til að meta ónæmisvirknina.

6) Sérstakar kröfur er varða lifandi bóluefni

1) Útbreiðsla bóluefnisstofnsins

Rannsaka skal hvort bólusetningarstofninn berist frá bólusettem markdýrum til óbólusettra markdýra og nota við það þá ráðlögðu íkomuleið sem er líklegust til að valda slíku. Að auki þarf ef til vill að rannsaka útbreiðslu til annarra dýrategunda en markdýrategunda sem gætu verið mjög nærmar fyrir lifandi bólusetningarstofnum. Láta skal í té mat á þeim fjölda tilvika þar sem bólusetningarstofn berst á milli dýra við eðlileg skilyrði og hugsanlegum afleiðingum þess.

2) Dreifing í bólusetta dýrinu

Rannsaka skal hvort lífveran finnst í saur, þvagi, mjólk, eggjum, seyti úr munni, nefi eða í öðrum seytum, eins og við á. Að auki kann að vera nauðsynlegt að rannsaka dreifingu bólusetningarstofnsins í líkamanum, einkum á þeim stöðum þar sem aðstæður til fjölgunar lífverunnar eru bestar. Þegar um er að ræða lifandi bóluefni gegn sjúkdómum sem berst milli manna og dýra í skilningi tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2003/99/EB til notkunar í dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis skal við þessar rannsóknir einkum taka tillit til þrífestu lífverunnar við inndælingarstaðinn.

3) Aukning á meinvirkni

Aukning eða endurnýjun á meinvirkni skal rannsökuð með frumsáningarstofninum. Ef frumsáningarstofninn er ekki fáanlegur í nægilegu magni skal rannsaka þá sáningu sem notuð er til framleiðslunnar sem hefur lægstu umsáningartöluna. Rökstyðja skal notkun á öðrum umsáningarkosti. Við fyrstu bólusetningu skal nota þá íkomuleið og aðferð við lyfjagjöf sem líklegust er til að leiða af sér aukningu á meinvirkni sem bendir til endurnýjunar á meinvirkni í bóluefninu. Gera skal raðumsáningar (e. *serial passage*) í markdýrum með fimm dýrahópum nema rök séu fyrir því að umsá oftast eða ef lífveran hverfur áður úr tilraunadýrunum. Þegar lífveran getur ekki fjölgað sér nægilega skal umsá eins oft og unnt er í marktegundinni.

4) Líffræðilegir eiginleikar bóluefnisstofns

Nauðsynlegt kann að vera að gera aðrar prófanir til að ákvarða eins nákvæmlega og unnt er þá líffræðilegu eiginleika sem búa í bólusetningarstofninum (t.d. taugasækni).

Ef bóluefni innihalda lifandi erfðabreytta lífveru(r) með afurð framandi gens fellda inn í stofninn sem stoðpróttín skal fjalla um hættuna á því að það breyti leitni eða meinvirkni stofnsins og, ef nauðsyn krefur, gera sértækar prófanir.

- 5) Endurröðun eða endursamröðun í genamengi bólusetningarstofna
- Meta skal líkur á endurröðun eða endursamröðun í genamengi bólusetningarstofns við stofna sem fyrir eru á svæðinu eða aðra stofna og fjalla um afleiðingar slíks atburðar.

- 7) Öryggi notenda
- Í þessum þætti skal fjallað um þau áhrif sem komu fram í hlutum IIIb.3A til IIIb.3B og tengja þessi áhrif við gerð og umfang váhrifa á menn vegna lyfsins með það í huga að setja saman viðeigandi varnaðarorð fyrir notendur og gera aðrar ráðstafanir varðandi áhættustjórnun.

Fjalla skal um notendaöryggi í samræmi við viðeigandi leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út.

- 8) Milliverkanir
- Ef yfirlýsing um samrýmanleika við önnur dýralyf liggur fyrir í samantekt á eiginleikum lyfsins skal rannsaka öryggi þeirra tengsla. Lýsa skal öllum öðrum þekktum milliverkunum við dýralyf.

IIIb.3C. **Klínískar prófanir**

Við niðurstöður úr forklínískum rannsóknum skal bæta gögnum úr klínískum prófunum með því að nota lotur sem eru dæmigerðar fyrir framleiðsluferlið eins og því er lýst í markaðsleyfisumsókninni, nema hægt sé að færa rök fyrir öðru. Hægt er að rannsaka bæði öryggi og verkun í sömu klínísku prófuninni.

IIIb.3D. **Mat á umhverfisáhættu**

- 1) Framkvæma skal mat á umhverfisáhættu til að leggja mat á möguleg skaðleg áhrif sem notkun dýralyfsins getur haft á umhverfið og til að greina þá áhættu sem slík áhrif hafa í för með sér. Með matinu skal einnig greina allar varúðarráðstafanir sem kunna að vera nauðsynlegar til að draga úr slíkri áhættu.
- 2) Matið skiptist í tvo áfanga. Ætíð skal framkvæma fyrri áfanga matsins. Nákvæmar lýsingar á matinu skulu lagðar fram í samræmi við leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Þar skulu vera upplýsingar um möguleg váhrif á umhverfið af lyfinu og áhættustigið í tengslum við slík váhrif, einkum með tilliti til eftirfarandi atriða:
- markdýrategundarinnar og þess notkunarmynsturs sem lagt er til,
 - íkomuleiðar og aðferðar við lyfjagjöf, einkum í hversu miklum mæli er líklegt að lyfið komist beint út í vistkerfið,
 - hvort verið geti að dýrin sem fá lyfjameðferð skilji lyfið eða virk efni þess, eða seyti því, út í umhverfið og þrávirkni í slíkum úrgangsefnum eða seyti,
 - förgunar ónotaðra lyfja eða lyfjaúrgangs.
- 3) Þegar um er að ræða lifandi bóluefnisstofna sem geta valdið sjúkdómi sem berst milli manna og dýra skal leggja mat á áhættuna sem mönnum stafar af þeim.
- 4) Gefi niðurstöður úr fyrsta áfanga til kynna að lyfið valdi hugsanlega umhverfisáhættu sem máli skiptir skal umsækjandi hefja næsta áfanga og meta hina hugsanlega áhættu sem umhverfinu gæti stafað af dýralyfinu. Ef þörf krefur skal athuga nánar áhrif lyfsins (á jarðveg, vatn, loft, lagarkerfi, lífverur utan markhóps).
- 5) Hvað varðar DNA-bóluefni er möguleg áhætta á færslu DNA yfir í kynkirtlavefi og möguleg færsla DNA yfir í kímlínufrumur bólusettra karl- og kvendýra, og þar með hugsanlegt smit yfir í afkvæmi, sértækt öryggisvandamál. Umsækjandi skal meta og fjalla um mögulega áhættu sem slík ónæmislyf fyrir dýr geta haft fyrir heilbrigði manna og umhverfið (þ.m.t. plöntur og dýr). Ef möguleg áhætta greinist skal framkvæma rannsóknir á áhrifum bóluefnisins, byggðar á notkun þess fyrir gæludýr eða dýr sem gefa af sér afurðir til mannelis, til að veita upplýsingar um þetta atriði.

IIIb.3E. Nauðsynlegt mat á áhættu af völdum dýralyfja sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim

- 1) Þegar um er að ræða dýralyf sem innihalda erfðabreyttar lífverur eða samanstanda af þeim skulu umsókninni einnig fylgja skjölin sem krafist er skv. 2. gr. og C-hluta tilskipunar 2001/18/EB og sérstökum leiðbeiningum um erfðabreyttar lífverur.
- 2) Hugsanleg skaðleg áhrif á heilbrigði manna og á umhverfið sem stafað geta af genaflutningi úr erfðabreyttum lífverum í aðrar lífverur eða orðið vegna erfðabreytinga skulu metin af nákvæmni í hverju tilviki fyrir sig. Markmiðið með slíku mati á umhverfisáhættu er að greina og meta hugsanleg bein og óbein, tafarlaus eða síðbúin skaðleg áhrif sem erfðabreytta lífveran hefur á heilbrigði manna og á umhverfið (þ.m.t. plöntur og dýr) og það skal framkvæmt í samræmi við meginreglurnar í II. viðauka við tilskipun 2001/18/EB.

IIIb.3F. Prófanir vegna leifa sem skulu vera hluti af forklínísku rannsókninni

- 1) Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr er venjulega ekki þörf á að rannsaka leifar.
- 2) Þegar sýklalyf, ónæmisglæðar, rotvarnarefni eða önnur hjálparefni eru notuð við framleiðslu á ónæmislyfjum fyrir dýr, sem eru ætluð fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis og/eða eru notuð í endanlegu samsetninguna, skal huga að möguleikanum á að neytendur verði fyrir váhrifum af leifum í matvælum sem unnin eru úr meðhöndluðum dýrum og samræmi við löggjöf um hámarksgildi leifa. Fjalla skal um hvaða afleiðingar það getur haft á öryggi neytenda að þau geti verið í fullbúnu lyfi.
- 3) Þegar um er að ræða lifandi bóluefni gegn vel þekktum sjúkdómum sem berast á milli manna og dýra má krefjast, auk rannsókna á dreifingu, ákvörðunar á leifum af bóluefnislífverum á inndælingarstaðnum. Ef þörf krefur skal kanna verkun þessara leifa.
- 4) Leggja skal til biðtíma til afurðanýtingar og ræða hvort hann sé nægilegur með hliðsjón af þeim rannsóknum á leifum sem kunna að hafa verið gerðar.

IIIb.4. 4. hluti: Upplýsingaskjöl um verkun (forklínískar rannsóknir og klínískar prófanir)**IIIb.4A. Almennar kröfur**

- 1) Fara skal að eftirfarandi almennum kröfum:
 - a) rannsóknir á verkun skulu samræmast viðeigandi almennum kröfum í Evrópsku lyfjaskránni og rökstyðja skal frávík,
 - b) rannsakandi þarf að skilgreina aðalbreytuna sem ákvörðun á verkun byggist á þegar rannsóknin er hönnuð og henni skal ekki breyta eftir að rannsókninni lýkur,
 - c) lýsa skal fyrirhugaðri tölfræðigreiningu nákvæmlega í rannsóknaráætluninni,
 - d) val á ónæmisvökum eða bólusetningarstofnum skal rökstutt með dýrafarsóttargögnum,
 - e) tilraunir er tengjast verkun sem eru framkvæmdar á rannsóknarstofu skulu vera samanburðartilraunir þar sem til samanburðar eru notuð dýr sem ekki hafa verið meðhöndluð, nema slíkt sé ekki réttlætanlegt með tilliti til velferðar dýra og hægt sé að sýna fram á verkun með öðrum hætti.
- 2) Almennt skulu forklínískar rannsóknir studdar prófunum sem eru gerðar við vettvangsaðstæður.

Þegar forklínískar rannsóknir styðja að fullu fullyrðingarnar í samantektinni á eiginleikum lyfsins er ekki þörf á prófunum við vettvangsaðstæður.

Við niðurstöður úr forklínískum rannsóknum skal bæta gögnum úr klínískum prófunum með því að nota lotur sem eru dæmigerðar fyrir framleiðsluferlið eins og því er lýst í markaðsleyfisumsókninni, nema hægt sé að færa rök fyrir öðru. Hægt er að rannsaka bæði öryggi og verkun í sömu klínísku prófuninni.

- 3) Lýsa skal öllum prófunum í nægjanlegum smáatriðum til að lögbær yfirvöld geti lagt tilhlýðilegt mat á þær. Sýna skal fram á gildi allra aðferða sem eru notaðar í prófuninni.
- 4) Skýrt skal frá öllum niðurstöðum sem fást, jafnt hagstæðum sem óhagstæðum:
 - a) Sýna skal fram á verkun ónæmislyfs fyrir dýr fyrir sérhvern flokk markdýrategunda sem mælt er með að fá það, fyrir sérhverja ráðlagða íkomuleið og aðferð við lyfjagjöf og með fyrirhugaðri bólusetningaráætlun. Sýna skal fram á hvenær ónæmi tekur að hrífa og hversu lengi það varir og styðja það með gögnum úr prófunum, nema hægt sé að réttlæta annað.
 - b) Ef við á skal meta, á viðunandi hátt, áhrif mótefna, sem hafa fengist á óvirkan hátt frá móður, á verkun bóluefna þegar þau eru gefin dýrum á þeim aldri meðan ónæmi frá móður er enn fyrir hendi.
 - c) Sýna skal fram á verkun hvers efnisþáttar í fleirgildum og samsettum ónæmislyfjum fyrir dýr. Ef mælt er með því að lyfið sé gefið inn í samsetningu við eða á sama tíma og annað dýrallyf skal sýna fram á verkun samsetningarinnar með viðeigandi rannsóknum. Lýsa skal öllum þekktum milliverkunum við önnur dýrallyf.
 - d) Þegar lyf er hluti af bólusetningaráætlun sem umsækjandi mælir með skal sýna fram á að ónæmislyfið fyrir dýr setji af stað eða auki verkun eða stuðli að árangri áætlunarinnar í heild.
 - e) Skammturinn sem á að nota skal vera það magn lyfsins sem ráðlagt er að nota og lotan sem notuð er við verkunartilraunir skal koma úr lotu eða lotum sem framleiddar eru samkvæmt framleiðsluferlinu sem lýst er í 2. hluta umsóknarinnar.
 - f) Þegar um er að ræða ónæmislyf fyrir dýr sem eru notuð til sjúkdómsgreininga og gefin dýrum skal umsækjandi tilgreina hvernig á að túlka svaranir við lyfinu.
 - g) Þegar um er að ræða bóluefni sem ætlað er að greina á milli bólusettra og sýkra dýra (merkibóluefni), þar sem upplýsingar um verkun eru byggðar á greiningarprófunum sem gerðar eru í glasi, skal láta í té nægileg gögn um greiningarprófanirnar til að hægt sé að leggja viðeigandi mat á fullyrðingarnar er lúta að merking-areiginleikum.

IIIb.4B. **Forklínískar rannsóknir**

- 1) Jafnan skal sýna fram á verkun með áreiti við vel stýrðar aðstæður á rannsóknarstofu eftir að markdýrinu hefur verið gefið ónæmislyfið fyrir dýr við ráðlögð notkunarskilyrði. Þær aðstæður sem áreitið fer fram við skulu endurspegla náttúrulegar sýkingaraðstæður eins og framarlega er unnt. Láta skal í té upplýsingar um áreitistofninn og gildi hans.
- 2) Hvað lifandi bóluefni varðar skal taka lyf, sem er notað við prófun á verkun, úr lotu eða lotum sem innihalda lágmarkstíttra eða styrk. Hvað önnur lyf varðar skal nota lyf úr lotum sem innihalda minnsta virka innihald eða styrk sem reiknað er með við lok geymslutímabilsins, nema rök séu færð fyrir öðru.
- 3) Ef unnt er skal tilgreina og skjalfesta ónæmishvörfin (frumubundnir eða vessabundnir, staðbundnir eða almennir flokkar ónæmisglóbúlíns) sem hefjast eftir að markdýrinu hefur verið gefið ónæmislyf fyrir dýr eftir ráðlagðri íkomuleið.
- 4) Leggja skal fram eftirfarandi upplýsingar um allar forklínískar rannsóknir:
 - a) samantekt,
 - b) yfirlýsingu um að góðum starfsvenjum við rannsóknir sé fylgt, þar sem við á,
 - c) nafn þeirrar stofnunar sem framkvæmdi rannsóknirnar,

- d) ítarlega rannsóknaráætlun tilraunar með lýsingu á þeim aðferðum, tækjum og efnum sem notuð eru, upplýsingar s.s. tegund eða kyn dýra, um flokka dýra, uppruna þeirra, auðkenni og fjölda, aðbúnað og fóðrun (meðal annars skal gera grein fyrir því hvort dýrin voru laus við ákveðin smitefni og/eða tiltekin mótefni og eðli og magni allra aukefna í fóðrinu), skammtastærð, íkomuleið, áætlun og dagsetningar fyrir lyfjagjöf, auk lýsingar á þeim tölfraðiaðferðum sem notaðar eru og rökstuðnings fyrir þeim,
- e) þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau fengu lyfleysu eða enga lyfjameðferð,
- f) þegar um meðhöndluð dýr er að ræða og þegar við á, hvort þau hafi fengið prófunarlyfið eða annað lyf sem leyft er í Sambandinu,
- g) allar almennar og einstaklingsbundnar athuganir og niðurstöður (með meðalgildum og staðalfrávikum), hagstæðar jafnt sem óhagstæðar. Lýsa skal gögnunum nægilega ítarlega til að hægt sé að meta niðurstöðurnar á gagnrýninn hátt og óháð túlkun höfundar. Einstaklingsgögn skulu sett fram á töfluforni. Eftirmyndir af skrá, örmyndum o.s.frv. geta fylgt niðurstöðunum til upplýsingar og útskýringar,
- h) eðli, tíðni og tímalengd aukaverkana sem greindust,
- i) fjölda dýra sem voru tekin úr rannsóknunum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því,
- j) tölfraðilega greiningu á niðurstöðum, þegar þess er krafist í prófunaráætluninni, og dreifni gagna,
- k) tilvik allra viðbótarsjúkdóma og framvindu þeirra,
- l) allar upplýsingar um dýralyf (önnur en lyfið sem verið er að rannsaka) sem nauðsynlegt var að gefa meðan á rannsókninni stóð,
- m) allar aðrar athuganir og frávik frá áætluninni og hugsanleg áhrif þeirra á niðurstöðurnar,
- n) hlutlæga umfjöllun um niðurstöðurnar sem fengust og, í framhaldi af henni, ályktanir um öryggi og verkun lyfsins.

IIIb.4C. Klínískar prófanir

- 1) Við niðurstöður úr forklínískum rannsóknum skal bæta gögnum úr prófunum á vettvangi, með því að nota lotur sem eru dæmigerðar fyrir framleiðsluferlið eins og því er lýst í markaðsleyfisumsókninni, nema hægt sé að færa rök fyrir öðru. Hægt er að rannsaka bæði öryggi og verkun í sömu vettvangsprófuninni.
- 2) Sé ekki hægt að sýna fram á verkun með forklínískum prófunum má fallast á að vettvangsprófanir nægi.
- 3) Upplýsingar um vettvangsprófanir verða að vera nógu nákvæmar til að hægt sé að fella hlutlægan dóm. Til þeirra skal eftirfarandi teljast:
 - a) samantekt,
 - b) yfirlýsing um að góðum starfsvenjum við rannsóknir sé fylgt,
 - c) nafn, heimilisfang, starf og tilskilin menntun og hæfi yfirrannsakanda,
 - d) inngjafarstaður og dagsetning inngjafar, auðkenniskóði sem hægt er að tengja við nafn og heimilisfang eiganda dýrsins eða dýranna,
 - e) upplýsingar um rannsóknaráætlun prófunarinnar ásamt lýsingu á þeim aðferðum, tækjum og efnum sem eru notuð, upplýsingar s.s. íkomuleið og aðferð við lyfjagjöf, lyfjagjafaráætlunin, skammturinn, um flokka dýra, athugunartímabilið, sermisvörnunin og aðrar rannsóknir á dýrunum eftir lyfjagjöf,
 - f) þegar um samanburðardýr er að ræða, hvort þau fengu lyfleysu, lyf frá samkeppnisaðila eða enga lyfjameðferð,
 - g) tilgreining dýranna sem fengu lyfjameðferð og samanburðardýranna (fyrir hópinn eða hvert einstakt dýr, eftir því sem við á), t.d. tegundir, kyn eða stofnar, aldur, þyngd, kynferði og líkamsástand,

- h) stutt lýsing á aðferð við ræktun og fóðrun þar sem greint er frá eðli og magni allra aukefna sem kunna að vera í fóðrinu,
- i) allar upplýsingar um athuganir, afurðasemi og niðurstöður (með meðalgildum og staðalfrávikum); gögn um einstaklinga ef gerðar eru prófanir og mælingar á einstaklingum,
- j) tölfræðileg greining á niðurstöðum, þegar þess er krafist í prófunaráætluninni, og dreifni gagna,
- k) allar athuganir og niðurstöður úr prófununum, hagstæðar jafnt sem óhagstæðar, og tæmandi yfirlýsing um þær athuganir og niðurstöður úr hlutlægum prófunum á virkninni sem þarf til að meta lyfið; tilgreina skal þær aðferðir sem notaðar voru og útskýra þýðingu fráviks í niðurstöðum, ef einhver voru,
- l) áhrif á afurðasemi dýranna,
- m) fjöldi dýra sem voru tekin úr prófununum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því,
- n) eðli, tíðni og tímalengd aukaverkana sem greindust,
- o) tilvik allra viðbótarsjúkdóma og framvindu þeirra,
- p) allar upplýsingar um dýralyf (önnur en lyfið sem verið er að rannsaka) sem gefin voru annaðhvort á undan eða á sama tíma og prófunarlyfið eða á athugunartímanum; upplýsingar um milliverkanir sem í ljós komu,
- q) allar aðrar athuganir og frávik frá áætluninni og hugsanleg áhrif þeirra á niðurstöðurnar,
- r) hlutlæg umfjöllun um niðurstöðurnar sem fengust og, í framhaldi af henni, ályktanir um öryggi og verkun lyfsins.

IV. ÞÁTTUR

KRÖFUR TENGDAR SÉRTÆKUM MARKAÐSLEYFISUMSÓKNUM

IV.1. Umsóknir vegna samheitadýralyfja

IV.1.1. Umsóknir byggðar á 18. gr. (samheitadýralyf) skulu innihalda þau gögn sem um getur í 1. og 2. hluta II. þáttar þessa viðauka. Ef þörf er á skv. 7. mgr. 18. gr. skal mat á umhverfisáhrifum fylgja með. Að auki skulu málsskjölin innihalda gögn sem sýna fram á sömu eigindlegu og meginlegu samsetningu virks efnis, eða virkra efna, lyfsins og sama lyfjaform og í samanburðarlyfinu, ásamt gögnum sem sýna fram á lífjafngildi lyfsins og samanburðarlyfsins eða rök fyrir því af hverju slíkar rannsóknir voru ekki gerðar, með tilvísun í viðteknar leiðbeiningar. Öll lyfjaform til inntöku án forðaverkunar skulu teljast vera sama lyfjaformið.

Hvað varðar líffræðileg dýralyf (þ.m.t. ónæmislyf) telst staðlaða, almenna aðferðin að meginreglu til ekki viðeigandi og nota skal blandaða aðferð (sjá hluta IV.2.).

IV.1.2. Þegar um er að ræða samheitadýralyf skulu gagnrýnu sérfræðingaskýrslurnar um öryggi og verkun einkum beinast að eftirfarandi þáttum:

- a) rökum fyrir fullyrðingu um lífjafngildi,
- b) samantekt yfir óhreinindi í framleiðslutotum virka efnisins eða efnanna, svo og í fullbúna lyfinu (og, ef við á, yfir niðurbrot lyfja við geymslu), ásamt mati á þessum óhreinindum,
- c) mati á rannsóknum á lífjafngildi eða öðrum upplýsingum sem kunna að styðja fullyrðingu um lífjafngildi í samræmi við viðeigandi leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út,
- d) öllum viðbótarupplýsingum sem sýna fram á jafngildi öryggis og verkunar mismunandi salta, estra eða afleiða leyfðs virks efnis,

- e) rýni áhættumatsins á öryggi notenda með áherslu á muninn á samheita- og viðmiðunarlyfjunum (t.d. samsetningu í hjálparefnum),
 - f) rýni umhverfisáhættumatsins, ef við á.
- IV.1.3. Með umsókn sem varðar samheitadýralyf sem inniheldur örverueyðandi efni skal láta í té upplýsingar um ónæmisstigið eins og það kemur fram í bókfræðilegum gögnum.
- IV.1.4. Með umsókn sem varðar samheitadýralyf sem inniheldur sníklaeyðandi efni skal láta í té upplýsingar um ónæmisstigið eins og það kemur fram í bókfræðilegum gögnum.
- IV.1.5. Þegar um er að ræða samheitadýralyf sem ætluð eru til inngjafar í vöðva, undir eða í gegnum húð, skal láta í té eftirfarandi viðbótargögn:
- a) gögn sem sýna fram á jafngilt eða mismunandi brotthvarf leifa við inngjafarstaðinn sem hægt er að styðja með viðeigandi rannsóknum á eyðingu leifa,
 - b) gögn sem sýna fram á þol í markdýrinu við inngjafarstaðinn sem hægt er að styðja með viðeigandi rannsóknum á þoli í markdýrum.
- IV.2. **Umsóknir vegna blendingslyfja fyrir dýr**
- IV.2.1. Umsóknir byggðar á 19. gr. (blendingslyf fyrir dýr) varða dýralyf sem svipar til viðmiðunardýralyfja en uppfylla ekki skilyrðin í skilgreiningunni á samheitadýralyfi.
- IV.2.2. Slíkum umsóknum skulu fylgja eftirfarandi upplýsingar:
- a) öll gögnin sem um getur í 1. og 2. hluta II. eða III. þáttar þessa viðauka, eins og við á,
 - b) að því er varðar 3. og 4. hluta málsskjalanna geta blendingsumsóknir að hluta til verið studdar af niðurstöðum úr viðeigandi rannsóknum á öryggi og leifum, forklínískum rannsóknum og klínískum prófunum fyrir viðmiðunardýralyf sem þegar er leyft, og að hluta til af nýjum gögnum. Á meðal nýrra gagna skulu vera áhættumat á öryggi notenda og umhverfisáhættumat í samræmi við 7. mgr. 18. gr., ef við á. Því til viðbótar skal fjalla um hættuna á ónæmismyndun fyrir þau lyf sem það á við um (t.d. sýkingalyf, sníklalyf).
- IV.2.3. Ef um er að ræða líffræðileg dýralyf (þ.m.t. ónæmislyf) skal láta í té ítarlega rýni sambærileika þar sem fjallað er um gæði, öryggi og verkun.
- IV.2.4. Þegar vísað er til gagna sem var aflað vegna annars dýralyfs sem er leyft skal láta í té rökstuðning fyrir notkuninni á þeim gögnum og gildi þeirra fyrir nýja lyfið.
- IV.2.5. Umfang nýju gagnanna sem þarf sem undirstöðu öryggis og verkunar kemur til með að velja á sértækum einkennum hins nýja lyfs og muninum á því og viðmiðunardýralyfinu og skal ákvarðað sérstaklega í hverju tilviki fyrir sig. Leggja skal fram ný forklínísk og klínísk gögn fyrir nýja lyfið fyrir alla þætti þar sem viðmiðunardýralyfið er ekki næg undirstaða.
- IV.2.6. Ef nýjar rannsóknir eru gerðar á lotum af viðmiðunardýralyfi sem er leyft í þriðja landi skal umsækjandi sýna fram á að viðmiðunardýralyfið hafi verið leyft í samræmi við kröfur sem samsvara þeim kröfum sem settar hafa verið í Sambandinu að því marki að þær séu næstum því eins og hægt að beita þeim jöfnum höndum í forklínísku rannsóknunum eða klínísku prófununum.

IV.3. Umsóknir vegna samsettra dýralyfja

IV.3.1. Umsókn um lyf sem er föst samsetning með stökum virkum efnum sem þegar hefur verið viðfangsefni markaðsleyfisveitingar dýralyfs innan EES skal lögð fram skv. 20. gr.

Lyf sem er föst samsetning sem inniheldur minnst eitt nýtt virkt efni sem enn hefur ekki verið viðfangsefni markaðsleyfisveitingar dýralyfs innan EES skal lagt fram skv. 8. gr.

IV.3.2. Umsóknum sem eru lagðar fram skv. 20. gr. skulu fylgja tæmandi málsskjöl sem innihalda 1., 2., 3. og 4. hluta.

IV.3.3. Láta skal í té traust vísindaleg rök, byggð á gildum meðferðarfræðilegum meginreglum, fyrir samsetningu virku efnanna, þ.m.t. klínísk gögn, sem sýna fram á þörf fyrir öll virku efnin og framlag þeirra þegar meðhöndlun fer fram.

IV.3.4. Almennt skal láta í té öll gögn um öryggi og verkun fyrir lyf sem eru fastar samsetningar og ekki er krafist gagna um öryggi og verkun stöku virku efnanna eingöngu, nema til að útskýra lyfjafræðilega eiginleika hvers þeirra.

IV.3.5. Ef umsækjandi hefur aðgang að nægjanlega nákvæmum gögnum um öryggi og verkun staks, þekkt virks efnis ætti að leggja þau gögn fram til að koma í veg fyrir að gera þurfi rannsóknir á föstu samsetningunni eða til að bæta við upplýsingum sem máli skipta. Í slíkum tilvikum skal einnig athuga hugsanlegar milliverkanir virkra efna.

IV.3.6. Gera skal mat á öryggi notenda, umhverfisáhættumat, rannsóknir á brotthvarfi leifa og klínískar rannsóknir á lyfi sem er föst samsetning.

IV.3.7. Leggja skal fram gögn um rannsókn á öryggi markdýra þar sem endanleg samsetning var notuð, nema rök séu færð fyrir því að sleppa henni.

IV.4. Umsóknir byggðar á upplýstu samþykki

IV.4.1. Umsóknir byggðar á 21. gr. varða lyf sem hafa eins samsetningu, lyfjaform og framleiðsluferli (þ.m.t. hráefni og upphafsefni, vinnslubreytur og framleiðslustaði) og þegar leyfð dýralyf.

IV.4.2. Málsskjöl slíkra umsókna skulu einungis innihalda gögn fyrir hluta 1A og 1B sem lýst er í I. viðauka (1. lið til liðar 6.4), að því tilskildu að handhafi markaðsleyfisins fyrir dýralyfinu sem þegar er leyft hafi gefið umsækjanda skriflegt samþykki sitt fyrir því að vísað sé til innihaldsins í hlutum 1C, 2., 3. og 4. í málsskjölum þess lyfs. Í slíku tilviki þarf heldur ekki að leggja fram gagnrýnar skýrslur sérfræðinga að því er varðar gæði, öryggi og verkun. Umsækjandi skal leggja fram sannanir fyrir skriflega samþykkinu með umsókn sinni.

IV.5. Umsóknir byggðar á bókræðilegum gögnum

IV.5.1. Eftirfarandi sértækar reglur skulu gilda um dýralyf með virku efni eða efnum sem hefð er fyrir að nota til dýralækninga, eins og um getur í 22. gr., með viðurkenndri verkun og viðunandi öryggisstigi.

IV.5.2. Leggja skal fram tæmandi málsskjöl (sem innihalda 1., 2., 3. og 4. hluta). Umsækjandinn skal leggja fram 1. og 2. hluta eins og fram kemur í þessum viðauka. Hvað 3. og 4. hluta varðar skal leggja fram ítarlegar tilvísanir í vísindarit með upplýsingum sem sýna fram á viðeigandi tengingu tilvísananna og dýralyfsins vegna öryggis og verkunar. Vera kann að það þurfi að bæta skjölum sem varða einungis umrætt lyf við bókræðilegu gögnin, t.d. mötum á öryggi notenda og umhverfisáhættu eða gögnum úr rannsóknum á leifum til að rökstyðja fyrirhugaðan biðtíma til afurðanýtingar.

IV.5.3. Þær sértæku reglur sem eru settar fram í hlutum IV.5.3.1 til IV.5.3.12 skulu gilda til að sýna fram á hefð fyrir notkun til dýralækninga.

- IV.5.3.1. Til að sýna fram á hefð fyrir notkun innihaldsefna í lyfjum til dýralækninga skal taka tillit til eftirfarandi þátta:
- hversu lengi virkt efni hefur verið notað reglulega fyrir marktegundina með tillagðri íkomuleið og skömmtun,
 - megindlegra þátta notkunar á virka efninu eða efnunum með tilliti til umfangs notkunar efnisins eða efnanna í raun auk landfræðilegrar útbreiðslu notkunarinnar,
 - vísindalegs áhuga á notkun virka efnisins eða efnanna (sem endurspeglast í birtum vísindaskrifum),
 - samkvæmni í vísindalegu mati.
- IV.5.3.2. Hugsast getur að mislangan tíma þurfi til að staðfesta að hefð sé fyrir notkun hinna ýmsu virku efna. Í öllum tilvikum skal sá tími sem þarf til að staðfesta að hefð sé fyrir notkun innihaldsefnis lyfs til dýralækninga ekki vera skemmri en 10 ár frá því að efnið var fyrst notað sem dýralyf á kerfisbundinn og skjalfestan hátt í Sambandinu.
- IV.5.3.3. „Notkun til dýralækninga“ merkir ekki eingöngu notkun sem leyft dýralyf. „Hefð fyrir notkun til dýralækninga“ vísar til notkunar í tilteknu lækningaskyni fyrir marktegundina.
- IV.5.3.4. Ef lagt er til að nota efni, sem hefð er fyrir notkun á, vegna algerlega nýrra ábendinga er ekki mögulegt að vísa eingöngu til hefðar fyrir notkun til dýralækninga. Látta skal í té viðbótargögn um nýju ábendinguna ásamt viðeigandi öryggis- og leifaprófunum og forklínískum og klínískum gögnum og í slíkum tilvikum er ekki mögulegt að leggja fram umsókn skv. 21. gr.
- IV.5.3.5. Þau birtu gögn sem umsækjandi leggur fram skulu vera auðveldlega aðgengileg almenningi og birt af virtum útgefanda, helst ritrýnd.
- IV.5.3.6. Gögnin skulu innihalda nægjanlega ítarlegar upplýsingar til að hægt sé að gera sjálfstætt mat.
- IV.5.3.7. Upplýsingaskjölín skulu fjalla um allar hliðar öryggis- og/eða verkunarmatsins á lyfinu vegna tillögðu ábendingarinnar í marktegundinni með þeirri íkomuleið og skömmtun sem lögð er til. Þau skulu innihalda rýni á viðkomandi heimildum eða vísa til hennar og taka ber tillit til rannsókna bæði fyrir og eftir markaðssetningu og til birtra vísindaskrifa sem varða þá reynslu sem fengist hefur með faraldsfræðirannsóknum, þá einkum rannsóknum á sviði samanburðarfaraldsfræði.
- IV.5.3.8. Leggja skal fram öll upplýsingaskjöl, hvort sem þau eru hagstæð eða óhagstæð. Með tilliti til ákvæðanna um hefð fyrir notkun til dýralækninga er sérstaklega brýnt að skýra að bókfræðilegar tilvísanir í annars konar sönnunargögn (rannsóknir að lokinni markaðssetningu, faraldsfræðirannsóknir o.s.frv.), en ekki aðeins gögn tengd prófunum og rannsóknum, geti talist fullgild sönnun fyrir öryggi og verkun lyfs ef umsækjandinn leggur fram fullnægjandi skýringu og rökstuðning fyrir notkun þessara sannana.
- IV.5.3.9. Ekki er hægt að líta svo á að opinberar matsskýrslur eða samantektir á skjölum sem varða upplýsingafrelsi veiti nægilegar upplýsingar nema matsskýrslan sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út í kjölfar mats á umsókn á til að ákvarða hámarksgildi leifa, en hana má nota á viðeigandi hátt sem heimild, einkum fyrir öryggisprófanir.
- IV.5.3.10. Sérstaklega skal hugað að því hvort einhverjar upplýsingar skortir og færa verður rök fyrir því að tekist hafi að sýna fram á viðunandi öryggi og/eða verkun þótt einhverjar upplýsingar vanti.
- IV.5.3.11. Í gagnrýnum skýrslum sérfræðinga um öryggi og verkun skal koma fram skýring á mikilvægi allra gagna sem eru lögð fram og varða lyf sem er annað en það sem ætlunin er að markaðssetja. Kveða skal upp úrskurd um það hvort hægt sé að tengja rannsaða lyfið í heimildaskránni á viðunandi eða vísindalegan hátt við það lyf sem sótt er um markaðsleyfi fyrir þrátt fyrir þann mun sem er á þeim.
- IV.5.3.12. Reynsla af öðrum lyfjum, sem innihalda sömu innihaldsefni, eftir markaðssetningu er sérstaklega þýðingarmikil og umsækjendur skulu leggja sérstaka áherslu á þann þátt.

IV.6. Umsóknir sem varða þrönga markaði

IV.6.1. Veita má markaðsleyfi fyrir þröngan markað þó að ítarleg gögn vanti um öryggi og/eða verkun ef, eins og kveðið er á um í 23. gr., umsækjandinn sýnir fram á að lyfið sé ætlað til notkunar á þröngum markaði og að kostirnir við að nýja lyfið sé tiltækt vegi þyngra en áhættan sem tengist skorti á einhverjum þeirra gagna um öryggi og verkun sem krafist er samkvæmt þessum viðauka.

IV.6.2. Með slíkum umsóknum skal umsækjandi leggja fram 1. og 2. hluta eins og fram kemur í þessum viðauka.

IV.6.3. Sleppa má sumum gögnunum um öryggi eða verkun sem krafist er fyrir 3. og 4. hluta samkvæmt þessum viðauka. Taka skal tillit til viðeigandi leiðbeininga sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út að því er varðar umfang þeirra gagna um öryggi og verkun sem má sleppa.

IV.7. Umsóknir í undantekningartilvikum

IV.7.1. Í undantekningartilvikum sem tengjast heilbrigði dýra eða lýðheilsu má veita markaðsleyfi fyrir dýralyf skv. 25. gr., með fyrirvara um tilteknar sértækar skyldur, skilyrði og/eða takmarkanir.

IV.7.2. Með slíkum umsóknum skal umsækjandi leggja fram 1. hluta eins og lýst er í þessum viðauka, ásamt rökstuðningi fyrir því af hverju kosturinn við að bjóða dýralyfið sem um ræðir tafarlaust fram á markaði vegur þyngra en áhættan sem felst í því að ekki hafi verið lögð fram tiltekin upplýsingaskjöl sem varða gæði, öryggi eða verkun.

IV.7.3. Sleppa má tilteknum gögnum í 2., 3. og 4. hluta sem varða gæði, öryggi eða verkun sem krafist er samkvæmt þessum viðauka, ef umsækjandi leggur fram rök fyrir því að ekki sé hægt að leggja þessi gögn fram á sama tíma og umsóknina. Taka skal tillit til viðeigandi leiðbeininga sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út að því er varðar greiningu á grunnkröfum vegna allra slíkra umsókna.

IV.7.4. Hluti af skilyrðunum fyrir veitingu markaðsleyfis getur falist í kröfu um rannsóknir að lokinni leyfisveitingu og skulu þær hannaðar, framkvæmdar, greindar og lagðar fram í samræmi við almennar meginreglur um gæða-, öryggis- og verkunarprófanir sem settar eru fram í þessum viðauka og við viðeigandi leiðbeiningarskjöl, eftir því sem við á með tilliti til þess þáttar sem taka skal á í rannsókninni.

V. ÞÁTTUR**KRÖFUR TENGÐAR MARKAÐSLEYFISUMSÓKNUM ER VARÐA TILTEKIN DÝRALYF**

Í þessum þætti er mælt fyrir um sértækar kröfur til tilgreindra dýralyfja í tengslum við eðli virku efnanna sem þau innihalda.

V.1. Nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr**V.1.1. Almennar kröfur**

V.1.1.1. Nýstárlegt meðferðarlyf fyrir dýr getur talist til eins af eftirfarandi þremur lyfjaflokkum, allt eftir virka efninu og verkunarhættinum:

- a) öll dýralyf nema líffræðileg dýralyf,
- b) öll dýralyf nema ónæmislyf fyrir dýr,
- c) ónæmislyf fyrir dýr.

V.1.1.2. Almennt skulu umsóknir um markaðsleyfi fyrir nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr, eins og þau eru skilgreind í 43. mgr. 4. gr., samræmast því sniði og þeim kröfum um gögn sem lýst er í II. eða III. þætti þessa viðauka, allt eftir því hvernig hin nýstárlega meðferð er flokkuð. Vanalega skal leggja fram tæmandi málsskjöl sem innihalda 1., 2., 3. og 4. hluta í samræmi við kröfurnar sem lýst er í II. eða III. þætti og viðeigandi leiðbeiningar sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út, ef þær eru fyrir hendi. Mögulegt er að víkja frá kröfunum í þessum viðauka þegar rök liggja að baki því. Viðbótarkröfur geta átt við um tilteknar tegundir lyfja, eftir því sem við á og með hliðsjón af sérstökum eiginleikum nýstárlegra meðferðarlyfja fyrir dýr.

- V.1.1.3. Framleiðsluferlin fyrir nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr skulu samræmast meginreglunum um góða framleiðslu-hætti sem eru, þegar nauðsyn krefur, aðlagðar til að endurspegla sérstakt eðli þessara lyfja. Útbúa skal sértækar leiðbeiningar fyrir nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr til að endurspegla á tilhlýðilegan hátt sérstakt eðli framleiðsluferlis þeirra.
- V.1.1.4. Notkun nýstárlegs meðferðarlyfs getur, allt eftir sérstöku eðli þess, tengst tilteknum áhættum. Nota skal þá aðferðafræði að gera áhættusnið til að greina þá áhættu sem fylgir hinu tiltekna lyfi og þá þætti sem stuðla að þeirri áhættu. Í þessu samhengi myndi áhætta vera öll hugsanleg óhagstæð áhrif sem tengja má við notkun á nýstárlega lyfinu og eru áhyggjuefni vegna markþýðisins og/eða notandans, neytandans og/eða umhverfisins. Áhættugreiningin getur ná til alls þróunarferlisins. Áhættuþættir sem mætti íhuga eru uppruni upphafsefnisins (frumur o.s.frv.), verkunarháttur í dýrinu (útbreiðsla, upphaf ónæmissvörunar, varanleiki í líkamanum, o.s.frv.), hversu mikla meðhöndlun frumurnar hafa fengið (t.d. framleiðsluferlið), samsetning virka efnisins og lífvirkra sameinda eða byggingarefna, geta veira eða örvera til eftirmyndunar þegar þær eru hagnýttar í lífi, umfang innlimunar kjarnsýruraða eða gena í genamengið, langtímaþvirkni, áhætta með tilliti til æxlismyndunargetu, áhrif sem missa marks og aðferð við lyfjagjöf eða notkun.
- V.1.1.5. Ákvarða skal, á grundvelli mats á upplýsingunum um greinda áhættu og áhættuþætti, sérsnið hvernar einstakrar áhættu sem tengist tilteknu lyfi sem má nota til að ákvarða og rökstyðja hvernig gagnasafnið sem lagt er fram veitir nauðsynlega tryggingu fyrir gæðum, öryggi og verkun og nægir til að styðja við umsókn um markaðsleyfi, einkum hvað varðar þá þætti nýstárlegs meðferðarlyfs fyrir dýr sem þekking liggur ekki fyrir um á þessum tímapunkti.
- V.1.1.6. Íhuga má að framkvæma, í hverju tilviki fyrir sig, ráðstafanir eða rannsóknir að lokinni veitingu leyfis til að taka á eyðum í gögnum eða óvissu. Til að greina snemmbúin eða síðbúin merki um aukaverkanir, koma í veg fyrir klínískar afleiðingar slíkra verkana og tryggja tímanlega meðhöndlun og afla upplýsinga um langtímaöryggi og verkun nýstárlegra meðferðarlyfja fyrir dýr skal í áhættustjórnunaráætlun lýsa nákvæmlega þeim ráðstöfunum sem gert er ráð fyrir til að tryggja slíka eftirfylgni.
- V.1.1.7. Mælt er með því fyrir öll nýstárleg meðferðarlyf, einkum þau sem teljast til dýralækningasviða í mótun, að leita tímanlega ráðlegginga hjá Lyfjastofnun Evrópu áður en málsskjöl markaðsleyfis eru lögð fram, til að flokka lyfið, ákvarða hvaða uppbygging málsskjala á við og fá viðeigandi upplýsingar um viðbótargögnin sem kunna að vera nauðsynleg til að styðja við gæði, öryggi og verkun.
- V.1.2. **Gæðakröfur**
- V.1.2.1. Almennt skal leggja fram lýsingu á samsetningu, framleiðsluáferð, samkvæmni í framleiðslu, eftirliti með upphafsefnum, eftirliti sem er framkvæmt meðan á framleiðsluferli stendur, prófunum á fullbúna lyfinu, þ.m.t. framkvæmd á virkniprófun eða magnákvörðun virka efnisins og upplýsingar um stöðugleika.
- V.1.2.2. Almennt séð skulu kröfur um gögn vegna framleiðslu og prófana á nýstárlegum meðferðarlyfjum fyrir dýr sem hafa líffræðilegan uppruna og eru flokkuð sem líffræðileg eða ónæmisfræðileg lyf samræmast kröfunum um líffræðileg lyf eða ónæmislyf (eins og lýst er í III. þætti þessa viðauka), þ.m.t. með tilliti til þarfarinnar fyrir viðeigandi prófun á styrk. Í ákveðnum tilvikum kunna viðbótarkröfur að eiga við, t.d. fyrir frumu- og genaferju-smíð.
- V.1.2.3. Um nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr sem eru byggð með efnasmíði gilda almennt sömu gagnakröfur og fyrir dýralyf önnur en líffræðileg lyf (eins og lýst er í II. þætti þessa viðauka). Í ákveðnum tilvikum kunna viðbótarkröfur að eiga við, t.d. viðeigandi prófun á styrk.

V.1.3. Öryggiskröfur

V.1.3.1. Frekari gögn til að meta öryggi fyrir markdýr, notanda, neytendur eða umhverfið kunna að eiga við, allt eftir eðli lyfsins og fyrirhugaðri notkun þess, eins og ákvarðað er með áhættugreiningu í hverju tilvik.

V.1.3.2. Taka skal tilliti til krafanna í tilskipun 2001/18/EB þegar dýrið sem hefur fengið lyfjameðferð gæti sjálft orðið að erfðabreyttri lífveru. Þótt tilskipun 2001/18/EB gildi um fullbúin lyf sem innihalda erfðabreyttar lífverur eru samt í henni bestu tæknilegu leiðbeiningarnar til að skrá nauðsynleg gögn sem eru nú í boði. Einkum er innlimunarhraði DNA inn í kímfrumur meginatriði (þannig getur það borist í afkvæmi) eða mögulegur flutningur erfðabreyttra fruma í afkvæmi. Það skal einnig tekið fram að þetta vandamál er ekki alveg hið sama vegna gæludýra og dýra sem gefa af sér afurðir til manneldis (neysla manna á afurðum sem innihalda erfðabreyttar lífverur).

V.1.3.3. Gera skal viðeigandi prófanir á efnunum sem ætluð eru til að fella inn í genamengið eða breyta því til að meta áhættuna á að breytingar missi marks og/eða á framköllum stökkbreytinga með innskotum.

V.1.4. Kröfur um verkun

V.1.4.1. Munurinn á gagnakröfum vegna verkunar veltur aðallega á fyrirhuguðum notkunarábendingum fyrir marktegundina. Kröfur um verkun sem settar eru fram í II. eða III. þætti kunna að gilda um nýstárleg meðferðarlyf fyrir dýr, allt eftir flokkun þeirra og fyrirhugaðri notkun fyrir marktegundir.

V.1.4.2. Þær ábendingar sem eru tilgreindar skulu studdar viðeigandi gögnum fyrir marktegundina.

V.1.5. Sértekjar gagnakröfur sem varða tiltekna tegundir nýstárlegra meðferðarlyfja**V.1.5.1. Meginreglur**

V.1.5.1.1. Með hliðsjón af sértæki nýstárlegra meðferðarlyfja getur verið viðeigandi að beita sértækum kröfum auk almennra krafna vegna mats á gæðum, öryggi og verkun.

V.1.5.1.2. Í eftirfarandi liðum eru dregnar fram sértekjar kröfur sem skal hafa í huga fyrir tiltekna tegundir nýstárlegra meðferðarlyfja. Þessar sértæku kröfur, settar vegna tiltekinnar tegunda nýstárlegra meðferðarlyfja, teljast vera skrá, sem er ekki tæmandi, yfir kröfur sem vera kann að þurfi að laga að því sérstaka lyfi sem um ræðir í hverju tilvik fyrir sig og á grundvelli áhættugreiningar.

V.1.5.1.3. Í öllum tilvikum, og þá einkum fyrir nýstárlegar meðferðir sem teljast til dýralækningasviða í mótun, munu umsækjendur þurfa að taka tillit til núverandi stöðu þekkingar á sviði dýralæknisfræði og til vísindalegra leiðbeininga sem Lyfjastofnun Evrópu og framkvæmdastjórnin gefa út í samræmi við I. þátt þessa viðauka.

V.1.5.2. Genalyf fyrir dýr

V.1.5.2.1. Genameðferðarlyf eru líffræðileg dýralyf sem innihalda virk efni sem innihalda eða samanstanda af samskeyttum kjarnsýrum og eru notuð fyrir eða gefin dýrum með það fyrir augum að stilla, lagfæra, endurnýja, bæta við eða eyða genaröð. Bein tenging er á milli verkunar þeirra í fyrirbyggjandi meðferð eða við sjúkdómsgreiningu og samskeyttu kjarnsýruraðarinnar sem þau innihalda, eða afurðar genatjáningar þessarar samskeyttu kjarnsýruraðar.

V.1.5.2.2. Eftirfarandi kröfur gilda til viðbótar við gagnakröfurnar sem eru settar fram í II. eða III. þætti:

- a) veita skal upplýsingar um öll upphafsefnin sem eru notuð við framleiðslu virka efnisins, þ.m.t. lyfin sem eru nauðsynleg til erfðabreytingar á frumum, ef við á, og síðari ræktun og varðveislu erfðabreyttu frumanna, með tilliti til þess að hreinsunarstig séu hugsanlega ekki fyrir hendi,
- b) fyrir lyf sem innihalda örveru eða veiru skal leggja fram gögn um erfðafræðilegu breytinguna, raðgreiningu, deyfingu á meinvirkni, leitni í tiltekna tegundir vefja og frumna, hvort örveran eða veiran eru háðar frumuhingsstigum, meinvirkni og einkenni móðurstofnsins,

- c) í viðeigandi liðum málsskjalanna skal lýsa óhreinindum, tengdum vinnslu, og óhreinindum, tengdum lyfi, einkum aðskotaveirum sem eru færar um eftirmyndun ef genaferjan er hönnuð til að vera ófær um eftirmyndun,
- d) að því er varðar plasmíð skal framkvæma magnákvörðun á hinum mismunandi plasmíðum yfir allan geymsluþolstíma lyfsins,
- e) að því er varðar erfðabreyttar frumur skal prófa eiginleika frumanna fyrir og eftir erfðafræðilega breytingu, sem og fyrir og eftir allar frysti-/geymslumeðferðir í kjölfar hennar. Auk sértækra krafna um genalyf skulu gæðakröfur um frumulyf og vefjateknilyf gilda fyrir genabreyttar frumur,
- f) hafa þarf í huga innskot sem missa marks (sem t.d. leiða til fyrirferðaraukningar/krabbameins, efnaskipta-truflana) og framköllunar stökkbreytinga og erfðaeiturhrifa með innskotum (innskot erfðastaka og tjáning DNA-breytandi prótína sem miðlara aukaverkana vegna erfðaeiturhrifa) í marktægundum,
- g) láta skal í té rannsóknir á kímlínusmitum, nema rök séu færð fyrir öðru.

V.1.5.3. Vefjalyf, vefjateknilyf og frumulyf fyrir dýr

V.1.5.3.1. Vefjalyf teljast ná yfir breiðan hóp lyfja og meðferða sem almennt eru ætluð til þess að koma starfsemi aftur í samt lag. Á meðal þessara lyfja má telja meðferðir sem byggja á frumum, þ.m.t. vefjateknilyf.

V.1.5.3.2. Frumulyf fyrir dýr eru líffræðileg dýralyf sem innihalda eða samanstanda ýmist af frumum eða vefjum sem hafa fengið umfangsmikla meðhöndlun svo að líffræðilegum eiginleikum, lífeðlisfræðilegri starfsemi eða byggingar-eiginleikum, sem skipta máli fyrir fyrirhugaða klíníska notkun, hefur verið breytt, eða af frumum eða vefjum sem ekki er ætlað að sinna sömu grundvallarstarfsemi í viðtakanda og í gjafanum. Þau eru kynnt þannig að þau hafi eiginleika til, eða séu notuð fyrir eða gefin dýrum með það fyrir augum, að meðhöndla, koma í veg fyrir eða greina sjúkdóm með lyfjafræðilegri verkun, ónæmisfræðilegri verkun eða verkun á efnaskipti frumna eða vefja eða til að endurnýja, lagfæra eða koma í staðinn fyrir vef.

V.1.5.3.3. Eftirfarandi kröfur gilda til viðbótar við gagnakröfurnar sem eru settar fram í II. eða III. þætti:

- a) láta skal í té samantekt upplýsinga um öflun og prófun vefja og frumna úr dýrum sem eru notuð sem upphafsefni. Ef óheilbrigðar frumur eða vefir eru notuð sem upphafsefni skal færa rök fyrir notkun þeirra,
- b) fjalla skal um hugsanlegan breytileika sem kemur inn með vefjum og frumum úr dýrum sem hluta af gildingu framleiðsluferlisins, greiningu á eiginleikum virka efnisins og fullbúna lyfsins, þróun á magngreiningum, ákvörðun nákvæmra skilgreininga og stöðugleika,
- c) tæknilegar kröfur sem eru tilgreindar fyrir genalyf skulu gilda fyrir erfðabreytingarnar á frumunum,
- d) láta skal í té viðeigandi upplýsingar um greiningu á eiginleikum frumuhópsins eða frumublöndunnar að því er varðar auðkenningu, hreinleika (t.d. aðskotaefni og aðskotaefni úr frumum), lífvænleika, styrk, lítningafræði, æxlismyndandi áhrif og hentugleika til fyrirhugaðrar, læknisfræðilegrar notkunar. Sýna skal fram á erfðafræðilegan stöðugleika frumanna,
- e) rannsaka skal áhrif og milliverkanir allra efnisþátta sem líklegt er að hafi milliverkanir (beinar eða vegna niðurbrots eða umbrots) við virka efnið,
- f) þegar þrívíð bygging er hluti af fyrirhugaðri virkni skal sérhæfingarstig, fyrirkomulag byggingar og virkni frumnanna og, þegar við á, utanfrumuefnið sem myndast, vera hluti af lýsingunni á eiginleikum þessara lyfja sem eru að stofni til úr frumum.

V.1.5.4. Dýralyf sem eru sérhönnuð til fagameðferðar

- V.1.5.4.1. Bakteríufagar eru veirur sem reiða sig á bakteríur sem hýsla til að fjölga sér og verka mjög sértækt á tiltekna bakteríustofna. Fagameðferð má t.d. nota sem staðgöngukost fyrir sýklalyf. Bakteríufagar samanstanda almennt af genamengi sem er samsett af ein- eða tvíþátta DNA eða RNA og umlukið prótínhjúpi. Vegna fjölbreytileika fyrirhugaðra marka fyrir meðferðina og sérvirkni bakteríufaganna verður nauðsynlegt að velja viðeigandi bakteríufagastofn gegn bakteríustofninum sem veldur sjúkdómnum í hverju tilviki fyrir sig fyrir hverja uppkomu sjúkdómsins.
- V.1.5.4.2. Gæði og magn bakteríufaganna sem á að nota í fullbúna lyfinu eru vanalega breytileg. Föst eigindleg og megindleg samsetning bakteríufaga er því ekki venjubundin staða þar eð aðlögun faganna þarf að vera viðvarandi. Fyrir bragðið þarf að koma upp og viðhalda frumsáningsstofnum bakteríufaga (sambærilegum við margra stofna nálgun).
- V.1.5.4.3. Bakteríufagar ásamt hýsilbakteríum/aðalfrumusöfnum til framleiðslu skulu helst framleiddir á grundvelli frumsáningskerfis. Láta skal í té staðfestingu á því að bakteríufaginn sé rofveira.
- V.1.5.4.4. Sýna skal fram á að öll frumsáning sé laus við þolgen (eitt eða fleiri) og gen sem kóða fyrir meinvirkniþáttum.
- V.1.5.4.5. Ábendingin skal vera fyrir fyrirbyggjandi meðferð, verndarmeðferð og/eða lækningameðferð á einum eða fleiri tilteknum sýkingum eða smitsjúkdómum. Verkun meðferðarinnar tengist rofvirkni faga sem veitir þessum bakteríufögum bakteríudrepandi virkni með sérvirkni fyrir viðkomandi bakteríustofn.
- V.1.5.4.6. Lýsa skal þeim erfðabreytingum sem gerðar hafa verið á erfðabreyttum fögum.

V.1.5.5. Dýralyf fengin með nanótækni

- V.1.5.5.1. Litið er á nanótækni einkum sem tækni til að mynda bera fyrir efnafræðilega smíðuð efni en þeir geta þó einnig verið berar fyrir líffræðileg efni. Notkun á nanóögnum getur verið leið til að stjórna inngjöf efna með lága leysni eða eitruðra efnasambanda.
- V.1.5.5.2. „Nanótækni“ afmarkar hönnun, greiningu á eiginleikum og framleiðslu á nanóefni með því að takmarka lögun og stærð við nanómælikvarða (upp að u.þ.b. 100 nanómetrum).
- V.1.5.5.3. „Nanóagnir“ teljast hafa tvö eða fleiri mál sem eru á nanómælikvarða.
- V.1.5.5.4. Á sviði dýralækninga eru nanóagnir fyrir lyfjagjafarkerfi mikilvæg sem „lyf sem eru afleidd með nanótækni“: nanóagnir sem eru tengdar við efni til að breyta lyfjahvarfafræðilegum og/eða lyfhrifafræðilegum eiginleikum þeirra. mRNA-lyf eru helst hjúpuð í nanóagnalyfjagjafarkerfi.
- V.1.5.5.5. Eftirfarandi kröfur gilda til viðbótar við kröfurnar um gæðatengd gögn sem eru settar fram í II. eða III. þætti:
- a) stærðardreifing agna skal ákvörðuð,
 - b) nota skal viðeigandi prófun í glasi á virkni þeirra og hugsanlegri lyfjagjafargetu (ef þær eru notaðar sem lyfjagjafarkerfi).
- V.1.5.5.6. Að því er varðar öryggi, þá kunna þær hættur sem skapast með notkun á nanóögnum til lyfjagjafar að vera aðrar en vanalegar hættur sem skapast vegna efna í hefðbundnum lyfjagjafarstöðnetum. Því ætti að íhuga eftirfarandi þætti með tilliti til öryggis:
- a) Nanóagnir til lyfjagjafar gætu haft áhrif á eiturhrif lyfsins. Eiturhrif virka efnisins eru þungamiðja lyfsins, en einnig skal íhuga eiturhrif nanóagna til lyfjagjafar þar eð þær gætu skapað sértæka áhættu (klasar, frumueiturhrif), gætu flutt óhreinindi með ásogi, gætu myndað eiturefni með niðurbroti eða uppleysingu eða gætu borist í gegnum lífeðlisfræðilega tálma (blóð-heila, fóstur-fylgju, frumu- og kjarnahimnur, o.s.frv.). Í þessu samhengi:

- i. Þegar nanóagnir berast í gegnum lífeðlisfræðilega tálma skal rannsaka áhrif nanóagna til lyfjagjafar á samsvarandi líffæri,
 - ii. rannsaka skal áhrif klasa í hinum mismunandi marklíffærum, einkum með áherslu á hættuna á blóðreki í minni blóðæðum,
 - iii. Öryggisvandamál sem varða nanóagnir til lyfjagjafar geta tengst uppsöfnuðum áhrifum, niðurbrotssniðum eða þrávirkni í líkamanum sem hafa neikvæð áhrif á starfsemi marklíffærananna,
 - iv. Öryggisvandamál eru einnig möguleg á frumustigi. Hugsanlegt er að frumur geti ekki alltaf eytt nanóögnunum sem berast í gegnum frumuhimnuna og það getur leitt til frumueiturhrifa, einkum vegna ræsingar oxunarálags. Hægt skal vera að nota þær eiturefnafræðilegu greiningar sem gera skal til að meta þessi frumueiturhrif og tengda þætti, s.s. myndun eitraðra sindurefna og lífvaranleika.
- b) Eiturefnafræðisnið virku efnanna í nanóögnum til lyfjagjafar geta verið mismunandi þar eð þau kunna að dreifast á mismunandi hátt í ýmis innri líffæri (mismunandi leysni í líffræðilegum efniviðum) eða þær geta óvænt borist í gegnum ýmsa líffræðilega tálma innan líkamans, s.s. heilatálmann.
 - c) Aukaverkanir sem tengjast virku efnunum geta versnað þegar þau eru gefin með nanóögnum.
 - d) Þegar hafa greinst öryggisvandamál vegna nanólyfja, s.s. ónæmiseiturhrif (beinar skemmdir á ónæmisfrumum), ónæmisörvun, ónæmisbæling og ónæmisstýring (s.s. magnavirkjun, bólga, virkjun á ósértæku eða áunnu ónæmi).
 - e) Hafa skal í huga getu nanóagna til að valda bólgu- eða ofnæmisviðbrögðum. Getan til að komast inn í blóðrásina og ræsa bólguviðbrögð getur orsakað dreifða blóðstorkun eða blóðstorkueyðingu (e. *fibrinolysis*) með frekari afleiðingum, s.s. segamyndun. Því skal athuga samrýmanleika nanóagnanna við blóð.

V.1.5.6. Lyf til meðhöndlunar með andþættu RNA og RNA-inngripi

- V.1.5.6.1. Lyf til meðferðar með andþættu RNA og meðferð með truflun er hægt að mynda með nýmyndun eða með raðbrigðatekni.
- V.1.5.6.2. Andþætt RNA er einþátta RNA sem er samfallandi við mRNA sem tjáir prótín sem það þáttaparast við og blokkar þannig prótínþýðingu þess.
- V.1.5.6.3. RNA-truflun er líffræðilegt ferli þar sem RNA-sameindir bæla genatjáningu eða -þýðingu með því að hlutleysa mRNA-marksameindir.
- V.1.5.6.4. Eftirfarandi kröfur gilda til viðbótar við gagnakröfurnar sem eru settar fram í II. eða III. þætti:
 - a) ákvarða þarf lágmarksfjölda RNA-búta á móti rúmmáli sem hluta af eftirlitsprófununum á fullbúna lyfinu og sama gildir um staðfestingu á því að RNA-búturnir sýni réttu röðina,
 - b) þörf kann að vera á lífgreiningu á styrk tiltekinna lyfja til meðferðar með andþættu RNA sem falla undir II. þátt þessa viðauka, við lokasamþykktarprófanir þeirra,
 - c) prófun til að vakta niðurbrotshraða RNA-bútanna til lengri tíma skal vera innifalin í stöðugleikaprófunum,
 - d) að því er varðar meðferðarlyf með andþættu RNA skal fjalla um hugsanleg skaðleg áhrif vegna bindingar við mark eða utan marks, sem og hugsanleg skaðleg áhrif, ekki af völdum andþátta, t.d. vegna uppsöfnunar, bólguvaldandi svarana og bindinga við aptamera,
 - e) að því er varðar RNAi-meðferðarlyf skal fjalla um hugsanleg skaðleg áhrif vegna truflunar utan marksins (vegna jákvæða RNAi-þáttarins), sem og möguleikann á því að þau berist yfir blóðheilatálmann og valdi röskun í miðtaugakerfinu,
 - f) að því er varðar lyf til meðferðar með andþættu RNA og RNA-truflun sem eru ætluð til genameðferðar skal hafa í huga kröfurnar vegna dýrallyfja til genameðferðar.

V.2. Grunnskjal fyrir ónæmisvaka í bóluefni

Hugtakið „grunnskjal fyrir ónæmisvaka í bóluefni“ er innleitt fyrir ákveðin ónæmisfræðileg dýralyf, þrátt fyrir 2. hluta þáttar IIIb.

V.2.1. Meginreglur

V.2.1.1. Í þessum viðauka merkir „grunnskjal fyrir ónæmisvaka í bóluefni“ sjálfstæðan hluta umsóknargagna með markaðsleyfi fyrir bóluefni, sem inniheldur allar viðkomandi upplýsingar um gæði hvers virks efnis sem er hluti af dýralyfinu. Þessi sjálfstæði hluti getur verið sameiginlegur fyrir eitt eða fleiri eingild og/eða samsett bóluefni frá sama umsækjanda eða markaðsleyfishafa.

V.2.1.2. Notkun grunnskjals fyrir ónæmisvaka í bóluefni er valkvæð. Tilgreina skal ónæmisvaka, einn eða fleiri, í samsettum ónæmislyfjum sem tilgreina skal í grunnskjali eða -skjöllum fyrir ónæmisvaka í bóluefni og krefjast skal aðskilins grunnskjals fyrir ónæmisvaka í bóluefni fyrir hvern þeirra.

V.2.1.3. Framlagning og samþykki á grunnskjali fyrir ónæmisvaka í bóluefni skulu samræmast viðeigandi leiðbeiningum sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út.

V.2.2. Efni

Málsskjöl grunnskjals fyrir ónæmisvaka skulu innihalda upplýsingarnar í hlutum V.2.2.1 til V.2.3.3 sem eru útdráttur úr viðeigandi hlutum 1. hluta (Samantekt um málsskjölin) og 2. hluta (Upplýsingaskjöl um gæði) eins og sett er fram í hluta IIIb í þessum viðauka.

V.2.2.1. Samantekt úr málsskjölunum (1. hluti)

Láta skal í té nafn og heimilisfang framleiðanda, eins eða fleiri, og stað(i) þar sem mismunandi stig framleiðslunnar og eftirlit með virka efninu fara fram, ásamt afritum af samsvarandi framleiðsluleyfum.

V.2.2.2. Upplýsingar um eiginlega og meginlega þætti innihaldsefnanna (hluti 2.A)

Láta skal í té fullt og nákvæmt heiti virka efnisins (t.d. veiru- eða bakteríustofn, ónæmisvaka) á sama hátt og þess er getið fyrir fullbúið lyf. Láta skal í té upplýsingar um þróun lyfs sem varðar virka efnið.

V.2.2.3. Lýsing á framleiðsluaðferð (hluti 2.B)

Láta skal í té lýsingu á framleiðsluaðferðinni fyrir virka efnið, þ.m.t. gildingu mikilvægra stiga í framleiðslunni og rökstuðning, ef við á, fyrir allri fyrirhugaðri millistigsgeymslu. Láta skal í té gögn sem varða óvirkjun virka efnisins í óvirkjuðum bóluefnum, þ.m.t. gildingu á óvirkjunarferlinu.

V.2.2.4. Framleiðsla og eftirlit með upphafsefni (hluti 2.C)

V.2.2.4.1. Almennu kröfurnar, sem lýst er í þætti IIIb.2C og sem varða virka efnið, skulu gilda.

V.2.2.4.2. Láta skal í té upplýsingar um virku efnin (t.d. veiru-/bakteríustofninn), undirstöðuefni (frumur, ræktunarmiðil) og öll hráefnin (í lyfjaskrá eða utan hennar, lífræn eða ólífræn) sem eru notuð við framleiðslu virka efnisins.

V.2.2.4.3. Málsskjölin skulu innihalda gæðalýsingarnar, upplýsingar um þau ferli sem framkvæmd hafa verið og um prófanirnar sem gerðar skulu til gæðastýringar á öllum lotum upphafsefna og niðurstöður fyrir lotu allra efnisþátta sem notaðir eru.

V.2.2.4.4. Láta skal í té áhættumat vegna smitandi svampheilakvilla og aðskotaefna, eftir atvikum. Taka skal fram að í áhættumatinu vegna svampheilakvilla og aðskotaefna skal íhuga að taka til skoðunar þær marktægundir sem fullbúnu lyfin, sem vísa til grunnskjals fyrir ónæmisvaka, verða notuð fyrir. Á stigi samantektarinnar á grunnskjalinu fyrir ónæmisvaka má færa má inn varnaðarorð eða takmarkanir á notkun, allt eftir því hvaða upplýsingar eru veittar, sem vera kann að mildist í áhættugreiningunni fyrir fullbúna lyfið.

V.2.2.4.5. Ef virka efnið er fengið með raðbrigðataækni skal láta í té allar samsvarandi, viðeigandi upplýsingar um erfðabreyttu veiruna/bakteríuna.

V.2.2.5. Samanburðarprófanir í framleiðsluferlinu (hluti 2.D)

Almennu kröfurnar sem lýst er í þætti IIIb.2D skulu gilda um vinnslueftirlitsprófanirnar sem gerðar eru á meðan á framleiðslu virka efnisins stendur, þ.m.t. gildingar á mikilvægum eftirlitsprófunum og, eftir atvikum, fyrirhugaðri millistigsgeymslu (fyrir blöndun).

V.2.2.6. Samræmi milli framleiðslulotna (hluti 2.F)

Almennu kröfurnar, sem lýst er í þætti IIIb.2F skulu gilda um það þegar sýnt er fram á samræmi í framleiðslu ónæmisvakans.

V.2.2.7. Stöðugleiki (hluti 2.G)

Almennu kröfurnar, sem lýst er í þætti IIIb.2G til að sýna fram á stöðugleika ónæmisvakans og, eftir atvikum við millistigsgeymslu ef hún er fyrir hendi, skulu gilda.

V.2.3. Mat og útgáfa vottorðs

V.2.3.1. Þegar um er að ræða bóluefni sem innihalda einn eða fleiri nýja ónæmisvaka og ekkert grunnskjal fyrir ónæmisvaka er þegar til skal umsækjandi leggja fyrir Lyfjastofnun Evrópu tæmandi málsskjöl umsóknar um markaðsleyfi, þ.m.t. öll grunnskjölín fyrir ónæmisvakana sem samsvara hverjum einstökum vaka sem ætlast er til að grunnskjöl fyrir ónæmisvaka séu notuð fyrir. Lyfjastofnun Evrópu skal framkvæma vísindalegt og tæknilegt mat á hverju grunnskjali fyrir ónæmisvaka. Niðurstaðan úr jákvæðu mati skal leiða til útgáfu vottorðs um samræmi við löggjöf Sambandsins fyrir hvert grunnskjal fyrir ónæmisvaka og því skal fylgja matsskýrsla. Vottorðið gildir í gervöllu Evrópusambandinu.

V.2.3.2. Hluti V.2.3.1 skal einnig gilda um öll bóluefni sem samanstanda af nýstárlegri samsetningu bóluefnisvaka, sama hvort einn eða fleiri þessara bóluefnisvaka er eða er ekki hluti af bóluefnum sem þegar eru leyfð í Sambandinu.

V.2.3.3. Breytingar á innihaldi grunnskjals fyrir ónæmisvaka fyrir bóluefni sem er leyft í Sambandinu skulu háðar vísindalegu og tæknilegu mati Lyfjastofnunar Evrópu. Ef matið er jákvætt skal Lyfjastofnun Evrópu gefa út vottorð um samræmi við löggjöf Sambandsins fyrir grunnskjalið fyrir ónæmisvakann. Útgefna vottorðið gildir í gervöllu Evrópusambandinu.

V.3. Málsskjöl fyrir marga stofna

V.3.1. Hugtakið „málsskjöl fyrir marga stofna“ er innleitt fyrir tiltekin ónæmisfræðileg dýralyf, þrátt fyrir ákvæði 2. hluta þáttar IIIb.

V.3.2. Málsskjöl fyrir marga stofna merkir ein málsskjöl sem innihalda viðeigandi upplýsingar um sérstakt og ítarlegt vísindalegt mat á mismunandi möguleikum á stofnum/samsetningum stofna sem gerir mögulegt að heimila óvirkjuð bóluefni gegn veirum eða bakteríum með mismunandi ónæmisvökum þegar þörf er fyrir hraðar eða tíðar breytingar á samsetningu bóluefna gegn þeim til að tryggja verkun með tilliti til faraldsfræðilegra aðstæðna á vettvangi. Hægt væri að velja nokkra stofna á meðal þeirra sem fjallað er um í málsskjölunum til að setja saman fullbúið lyf, allt eftir faraldsfræðilegum aðstæðum þar sem nota á bóluefnið.

V.3.3. Hver málsskjöl fyrir marga stofna eiga aðeins við um eina tegund veira, ættkvíslar baktería eða smitferju tiltekins sjúkdóms; ekki er hægt að samþykka blöndur af ýmsum veirum sem tilheyra mismunandi ættum, ættkvíslum eða tegundum, eða bakteríum sem tilheyra mismunandi ættum eða ættkvíslum með skírskotun til málsskjala fyrir marga stofna.

V.3.4. Ef um er að ræða nýjar umsóknir um markaðsleyfi með málsskjölum fyrir marga stofna, og ekki er til neitt leyft bóluefni með mörgum stofnum gegn tiltekinni veiru/bakteríu/sjúkdómi, skal Lyfjastofnun Evrópu staðfesta hvort umsóknin er tæk fyrir nálgunina með málsskjölum fyrir marga stofna áður en hún er lögð fram.

V.3.5. Framlagning og samþykki á málsskjölum fyrir marga stofna skulu samræmast viðeigandi leiðbeiningum sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út.

V.4. Verkvangstækni fyrir bóluefni

V.4.1. Meginreglur

- V.4.1.1. Verkvangstækni fyrir bóluefni er safn tækniáferða sem eiga það sameiginlegt að nota uppistöðubera (e. *backbone carrier*) eða ferju sem er breytt með mismunandi ónæmisvaka eða ónæmisvakasetti fyrir hvert bóluefni sem er fengið með verkvanginum. Þetta nær meðal annars til, en þarf ekki að einskorðast við, verkvanga með prótíngrunn (agnir sem líkjast veirum), verkvanga með DNA-grunn, verkvanga með mRNA-grunn, eftirmyndunareininga (sjálfseftirmyndandi RNA) og veiru- og bakteríuferjubóluefna.
- V.4.1.2. Umsóknir um markaðsleyfi fyrir ónæmislyfjum fyrir dýr sem eru framleidd á grundvelli verkvangstækni fyrir bóluefni teljast tæk vegna vægari gagnakrafna. Krafist er tæmandi málsskjala fyrir fyrsta lyf framleiðanda sem byggist á tiltekinni verkvangstækni fyrir tiltekna marktægund. Þegar umsækjandi leggur fram fyrstu (tæmandi) málskjölin sem byggja á verkvangstækninni getur hann samhliða þeim lagt fram grunnskjál fyrir verkvangstækni sem samanstendur af öllum gögnum sem varða verkvanginn sem viðunandi vísindaleg vísni er fyrir að muni haldast óbreytt, sama hvaða ónæmisvaki eða -vakar eða gen sem athygli vekja bætast við verkvanginn. Eðli gagnanna sem koma eiga fram í grunnskjalinu fyrir verkvangstæknina mun velja á því hvers konar verkvang er um að ræða.
- V.4.1.3. Þegar búið er að votta grunnskjál fyrir verkvangstækni má nota vottorðið til að uppfylla viðeigandi kröfur um gögn í síðari umsóknum um markaðsleyfi á grundvelli sama verkvangs sem miðast við sömu marktægundir.
- V.4.2. Mat og útgáfa vottorðs
- V.4.2.1. Framlagning á grunnskjali fyrir verkvangstækni skal samræmast viðeigandi leiðbeiningum sem Lyfjastofnun Evrópu gefur út. Lyfjastofnun Evrópu skal framkvæma vísindalegt og tæknilegt mat á hverju grunnskjali fyrir verkvangstækni. Niðurstaðan úr jákvæðu mati skal leiða til útgáfu vottorðs um samræmi við löggjöf Sambandsins fyrir grunnskjalið fyrir verkvangstækni og því skal fylgja matskýrsla. Vottorðið gildir í gervöllu Evrópusambandinu.
- V.4.2.2. Breytingar á innihaldi grunnskjals fyrir verkvangstækni fyrir bóluefni sem er leyft í Sambandinu skulu háðar vísindalegu og tæknilegu mati Lyfjastofnunar Evrópu.
- V.4.2.3. Ef matið er jákvætt skal Lyfjastofnun Evrópu gefa út vottorð um samræmi við löggjöf Sambandsins fyrir grunnskjalið fyrir verkvangstæknina.
- V.5. **Leyfð smáskammtadýralyf fyrir dýr**
- V.5.1. **Gæði (2. hluti)**
- Ákvæði 2. hluta þáttar II.2 skulu gilda um skjöl vegna leyfis fyrir smáskammtadýralyfjum sem um getur í 2. mgr. 85. gr., með eftirfarandi breytingum.
- V.5.2. **Hugtakanotkun**
- Latneska heitið á smáskammtalyfjastofninum sem lýst er í umsóknargögnum varðandi markaðsleyfið skal vera í samræmi við latneska heitið í Evrópsku lyfjaskránni eða, ef það liggur ekki fyrir þar, í opinberri lyfjaskrá aðildarríkis. Hefðbundnið eða hefðbundin heiti sem eru notuð í hverju aðildarríki skulu koma fram eftir því sem við á.
- V.5.3. **Eftirlit með upphafsefnum**
- Viðbótargögn um smáskammtalyfjastofninn skulu fylgja þeim upplýsingum og skjölum um upphafsefnin sem fylgja umsókninni, þ.e. öll efni sem eru notuð og verða hluti af fullbúna smáskammtadýralyfinu, þ.m.t. hráefni og milliefni fram að lokaþynningu.
- Almennar gæðakröfur gilda um öll upphafs- og hráefni, sem og um millistig framleiðsluferlisins fram að lokaþynningu, sem verða hluti af fullbúna smáskammtalyfinu. Þegar eitraður efnisþáttur er til staðar skal hafa eftirlit með honum við lokaþynninguna, ef hægt er. Ef slíkt er ekki mögulegt vegna mikillar þynningar skal yfirleitt hafa eftirlit með eitraða efnisþættinum fyrir í ferlinu. Lýsa skal nákvæmlega hverju þrepi í framleiðsluferlinu frá upphafsefninum og til lokaþynningarinnar sem á að verða hluti af fullbúna lyfinu.

Ef efnin eru þynnt skulu þynningarþrepin framkvæmd í samræmi við framleiðsluaðferðir smáskammtalyfja sem mælt er fyrir um í viðkomandi lýsingu efnis í Evrópsku lyfjaskránni eða, liggi hún ekki fyrir þar, í opinberri lyfjaskrá aðildarríkis.

V.5.4. Samanburðarprófanir á fullbúna lyfinu-

Almennar gæðakröfur skulu gilda um fullbúin smáskammtadýralyf Umsækjandinn skal rökstyðja allar undantekningar á viðeigandi hátt

Öll innihaldsefni, sem hafa eiturefnafræðilega þýðingu, skulu sanngreind og magngreind. Ef færa má fyrir því rök að sanngreiningu og/eða magngreiningu allra innihaldsefna sem hafa eiturefnafræðilega þýðingu verði ekki við komið, t.d. vegna þynningar þeirra í fullbúna lyfinu, skal sýna fram á gæðin með heildargildingu framleiðslu- og þynningarferlisins.

V.5.5. Stöðugleikaprófanir

Sýna verður fram á stöðugleika fullbúna lyfsins. Að öllu jöfnu er unnt að heimfæra gögn um stöðugleika smáskammtalyfjastofnanna yfir á þynningar þeirra eða virkniaukningu. Ef hvorki er unnt að koma við sanngreiningu né magngreiningu á virka efninu vegna þynningarstígsins má hafa hliðsjón af gögnum um stöðugleika lyfjaformsins.

V.5.6. Upplýsingaskjöl um öryggi (3. hluti)

Ákvæði 3. hluta skulu gilda um smáskammtadýralyf sem um getur í 10. mgr. 4. gr. þessarar reglugerðar með eftirfarandi gæðalýsingu og með fyrirvara um ákvæði í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010 (7) um lyfjafræðilega virk efni og flokkun þeirra að því er varðar hámarksgildi leifa í matvælum úr dýraríkinu.

Ef einhverjar upplýsingar vantar skal færa rök fyrir því, t.d. skal færa rök fyrir því hvernig sýnt hafi verið fram á viðunandi öryggi þótt niðurstöður sumra rannsókna liggi ekki fyrir.“

(7) Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010 frá 22. desember 2009 um lyfjafræðilega virk efni og flokkun þeirra að því er varðar hámarksgildi leifa í matvælum úr dýraríkinu (Stjtíð. ESB L 15, 20.1.2010, bls. 1).