

KOMMISJONSDIREKTIV 2009/9/EF

2015/EØS/18/43

av 10. februar 2009

om endring av europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/82/EF om innføring av et fellesskapsregelverk for veterinærpreparater(*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/82/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for veterinærpreparater⁽¹⁾, særlig artikkel 88, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) For alle veterinærpreparater som skal bringes i omsetning i Det europeiske fellesskap, må det foreligge en markedsføringstillatelse utstedt av vedkommende myndighet. For dette formål må det inngis en søknad hvor det er vedlagt dokumentasjon som inneholder opplysninger og dokumenter om resultatene av prøvinger og forsøk som er utført på det aktuelle veterinærpreparatet.
- 2) Formålet med vedlegg I til direktiv 2001/82/EF er å fastsette utførlige vitenskapelige og tekniske krav til prøving av veterinærpreparater som veterinærpreparatets kvalitet, sikkerhet og virkning bør vurderes mot. Vedlegget inneholder også instruksjoner om framleggingen av og innholdet i søknadsdokumentasjonen.
- 3) De utførlige vitenskapelige og tekniske kravene i vedlegg I til direktiv 2001/82/EF må tilpasses for å ta hensyn til den vitenskapelige og tekniske utviklingen, og særlig til et sett av nye krav som følge av ny lovgivning. Framleggingen av og innholdet i dokumentasjonen for søknaden om markedsføringstillatelse bør forbedres for å lette vurderingen og fremme en bedre bruk av visse deler av dokumentasjonen som gjelder for flere veterinærpreparater.
- 4) For å forenkle de nåværende framgangsmåtene for vurdering av vaksiner til veterinær bruk, både når det gjelder førstegangsutstedelse av markedsføringstillatelse

og for senere endringer av denne som følge av endringer i framstillingsprosessen og prøving av antigener brukt i kombinasjonsvaksiner, bør det for vaksiner som inneholder flere antigener innføres et nytt system basert på begrepet «hoveddokument om vaksineantigen»

- 5) For å tillate godkjenning av vaksiner mot virus med antigenvariasjon på en måte som sikrer at Fellesskapet raskt kan treffe de mest effektive tiltakene mot utbrudd eller spredning av epizooti, bør begrepet «dokumentasjon for flere stammer» innføres. Dette vil samtidig sikre at markedsføringstillatelser blir gitt på grunnlag av objektive vitenskapelige kriterier for kvalitet, sikkerhet og virkning.
- 6) Tiltakene fastsatt i dette direktiv er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for veterinærpreparater —

VEDTATT DETTE DIREKTIV:

Artikkel 1

Vedlegg I til direktiv 2001/82/EF erstattes med teksten i vedlegget til dette direktiv.

Artikkel 2

Medlemsstatene skal innen 6. september 2009 sette i kraft de lover og forskrifter som er nødvendige for å etterkomme dette direktiv. De skal umiddelbart oversende Kommisjonen teksten til disse bestemmelsene og en sammenligningstabell som viser sammenhengen mellom disse bestemmelsene og bestemmelsene i dette direktiv.

Når disse bestemmelsene vedtas av medlemsstatene, skal de inneholde en henvisning til dette direktiv, eller det skal vises til direktivet når de kunngjøres. Nærmere regler for henvisningen fastsettes av medlemsstatene.

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EUT L 44 av 14.2.2009, s. 10, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 25/2010 av 12. mars 2010 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 30 av 10.6.2010, s. 23.

(¹) EFT L 311 av 28.11.2001, s. 1.

Artikkel 3

Dette direktiv trer i kraft den 20. dag etter at det er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Artikkel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 10. februar 2009.

For Kommisjonen
Günter VERHEUGEN
Visepresident

VEDLEGG

«VEDLEGG I

KJEMISKE, FARMASØYTISKE OG ANALYTISKE STANDARDER, PRØVINGER AV SIKKERHET OG RESTMENGDER, SAMT PREKLINISKE OG KLINISKE PRØVINGER MED HENSYN TIL PRØVING AV VETERINÆRPREPARATER

INNHOLDSFORTEGNELSE

INNLEDNING OG GENERELLE PRINSIPPER.....	415	
AVDELING I		
KRAV TIL VETERINÆRPREPARATER, MED UNNTAK AV IMMUNOLOGISKE VETERINÆRPREPARATER	416	
DEL 1	OVERSIKT OVER DOKUMENTASJONEN	416
	A. ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER	416
	B. PREPARATOMTALE, MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG	416
	C. UTFØRLIGE OG KRITISKE OVERSIKTER	416
DEL 2	FARMASØYTISKE (FYSISK-KJEMISKE, BIOLOGISKE ELLER MIKROBIOLOGISKE) OPPLYSNINGER (KVALITET)	417
	Grunnleggende prinsipper og krav	417
	A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING AV BESTANDDELENE	418
	1. Kvalitativ sammensetning	418
	2. Alminnelig anvendt betegnelse	418
	3. Kvantitativ sammensetning	418
	4. Farmasøytisk utviklingsarbeid	419
	B. BESKRIVELSE AV FRAMSTILLINGSMÅTEN	419
	C. KONTROLL AV UTGANGSMATERIALENE	420
	1. Generelle krav	420
	1.1 Virksomme stoffer	420
	1.1.1. Virksomme stoffer som er oppført i farmakopeer	421
	1.1.2. Virksomme stoffer som ikke er oppført i farmakopeer	422
	1.1.3. Fysisk-kjemiske egenskaper som kan endre biotilgjengeligheten	422
	1.2. Hjelpetoffer	422
	1.3. Beholderens lukkesystem	423
	1.3.1. Virksomt stoff	423
	1.3.2. Ferdig preparat	423
	1.4. Stoffer av biologisk opprinnelse	423
	D. KONTROLLER AV MELLOMPRODUKTENE UNDER FRAMSTILLINGEN	424

E.	KONTROLL AV DET FERDIGE PREPARATET	424
1.	Generelle egenskaper ved det ferdige preparatet	425
2.	Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av virksomme stoffer	425
3.	Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av bestanddeler i hjelpestoffene	426
4.	Sikkerhetsprøvinger	426
F.	HOLDBARHETSPRØVING	426
1.	Virksomme stoffer	426
2.	Ferdig preparat	426
G.	ANDRE OPPLYSNINGER	427
DEL 3	SIKKERHETS- OG RESTMENGDEPRØVINGER	427
A.	Sikkerhetsprøvinger	427
	KAPITTEL I GJENNOMFØRING AV PRØVINGER	427
1.	Nøyaktig identifikasjon av preparatet og dets virksomme stoff(er)	427
2.	Farmakologi	428
2.1.	Farmakodynamikk	428
2.2.	Farmakokinetikk	428
3.	Toksikologi	428
3.1.	Giftighet ved tilførsel av enkeltdose	429
3.2.	Giftighet ved gjentatt tilførsel	429
3.3.	Toleranse hos dyreartene i målgruppen	430
3.4.	Reproduksjonstoksisitet, herunder utviklingstoksisitet	430
3.4.1.	<i>Undersøkelse av virkninger på forplantningsevnen</i>	430
3.4.2.	<i>Undersøkelse av utviklingstoksisitet</i>	430
3.5.	Genotoksisitet	430
3.6.	Kreftframkallende egenskaper	431
3.7.	Unntak	431
4.	Andre krav	431
4.1.	Særlige undersøkelser	431
4.2.	Restmengders mikrobiologiske egenskaper	431
4.2.1.	<i>Mulige virkninger på menneskets tarmflora</i>	431
4.2.2.	<i>Mulige virkninger på mikroorganismer som brukes til industriell bearbeiding av næringsmidler</i>	431
4.3.	Observasjoner hos mennesker	431
4.4.	Utvikling av resistens	432
5.	Brukersikkerhet	432

	6.	Miljøriskovurdering	432
	6.1.	Miljøriskovurdering av veterinærpreparater som ikke inneholder eller består av genmodifiserte organismer.	432
	6.2.	Miljøriskovurdering av veterinærpreparater som inneholder eller består av genmodifiserte organismer.	432
		KAPITTEL II FRAMLEGGING AV OPPLYSNINGER OG DOKUMENTER	432
	B.	Restmengdeprøvinger	433
		KAPITTEL I GJENNOMFØRING AV PRØVINGER	433
	1.	Innledning	433
	2.	Stoffskifte og restmengdekinetikk	434
	2.1.	Farmakokinetikk (absorpsjon, fordeling, stoffskifte, utskilling)	434
	2.2.	Nedbryting av restmengder	434
	3.	Analysemetode for restmengder	434
		KAPITTEL II FRAMLEGGING AV OPPLYSNINGER OG DOKUMENTER	435
	1.	Identifikasjon av preparatet	435
DEL 4		PREKLINISK OG KLINISK UNDERSØKELSE	436
		KAPITTEL I PREKLINISKE KRAV	436
	A.	Farmakologi	436
	A.1.	Farmakodynamikk	436
	A.2.	Utvikling av resistens	436
	A.3.	Farmakokinetikk	436
	B.	Toleranse hos dyreartene i målgruppen	437
		KAPITTEL II KLINISKE KRAV	437
	1.	Alminnelige prinsipper	437
	2.	Gjennomføring av kliniske prøvinger	438
		KAPITTEL III OPPLYSNINGER OG DOKUMENTER	438
	1.	Resultater av prekliniske prøvinger	438
	2.	Resultater av kliniske prøvinger	439
		AVDELING II	
		KRAV TIL IMMUNOLOGISKE VETERINÆRPREPARATER	
DEL 1		OVERSIKT OVER DOKUMENTASJONEN	441
	A.	ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER	441
	B.	PREPARATOMTALE, MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG	441
	C.	UTFØRLIGE OG KRITISKE OVERSIKTER	441

DEL 2	KJEMISKE, FARMASØYTISKE OG BIOLOGISKE/MIKROBIOLOGISKE OPPLYSNINGER (KVALITET)	442
A.	KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING AV BESTANDDELENE	442
1.	Kvalitativ sammensetning	442
2.	Alminnelig anvendt betegnelse	442
3.	Kvantitativ sammensetning	443
4.	Preparatutvikling	443
B.	BESKRIVELSE AV FRAMSTILLINGSMÅTEN	443
C.	PRODUKSJON OG KONTROLL AV UTGANGSMATERIALENE	443
1.	Utgangsmaterialer som er oppført i farmakopeer	444
2.	Utgangsmaterialer som ikke er oppført i noen farmakopé	444
2.1.	Utgangsmaterialer av biologisk opprinnelse	444
2.2.	Utgangsmaterialer av ikke-biologisk opprinnelse	445
D.	KONTROLLPRØVING UNDER FRAMSTILLINGEN	445
E.	KONTROLLPRØVING AV DET FERDIGE PREPARATET	446
1.	Generelle egenskaper ved det ferdige preparatet	446
2.	Identifikasjon av virksomme stoffer	446
3.	Produksjonspartiets titer eller styrke	446
4.	Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av adjuvaner	446
5.	Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av bestanddeler i hjelpestoffene	446
6.	Sikkerhetsprøvinger	446
7.	Sterilitets- og renhetsprøvinger	446
8.	Restfuktighet	447
9.	Inaktivering	447
F.	ENSARTETHET MELLOM PRODUKSJONSPARTIENE	447
G.	HOLDBARHETSPRØVING	447
H.	ANDRE OPPLYSNINGER	447
DEL 3	SIKKERHETSPRØVINGER	447
A.	INNLEDNING OG GENERELLE KRAV	447
B.	LABORATORIEUNDERSØKELSER	448
1.	Sikkerhet ved tilførsel av enkeltdose	448
2.	Sikkerhet ved enkelttilførsel av en overdose	448
3.	Sikkerhet ved gjentatt tilførsel av enkeltdose	448
4.	Undersøkelse av forplantningsevnen	449
5.	Undersøkelse av immunologiske funksjoner	449
6.	Særlige krav for levende vaksiner	449
6.1.	Spredning av vaksinstammen	449
6.2.	Spredning i vaksinerte dyr	449

6.3.	Svekkede vaksiners reversjon til virulens	449
6.4.	Vaksinestammens biologiske egenskaper	449
6.5.	Rekombinasjon eller genomisk omgruppering av stammer	449
7.	Brukersikkerhet	449
8.	Undersøkelse av restmengder	450
9.	Interaksjoner	450
C.	FELTUNDERSØKELSER	450
D.	MILJØRISIKOVURDERING	450
E.	NØDVENDIG VURDERING AV VETERINÆRPREPARATER SOM INNEHOLDER ELLER BESTÅR AV GENMODIFISERTE ORGANISMER	451
DEL 4	VIRKNINGSPRØVINGER	451
	KAPITTEL I	451
1.	Alminnelige prinsipper	451
2.	Gjennomføring av forsøkene	451
	KAPITTEL II	451
A.	Generelle krav	451
B.	Laboratorieforsøk	452
C.	Feltundersøkelser	452
DEL 5	OPPLYSNINGER OG DOKUMENTER	453
A.	INNLEDNING	453
B.	LABORATORIEUNDERSØKELSER	453
C.	FELTUNDERSØKELSER	454
DEL 6	BIBLIOGRAFISKE HENVISNINGER	455
AVDELING III		
	KRAV TIL SÆRLIGE SØKNADER OM MARKEDSFØRINGSTILLATELSE	455
1.	Generiske veterinærpreparater	455
2.	Tilsvarende biologiske veterinærpreparater	455
3.	Alminnelig anerkjent veterinær bruk	456
4.	Kombinasjonsveterinærpreparater	457
5.	Søknader med informert samtykke	457
6.	Dokumentasjon for søknader under særlige omstendigheter	457
7.	Kombinerte søknader om markedsføringstillatelse	457
AVDELING IV		
	KRAV TIL SØKNADER OM MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FOR SÆRLIGE VETERINÆRPREPARATER	457
1.	IMMUNOLOGISKE VETERINÆRPREPARATER	458
2.	HOMØOPATISKE VETERINÆRPREPARATER	458

INNLEDNING OG GENERELLE PRINSIPPER

1. Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 12–13d skal være vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse, skal presenteres i samsvar med kravene i dette vedlegg, idet det tas hensyn til den veiledningen Kommisjonen har offentliggjort i reglene for legemidler i Den europeiske union, bind 6 B, veiledning til søkere om markedsføringstillatelse for veterinærpreparater, presentasjon av og innhold i dokumentasjonen.
2. Ved utarbeiding av dokumentasjonen til en søknad om markedsføringstillatelse skal søkere også ta hensyn til nåværende veterinærmedisinsk kunnskap og de vitenskapelige retningslinjene for veterinærpreparaters kvalitet, sikkerhet og virkning som er offentliggjort av Det europeiske legemiddelkontor (Kontoret) og til andre farmasøytiske fellesskapsretningslinjer som Kommisjonen har offentliggjort i de ulike bindene av reglene for legemidler i den europeiske union.
3. Når det gjelder andre veterinærpreparater enn immunologiske veterinærpreparater, med hensyn til den (farmasøytiske) delen av dokumentasjonen som omhandler kvalitet (fysisk-kjemiske, biologiske og mikrobiologiske prøvinger), får alle relevante monografier, herunder generelle monografier og de generelle kapitlene i Den europeiske farmakopé, anvendelse. Når det gjelder immunologiske veterinærpreparater, med hensyn til de delene av dokumentasjonen som gjelder kvalitet, sikkerhet og virkning, får alle relevante monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den europeiske farmakopé, anvendelse.
4. Framstillingsprosessen skal være i samsvar med kravene i kommisjonsdirektiv 91/412/EØF⁽¹⁾ om prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis for veterinærpreparater og med prinsippene og retningslinjene for god framstillingspraksis, offentliggjort av Kommisjonen i reglene for legemidler i Den europeiske union, bind 4.
5. Alle opplysninger av betydning for vurderingen av det aktuelle veterinærpreparatet skal gis i søknaden, enten de er gunstige eller ugunstige for preparatet. Særlig viktig er det at alle relevante detaljer om ufullstendige eller avbrutte prøvinger eller forsøk som gjelder veterinærpreparatet, legges fram.
6. Farmakologiske og toksikologiske prøvinger, samt sikkerhets- og restmengdeprøvinger skal utføres i overensstemmelse med bestemmelsene om god laboratoriepraksis fastsatt i europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/10/EF⁽²⁾ og europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/9/EF⁽³⁾.
7. Medlemsstatene skal påse at alle forsøk på dyr blir utført i samsvar med rådsdirektiv 86/609/EØF⁽⁴⁾.
8. Av hensyn til den løpende vurderingen av risiko og nytte skal alle nye opplysninger som ikke var med i den opprinnelige søknaden, samt alle opplysninger som stammer fra legemiddelovervåking, legges fram for vedkommende myndighet. Etter at markedsføringstillatelse er gitt, skal enhver endring av innholdet i dokumentasjonen legges fram for vedkommende myndigheter i samsvar med kommisjonsforordning (EF) nr. 1084/2003⁽⁵⁾ eller (EF) nr. 1085/2003⁽⁶⁾ for veterinærpreparater med markedsføringstillatelse som definert i disse forordningenes artikkel 1.
9. Miljøriskovurderingen knyttet til frigivelse av veterinærpreparater som inneholder eller består av genmodifiserte organismer i henhold til artikkel 2 i europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/18/EF⁽⁷⁾, skal gis i dokumentasjonen. Opplysningene skal legges fram i samsvar med bestemmelsene i direktiv 2001/18/EF og europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004⁽⁸⁾, idet det tas hensyn til de retningslinjer Kommisjonen har offentliggjort.

⁽¹⁾ EFT L 228 av 17.8.1991, s. 70.

⁽²⁾ EUT L 50 av 20.2.2004, s. 44.

⁽³⁾ EUT L 50 av 20.2.2004, s. 28.

⁽⁴⁾ EFT L 358 av 18.12.1986, s. 1.

⁽⁵⁾ EUT L 159 av 27.6.2003, s. 1.

⁽⁶⁾ EUT L 159 av 27.6.2003, s. 24.

⁽⁷⁾ EFT L 106 av 17.4.2001, s. 1.

⁽⁸⁾ EUT L 136 av 30.4.2004, s. 1.

10. Når det gjelder søknader om markedsføringstillatelse for veterinærpreparater for dyrearter og indikasjoner som representerer mindre markedssektorer, kan en mer fleksibel framgangsmåte få anvendelse. I slike tilfeller bør det tas hensyn til relevante vitenskapelige retningslinjer og/eller vitenskapelig rådgivning.

Dette vedlegg består av fire avdelinger:

Avdeling I beskriver de standardiserte kravene til søknader som gjelder veterinærpreparater, med unntak av immunologiske veterinærpreparater.

Avdeling II beskriver de standardiserte kravene til søknader som gjelder immunologiske veterinærpreparater.

Avdeling III beskriver særlige typer av søknadsdokumenter og krav til markedsføringstillatelse.

Avdeling IV beskriver kravene til dokumentasjon for særlige typer av veterinærpreparater.

AVDELING I

KRAV TIL VETERINÆRPREPARATER, MED UNNTAK AV IMMUNOLOGISKE VETERINÆRPREPARATER

Følgende krav får anvendelse på andre veterinærpreparater enn immunologiske veterinærpreparater, med unntak av de tilfeller som omhandles i avdeling III.

DEL 1: *OVERSIKT OVER DOKUMENTASJONEN*

A. ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER

Veterinærpreparatet som søknaden gjelder, skal identifiseres med navn og med navn på de virksomme stoffene, samt styrke og legemiddelform, tilførselsmåte og tilførselsvei (se direktivets artikkel 12 nr. 3 bokstav f), samt en beskrivelse av preparatets endelige presentasjon, herunder emballering, merking og pakningsvedlegg (se direktivets artikkel 12 nr. 3 bokstav l).

Søkerens navn og adresse skal oppgis, sammen med navn og adresse på produsentene og stedene som har medvirket ved de ulike leddene i framstillingen, prøvingen og frigivelsen (herunder produsenten av det ferdige preparatet og produsent(e) av de virksomme stoffene, samt navn og adresse på eventuell importør.

Søkeren skal oppgi hvor mange bind med dokumentasjon som framlegges til støtte for søknaden, og titlene på disse, samt angi hvilke prøver som eventuelt vedlegges.

Til de administrative opplysningene skal det vedlegges et dokument som viser at produsenten har tillatelse til å framstille vedkommende veterinærpreparater som fastsatt i artikkel 44, sammen med en liste over stater der slik tillatelse er gitt, en kopi av alle preparatomtaler i samsvar med artikkel 14 slik de er godkjent av medlemsstatene, samt en liste over de stater der søknad er inngitt eller avvist.

B. PREPARATOMTALE, MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Søkeren skal legge fram en preparatomtale i samsvar med artikkel 14 i dette direktiv.

Et forslag til tekst på den indre og ytre emballasjen skal gis i samsvar med avdeling V i dette direktiv, sammen med et pakningsvedlegg dersom dette kreves i henhold til artikkel 61. I tillegg skal søkeren legge fram en eller flere prøver eller modeller av de(n) endelige presentasjonen(e) av veterinærpreparatet på minst ett av de offisielle språkene i Den europeiske union. Modellen kan legges fram i svart-hvitt og i elektronisk form dersom det er innhentet godkjenning fra vedkommende myndighet.

C. UTFØRLIGE OG KRITISKE OVERSIKTER

I samsvar med artikkel 12 nr. 3 skal det gis utførlige og kritiske oversikter av resultatene av farmasøytiske (fysisk-kjemiske, biologiske eller mikrobiologiske) prøvinger, av sikkerhets- og restmengdeprøvinger, av de prekliniske og kliniske prøvingene og av de prøvingene som vurderer den potensielle risikoen som veterinærpreparatet medfører for miljøet.

Hver utførlige og kritiske oversikt skal utarbeides i lys av det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunktet da søknaden legges fram. Oversikten skal inneholde en vurdering av de ulike prøvingene og forsøkene som utgjør dokumentasjonen som vedlegges søknaden om markedsføringstillatelse, og skal omfatte alle punkter som er relevante for vurderingen av veterinærpreparatets kvalitet, sikkerhet og virkning. Den skal inneholde utførlige resultater av de prøvinger og undersøkelser som legges fram, samt nøyaktige bibliografiske henvisninger.

Alle viktige opplysninger skal sammenfattes i et vedlegg, om mulig i tabellform eller i form av grafiske framstillinger. De utførlige og kritiske oversiktene og vedleggene skal inneholde nøyaktige krysshensvisninger til opplysningene i hoveddokumentasjonen.

De utførlige og kritiske oversiktene skal være undertegnet og datert, og opplysninger om forfatterens kvalifikasjoner, utdanning og yrkeserfaring skal vedlegges. Forfatterens yrkesmessige forhold til søkeren skal oppgis.

Der det virksomme stoffet inngår i et legemiddel for mennesker som er godkjent i samsvar med kravene i vedlegg I til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF⁽¹⁾, kan den generelle oversikten om kvalitet nevnt i modul 2 avsnitt 2.3 i nevnte vedlegg, erstatte oversikten over dokumentasjonen i tilknytning til det virksomme stoffet eller preparatet, alt etter hva som er relevant.

I de tilfeller der vedkommende myndighet offentlig har kunngjort at de kjemiske, farmasøytiske og biologiske/mikrobiologiske opplysningene for det ferdige preparatet bare kan inkluderes i dokumentasjonen i samme format som det felles tekniske dokumentet (CTD – Common Technical Document), kan den utførlige og kritiske oversikten av resultatene av farmasøytiske prøvinger legges fram i formatet til den generelle oversikten om kvalitet.

Når det gjelder en søknad for en dyreart eller for indikasjoner som representerer mindre markedssektorer, kan formatet til den generelle oversikten om kvalitet benyttes uten at det er innhentet godkjenning fra vedkommende myndigheter.

DEL 2: *FARMASØYTISKE (FYSISK-KJEMISKE, BIOLOGISKE ELLER MIKROBIOLOGISKE) OPPLYSNINGER (KVALITET)*

Grunnleggende prinsipper og krav

Opplysningene og dokumentene som i henhold til første strekpunkt i artikkel 12 nr. 3 bokstav j) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal framlegges i samsvar med nedenstående krav.

De farmasøytiske (fysisk-kjemiske, biologiske eller mikrobiologiske) dataene skal for de virksomme stoffene og for det ferdige veterinærpreparatet inneholde opplysninger om framstillingsprosess, karakterisering og egenskaper, kvalitetskontrollmetoder og -krav, holdbarhet samt en beskrivelse av sammensetningen, utviklingen og presentasjonen av veterinærpreparatet.

Alle monografier, herunder generelle monografier og generelle kapitler i Den europeiske farmakopé, eller eventuelt i en medlemsstat, er relevante.

Alle prøvingsmetoder skal oppfylle kriteriene for analyse og kontroll av kvaliteten på utgangsmaterialene og det ferdige preparatet, og bør ta hensyn til etablerte retningslinjer og krav. Resultatene av valideringsundersøkelsene skal legges fram.

Alle prøvingsmetoder skal beskrives så detaljert at de kan gjentas ved kontrollprøvinger, utført etter anmodning fra vedkommende myndighet. Alt spesialutstyr og alle spesialapparater som måtte bli benyttet, skal beskrives i tilstrekkelig detalj, og beskrivelsen skal eventuelt være vedlagt et diagram. Formlene for laboratoriereagensene skal om nødvendig suppleres med framstillingsmåten. For prøvingsmetoder som er omtalt i Den europeiske farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelsen erstattes av en detaljert henvisning til den aktuelle farmakopeen.

Der det er relevant, skal det brukes kjemisk og biologisk referansemateriale fra Den europeiske farmakopé. Dersom andre referansepreparater og -standarder blir benyttet, skal disse identifiseres og beskrives utførlig.

⁽¹⁾ EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67.

Der det virksomme stoffet inngår i et legemiddel for mennesker som er godkjent i samsvar med kravene i vedlegg I til direktiv 2001/83/EF, kan de kjemiske, farmasøytiske og biologiske/mikrobiologiske opplysningene omhandlet i modul 3 i nevnte direktiv, erstatte dokumentasjonen tilknyttet det virksomme stoffet eller det ferdige preparatet, alt etter hva som er relevant.

De kjemiske, farmasøytiske og biologiske/mikrobiologiske opplysningene for det virksomme stoffet eller det ferdige preparatet kan inngå i dokumentasjonen i CTD-format bare når vedkommende myndighet offentlig har kunngjort denne muligheten.

Når det gjelder en søknad for en dyreart eller for indikasjoner som representerer mindre markedssektorer, kan CTD-formatet benyttes uten at det er innhentet godkjenning fra vedkommende myndigheter.

A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING AV BESTANDDELENE

1. Kvalitativ sammensetning

Med «kvalitativ sammensetning» av alle legemiddelets bestanddeler menes betegnelsen for eller beskrivelsen av

- de virksomme stoffene,
- hjelpestoffenes bestanddeler, uansett art eller anvendt mengde, herunder fargestoffer, konserveringsmidler, adjuvanser, stabilisatorer, fortykningsmidler, emulgatorer, smakskorrigerende stoffer og aromastoffer,
- de bestanddeler som inngår i veterinærpreparatets overtrekk, og som skal tilføres dyrene oralt eller på annen måte, som kapsler og gelatinkapsler.

Disse opplysningene skal suppleres med alle relevante opplysninger om den indre emballasjen og, der det er relevant, sekundæremballasjen og eventuelt emballasjens lukkemekanisme, sammen med opplysninger om innretninger som veterinærpreparatet brukes eller tilføres sammen med, og som leveres sammen med veterinærpreparatet.

2. Alminnelig anvendt betegnelse

Med «alminnelig anvendt betegnelse» i beskrivelsen av veterinærpreparatets bestanddeler menes, med forbehold for anvendelsen av de øvrige bestemmelsene i artikkel 12 nr. 3 bokstav c),

- for bestanddeler som er oppført i Den europeiske farmakopé eller eventuelt i en medlemsstats nasjonale farmakopé, hovedbetegnelsen som er brukt i den aktuelle monografien, med henvisning til vedkommende farmakopé,
- for øvrige bestanddeler, det internasjonale fellesnavnet (INN-navnet) som anbefales av Verdens helseorganisasjon, samt eventuelt et annet fellesnavn eller, i mangel av dette, den nøyaktige vitenskapelige betegnelsen. Bestanddeler som ikke har et internasjonalt fellesnavn eller en nøyaktig vitenskapelig betegnelse, skal betegnes ved opplysninger om opprinnelse og framstillingsmåte, eventuelt supplert med andre relevante opplysninger,
- for fargestoffer, opplysninger om det E-nummeret de er tildelt i rådsdirektiv 78/25/EØF⁽¹⁾.

3. Kvantitativ sammensetning

3.1. For å angi «kvantitativ sammensetning» av alle virksomme stoffer i veterinærpreparatet er det nødvendig, avhengig av legemiddelformen, for hvert virksomt stoff å angi masse eller antall enheter for biologisk aktivitet, enten per doseringsenhet eller per måleenhet for masse eller volum.

⁽¹⁾ EFT L 11 av 14.1.1978, s. 18.

Enheter for biologisk aktivitet skal brukes for stoffer som ikke kan defineres kjemisk. Dersom Verdens helseorganisasjon har fastsatt en internasjonal enhet for biologisk aktivitet, skal denne brukes. Dersom det ikke er fastsatt noen internasjonal enhet, skal enhetene for biologisk aktivitet uttrykkes på en slik måte at det gis entydige opplysninger om stoffenes virkning ved å benytte enhetene i Den europeiske farmakopé, der det er relevant.

Der det er mulig, skal biologisk aktivitet per masse- eller volumenhet angis. Disse opplysningene skal suppleres med følgende:

- for enkeltdosepreparater, opplysninger om masse eller enheter for biologisk aktivitet for hvert virksomt stoff per enhetsbeholder, idet det tas hensyn til preparatets nyttbare mengde, eventuelt etter rekonstituering,
- for veterinærpreparater som skal tilføres dråpevis, opplysninger om masse eller enheter for biologisk aktivitet for hvert virksomt stoff per dråpe eller i det antall dråper som tilsvarer 1 ml eller 1 g av preparatet,
- for siruper, emulsjoner, granulater og andre legemiddelformer som skal tilføres i tilmålt mengde, opplysninger om masse eller enheter for biologisk aktivitet for hvert virksomt stoff per tilmålt mengde.

3.2. Virksomme stoffer i form av forbindelser eller derivater skal angis kvantitativt ved sin samlede masse og, der det er nødvendig eller har betydning, ved massen de virksomme delene av molekylet.

3.3. For veterinærpreparater som inneholder et virksomt stoff som det søkes om markedsføringstillatelse for i en av medlemsstatene for første gang, skal den kvantitative sammensetningen av et virksomt stoff som er et salt eller et hydrat, konsekvent uttrykkes i masse av de virksomme delene av molekylet. For alle veterinærpreparater som senere godkjennes i medlemsstatene, skal den kvantitative sammensetningen uttrykkes på samme måte for det samme virksomme stoffet.

4. Farmasøytisk utviklingsarbeid

Det skal gis en forklaring på valget av sammensetning, bestanddeler, indre emballasje, eventuell ytterligere og ytre emballasje, den tiltenkte funksjonen til hjelpestoffene i det ferdige preparatet og framstillingsmetoden for det ferdige preparatet. Denne forklaringen skal dokumenteres med vitenskapelige data om det farmasøytiske utviklingsarbeidet. Overdosering i forbindelse med framstillingen skal angis og begrunnes. De mikrobiologiske egenskapene (mikrobiologisk renhet og antimikrobiell aktivitet) og bruksanvisningene skal vises å være hensiktsmessige for den tiltenkte bruken av veterinærpreparatet, slik det er angitt i dokumentasjonen for søknaden om markedsføringstillatelse.

B. BESKRIVELSE AV FRAMSTILLINGSMÅTEN

Navn, adresse og ansvarsområde for hver enkelt produsent og alle foreslåtte produksjonssteder eller -anlegg som medvirker ved framstilling og prøving, skal angis.

Den beskrivelsen av framstillingsmåten som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav d) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal være avfattet slik at den gir en tilfredsstillende oversikt over hvilke prosesser som er anvendt.

Den skal minst omfatte

- omtale av de ulike produksjonsleddene som gjør det mulig å vurdere om prosessene som er benyttet i framstillingen av legemiddelformen, kan ha ført til uønskede endringer i bestanddelene,
- ved kontinuerlig framstilling, fullstendige opplysninger om forholdsreglene som er truffet for å sikre et ensartet ferdig preparat,

- den faktiske framstillingsformelen med den kvantitative sammensetningen av alle stoffene som er brukt; mengden av hjelpestoffer kan imidlertid og i den grad legemiddelformen gjør det nødvendig, angis tilnærmedesvis. Stoffet som eventuelt forsvinner i framstillingsprosessen, skal også oppgis, og eventuell overdosering skal angis og begrunnes,
- opplysninger om de produksjonsleddene hvor det tas prøver med henblikk på kontrollprøving under framstillingen og de grenseverdier som anvendes, når andre opplysninger i dokumentasjonen for søknaden viser at slike prøvinger er nødvendige for kvalitetskontroll av det ferdige preparatet,
- undersøkelser som skal ligge til grunn for valideringen av framstillingsprosessen og, der det er relevant, en prosessvalideringsplan for partier av produksjonsstørrelse,
- for sterile veterinærpreparater, der steriliseringsforhold som ikke inngår i farmakopeen, blir benyttet, opplysninger om de steriliseringsprosessene og/eller aseptiske framgangsmåtene som er benyttet.

C. KONTROLL AV UTGANGSMATERIALENE

1. Generelle krav

I dette avsnitt menes med «utgangsmaterialer» samtlige bestanddeler i veterinærpreparatet og om nødvendig i veterinærpreparatets beholder, inkludert dens lukkemekanisme, som nevnt i avsnitt A nr. 1 over.

Dokumentasjonen skal omfatte spesifikasjoner og opplysninger om prøvingene som skal utføres for kvalitetskontroll av alle partier av utgangsmaterialer.

De rutinemessige prøvingene som foretas av hvert parti med utgangsmaterialer, skal være som oppgitt i søknaden om markedsføringstillatelse. Dersom det brukes andre prøvinger enn dem som er nevnt i en farmakopé, skal dette begrunnes ved at det godtgjøres at utgangsmaterialene oppfyller kvalitetskravene i vedkommende farmakopé.

Der et egnethets sertifikat er utstedt av Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet og helse for et utgangsmateriale, et virksomt stoff eller et hjelpestoff, utgjør dette sertifikatet henvisningen til relevant monografi i Den europeiske farmakopé.

Der det vises til et egnethets sertifikat, skal produsenten gi søkeren en skriftlig forsikring om at framstillingsprosessen ikke er endret etter at egnethets sertifikatet ble innvilget av Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet og helse.

Det skal legges fram analysesertifikater for utgangsmaterialene for å vise overensstemmelse med den definerte spesifikasjonen.

1.1. Virksomme stoffer

Navn, adresse og ansvarsområde for hver enkelt produsent og alle foreslåtte produksjonssteder eller -anlegg som medvirker ved framstilling og prøving av et virksomt stoff, skal angis.

For et veldefinert virksomt stoff kan produsenten av det virksomme stoffet eller søkeren sørge for at følgende opplysninger oversendes i et eget dokument direkte til vedkommende myndigheter, med status som hoveddokument om virksomt stoff:

- a) en utførlig beskrivelse av framstillingsmåten,
- b) en beskrivelse av kvalitetskontrollen under framstillingen,
- c) en beskrivelse av prosessvalideringen,

I slike tilfeller skal produsenten imidlertid gi søkeren alle opplysninger som er nødvendige for at sistnevnte kan ta ansvar for veterinærpreparatet. Produsenten skal overfor søkeren skriftlig forplikte seg til å sørge for ensartethet mellom produksjonspartiene og ikke endre framstillingsprosessen eller spesifikasjonene uten å underrette søkeren. Dokumenter og opplysninger til støtte for søknaden om en slik endring skal legges fram for vedkommende myndigheter. Disse dokumentene og opplysningene skal også legges fram for søkeren dersom de vedrører søkerens del av hoveddokumentet om virksomt stoff.

I tillegg skal det framlegges opplysninger om framstillingsmetoder, kvalitetskontroll og urenheter, samt dokumentasjon av molekylstrukturen dersom et egnethets sertifikat for det virksomme stoffet ikke er tilgjengelig.

1. Opplysninger om framstillingsprosessen skal omfatte en beskrivelse av framstillingsprosessen for det virksomme stoffet som representerer søkerens forpliktelse når det gjelder framstillingen av det virksomme stoffet. Det skal foreligge en fortegnelse over alle materialer som trengs for å framstille de virksomme stoffene, med angivelse av hvor i framstillingsprosessen hvert enkelt materiale benyttes. Det skal legges fram opplysninger om kvaliteten på og kontrollen av disse materialene. Det skal også legges fram opplysninger som viser at materialene oppfyller standardene som gjelder den bruken de er tiltenkt.
2. Opplysninger om kvalitetskontroll skal inneholde prøvinger (inkludert godkjenningskriterier) som er utført på alle kritiske trinn, opplysninger om kvaliteten på og kontrollen av mellomproduktene, samt prosessvaliderings- og/eller vurderingsundersøkelser der det er relevant. Opplysningene skal, der det er relevant, også omfatte valideringsdata for de analytiske metodene som er anvendt på det virksomme stoffet.
3. Opplysninger om urenheter skal angi hvilke urenheter som kan forventes, sammen med de observerte urenhetenes nivåer og art. De skal, der det er relevant, også inneholde opplysninger om sikkerheten i forbindelse med disse urenheterne.
4. For bioteknologiske veterinærpreparater skal dokumentasjon på molekylstruktur omfatte skjematisk aminosyresekvens og relativ molekylmasse.

1.1.1. Virksomme stoffer som er oppført i farmakopeer

De generelle og spesielle monografiene i Den europeiske farmakopé får anvendelse på alle virksomme stoffer som er oppført der.

For anvendelse av artikkel 12 nr. 3 bokstav i) er det tilstrekkelig at bestanddelene oppfyller kravene i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I så fall skal beskrivelsen av analysemetodene og framgangsmåtene i hver relevant del erstattes med en egnert henvisning til vedkommende farmakopé.

Dersom en spesifisering i en monografi i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats nasjonale farmakopé ikke er tilstrekkelig til å garantere stoffets kvalitet, kan vedkommende myndigheter kreve at søkeren gir mer egnede spesifiseringer, herunder grenseverdier for særlige urenheter, sammen med validerte prøvingsmetoder.

Vedkommende myndigheter skal underrette de myndigheter som er ansvarlige for vedkommende farmakopé. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gi myndighetene med ansvar for vedkommende farmakopé opplysninger om den angivelige mangelen og hvilke tilleggsspesifiseringer som er anvendt.

Der det ikke finnes en monografi for et virksomt stoff i Den europeiske farmakopé, men der det virksomme stoffet er beskrevet i en medlemsstats farmakopé, kan denne monografien anvendes.

Dersom et virksomt stoff verken er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan samsvar med monografien i en tredjestats farmakopé godtas dersom dens egnethet blir vist. I slike tilfeller skal søkeren legge fram en kopi av monografien, eventuelt sammen med en oversettelse av denne. Det skal legges fram data som viser at monografien kan kontrollere kvaliteten på det virksomme stoffet på en tilfredsstillende måte.

1.1.2. Virksomme stoffer som ikke er oppført i farmakopeer

Bestanddelene som ikke er oppført i noen farmakopé, skal beskrives i form av en monografi med følgende avsnitt:

- a) navnet på bestanddelen i henhold til kravene i avsnitt A nr. 2 skal suppleres med synonyme handelsnavn eller vitenskapelige betegnelser,
- b) definisjonen av stoffet, i en form tilsvarende den som benyttes i Den europeiske farmakopé, skal følges av eventuell nødvendig dokumentasjon, særlig om molekylstrukturen. For stoffer som bare kan beskrives ved sin framstillingsmåte, må beskrivelsen være utførlig nok til å kunne karakterisere et stoff med både konstant sammensetning og virkning,
- c) identifikasjonsmetoder kan beskrives i form av fullstendige teknikker som brukes ved framstillingen av stoffet, og i form av prøvinger som skal foretas regelmessig,
- d) renhetsprøver skal beskrives i forhold til hver enkelt urenheter som kan forventes, særlig i forhold til urenheter som kan ha skadelig virkning, og om nødvendig til urenheter som, dersom det tas hensyn til stoffkombinasjonen søknaden gjelder, kan ha en uønsket virkning på legemiddelets holdbarhet eller føre til feilaktige analyseresultater,
- e) prøvinger og grenseverdier for å kontrollere parametere som er relevante for det ferdige preparatet, som partikkelstørrelse og sterilitet, skal beskrives, og metodene skal valideres der det er relevant,
- f) for sammensatte stoffer av vegetabilsk eller animalsk opprinnelse må det skilles mellom tilfeller der flere farmakologiske virkninger nødvendiggjør en kjemisk, fysisk eller biologisk kontroll av de viktigste bestanddelene, og tilfeller der preparatene inneholder en eller flere grupper av virksomme stoffer som virker på omtrent samme måte og som en allmenn metode for kvantitativ bestemmelse kan tillates for.

Disse opplysningene skal vise at det foreslåtte settet av prøvingsmetoder er tilstrekkelig for å kontrollere kvaliteten på det virksomme stoffet fra den definerte kilden.

1.1.3. Fysisk-kjemiske egenskaper som kan endre biotilgjengeligheten

Følgende opplysninger om virksomme stoffer skal, enten de er oppført i farmakopéene eller ikke, inngå i den generelle beskrivelsen av de virksomme stoffene dersom veterinærpreparatets biotilgjengelighet avhenger av dem:

- krystallinsk form og løselighet,
- partikkelstørrelse, eventuelt etter pulverisering,
- hydreringsgrad,
- fordelingskoeffisient olje og vann,
- pK-/pH-verdier.

De tre første strekpunktene får ikke anvendelse på stoffer som bare anvendes i løsninger.

1.2. Hjelpesoffer

De generelle og særlige monografiene i Den europeiske farmakopé får anvendelse på alle stoffer som er oppført der.

Hjelpesoffer skal være i overensstemmelse med kravene i relevant monografi i Den europeiske farmakopé. Der det ikke finnes en slik monografi, kan det henvises til en medlemsstats farmakopé. I fravær av en slik monografi, kan det henvises til en tredjestats farmakopé. I slike tilfeller skal denne monografiens egnethet påvises. Der det er relevant, skal ytterligere prøvinger for å kontrollere parametere som partikkelstørrelse, sterilitet og restinnhold av løsemidler supplere kravene i monografien. I fravær av en monografi i en farmakopé skal en spesifikasjon foreslås og begrunnes. Kravene til spesifikasjoner som omhandlet i avsnitt 1.1.2 bokstav a)–e) for det virksomme stoffet, skal følges. De foreslåtte metodene og tilknyttede valideringsdata skal legges fram.

Fargestoffer som skal inngå i veterinærpreparater, skal oppfylle kravene i direktiv 78/25/EØF, med unntak for visse veterinærpreparater for lokal bruk, som halsbånd som inneholder insektmiddel og øremerker, der bruk av andre fargestoffer kan begrunnes.

Fargestoffer skal oppfylle renhetskriteriene fastsatt i kommisjonsdirektiv 95/45/EF⁽¹⁾.

For nye hjelpestoffer, det vil si ett eller flere hjelpestoffer som benyttes for første gang i et veterinærpreparat eller gjennom en ny tilførselsvei, skal opplysninger om framstilling, karakterisering og kontroll, med krysshenvisninger til både kliniske og ikke-kliniske sikkerhetsdata som støtter disse, legges fram.

1.3. Beholderens lukkesystem

1.3.1. Virksomt stoff

Det skal gis opplysninger om beholderens lukkesystem for det virksomme stoffet. Hvilke opplysninger som kreves, avgjøres av det virksomme stoffets fysiske tilstand (væske, fast stoff).

1.3.2. Ferdig preparat

Det skal gis opplysninger om beholderens lukkesystem for det ferdige preparatet. Hvilke opplysninger som kreves, avgjøres av veterinærpreparatets tilførselsvei og den fysiske tilstanden (væske, fast stoff) til doseringsformen.

Emballasjematerialet skal være i overensstemmelse med kravene i relevant monografi i Den europeiske farmakopé. Der det ikke finnes en slik monografi, kan det vises til en medlemsstats farmakopé. I fravær av en slik monografi, kan det vises til en tredjestats farmakopé. I slike tilfeller skal denne monografiens egnethet påvises.

I fravær av en monografi i en farmakopé skal en spesifisering for emballasjematerialet foreslås og begrunnes.

Det skal legges fram vitenskapelige data om valg av emballasjemateriale og dets egnethet.

For nye emballasjematerialer som kommer i kontakt med preparatet skal det legges fram opplysninger om materialets sammensetning, framstilling og sikkerhet.

Spesifikasjoner og, dersom det er relevant, ytelsesdata skal legges fram for alt doserings- eller tilførselsutstyr som leveres sammen med veterinærpreparatet.

1.4. Stoffer av biologisk opprinnelse

Når kildematerialer som mikroorganismer, vev av vegetabilsk eller animalsk opprinnelse, celler eller væsker (herunder blod) fra mennesker eller dyr eller bioteknologiske cellekonstruksjoner benyttes ved framstillingen av veterinærpreparater, skal utgangsmaterialenes opprinnelse og bakgrunn beskrives og dokumenteres.

Beskrivelsen av utgangsmaterialene skal omfatte produksjonsstrategi, rense-/inaktiveringsmetoder med validering av disse samt alle kontrolltiltak under framstillingen som sikrer kvalitet, sikkerhet og ensartethet mellom produksjonspartiene for det ferdige preparatet.

Når det brukes cellebanker, skal det dokumenteres at celleegenskapene er forblitt uendret på det passasjenivå som er brukt i produksjonen og senere.

Stammateriale, cellebanker og serumblandinger og, så langt det er mulig, kildematerialene de stammer fra, skal undersøkes for fremmedstoffer.

⁽¹⁾ EFT L 226 av 22.9.1995, s. 1.

Når det brukes utgangsmaterialer fra mennesker eller dyr, skal det beskrives hvilke forholdsregler som skal treffes for å hindre tilstedeværelse av potensielt sykdomsframkallende stoffer,

Dersom potensielt sykdomsframkallende fremmedstoffer ikke kan unngås, skal materialet bare brukes dersom videre behandling fører til at de fjernes og/eller inaktiveres, og dette skal dokumenteres.

Det skal legges fram dokumentasjon som viser at stammaterialer, cellebanker, serumpartier og annet materiale fra dyrearter som er relevant for overføring av spongiform encefalopati, er i overensstemmelse med rettleidingen for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom legemidler og veterinærpreparater av agenser for spongiform encefalopati hos dyr⁽¹⁾, og dessuten den tilsvarende monografien i Den europeiske farmakopé. Egnethetsattest utstedt av Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet og helse, med henvisning til relevant monografi i Den europeiske farmakopé, kan benyttes til å vise overensstemmelse.

D. KONTROLLER AV MELLOMPRODUKTENE UNDER FRAMSTILLINGEN

Dokumentasjonen skal inneholde opplysninger om kontrollprøvinger av mellomprodukter i framstillingsprosessen med sikte på å sikre konstante tekniske egenskaper og en ensartet framstillingsprosess.

Disse prøvingene er absolutt nødvendige for å kunne kontrollere om veterinærpreparatet samsvarer med formelen når søkeren unntaksvis foreslår en analysemetode for prøving av det ferdige preparatet som ikke omfatter kvantitativ bestemmelse av samtlige virksomme stoffer (eller av de bestanddelene i hjelpestoffet som er underlagt samme krav som de virksomme stoffene).

Det samme gjelder når kvalitetskontrollen av det ferdige preparatet avhenger av de kontrollprøvinger som foretas under framstillingen, særlig når preparatet i det vesentlige defineres ved sin framstillingsmåte.

Når et mellomprodukt kan lagres før videre behandling eller førstegangs sammensetning, skal det defineres en holdbarhetstid for mellomproduktet på grunnlag av data fra holdbarhetsundersøkelser.

E. KONTROLL AV DET FERDIGE PREPARATET

I forbindelse med kontrollen av det ferdige preparatet omfatter et preparatparti samtlige enheter av en legemiddelform som er fra samme opprinnelige mengde av utgangsstoffer, og som har gjennomgått de samme framstillings- og/eller steriliseringsprosesser eller, dersom det dreier seg om en kontinuerlig produksjonsprosess, samtlige enheter som er framstilt i løpet av et bestemt tidsrom.

Søknaden om markedsføringstillatelse skal inneholde en fortegnelse over prøvingene som gjennomføres rutinemessig av hvert parti av det ferdige preparatet. Hyppigheten av prøvingene som ikke gjennomføres rutinemessig, skal angis. Frigivelsesgrensene skal også angis.

Dokumentasjonen skal omfatte opplysninger knyttet til kontrollprøvinger på det ferdige preparatet ved frigivelse. Opplysningene og dokumentasjonen skal framlegges i samsvar med kravene nedenfor.

Bestemmelsene i de relevante monografiene og de generelle kapitlene i Den europeiske farmakopé, eller eventuelt i en medlemsstats farmakopé, får anvendelse på alle preparater som er definert der.

Dersom det benyttes andre prøvingsmetoder og grenseverdier enn dem som er nevnt i de relevante monografiene og de generelle kapitlene i Den europeiske farmakopé eller eventuelt i en medlemsstats farmakopé, må det godtgjøres at det ferdige preparatet, dersom det ble prøvd i samsvar med disse monografiene, vil oppfylle kvalitetskravene i vedkommende farmakopé for vedkommende legemiddelform.

⁽¹⁾ EUT C 24 av 28.1.2004, s. 6.

1. Generelle egenskaper ved det ferdige preparatet

Visse kontroller av de generelle egenskapene ved et preparat skal alltid inngå i prøvingene av det ferdige preparatet. Disse kontrollene skal om nødvendig omfatte bestemmelse av gjennomsnittsmasse og største tillatte avvik, mekaniske, fysiske eller mikrobiologiske prøvinger, organoleptiske egenskaper samt fysiske kjennetegn som densitet, pH og brytningstall. For hver av disse egenskapene skal søkeren i hvert enkelt tilfelle angi standarder og toleransegrenser.

Prøvingsvilkårene, eventuelt utstyr og apparater som brukes samt standardene skal beskrives utførlig dersom de ikke er oppført i Den europeiske farmakopé eller i medlemsstatenes nasjonale farmakopeer. Det samme skal gjelde når metodene som er fastsatt i farmakopeene, ikke kan anvendes.

Videre skal det for faste legemiddelformer som tilføres oralt, foretas undersøkelser *in vitro* av de virksomme stoffenes frigjørings- og løsningshastighet, med mindre noe annet kan begrunnes. Disse undersøkelsene skal også utføres når tilførsel skjer på andre måter dersom vedkommende myndigheter i vedkommende medlemsstat anser dette for nødvendig.

2. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av de virksomme stoffene

Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av de virksomme stoffene skal utføres enten på en representativ prøve fra produksjonspartiet eller fra et antall doseringsenheter som analyseres hver for seg.

Med mindre det foreligger en behørig begrunnelse, skal største tillatte avvik for innholdet av virksomme stoffer i det ferdige preparatet ikke være mer enn $\pm 5\%$ på framstillingstidspunktet.

På grunnlag av holdbarhetsprøvinger skal produsenten utarbeide begrunnede forslag til største tillatte avvik for innholdet av virksomme stoffer i det ferdige preparatet for hele den foreslåtte holdbarhetstiden.

I visse tilfeller med særlig komplekse blandinger, der kvantitativ bestemmelse av virksomme stoffer i stort antall eller i svært små mengder vil kreve omfattende undersøkelser som vanskelig kan gjennomføres for hvert produksjonsparti, godtas det at ett eller flere virksomme stoffer i det ferdige preparatet ikke bestemmes kvantitativt, under den uttrykkelige forutsetning at det foretas kvantitativ bestemmelse av mellomproduktene under framstillingen. Denne forenklede framgangsmåten kan ikke utvides til også å omfatte karakterisering av de aktuelle stoffene. Denne forenklede framgangsmåten skal suppleres med en metode for kvantitativ vurdering som gjør det mulig for vedkommende myndigheter å kontrollere om legemiddelet som er bragt i omsetning, er i samsvar med spesifikasjonene.

En biologisk bestemmelse *in vivo* eller *in vitro* er obligatorisk dersom fysisk-kjemiske metoder ikke er tilstrekkelige for å gi opplysninger om preparatets kvalitet. En slik bestemmelse skal om mulig omfatte referansmateriale og statistiske analyser som gjør det mulig å beregne sannsynlighetsgrenser. Dersom det ikke kan utføres slike prøvinger på det ferdige preparatet, kan de gjennomføres på et mellomprodukt så sent som mulig i framstillingsprosessen.

Når det skjer en nedbrytning under framstillingen av det ferdige preparatet, skal de høyeste tillatte nivåene for nedbrytingsproduktene, enkeltvis og samlet, umiddelbart etter framstillingen angis.

Dersom opplysningene i avsnitt B viser en betydelig overdosering av et virksomt stoff ved framstillingen av veterinærpreparatet, eller når holdbarhetsdata viser at den kvantitative bestemmelsen av det virksomme stoffet forringes ved lagring, skal beskrivelsen av kontrollene av det ferdige preparatet, der det er relevant, også omfatte en kjemisk eller om nødvendig en toksikologisk-farmakologisk undersøkelse av endringene som er skjedd i stoffet, eventuelt med en karakterisering og/eller kvantitativ bestemmelse av nedbrytingsproduktene.

3. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av bestanddeler i hjelpestoffene

En identifikasjonsprøving og en prøving av øvre og nedre grense skal være obligatorisk for hvert enkelt antimikrobielle konserveringsmiddel og for ethvert hjelpestoff som kan påvirke biotilgjengeligheten til det virksomme stoffet, med mindre biotilgjengeligheten blir sikret ved andre egnede prøvinger. En identifikasjonsprøving og en øvre-grense-prøving skal være obligatorisk for alle antioksidanter og for alle hjelpestoffer som kan påvirke fysiologiske funksjoner negativt, inkludert en nedre-grense-prøving for antioksidanter ved frigivelsestidpunktet.

4. Sikkerhetsprøvinger

Foruten de toksikologisk-farmakologiske prøvingene som framlegges sammen med søknaden om markedsføringstillatelse, skal den analytiske dokumentasjonen inneholde opplysninger om sikkerhetsprøvinger, f.eks. med hensyn til sterilitet og bakterielle endotoksiner, når slike undersøkelser skal foretas rutinemessig for å kontrollere preparatets kvalitet.

F. HOLDBARHETSPRØVING

1. Virksomme stoffer

En reanalyseperiode og lagringsvilkår for det virksomme stoffet skal angis, unntatt i tilfeller der det virksomme stoffet har en monografi i Den europeiske farmakopé og produsenten av det ferdige preparatet fullt ut reanalyserer det virksomme stoffet umiddelbart før det tas i bruk i framstillingen av det ferdige preparatet.

Holdbarhetsdata skal legges fram som støtte for den definerte reanalyseperioden og lagringsvilkårene. Typen av holdbarhetsundersøkelser som utføres, hvilke protokoller og analysemetoder som benyttes og valideringen av disse skal legges fram sammen med de utførlige resultatene. Holdbarhetsforpliktelsen med et sammendrag av protokollen skal også legges fram.

Der et egnethetssertifikat for det virksomme stoffet fra den foreslåtte kilden imidlertid er tilgjengelig og dette angir en reanalyseperiode og lagringsvilkår, kreves det ikke holdbarhetsdata for det virksomme stoffet fra vedkommende kilde.

2. Ferdig preparat

Det skal gis en beskrivelse av de undersøkelser som ligger til grunn for holdbarhetstiden, de anbefalte lagringsvilkårene og de spesifikasjonene ved utløpt holdbarhetstid som søkeren har foreslått.

Typen av holdbarhetsundersøkelser utføres, hvilke protokoller og analysemetoder som benyttes og valideringen av disse skal legges fram sammen med de utførlige resultatene.

Dersom det ferdige preparatet krever rekonstituering eller fortykning før tilførsel, skal det foreligge opplysninger om foreslått holdbarhetstid og spesifikasjoner for preparatet etter rekonstituering/fortynning, underbygd av relevante holdbarhetsdata.

For flerdosebeholdere skal det, der det er relevant, legges fram holdbarhetsdata for å begrunne en holdbarhetstid for preparatet etter at emballasjen er brutt, og en bruksspesifikasjon skal være definert.

Dersom det er mulighet for at et ferdig preparat kan danne nedbrytingsprodukter, skal søkeren opplyse om dette og angi identifikasjonsmetoder og prøvingsmetoder.

Konklusjonene skal inneholde analyseresultatene som ligger til grunn for den foreslåtte holdbarhetstiden, og dersom det er relevant, holdbarhetstiden etter at produktet er tatt i bruk, under de anbefalte lagringsvilkårene og spesifikasjonene for det ferdige preparatet ved utløpt holdbarhetstid, samt eventuell holdbarhet for det ferdige preparatet etter at det er tatt i bruk under disse anbefalte lagringsvilkårene.

Det høyeste tillatte nivået av nedbrytingsprodukter, enkeltvis og samlet, ved utløpt holdbarhetstid skal angis.

En undersøkelse av interaksjonen mellom preparatet og beholderen skal framlegges i alle tilfeller der en risiko for en slik interaksjon anses som mulig, særlig når det dreier seg om injeksjonspreparater.

Holdbarhetsforpliktelsen med et sammendrag av protokollen skal også legges fram.

G. ANDRE OPPLYSNINGER

Opplysninger som gjelder kvaliteten på veterinærpreparatet og som ikke omfattes av de foregående avsnittene, kan tas med i dokumentasjonen.

For premiks for medisinfôr (preparater som er ment å inngå i medisinfôr) skal det legges fram opplysninger om og instruksjoner for iblanding, førets ensartethet, kompatibilitet/egnethet, holdbarhet og foreslått holdbarhetstid. Det skal også legges fram en spesifikasjon for medisinfôret, framstilt ved hjelp av de nevnte premiksene i samsvar med de anbefalte anvisningene for bruk.

DEL 3: SIKKERHETS- OG RESTMENGDEPRØVINGER

Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav j) annet og fjerde strekpunkt skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal framlegges i samsvar med kravene nedenfor.

A. Sikkerhetsprøvinger

KAPITTEL I: GJENNOMFØRING AV PRØVINGER

Sikkerhetsdokumentasjonen skal vise

- a) veterinærpreparatets potensielle giftighet og eventuelle farlige eller uønskede virkninger som kan opptre ved de anbefalte bruksvilkår for dyr; slike virkninger skal vurderes i forhold til den aktuelle patologiske status,
- b) eventuelle skadelige virkninger hos mennesker på grunn av restmengder av veterinærpreparatet eller av et stoff i næringsmidler fra behandlede dyr, og de problemer slike restmengder kan medføre ved industriell behandling av næringsmidler,
- c) mulige farer for mennesker som følge av eksponering for veterinærpreparatet, f.eks. når det tilføres dyret,
- d) mulige miljørisikoer som følge av bruk av veterinærpreparatet.

Alle resultater skal være pålitelige og allmenngyldige. Der det er berettiget, skal det anvendes matematiske og statistiske framgangsmåter for utarbeiding av forsøksmetodene og vurdering av resultatene. Dessuten må det legges fram opplysninger om preparatets terapeutiske anvendelsesmuligheter og om hvilke farer som er forbundet med bruken av det.

I noen tilfeller kan det være nødvendig å undersøke metabolittene i den opprinnelige forbindelsen dersom det er disse som gir de betenkelige restmengdene.

Når et hjelpestoff brukes på det farmasøytiske området for første gang, skal det anses som et virksomt stoff.

1. Nøyaktig identifikasjon av preparatet og dets virksomme stoff(er)

- internasjonalt fellesnavn,
- navnet som brukes av Den internasjonale union for ren og anvendt kjemi (IUPAC),
- CAS-nummer,
- terapeutisk, farmakologisk og kjemisk klassifisering,

- synonymer og forkortelser,
- strukturformel,
- molekylformel,
- molekylvekt,
- renhetsgrad,
- kvalitative og kvantitative opplysninger om urenheter,
- beskrivelse av fysiske egenskaper,
- smeltepunkt,
- kokepunkt,
- damptrykk,
- løselighet i vann og organiske løsemidler, uttrykt i g/l, med opplysning om temperatur,
- densitet,
- brytningsindeks, rotasjon osv.,
- sammensetningen av preparatet.

2. Farmakologi

Farmakologiske undersøkelser er av grunnleggende betydning fordi de gjør det mulig å klargjøre hvilke virkemåter som ligger til grunn for veterinærpreparatets terapeutiske virkning, og undersøkelser utført på forsøksdyr og på dyreartene i målgruppen, skal derfor tas med i del 4.

Farmakologiske undersøkelser kan imidlertid også bidra til å belyse toksikologiske fenomener. Når et veterinærpreparat gir farmakologiske virkninger uten toksisk reaksjon, eller ved lavere doser enn det som kreves for å framkalle giftighet, skal disse farmakologiske virkningene tas i betraktning ved vurderingen av veterinærpreparatets sikkerhet.

Derfor skal det før sikkerhetsdokumentasjonen alltid først gis en detaljert beskrivelse av farmakologiske undersøkelser som er utført på forsøksdyr og alle relevante opplysninger som er framkommet under kliniske undersøkelser av dyreartene i målgruppen.

2.1. Farmakodynamikk

Det skal legges fram opplysninger om virkemåten til de virksomme stoffene, sammen med opplysninger om primære og sekundære farmakodynamiske virkninger som bidrar til forståelsen av eventuelle bivirkninger i dyreundersøkelsene.

2.2. Farmakokinetikk

Data om hva som skjer med det virksomme stoffet og dets metabolitter i artene som benyttes i de toksikologiske undersøkelsene skal legges fram, herunder stoffets absorpsjon, distribusjon, stoffskifte og ekskresjon. Opplysningene skal knyttes til funnene vedrørende dose/virkning i de farmakologiske og toksikologiske undersøkelsene, for å fastslå egnet eksponering. Sammenligning med de farmakokinetiske opplysningene fra undersøkelsene av dyreartene i målgruppen, del 4 kapittel I avsnitt A.2, skal inkluderes i del 4 for å avgjøre relevansen av de resultatene som er oppnådd i de toksikologiske undersøkelsene om giftighet for dyreartene i målgruppen.

3. Toksikologi

Dokumentasjonen av toksikologi skal følge retningslinjene offentliggjort av Kontoret vedrørende den generelle metoden for prøving og veiledning for særlige undersøkelser. Disse retningslinjene omfatter

1. grunnleggende prøvinger som kreves for alle nye veterinærpreparater for bruk i dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, for å vurdere sikkerheten til eventuelle restmengder som er tilstede i næringsmidler beregnet på konsum,
2. ytterligere prøvinger som måtte kreves, avhengig av særlige toksikologiske hensyn som hensyn knyttet til de virksomme stoffenes struktur, klasse og virkemåte,
3. særlige prøvinger som kan være til hjelp ved tolkningen av opplysninger som er framkommet i grunnleggende prøvinger eller i tilleggsprøvinger.

Undersøkelsene skal utføres på de virksomme stoffene, ikke på preparatet. Når det kreves undersøkelser av preparatet, er dette angitt i teksten nedenfor.

3.1. Giftighet ved enkelttilførsel

Undersøkelsene av giftighet ved enkelttilførsel kan brukes for å forutsi

- mulige virkninger ved akutt overdosering hos dyreartene i målgruppen,
- mulige virkninger ved utilsiktet tilførsel til mennesker,
- hvilke doser som kan være egnet i undersøkelser for giftighet ved gjentatt tilførsel.

Undersøkelsene av giftighet ved enkelttilførsel skal gi opplysninger om stoffets akutte giftvirkninger og tidsforløpet i forbindelse med at virkningene inntreffer og avtar.

Undersøkelsene som skal utføres, skal velges ut med sikte på å gi opplysninger om brukersikkerhet. Dersom det f.eks. forventes en vesentlig eksponering ved innånding eller hudkontakt hos brukeren av veterinærpreparatet, skal disse eksponeringsmåtene undersøkes.

3.2. Giftighet ved gjentatt tilførsel

Prøving for giftighet ved gjentatt tilførsel har til formål å avdekke fysiologiske og/eller patologiske endringer som følge av gjentatt tilførsel av det virksomme stoffet eller kombinasjonen av virksomme stoffer som undersøkes, og bestemme hvilken sammenheng det er mellom disse endringene og doseringen.

For farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærpreparater som utelukkende er beregnet på dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon, vil vanligvis en undersøkelse for giftighet ved gjentatt tilførsel hos én forsøksdyreart være tilstrekkelig. Denne undersøkelsen kan erstattes av en undersøkelse av dyreartene i målgruppen. Hyppighet og tilførselsvei samt undersøkelsens varighet skal velges idet det tas hensyn til de foreslåtte vilkår for klinisk anvendelse. Den prøvingsansvarlige skal begrunne forsøkens omfang og varighet og de doseringer som er valgt.

For stoffer eller veterinærpreparater som er beregnet på dyr som er bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal det utføres en undersøkelse for giftighet ved gjentatt tilførsel (90 dager) på en gnagerart og en ikke-gnagerart for å identifisere organer i målgruppen og toksikologiske sluttpunkter, samt identifisere den egnede arten og de doseringene som eventuelt skal benyttes i prøving for kronisk toksisitet.

Den prøvingsansvarlige skal begrunne sitt valg av arter idet det tas hensyn til tilgjengelig kunnskap om preparatets stoffskifte hos dyr og mennesker. Prøvestoffet skal tilføres oralt. Den prøvingsansvarlige skal gi en klar begrunnelse for valg av tilførselsmåte og -hyppighet samt for undersøkelsens varighet.

Den høyeste dosen bør normalt velges slik at den framkaller skadelige virkninger. De laveste dosene bør ikke framkalle tegn på giftighet.

Vurderingen av giftvirkningene skal foretas på grunnlag av observasjon av atferd, vekst, blodbilde og fysiologiske prøvinger, særlig i tilknytning til ekskresjonsorganene, og på grunnlag av obduksjonsrapporter og tilhørende histologiske data. Valg av type og omfanget av hver prøvingsgruppe avhenger av hvilken dyreart som brukes og det vitenskapelige utviklingsstrinn på det aktuelle tidspunkt.

For nye kombinasjoner av kjente stoffer som er undersøkt i samsvar med bestemmelsene i dette direktiv, kan undersøkelsene ved gjentatt tilførsel, med unntak for i de tilfeller der giftighetsprøvingene har påvist potenserende virkning eller nye giftvirkninger, forenkles på egnet måte av den prøvingsansvarlige, som skal legge fram sin begrunnelse for disse endringene.

3.3. Toleranse hos dyreartene i målgruppen

Det skal gis en oversikt over alle tegn på intoleranse som er observert under undersøkelser foretatt på dyreartene i målgruppen, vanligvis sammen med den endelige sammensetningen, i samsvar med kravene i del 4 kapittel 1 avsnitt B. De aktuelle undersøkelsene, doseringene som framkalte intoleransen samt aktuelle arter og raser skal identifiseres. I tillegg skal enhver uforutsette fysiologiske endring beskrives utførlig. De fullstendige rapportene om disse undersøkelsene skal inkluderes i del 4.

3.4. Reproduksjonstoksicitet, herunder utviklingstoksicitet

3.4.1. Undersøkelse av virkninger på forplantningsevnen

Formålet med denne undersøkelsen er å identifisere mulige svekkelser av hannens eller hunnens forplantningsevne eller skadelige virkninger på avkommet som følge av tilførsel av veterinærpreparatene eller stoffet som undersøkes.

For farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærpreparater beregnet på dyr som er bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal undersøkelsen av virkningen på forplantningsevnen utføres i form av en flergenerasjonsundersøkelse, utformet for å oppdage eventuelle virkninger på pattedyrs forplantningsevne. Dette omfatter virkninger for hannlig og hunnlig fertilitet, paring, befruktning, implantasjon, evnen til å opprettholde drektighet fram til fødsel, fødsel, laktasjon, overlevelse, vekst og utvikling av avkom fra fødsel fram til avvenning, kjønnsmodenhet og avkommets påfølgende forplantningsevne som voksne individer. Det skal brukes minst tre ulike doser. Den høyeste dosen skal velges slik at den framkaller skadelige virkninger. De laveste dosene bør ikke framkalle tegn på giftighet.

3.4.2. Undersøkelse av utviklingstoksicitet

For farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærpreparater beregnet på dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon skal det utføres prøvinger for utviklingstoksicitet. Disse prøvingene skal utformes slik at de påviser alle bivirkninger på det drektige hunndyret og utviklingen av embryo og foster som en følge av hunndyrets eksponering fra implantasjon og gjennom drektigheten fram til dagen før beregnet fødsel. Slike bivirkninger omfatter økt toksisitet i forhold til det som er observert i ikke-drektige hunndyr, død på embryo-/fosterstadiet, endret vekst hos fosteret og strukturelle endringer hos fosteret. Det kreves en prøving for utviklingstoksicitet hos rotter. Avhengig av resultatene kan det være nødvendig å utføre en undersøkelse på en annen art, i samsvar med etablerte retningslinjer.

For farmakologisk virksomme stoffer eller veterinærpreparater som ikke er beregnet på dyr som er bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal undersøkelsen av utviklingstoksicitet utføres på minst én art, som kan være dyrearten i målgruppen, dersom preparatet er beregnet på hunndyr som eventuelt skal brukes til oppdrett. Der bruken av veterinærpreparatet imidlertid ville ført til betydelig eksponering for brukere, skal det utføres standard undersøkelser for utviklingstoksicitet.

3.5. Genotoksicitet

Prøvinger for genotoksisk potensial skal utføres for å avsløre endringer som et stoff kan forårsake i cellers genetiske materiale. Alle nye stoffer som er beregnet på bruk i veterinærpreparater for første gang, må vurderes med henblikk på eventuelle genotoksiske egenskaper.

Et standardutvalg av genotoksitetsprøvinger *in vitro* og *in vivo* i samsvar med etablerte retningslinjer skal normalt utføres på de virksomme stoffene. I enkelte tilfeller kan det også være nødvendig å undersøke en eller flere metabolitter som forekommer som restmengder i næringsmidler.

3.6. *Kreftframkallende egenskaper*

Avgjørelsen om det kreves prøving for kreftframkallende egenskaper skal ta hensyn til resultatene av genotoksisitetsprøvinger, forholdet mellom struktur og aktivitet og funnene i systemiske giftighetsprøvinger som kan være relevante for neoplastiske skader i undersøkelser over lengre tid.

Alle kjente former for artsspesifisitet for giftighetsvirkemåter skal vurderes, samt eventuelle forskjeller i stoffskifte mellom de undersøkte artene, dyreartene i målgruppen og mennesker.

Når prøving for kreftframkallende egenskaper er nødvendig, kreves det generelt en toårig undersøkelse av rotter og en 18-måneders undersøkelse av mus. Med relevant vitenskapelig begrunnelse kan prøvinger for kreftframkallende egenskaper utføres på én gnagerart, fortrinnsvis på rotter.

3.7. *Unntak*

Dersom et veterinærpreparat er beregnet på lokal bruk, skal den systemiske absorpsjonen undersøkes hos dyreartene i målgruppen. Dersom det påvises at den systemiske absorpsjonen er ubetydelig, kan undersøkelser av giftighet ved gjentatt tilførsel, for reproduksjonstoksisitet og for kreftframkallende virkning utelates, med mindre

- det forventes at dyret i henhold til de forventede bruksvilkårene tilføres veterinærpreparatet oralt, eller
- at det i henhold til de tiltenkte bruksvilkårene forventes at brukeren eksponeres for veterinærpreparatet på annen måte enn gjennom huden, eller
- det virksomme stoffet eller metabolittene kan gå over i et næringsmiddel som stammer fra det behandlede dyret.

4. **Andre krav**

4.1. *Særlige undersøkelser*

For særlige grupper av stoffer eller dersom virkningene som observeres hos dyr ved undersøkelser for giftighet ved gjentatt tilførsel omfatter endringer som f.eks. indikerer immuntoksisitet, nevrotoksisitet eller endokrine dysfunksjoner, skal det kreves ytterligere prøving, f.eks. sensibiliseringsundersøkelser eller undersøkelser av forsinket nevrotoksisitet. Avhengig av preparatets art kan det være nødvendig å utføre ytterligere undersøkelser for å vurdere de underliggende mekanismene ved giftvirkningen eller den mulig irritasjonen. Slike undersøkelser skal vanligvis utføres med den endelige sammensetningen.

Ved utforming av denne type undersøkelser og vurdering av resultatene skal det tas hensyn til det vitenskapelige utviklingstrinn og etablerte retningslinjer.

4.2. *Restmengders mikrobiologiske egenskaper*

4.2.1. Mulige virkninger på menneskets tarmflora

Den mikrobiologiske risiko som restmengder av antimikrobielle forbindelser representerer for menneskets tarmflora, skal undersøkes i samsvar med etablerte retningslinjer.

4.2.2. Mulige virkninger på mikroorganismer som brukes til industriell behandling av næringsmidler

I visse tilfeller kan det være nødvendig å utføre prøvinger for å avgjøre om mikrobiologisk virksomme restmengder kan virke inn på teknologiske prosesser ved industriell behandling av næringsmidler.

4.3. *Observasjoner hos mennesker*

Det skal framlegges opplysninger om hvorvidt de farmakologisk virksomme stoffene i veterinærpreparatet brukes som legemidler til mennesker. I så fall skal det utarbeides en sammenstilling av alle virkninger (herunder bivirkninger) som blir konstatert hos mennesker, samt årsakene til disse, i den grad de kan ha betydning for vurderingen av veterinærpreparatets sikkerhet, herunder, der det er relevant, resultater fra offentliggjorte undersøkelser. Der bestanddelene i veterinærpreparatet ikke, eller ikke lenger, brukes som legemidler til mennesker, skal årsakene til dette oppgis.

4.4. Utvikling av resistens

Opplysninger om mulig framvekst av resistente bakterier som har relevans for menneskers helse, er nødvendige når det gjelder veterinærpreparater. Måten en slik resistens utvikler seg på, er særlig viktig i denne sammenheng. Om nødvendig skal det foreslås tiltak for å begrense utvikling av resistens ved den tiltenkte bruken av veterinærpreparatet.

Resistens som er relevant for klinisk bruk av veterinærpreparatet, skal behandles i samsvar med del 4. Der det er relevant, skal det lages en krysshenvisning til opplysningene i del 4.

5. Brukersikkerhet

Dette avsnitt skal omfatte en drøfting av virkningene som er funnet i de foregående avsnittene og knytte dette til typen og omfanget av menneskers eksponering for preparatet, med sikte på å utforme egnede advarsler til brukere og andre risikohåndteringstiltak.

6. Miljøriskovurdering

6.1. Miljøriskovurdering av veterinærpreparater som ikke inneholder eller består av genmodifiserte organismer.

En miljøriskovurdering skal utføres for å vurdere de mulige skadelige virkningene som bruken av veterinærpreparatene kan medføre for miljøet, og for å identifisere risikoen ved slike virkninger. Vurderingen skal også identifisere eventuelle forebyggende tiltak som måtte være nødvendig for å redusere en slik risiko.

Vurderingen skal vanligvis utføres i to faser. Første fase av vurderingen skal alltid utføres. De nærmere detaljene for vurderingen skal gis i samsvar med anerkjente retningslinjer. Disse skal omfatte preparatets mulige miljøeksponering og risikonivået i tilknytning til enhver slik eksponering, idet det særlig tas hensyn til

- dyreartene i målgruppen, og det foreslåtte bruksmønsteret,
- tilførselsmåte, særlig sannsynligheten for at preparatet går direkte ut i økosystemet,
- mulig utskilling av preparatet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet via behandlede dyr; persistens i slike ekskreter,
- uskadeliggjøring av ubrukte veterinærpreparater eller annet avfall.

I den andre fasen skal det utføres ytterligere særlige undersøkelser av hva som skjer med preparatet og dets virkninger på spesifikke økosystemer, i samsvar med etablerte retningslinjer. Her skal det tas i betraktning i hvor stor grad miljøet blir eksponert for preparatet samt de opplysningene om stoffenes fysiske-kjemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaper, herunder metabolitter i tilfelle av en identifisert risiko, som er framkommet under andre prøvinger og forsøk som kreves etter dette direktiv.

6.2. Miljøriskovurdering av veterinærpreparater som inneholder eller består av genmodifiserte organismer.

For et veterinærpreparat som inneholder eller består av genmodifiserte organismer, skal søknaden også ledsages av de dokumenter som kreves i henhold til artikkel 2 og del C i direktiv 2001/18/EF.

KAPITTEL II: FRAMLEGGING AV OPPLYSNINGER OG DOKUMENTER

Dokumentasjonen for sikkerhetsprøvinger skal omfatte

- en fortegnelse over alle undersøkelser som omfattes av dokumentasjonen,

- en erklæring som bekrefter at alle data som er kjent av søkeren på framleggelsestidspunktet, enten disse er gunstige eller ugunstige, er tatt med,
- en begrunnelse for en eventuell utelatelse av en type undersøkelse,
- en forklaring på hvorfor en alternativ type undersøkelse er tatt med,
- en drøfting av hvordan en undersøkelse som er utført før undersøkelser som er utført i samsvar med god laboratoriepraksis i samsvar med direktiv 2004/10/EF, kan bidra til den samlede risikovurderingen.

Hver undersøkelsesrapport skal inneholde

- en kopi av undersøkelsesplanen (protokoll),
- en erklæring om overholdelse av god laboratoriepraksis, der det er relevant,
- en beskrivelse av de metoder, apparater og materialer som er benyttet,
- en beskrivelse og begrunnelse av prøvingssystemet,
- en beskrivelse av de oppnådde resultatene, som bør være beskrevet så utførlig at det er mulig å vurdere resultatene kritisk og uavhengig av den fortolkning forfatteren har gitt,
- der det er relevant, en statistisk analyse av resultatene,
- en drøfting av resultatene, med kommentarer om nivåer med eller uten observert virkning, samt om eventuelle uvanlige funn,
- en detaljert beskrivelse og grundig drøfting av resultatene av undersøkelsen av sikkerhetsprofilen til det virksomme stoffet og om dennes betydning for vurderingen av den mulige risiko slike restmengder utgjør for mennesker.

B. *Prøvinger for restmengder*

KAPITTEL I: GJENNOMFØRING AV PRØVINGER

1. **Innledning**

I dette vedlegg får definisjonene i rådsforordning (EØF) nr. 2377/90⁽¹⁾ anvendelse.

Formålet ved å undersøke nedbrytingen av restmengder fra spiselig vev eller egg, melk og honning fra behandlede dyr, er å slå fast under hvilke forhold og i hvilket omfang restmengder fortsatt kan være til stede i næringsmidler produsert fra disse dyrene. I tillegg skal undersøkelsene gjøre det mulig å fastslå en tilbakeholdningstid.

For veterinærpreparater beregnet på dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon skal dokumentasjonen om restmengder vise

1. i hvilken utstrekning og hvor lenge restmengder av veterinærpreparatet eller dets metabolitter forblir i spiselig vev hos behandlede dyr eller i melk, egg og/eller honning fra disse,
2. at det, for å unngå enhver helsefare for forbrukere av næringsmidler fra behandlede dyr eller ulemper for den industrielle behandlingen av næringsmidler, er mulig å fastsette realistiske tilbakeholdningstider som kan overholdes under de praktiske vilkårene i landbruket,
3. at analysemetoden(e) som er benyttet i undersøkelsen av nedbryting av restmengder, er tilstrekkelig validert til å kunne sikre at de dataene om restmengder som legges fram, er egnet som grunnlag for en tilbakeholdningstid.

⁽¹⁾ EFT L 224 av 18.8.1990, s. 1.

2. Stoffskifte og restmengdekinetikk

2.1. Farmakokinetikk (absorpsjon, fordeling, stoffskifte, utskilling)

Det skal legges fram et sammendrag av farmakokinetiske data med krysshenvisning til de farmakokinetiske undersøkelsene av dyreartene i målgruppen i del 4. Det er ikke nødvendig å framlegge den fullstendige undersøkelsesrapporten.

Formålet med farmakokinetiske undersøkelser med hensyn til restmengder i veterinærpreparater er å vurdere absorpsjon, fordeling, stoffskifte og utskilling av preparatet i dyreartene i målgruppen.

Det ferdige preparatet eller en sammensetning som har tilsvarende egenskaper med hensyn til biotilgjengelighet, skal tilføres dyreartene i målgruppen i høyeste anbefalte dose.

Veterinærpreparatets absorpsjonsgrad skal beskrives utførlig, idet det tas hensyn til tilførselsmåten. Dersom det påvises at systemisk absorpsjon av preparater til lokal bruk er ubetydelig, kreves det ikke ytterligere undersøkelser av restmengder.

Fordelingen av veterinærpreparatet i dyrearten i målgruppen, skal beskrives, og muligheten for plasmaproteinbinding eller passasje til melk eller egg og opphopning av lipofile forbindelser skal vurderes.

Preparatets utskillingsveier fra dyrearten i målgruppen skal beskrives. De viktigste metabolittene skal identifiseres og karakteriseres.

2.2. Nedbryting av restmengder

Formålet med disse undersøkelsene, som måler restmengdenes nedbrytingshastighet i dyreartene i målgruppen etter siste tilførsel av preparatet, er å fastsette tilbakeholdningstiden.

Etter at forsøksdyret ble tilført veterinærpreparatet for siste gang, skal restmengdene bestemmes ved validerte analysemetoder et tilstrekkelig antall ganger, og det skal redegjøres nærmere for tekniske framgangsmåter og for de anvendte metodenes pålitelighet og følsomhet.

3. Analysemetode for restmengder

Analysemetode(n) som benyttes i undersøkelse(n) av nedbryting av restmengder og valideringen av denne (disse) skal beskrives utførlig.

Følgende egenskaper skal beskrives:

- spesifisitet,
- nøyaktighet,
- presisjon,
- påvisningsgrense,
- kvantifiseringsgrense,
- gjennomførbarhet og anvendelighet under normale laboratorieforhold,
- mottakelighet for interferens.
- restmengders stabilitet.

Den foreslåtte analysemetodes egnethet skal vurderes ut fra det vitenskapelig utviklingstrinn på det tidspunkt da søknaden inngis.

Analysemetoden skal legges fram i et internasjonalt anerkjent format.

KAPITTEL II: FRAMLEGGING AV OPPLYSNINGER OG DOKUMENTER

1. Identifikasjon av preparatet

En identifikasjon av de veterinærpreparater som er benyttet i prøvingen, skal angis, herunder

- sammensetning,
- de fysiske og kjemiske prøvingsresultatene (mht. styrke og renhet) for de relevante partier,
- identifikasjon av partiet,
- forholdet til det ferdige preparatet,
- spesifikk aktivitet og de merkede stoffenes isotopiske renhet,
- merkede atomers posisjon i molekylet.

Dokumentasjonen for restmengdeprøvinger skal omfatte

- en fortegnelse over alle undersøkelser som omfattes av dokumentasjonen,
- en erklæring som bekrefter at alle data som er kjent av søkeren på framleggelsestidspunktet, enten disse er gunstige eller ugunstige, er tatt med,
- en begrunnelse for en eventuell utelatelse av en type undersøkelse,
- en forklaring på hvorfor en alternativ type undersøkelse er tatt med,
- en drøfting av hvordan en undersøkelse som er utført før undersøkelser som er utført i samsvar med god laboratoriepraksis, kan bidra til den samlede risikovurderingen,
- et forslag til tilbakeholdingstid.

Hver undersøkelsesrapport skal inneholde

- en kopi av undersøkelsesplanen (protokoll),
- en erklæring om overholdelse av god laboratoriepraksis, der det er relevant,
- en beskrivelse av de metoder, apparater og materialer som er benyttet,
- en beskrivelse av de oppnådde resultatene, som bør være beskrevet så utførlig at det er mulig å vurdere resultatene kritisk og uavhengig av den fortolkning forfatteren har gitt,
- der det er relevant, en statistisk analyse av resultatene,
- en drøftelse av resultatene,
- en objektiv drøftelse av de oppnådde resultatene, samt forslag vedrørende de tilbakeholdingstider som er nødvendig for å sikre at restmengder som vil kunne utgjøre en fare for forbrukere, ikke lenger finnes i næringsmidler fra behandlede dyr.

DEL 4: PREKLINISK OG KLINISK UNDERSØKELSE

Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav j) tredje strekpunkt skal være vedlagt søknader om markedsføringstillatelse, skal framlegges i samsvar med kravene nedenfor.

KAPITTEL I: PREKLINISKE KRAV

Prekliniske undersøkelser er nødvendige for å fastslå preparatets farmakologiske aktivitet og toleranse.

A. Farmakologi**A.1. Farmakodynamikk**

De farmakodynamiske virkningene av de virksomme stoffene i veterinærpreparatet skal karakteriseres.

For det første skal undersøkelsene gi en fyllestgjørende beskrivelse av virkemåten og de farmakologiske virkninger som ligger til grunn for den anbefalte praktiske anvendelsen. Resultatene skal uttrykkes i kvantitativ form (kurver for dosering/virkning, tid/virkning eller annet) og om mulig sammenlignet med et stoff med kjent virkning. Dersom et virksomt stoff hevdes å ha en sterkere virkning, skal forskjellen påvises og være statistisk signifikant.

For det andre skal det legges fram en generell farmakologisk vurdering av det virksomme stoffet, med særlig henblikk på mulige sekundære farmakologiske virkninger. Generelt skal virkningene på de viktigste kroppsfunksjonene undersøkes.

Alle virkninger som preparatenes øvrige egenskaper (som tilførselsvei eller sammensetning) har på det virksomme stoffets farmakologiske aktivitet, skal undersøkes.

Etter hvert som den anbefalte dosen nærmer seg den dosen som kan framkalle bivirkninger, skal undersøkelsene være desto grundigere.

Forsøksteknikker som ikke er standardmetoder, skal beskrives så detaljert at de kan gjentas, og den prøvingsansvarlige skal påvise at de gir gyldige resultater. Det skal redegjøres utførlig for forsøksresultatene, og for visse typer prøvinger skal den statistiske signifikans angis.

En eventuell kvantitativ endring i reaksjonene som følge av gjentatt tilførsel skal også undersøkes, med mindre det gis vektige grunner for at slik undersøkelse er utelatt.

Faste kombinasjoner kan være motivert enten av farmakologiske forhold eller av kliniske indikasjoner. I det første tilfellet skal de farmakodynamiske og/eller farmakokinetiske undersøkelsene påvise de interaksjonene som gjør selve kombinasjonen verdifull ved klinisk bruk. I det andre tilfellet, der den vitenskapelige begrunnelsen for kombinasjonen søkes gjennom kliniske prøvinger, skal det være undersøkt om kombinasjonens forventede virkninger kan påvises hos dyr, og som et minimum skal betydningen av eventuelle bivirkninger kontrolleres. Dersom en kombinasjon inneholder et nytt virksomt stoff, skal det først ha vært foretatt en grundig undersøkelse av vedkommende stoff.

A.2. Utvikling av resistens

Der det er relevant, er data om mulig framvekst av resistente organismer av klinisk relevans nødvendig for veterinærpreparater. Måten en slik resistens utvikler seg på, er særlig viktig i denne sammenheng. Søkeren skal foreslå tiltak for å begrense utvikling av resistens ved den tiltenkte bruken av veterinærpreparatet.

Der det er relevant, skal det lages en krysshenvising til opplysningene i del 3.

A.3. Farmakokinetikk

Grunnleggende farmakokinetiske data om et nytt virksomt stoff kreves i forbindelse med vurderingen av veterinærpreparatets kliniske sikkerhet og virkning.

Formålet med farmakokinetiske undersøkelser av dyreartene i målgruppen kan deles i tre hovedområder:

- i) deskriptiv farmakokinetikk som fører fram til fastsettelse av grunnleggende parametere,
- ii) bruk av disse parametrene til å undersøke forholdet mellom tilførselsplan, konsentrasjon i plasma og vev over tid, samt farmakologiske, terapeutiske eller toksiske virkninger,
- iii) der det er relevant, sammenligning av kinetikken mellom ulike dyrearter i målgruppen og utforskning av mulige artsforskjeller som har en innvirkning på veterinærpreparatets sikkerhet og virkning for dyreartene i målgruppen.

I dyreartene i målgruppen er farmakokinetiske undersøkelser som regel nødvendige som et supplement til de farmakodynamiske undersøkelsene for å kunne fastsette effektive tilførselsplaner (tilførselsvei og -sted, doser, doseringsintervaller, antall tilførsler osv.). Ytterligere farmakokinetiske undersøkelser kan være påkrevd for å fastsette tilførselsplaner i samsvar med visse populasjonsvariabler.

Der det er lagt fram farmakokinetiske undersøkelser i henhold til del 3, kan det gjøres kryssreferanser til slike undersøkelser.

For nye kombinasjoner av allerede kjente stoffer som er undersøkt i samsvar med bestemmelsene i dette direktiv, kreves ikke farmakokinetiske undersøkelser av den faste kombinasjonen dersom det kan dokumenteres at tilførsel av de virksomme stoffene i kombinasjonspreparater ikke endrer deres farmakokinetiske egenskaper.

Det er nødvendig å vurdere biotilgjengeligheten for å bestemme bioekvivalens

- ved sammenligning av et veterinærpreparat med ny formel og et eksisterende preparat,
- der det er nødvendig for sammenligning av en ny tilførselsmetode eller -vei med en allerede etablert metode eller -vei.

B. Toleranse hos dyreartene i målgruppen

Den lokale og systemiske toleransen til veterinærpreparatet skal undersøkes hos dyreartene i målgruppen. Formålet med disse undersøkelsene er å karakterisere tegn på intoleranse og å fastsette en tilstrekkelig sikkerhetsmargin ved bruk av anbefalt(e) tilførselsvei(er). Dette kan oppnås ved å øke den terapeutiske dosen og/eller varigheten av behandlingen. Rapporten om disse undersøkelsene skal inneholde detaljer om alle forventede farmakologiske virkninger og alle bivirkninger.

KAPITTEL II: KLINISKE KRAV

1. Alminnelige prinsipper

Formålet med kliniske prøvinger er å påvise eller dokumentere veterinærpreparatets virkning etter tilførsel i henhold til foreslått tilførselsplan via foreslått tilførselsvei, og å spesifisere preparatets indikasjoner og kontraindikasjoner etter art, alder, rase og kjønn, opplysninger om bruksmåte og eventuelle bivirkninger det måtte ha.

Forsøksresultatene skal bekreftes av resultater oppnådd under normale feltforhold.

Med mindre noe annet kan begrunnes, skal kliniske prøvinger utføres med kontrolldyr (kontrollerte kliniske forsøk). Resultater av virkninger som er oppnådd, bør sammenlignes med resultater fra de dyreartene i målgruppen som har fått et veterinærpreparat som er godkjent i Fellesskapet for de samme indikasjonene for bruk på de samme artene, eller et placebopreparat eller ingen behandling. Alle resultater, både positive og negative, skal legges fram.

Etablerte statistiske prinsipper skal benyttes i utformingen av protokollen, analysen og evalueringen av kliniske prøvinger, med mindre noe annet kan begrunnes.

For et veterinærpreparat som hovedsakelig er beregnet på å øke dyrets ytelse, skal følgende vies særlig oppmerksomhet:

1. avkastningen på produkter av animalsk opprinnelse,
2. kvaliteten på produkter av animalsk opprinnelse (organoleptiske, ernæringsmessige, hygieniske og teknologiske egenskaper),
3. næringsverdi og vekst for dyreartene i målgruppen,
4. den allmenne helsetilstanden til dyreartene i målgruppen.

2. Gjennomføring av kliniske prøvinger

Alle veterinære kliniske prøvinger skal utføres i samsvar med en detaljert forsøksprotokoll.

Kliniske feltundersøkelser skal utføres i samsvar med etablerte prinsipper for god klinisk praksis, med mindre noe annet kan begrunnes.

Før en feltundersøkelse igangsettes, skal det innhentes skriftlig og informert samtykke fra eieren av dyrene som skal brukes i undersøkelsen, og dette skal dokumenteres. Dyrenes eier skal særlig opplyses skriftlig om de konsekvenser deltaking i forsøk kan medføre, særlig med hensyn til senere fjerning av behandlede dyr eller om bruk av næringsmidler fra behandlede dyr. En kopi av denne meldingen, kontrassegnert og datert av dyrenes eier, skal være vedlagt forsøksdokumentasjonen.

Med mindre feltundersøkelsen utføres som blindforsøk, får bestemmelsene i artikkel 55, 56 og 57 tilsvarende anvendelse for merking av preparatsammensetninger beregnet på veterinære feltundersøkelser. I alle tilfeller skal påskriften «bare til veterinære feltundersøkelser» vises tydelig på etiketten med en skrift som ikke kan fjernes.

KAPITTEL III OPPLYSNINGER OG DOKUMENTER

Dokumentasjonen om virkning skal omfatte all preklinisk og klinisk dokumentasjon og/eller resultater av forsøk, enten disse er gunstige eller ugunstige for veterinærpreparatene, for å muliggjøre en samlet objektiv vurdering av veterinærpreparatets nytte og risiko.

1. Resultater av prekliniske prøvinger

Såfremt det er mulig, skal det gis opplysninger om resultatene av

- a) prøvinger som viser farmakologiske virkninger,
- b) prøvinger som viser de farmakodynamiske virkemåtene som ligger til grunn for den terapeutiske virkningen,
- c) prøvinger som viser den viktigste farmakokinetiske profilen,
- d) prøvinger som viser sikkerheten til dyreartene i målgruppen,
- e) prøvinger som undersøker resistens.

Dersom uventede resultater skulle framkomme i løpet av prøvingen, skal disse beskrives utførlig.

I tillegg skal alle prekliniske undersøkelser omfatte følgende opplysninger:

- a) et sammendrag,
- b) en detaljert forsøksprotokoll som beskriver anvendte metoder, apparater og materialer og inneholder opplysninger om forsøksdyrenes art, alder, vekt, kjønn, antall, rase eller stamme, dyrenes identifikasjon, dose, tilførselsvei og tilførselsplan,

- c) en eventuell statistisk analyse av resultatene,
- d) en objektiv drøfting av resultatene som er oppnådd, med konklusjoner om veterinærpreparatets sikkerhet og virkning.

Dersom en eller flere av disse opplysninger er helt eller delvis utelatt, skal dette begrunnes.

2. Resultater av kliniske prøvinger

Alle opplysninger skal gis av den enkelte prøvingsansvarlige ved hjelp av individuelle kliniske journaler ved individuell behandling, og kollektive journaler ved kollektiv behandling.

Opplysningene skal framlegges i samsvar med følgende inndeling:

- a) Den hovedprøvingsansvarliges navn, adresse, stilling og kvalifikasjoner,
- b) sted og dato for behandlingen, samt navnet på og adressen til dyrenes eier,
- c) detaljerte opplysninger om protokollen for kliniske prøvinger, med beskrivelse av anvendte metoder, herunder forsøk med tilfeldig fordeling og blindforsøk, samt opplysninger om bl.a. tilførselsvei, tilførselsplan, dosering, identifikasjon av forsøksdyr, art, rase eller stamme, alder, vekt, kjønn og fysiologisk status,
- d) metoder for dyrehåndtering og føring, med opplysninger om førets sammensetning, og om art og mengde av eventuelle tilsetningsstoffer i føret,
- e) en så detaljert sykehistorie som mulig, herunder eventuelle sykdommer som har brutt ut i forsøksperioden og deres forløp,
- f) diagnose og midler som er anvendt for å stille diagnose,
- g) kliniske tegn, om mulig i henhold til konvensjonelle kriterier,
- h) nøyaktig identifikasjon av sammensetningen av veterinærpreparatet som er benyttet i den kliniske prøvingen, samt de fysiske og kjemiske prøvingsresultatene for relevant(e) parti(er),
- i) doseringen av veterinærpreparatet, tilførselsmåte og tilførselsvei, hvor ofte tilførsel har funnet sted, og eventuelle forsiktighetsregler ved tilførsel (injeksjoners varighet osv.),
- j) varighet av behandlingen og av den etterfølgende observasjonsperioden,
- k) alle opplysninger om veterinærpreparater som er blitt tilført i undersøkelsesperioden, enten før eller samtidig med forsøkspreparatet; i sistnevnte tilfelle opplysninger om observerte interaksjoner,
- l) alle resultater av de kliniske prøvingene, som fullt ut beskriver resultatene basert på de virkningskriterier og sluttpunkter som er spesifisert i protokollen for de kliniske prøvingene, herunder resultatene fra eventuelle statistiske analyser,
- m) alle opplysninger om utilsiktede hendelser, enten de er skadelige eller ikke, og om tiltak som er truffet i den anledning; forholdet mellom årsak og virkning skal om mulig undersøkes,
- n) eventuell virkning på dyrenes ytelse,

- o) virkninger på kvaliteten på næringsmidler fra behandlede dyr, særlig for veterinærpreparater som er beregnet på å øke ytelsen,
- p) en konklusjon om sikkerheten og virkningen i hver enkelt sak eller som et sammendrag med hensyn til hyppighet eller andre egnede variabler når det gjelder spesifikk massebehandling.

Dersom en eller flere av opplysningene under bokstav a)–p) er utelatt, skal dette begrunnes.

Innehaveren av markedsføringsstillatelsen for et veterinærpreparat skal treffe alle tiltak som er nødvendige for å sikre at originaldokumentene som har tjent som grunnlag for de opplysninger som er gitt, oppbevares i minst fem år etter tillatelsens utløp.

De kliniske observasjonene skal sammenfattes i en oversikt over prøvingene og deres resultater, med særlig angivelse av

- a) antall kontroll- og forsøksdyr som er behandlet individuelt eller kollektivt, fordelt etter art, rase eller stamme, alder og kjønn,
- b) antall dyr som er blitt tatt ut av forsøkene før tiden og årsakene til dette,
- c) for kontrolldyrene, om disse
 - ikke fikk behandling, eller
 - fikk et placebopreparat, eller
 - fikk et annet veterinærpreparat godkjent i Fellesskapet for samme indikasjon og for bruk på de samme dyreartene i målgruppen, eller
 - fikk det samme virksomme stoffet som undersøkes, i en annen form eller ved en annen tilførselsvei,
- d) hyppigheten av observerte bivirkninger,
- e) eventuelle observasjoner med hensyn til virkningen på dyrenes ytelse,
- f) opplysning om forsøksdyr som kan være utsatt for særlig risiko på grunn av alder, oppdrettsmetode, føring eller tiltenkt bruk, eller som krever at det tas særlig hensyn til deres fysiologiske eller patologiske status,
- g) en statistisk evaluering av resultatene.

Til slutt skal den prøvingsansvarlige trekke generelle konklusjoner om veterinærpreparatets virkning og sikkerhet under de foreslåtte bruksvilkårene, særlig alle opplysninger knyttet til indikasjoner og kontraindikasjoner, om dosering og behandlingens gjennomsnittlige varighet, samt eventuelt om observerte interaksjoner med andre veterinærpreparater eller med tilsetningsstoffer i fôrvarer, og dessuten særlige forsiktighetsregler som treffes under behandlingen og eventuelle observerte kliniske symptomer på overdosering.

For kombinasjonspreparater skal den prøvingsansvarlige også trekke konklusjoner med hensyn til preparatets sikkerhet og virkning når det sammenlignes med tilførsel av de aktuelle virksomme stoffene hver for seg.

AVDELING II

KRAV TIL IMMUNOLOGISKE VETERINÆRPREPARATER

Uten at det berører særlige krav fastsatt i Fellesskapets regelverk for kontroll og utrydding av særlige infeksjonssykdommer hos dyr, får følgende krav anvendelse på immunologiske veterinærpreparater, med unntak for tilfeller der preparatene er ment for bruk på visse arter eller med særlige indikasjoner som definert i avdeling III og i relevante retningslinjer.

DEL 1: *OVERSIKT OVER DOKUMENTASJONEN*

A. ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER

Det immunologiske veterinærpreparatet som søknaden gjelder, skal identifiseres med navn og med navnet på de virksomme stoffene, samt dets biologiske aktivitet, styrke eller titer, legemiddelform, eventuell tilførselsmåte og -vei og en beskrivelse av preparatets endelige presentasjon, inkludert emballering, merking og pakningsvedlegg. Fortynningsmidler kan pakkes sammen med preparatflaskene for vaksinen eller separat.

Opplysninger om fortynningsmidler som er nødvendig for å lage den endelige vaksineblandingen skal finnes i dokumentasjonen. Et immunologisk veterinærpreparat anses som ett preparat også når et eller flere fortynningsmidler er nødvendig slik at det kan framstilles ulike stoffblandinger av det endelige preparatet, og disse kan ha ulike tilførselsveier eller -måter.

Søkerens navn og adresse skal oppgis, samt produsentenes navn og adresse og de steder som har medvirket på de ulike stadier av framstilling og kontroll (herunder produsenten av det ferdige preparatet og produsent(e) av de virksomme stoffene), samt navn og adresse på eventuell importør.

Søkeren skal oppgi hvor mange bind med dokumentasjon som framlegges til støtte for søknaden, og titlene på disse, samt hvilke prøver som eventuelt vedlegges.

Til de administrative opplysningene skal det vedlegges et dokument som viser at produsenten har tillatelse til å framstille immunologiske veterinærpreparater som definert i artikkel 44. Videre skal det framlegges en liste over organismer som håndteres på produksjonsstedet.

Søkeren skal legge fram en liste over stater der tillatelse er gitt, samt en liste over stater der en søknad er inngitt eller avslått.

B. PREPARATOMTALE, MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Søkeren skal legge fram et forslag til preparatomtale i samsvar med artikkel 14.

Et forslag til tekst på den indre og ytre emballasjen skal gis i samsvar med avdeling V i dette direktiv, sammen med et pakningsvedlegg der dette kreves i henhold til artikkel 61. I tillegg skal søkeren legge fram én eller flere prøver eller modeller av de(n) endelige presentasjonen(e) av veterinærpreparatet på minst ett av de offisielle språkene i Den europeiske union. Modellen kan legges fram i svart-hvitt og i elektronisk form dersom det er innhentet godkjenning fra vedkommende myndighet.

C. UTFØRLIGE OG KRITISKE OVERSIKTER

Hver utførlige og kritiske oversikt omhandlet i artikkel 12 nr. 3 annet ledd skal utarbeides i lys av det vitenskapelige utviklingstrinn på det tidspunktet da søknaden legges fram. Det skal inneholde en vurdering av de ulike prøvingene og forsøkene som utgjør dokumentasjonen som vedlegges søknaden om markedsføringstillatelse, og skal omfatte alle punkter som er relevante for vurderingen av det immunologiske veterinærpreparatets kvalitet, sikkerhet og virkning. Oversikten skal angi utførlige resultater av de prøvinger og undersøkelser som legges fram, samt nøyaktige bibliografiske henvisninger.

Alle viktige opplysninger skal sammenfattes i et vedlegg til de utførlige og kritiske oversiktene, om mulig i tabellform eller i form av grafiske framstillinger. De utførlige og kritiske oversiktene skal inneholde nøyaktige krysshenvisninger til opplysningene i hoveddokumentasjonen.

De utførlige og kritiske oversiktene skal være undertegnet og datert, og opplysninger om forfatterens kvalifikasjoner, utdanning og yrkeserfaring skal vedlegges. Forfatterens yrkesmessige forhold til søkeren skal oppgis.

DEL 2: KJEMISKE, FARMASØYTISKE OG BIOLOGISKE/MIKROBIOLOGISKE OPPLYSNINGER (KVALITET)

Alle prøvingsmetoder skal oppfylle de nødvendige kriteriene for analyse og kontroll av kvaliteten på utgangsmaterialene og det ferdige preparatet, og skal være validerte metoder. Resultatene av valideringsundersøkelsene skal legges fram. Alle spesialapparater og alt spesialutstyr som måtte bli brukt, skal beskrives i tilstrekkelig detalj, om mulig ledsaget av et diagram. Formlene for laboratoriereagensene skal om nødvendig suppleres med framstillingsmåten.

For prøvingsmetoder som er omtalt i Den europeiske farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan denne beskrivelsen erstattes av en detaljert henvisning til den aktuelle farmakopeen.

Der det foreligger kjemisk og biologisk referanse materiale fra Den europeiske farmakopé, skal dette anvendes. Dersom andre referansepreparater og -standarder blir benyttet, skal disse identifiseres og beskrives utførlig.

A. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING AV BESTANDDELENE

1. Kvalitativ sammensetning

Med «kvalitativ sammensetning» av alle bestanddelene i det immunologiske veterinærpreparatet menes betegnelsen på eller beskrivelsen av

- de virksomme stoffene,
- adjuvansenes bestanddeler,
- hjelpestoffenes bestanddeler, uansett art eller anvendt mengde, herunder konserveringsmidler, stabilisatorer, emulgatorer, fargestoffer, smakskorrigerende stoffer, aromastoffer, markører osv.,
- de av legemiddelformens bestanddeler som skal tilføres dyr.

Disse opplysningene skal suppleres med alle relevante opplysninger om beholderen og eventuelt om dens lukkemekanisme, samt opplysninger om innretninger som det immunologiske veterinærpreparatet skal brukes eller tilføres med, og som leveres sammen med preparatet. Dersom de nevnte innretningene ikke leveres sammen med det immunologiske veterinærpreparatet, skal det gis relevante opplysninger om innretningen der dette er nødvendig for vurderingen av preparatet.

2. Alminnelig anvendt betegnelse

Med «alminnelig anvendt betegnelse» i beskrivelsen av immunologiske veterinærpreparaters bestanddeler menes, med forbehold for anvendelsen av de øvrige bestemmelsene i artikkel 12 nr. 3 bokstav c),

- for stoffer som er oppført i Den europeiske farmakopé eller eventuelt i en medlemsstats farmakopé, hovedbetegnelse til den aktuelle monografien, noe som er obligatorisk for alle slike stoffer, med henvisning til vedkommende farmakopé,
- for øvrige stoffer, det internasjonale fellesnavnet som anbefales av Verdens helseorganisasjon, samt eventuelt et annet fellesnavn eller, i mangel av dette, den nøyaktige vitenskapelige betegnelsen. Stoffet som ikke har et internasjonalt fellesnavn eller en nøyaktig vitenskapelig betegnelse, skal betegnes ved opplysning om opprinnelse og framstillingsmåte, eventuelt supplert med andre relevante opplysninger,
- for fargestoffer, opplysninger om det E-nummeret de er tildelt i direktiv 78/25/EØF.

3. Kvantitativ sammensetning

For å angi den «kvantitative sammensetning» av et immunologisk veterinærpreparats virksomme stoffer er det nødvendig, der dette er mulig, for hvert virksomt stoff å angi antall organismer, spesifikt proteininnhold, masse, antall internasjonale enheter (IE) eller enheter for biologisk aktivitet, enten per doseringsenhet eller per volumenhet, og for adjuvansen og bestanddelene i hjelpestoffene å angi masse eller volum for hver av dem, idet det tas hensyn til anvisningene under avsnitt B.

Når en internasjonal enhet for biologisk aktivitet er definert, skal denne brukes.

Enheter for biologisk aktivitet der det ikke foreligger offentliggjorte data, skal uttrykkes på en slik måte at de gir entydige opplysninger om stoffenes aktivitet, f.eks. ved å angi den immunologiske virkning som metoden til å fastsette doseringen bygger på.

4. Preparatutvikling

Valget av sammensetning, bestanddeler og beholder skal forklares. Forklaringen skal underbygges med vitenskapelige data fra preparatutviklingen. Overdosering i forbindelse med framstillingen skal angis og begrunnes.

B. BESKRIVELSE AV FRAMSTILLINGSMÅTEN

Beskrivelsen av framstillingsmåten som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav d) skal være vedlagt søknaden om markedsføringstillatelse, skal være avfattet slik at den gir en tilfredsstillende oversikt over hva slags prosesser som er anvendt.

Den skal derfor minst omfatte:

- de ulike leddene i framstillingen (inkludert framstilling av antigenet og rensemetodene) slik at det kan foretas en vurdering av reproduserbarheten til framstillingsmetoden og av risikoen for bivirkninger med hensyn til de ferdige preparatene, som for eksempel mikrobiologisk forensing. Valideringen av de viktigste trinnene i framstillingsprosessen skal vises, og valideringen av framstillingsprosessen under ett skal dokumenteres ved å framlegge resultater fra tre på hverandre følgende partier som er framstilt ved hjelp av den metoden som er beskrevet,
- ved kontinuerlig framstilling, fullstendige opplysninger om de forsiktighetsregler som er fulgt for å sikre at alle partier av det ferdige produktet er ensartede og homogene,
- lister over alle stoffer på de ulike stadier der de benyttes, herunder de som ikke kan gjenvinnes under framstillingen,
- en utførlig beskrivelse av hvordan blandingen foretas, med opplysninger om den kvantitative sammensetningen av alle anvendte stoffer,
- en angivelse av de stadier i framstillingen hvor det tas kontrollprøver under framstillingen.

C. PRODUKSJON OG KONTROLL AV UTGANGSMATERIALENE

I dette avsnitt menes med «utgangsmaterialer» samtlige bestanddeler som brukes i produksjonen av det immunologiske veterinærpreparatet. Dyrkingsmedier som består av flere bestanddeler og anvendes i framstillingen av det virksomme stoffet, skal anses som ett utgangsmateriale. Ikke desto mindre skal den kvalitative og kvantitative sammensetningen av alle dyrkingsmedier presenteres i den utstrekning myndighetene anser at disse opplysningene er relevante for kvaliteten på det ferdige preparatet, samt enhver risiko som dette måtte utgjøre. Dersom det benyttes materialer av animalsk opprinnelse i framstillingen av disse dyrkingsmediene, skal dyrets art og hvilket vev som er benyttet, også tas med.

Dokumentasjonen skal omfatte spesifikasjonene, opplysninger om prøvingene som skal utføres for kvalitetskontrollen av alle partier av utgangsmaterialer og resultatene for et parti for alle bestanddeler som er benyttet og skal legges fram i samsvar med bestemmelsene nedenfor.

1. Utgangsmaterialer som er oppført i farmakopeer

Monografiene i Den europeiske farmakopé får anvendelse på alle utgangsmaterialer som er oppført der.

For øvrige stoffers vedkommende kan den enkelte medlemsstat kreve at dens nasjonale farmakopé skal legges til grunn for preparater som produseres på medlemsstatens territorium.

For anvendelse av artikkel 12 nr. 3 bokstav i) er det tilstrekkelig at bestanddelene samsvarer med bestemmelsene i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé. I så fall kan beskrivelsen av analysemetodene erstattes med en utførlig henvisning til den aktuelle farmakopeen.

Fargestoffer skal under alle omstendigheter oppfylle kravene i direktiv 78/25/EØF.

De rutinemessige prøvingene som foretas av hvert parti med utgangsmaterialer, skal være som oppgitt i søknaden om markedsføringstillatelse. Dersom det brukes andre prøvinger enn dem som er nevnt i farmakopeen, må det godtgjøres at utgangsmaterialene oppfyller kvalitetskravene i farmakopeen.

Dersom en spesifikasjon eller andre bestemmelser i en monografi i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé ikke er tilstrekkelig til å garantere stoffets kvalitet, kan vedkommende myndigheter kreve at den som søker om markedsføringstillatelse, gir mer formålstjenlige opplysninger. Slike påståtte utilstrekkelige bestemmelser eller spesifikasjoner skal rapporteres inn for de myndigheter som har ansvar for den aktuelle farmakopeen.

Dersom et utgangsmateriale verken er beskrevet i Den europeiske farmakopé eller i en medlemsstats farmakopé, kan samsvar med monografien i en tredjestats farmakopé godtas. I slike tilfeller skal søkeren legge fram en kopi av monografien, om nødvendig sammen med en validering av prøvingsmetodene i monografien og eventuelt en oversettelse av denne.

Når det benyttes utgangsmaterialer fra dyr, skal disse være i overensstemmelse med de relevante monografiene, inkludert generelle monografier og de generelle kapitlene i Den europeiske farmakopé. Prøvingene og kontrollene som er utført, skal være egnet for utgangsmaterialet.

Søkeren skal legge fram dokumentasjon som viser at utgangsmaterialene og framstillingen av veterinærpreparatet er i overensstemmelse med kravene i rettleidingen for reduksjon av risikoen for overføring gjennom legemidler og veterinærpreparater av agenser for spongiformencefalopati hos dyr, og dessuten med kravene i den tilsvarende monografien i Den europeiske farmakopé. Egnethetsattest utstedt av Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet og helse, med henvisning til relevant monografi i Den europeiske farmakopé, kan benyttes til å vise slik overensstemmelse.

2. Utgangsmaterialer som ikke er oppført i noen farmakopé

2.1. Utgangsmaterialer av biologisk opprinnelse

Beskrivelsen skal gis i form av en monografi.

Der det er mulig, skal produksjon av vaksiner baseres på et stampartsystem og etablerte cellebanker. Ved produksjon av immunologiske veterinærpreparater som består av sera, skal produksjonsdyrenes opprinnelse, allmenne helsetilstand og immunologiske status angis, og definerte blandinger av utgangsmaterialer skal anvendes.

Utgangsmaterialenes opprinnelse, herunder geografisk område, og bakgrunn skal beskrives og dokumenteres. For utgangsmaterialer framstilt ved genteknikk skal disse opplysningene være tilstrekkelig utførlige, særlig med hensyn til beskrivelsen av utgangsceller eller -stammer, konstruksjon av ekspresjonsvektor (navn, opprinnelse, replikonfunksjon, promotor og forsterker og andre regulerende elementer), kontroll av faktisk innført DNA- eller RNA-sekvens, av oligonukleotide sekvenser av plasmidvektor i celler, av plasmid brukt til kotransfeksjon, av gener som er tilføyd eller fjernet, av sluttkonstruksjonens biologiske egenskaper og uttrykte gener, kopiantall og genetisk stabilitet.

Stammateriale, herunder cellebanker og råserum til produksjon av antiserum, skal identifiseres og undersøkes for fremmedstoffer.

Det skal framlegges opplysninger om alle stoffer av biologisk opprinnelse som er anvendt på hvert enkelt stadium i framstillingsprosessen. Opplysningene skal omfatte

- en utførlig beskrivelse av utgangsmaterialenes opprinnelse,
- en utførlig beskrivelse av enhver form for behandling, rensing og inaktivering som er benyttet, med opplysninger om validering av anvendte metoder og kontroll under framstillingen,
- en utførlig beskrivelse av alle prøvinger som er foretatt for å avdekke kontaminering, utført på hvert produksjonsparti.

Dersom forekomst av fremmedstoffer påvises eller mistenkes, skal det aktuelle materialet fjernes, eller helt unntaksvis bare brukes når videre behandling av produktet fører til at slike fremmedstoffer elimineres og/eller inaktiveres; eliminering og/eller inaktivering av slike fremmedstoffer skal dokumenteres.

Når det brukes cellebanker, skal det påvises at celleegenskapene forblir uendret opp til det høyeste passasjenivå som ble anvendt under produksjonen.

For svekkede levende vaksiner skal det dokumenteres at stammaterialets svekkelseegenskaper er stabile.

Det skal legges fram dokumentasjon som viser at stammaterialer, cellebanker, serumpartier og annet materiale fra dyrearter som er relevant for overføring av spongiform encefalopati, er i overensstemmelse med rettleidingen for størst mulig reduksjon av risikoen for overføring gjennom legemidler og veterinærpreparater av agenser for spongiform encefalopati hos dyr, og dessuten den tilsvarende monografien i Den europeiske farmakopé. Egnethetsattest utstedt av Det europeiske direktorat for legemiddelkvalitet og helse, med henvisning til relevant monografi i Den europeiske farmakopé, kan benyttes til å vise overensstemmelse.

Prøver av de biologiske utgangsmaterialene eller reagensene som er brukt i prøvingene, skal eventuelt framlegges for vedkommende myndigheter med henblikk på kontrollprøving.

2.2. *Utgangsmaterialer av ikke-biologisk opprinnelse*

Beskrivelsen skal gis i form av en monografi som skal omhandle følgende avsnitt:

- utgangsmaterialets navn, i henhold til kravene under avsnitt A nr. 2, skal suppleres med handelsnavn eller vitenskapelig betegnelse,
- beskrivelse av utgangsmaterialet, utformet i samsvar med den form som benyttes for beskrivende avsnitt i Den europeiske farmakopé,
- utgangsmaterialets funksjon,
- identifiseringsmetoder,
- eventuelle særlige forsiktighetsregler ved oppbevaring av utgangsmaterialene, samt om nødvendig deres holdbarhetstid, skal angis.

D. KONTROLLPRØVING UNDER FRAMSTILLINGEN

1. Dokumentasjonen skal inneholde opplysninger om kontrollprøvinger som utføres på mellomprodukter med sikte på å sikre en ensartet produksjonsprosess og ensartede sluttprodukter.
2. For inaktiverte eller detoksifiserte vaksiner skal inaktiveringen eller detoksifiseringen kontrolleres i hver produksjonsperiode, så snart som mulig etter at inaktiverings- eller detoksifiseringsprosessen har funnet sted, etter nøytralisering dersom dette forekommer, men før det neste trinnet i framstillingen.

E. KONTROLLPRØVING AV DET FERDIGE PREPARATET

For alle prøvinger skal analysemetodene for det ferdige preparatet beskrives med tilstrekkelig nøyaktighet, slik at de kan kvalitetsvurderes.

Dokumentasjonen skal omfatte opplysninger knyttet til kontrollprøvinger av det ferdige preparatet. Der det foreligger formålstjenlige monografier, dersom det benyttes andre prøvingsmetoder og grenseverdier enn dem som er nevnt i de generelle monografiene i Den europeiske farmakopé eller eventuelt i en medlemsstats farmakopé, skal det dokumenteres at det ferdige preparatet ville, dersom prøvingene ble utført i samsvar med disse monografiene, tilfredsstillende kvalitetskravene i nevnte farmakopé for vedkommende legemiddelform. Søknaden om markedsføringstillatelse skal inneholde en oversikt over hvilke undersøkelser som er utført på representative prøver av hvert parti av det ferdige preparatet. Hyppigheten av de undersøkelsene som ikke gjennomføres på hvert parti, skal angis. Frigivelsesgrensene skal også angis.

Der det foreligger kjemisk og biologisk referansemateriale fra Den europeiske farmakopé, skal dette anvendes. Dersom andre referansepreparater og -standarder blir benyttet, skal disse identifiseres og beskrives utførlig.

1. Generelle egenskaper ved det ferdige preparatet

Prøvingene av generelle egenskaper skal, der det er relevant, omfatte kontroll av gjennomsnittsmasse og største tillatte avvik, mekaniske, fysiske eller kjemiske prøvinger, samt fysiske kjennetegn som densitet, pH-verdi, viskositet osv. For hver av disse egenskapene skal spesifikasjoner, med egnede konfidensintervaller, fastsettes av søkeren i hvert enkelt tilfelle.

2. Identifikasjon av virksomme stoffer

Der det er nødvendig, skal det utføres en identifikasjonsprøving.

3. Produksjonspartiets titer eller styrke

En kvantifisering av det virksomme stoffet skal utføres på hvert parti for å vise at hvert parti kommer til å ha den egnede styrken eller titeren til å sikre stoffets sikkerhet og virkning.

4. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av adjuvanter

I den utstrekning analysemetoder er tilgjengelige, skal adjuvansens mengde, art og bestanddeler kontrolleres på det ferdige preparatet.

5. Identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av bestanddeler i hjelpestoffene

I den grad det er nødvendig, skal det minst foretas identifikasjonsprøvinger av hjelpestoffene.

En prøving av øvre og nedre grense skal være obligatorisk når det gjelder konserveringsmidler. Det skal være obligatorisk med en øvre-grense-prøve for andre bestanddeler i hjelpestoffene som kan føre til bivirkninger.

6. Sikkerhetsprøvinger

I tillegg til prøvingsresultater framlagt i samsvar med del 3 i denne avdeling (Sikkerhetsprøvinger), skal det legges fram opplysninger om prøvinger av partiets sikkerhet. Disse opplysningene skal fortrinnsvis komme fra overdoseringsundersøkelser utført på minst én av de mest sensitive dyreartene i målgruppen, og minst ved den anbefalte tilførselsvei som medfører høyest risiko. Rutinemessig anvendelse av prøvinger av partiets sikkerhet kan fravikes av hensyn til dyrs velferd dersom et tilstrekkelig antall på hverandre følgende produksjonspartier er framstilt og funnet å være i overensstemmelse med prøvingen.

7. Sterilitets- og renhetsprøvinger

Prøvinger som kan påvise fravær av kontaminering fra fremmedstoffer eller andre stoffer, skal utføres i samsvar med det immunologiske veterinærpreparatets art, framstillingsmetoden og framstillingsvilkårene. Dersom færre prøvinger enn det som kreves av den relevante europeiske farmakopeen rutinemessig blir anvendt på hvert parti, skal de prøvingene som utføres være avgjørende for overholdelsen av monografien. Det må legges fram bevis på at det immunologiske veterinærpreparatet ville oppfylt kravene dersom det var blitt testet fullt ut i overensstemmelse med monografien.

8. Restfuktighet

Hvert parti av et frysetørket preparat skal kontrolleres for restfuktighet.

9. Inaktivering

For inaktiverte vaksiner skal en prøving for å verifisere inaktivering utføres på preparatet i dets endelige beholder, med mindre dette er utført på et sent trinn i framstillingen.

F. ENSARTETHET MELLOM PRODUKSJONSPARTIENE

For å sikre at preparatets kvalitet er konsekvent mellom partiene og for å vise overensstemmelse med spesifikasjonene, skal det legges fram en fullstendig protokoll for tre på hverandre følgende partier som gir resultatene av alle prøvinger som er utført under framstillingen og på det ferdige preparatet.

G. HOLDBARHETSPRØVING

Opplysningene og dokumentene som i henhold til artikkel 12 nr. 3 bokstav f) og i) skal være vedlagt søknaden om markedsføringsstillatelse, skal framlegges i samsvar med bestemmelsene nedenfor.

Søkeren skal beskrive de prøvinger som er gjort for å underbygge den foreslåtte holdbarhetstiden. Undersøkelsene skal alltid være sanntidsundersøkelser. De skal utføres på et tilstrekkelig antall partier produsert i samsvar med den beskrevne framstillingsprosessen og på preparater i endelig beholder. Prøvingene omfatter biologiske og fysisk-kjemiske holdbarhetsprøvinger.

Konklusjonene skal inneholde de analyseresultater som ligger til grunn for den foreslåtte holdbarhetstiden under samtlige foreslåtte lagringsvilkår.

For preparater som tilføres i fôret, skal det om nødvendig også gis opplysninger om preparatets holdbarhetstid på de forskjellige blandingsstadier, når blandingen skjer i samsvar med den anbefalte bruksanvisningen.

Dersom et ferdig preparat må rekonstitueres før tilførsel eller tilføres i drikkevann, skal det gis opplysning om anbefalt holdbarhetstid for preparatet rekonstituert i samsvar med anbefalingen. Det skal framlegges opplysninger som underbygger den foreslåtte holdbarhetstiden for det rekonstituerte preparatet.

Holdbarhetsdata som stammer fra kombinerte preparater kan benyttes som foreløpige data for derivatpreparater som inneholder en eller flere av de samme bestanddelene.

Den foreslåtte bruksholdbarhetstiden skal begrunnes.

Virkningen av eventuelle konserveringssystemer skal påvises.

Opplysninger om virkningen av konserveringsmidler i andre lignende immunologiske veterinærpreparater fra samme produsent kan være tilstrekkelig.

H. ANDRE OPPLYSNINGER

Opplysninger som gjelder kvaliteten på det immunologiske veterinærpreparatet og som ikke omfattes av de foregående avsnittene, kan tas med i dokumentasjonen.

DEL 3: SIKKERHETSPRØVINGER

A. INNLEDNING OG GENERELLE KRAV

Sikkerhetsprøvingene skal vise den potensielle risikoen ved bruk av det immunologiske veterinærpreparatet som under de foreslåtte bruksvilkårene kan forekomme på dyr. Denne risikoen skal vurderes i forhold til preparatets potensielle nytte.

For immunologiske veterinærpreparater som består av levende organismer, særlig organismer som kan overføres av vaksinerte dyr, er det nødvendig å vurdere den potensielle risikoen for uvaksinerte dyr som tilhører samme rase eller enhver annen rase som kan bli eksponert.

Prøvinger av sikkerhet skal utføres på dyrearten i målgruppen. Den dosen som benyttes, skal være den mengden av preparatet som blir anbefalt for bruk, og det produksjonspartiet som benyttes for sikkerhetsprøving, skal tas fra et eller flere partier framstilt i samsvar med framstillingsprosessen beskrevet i del 2 i søknaden.

Når det gjelder et immunologisk veterinærpreparat som inneholder en levende organisme, skal dosen som benyttes i laboratorieprøvingene beskrevet i avsnitt B.1 og B.2 være den mengden av preparatet som inneholder høyest titer. Om nødvendig kan konsentrasjonen av antigenet justeres til å gi den nødvendige dosen. For inaktiverede vaksiner skal dosen som benyttes, være den mengden som er anbefalt for bruk og som har det høyeste innholdet av antigen, med mindre noe annet begrunnes.

Sikkerhetsdokumentasjonen skal benyttes til vurdering av mulig risiko for mennesker som følge av eksponering for veterinærpreparatet, f.eks. når det tilføres dyret.

B. LABORATORIEUNDERSØKELSER

1. Sikkerhet ved tilførsel av enkeltdose

Det immunologiske veterinærpreparatet skal tilføres alle dyrearter og -kategorier i målgruppen, herunder dyr av laveste anbefalte alder, i anbefalt dose og ved alle anbefalte tilførselsveier. Dyrene skal holdes under observasjon og undersøkes for tegn på lokale eller systemiske reaksjoner. Der det er relevant, skal disse undersøkelsene omfatte utførlige makroskopiske eller mikroskopiske undersøkelser post mortem av injeksjonsstedet. Andre objektive kriterier skal registreres, som f.eks. rektal temperatur og måling av ytelser.

Dyrene skal observeres og undersøkes til det ikke kan ventes flere reaksjoner, men i alle tilfeller skal observasjons- og undersøkelsesperioden være i minst 14 dager etter tilførsel.

Denne undersøkelsen kan utgjøre en del av undersøkelsen for gjentatt dose under nr. 3 eller utelates dersom resultatene av overdoseundersøkelsen som kreves under nr. 2, ikke har avslørt tegn på systemiske eller lokale reaksjoner.

2. Sikkerhet ved enkelttilførsel av en overdose

Bare levende immunologiske veterinærpreparater krever overdoseprøving.

En overdose av det immunologiske veterinærpreparatet skal tilføres dyr i den mest sensitive kategorien av dyrearten i målgruppen, ved alle anbefalte tilførselsveier, med mindre valget av den mest sensitive av flere tilsvarende veier er begrunnet. Når det gjelder immunologiske veterinærpreparater som tilføres ved injeksjon, skal dosene og tilførselsveien(e) velges slik at det tas hensyn til det høyeste volumet som kan tilføres på et enkelt injeksjonssted. Dyrene skal observeres og undersøkes i minst 14 dager etter tilførsel for tegn på systemiske og lokale reaksjoner. Andre kriterier skal registreres, som f.eks. rektal temperatur og målinger av ytelse.

Der det er relevant, skal disse undersøkelsene omfatte utførlige makroskopiske eller mikroskopiske undersøkelser post mortem av injeksjonsstedet, dersom dette ikke er gjort under nr. 1.

3. Sikkerhet ved gjentatt tilførsel av enkeltdose

Når det gjelder immunologiske veterinærpreparater som skal tilføres flere ganger som del av en grunnleggende vaksinasjonsplan, skal det kreves en undersøkelse av gjentatt tilførsel av en enkeltdose for å avsløre eventuelle bivirkninger som følge av slik tilførsel. Disse undersøkelsene skal utføres på den mest sensitive kategori av målarten (som for eksempel visse raser, aldersgrupper) ved hver anbefalt tilførselsvei.

Dyrene skal observeres og undersøkes i minst 14 dager etter siste tilførsel for tegn på systemiske og lokale reaksjoner. Andre objektive kriterier skal registreres, som f.eks. rektal temperatur og måling av ytelser.

4. Undersøkelse av forplantningsevnen

Undersøkelse av forplantningsevnen skal overveies når visse opplysninger tyder på at utgangsmaterialet for preparatet kan være en mulig risikofaktor. Forplantningsfunksjonen skal undersøkes hos hanner og ikke-drektige og drektige hunner, som skal undersøkes ved bruk av anbefalt dose og med den mest sensitive tilførselsvei. Det er i tillegg nødvendig å undersøke skadelige virkninger på avkommet, samt teratogene og abortframkallende virkninger.

Disse undersøkelsene kan utgjøre en del av sikkerhetsundersøkelsene beskrevet i nr. 1, 2, 3 eller av feltundersøkelsene fastsatt i avsnitt C.

5. Undersøkelse av immunologiske funksjoner

Dersom det aktuelle immunologiske veterinærpreparatet kan ha skadelig innvirkning på det vaksinerte dyrets eller dets avkoms immunsvær, skal det foretas egnede undersøkelser av de immunologiske funksjonene.

6. Særlige krav for levende vaksiner

6.1. Spredning av vaksinstammen

Spredning av vaksinstammen fra vaksinerte til uvaksinerte dyr av dyrearten i målgruppen, skal undersøkes ved å bruke den anbefalte tilførselsvei som gir størst risiko for spredning. Det kan videre være nødvendig å undersøke spredning av vaksinstammen til dyrearter som ikke er i målgruppen, men som kan være sensitive for en levende vaksine.

6.2. Spredning i vaksinerte dyr

Avføring, urin, melk og egg samt orale, nasale og andre sekreter skal undersøkes for eventuell forekomst av organismen som brukes som vaksine. Videre kan det kreves at det undersøkes om vaksinstammen spres i kroppen, med særlig vekt på de steder der vedkommende organisme formeres lettest. Når det gjelder levende vaksiner for zoonoser i betydningen til europaparlaments- og rådsdirektiv 2003/99/EF⁽¹⁾ som skal benyttes på dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal disse undersøkelsene særlig ta hensyn til organismens persistens på injeksjonsstedet.

6.3. Svekkede vaksiners reversjon til virulens

Reversjon til virulens skal undersøkes hos originalcellebanken. Dersom originalcellebanken ikke er tilgjengelig i tilstrekkelig mengde, skal cellebanken av laveste passasje som brukes ved produksjon, testes. Bruk av en annen valgmulighet for passasje skal begrunnes. Den første vaksineringen utføres ved den tilførselsveien som mest sannsynlig vil føre til reversjon til virulens. Serier med passasjer skal utføres på dyrearten i målgruppen ved fem grupper av dyr, med mindre det foreligger en begrunnelse for å utføre flere passasjer eller om organismen forsvinner fra forsøksdyrene på et tidligere tidspunkt. Når organismen ikke reproduseres i tilstrekkelig grad, skal det utføres så mange passasjer som mulig i dyreartene i målgruppen.

6.4. Vaksinstammens biologiske egenskaper

Andre undersøkelser kan være nødvendige for å kunne bestemme vaksinstammens biologiske egenskaper (f.eks. nevrotropisme) med størst mulig nøyaktighet.

6.5. Rekombinasjon eller genomisk omgruppering av stammer

Sannsynligheten for rekombinasjon eller genomisk omgruppering med feltstammer eller med andre stammer skal undersøkes.

7. Brukersikkerhet

Dette avsnitt skal omfatte en drøfting av virkningene som er funnet i de foregående avsnittene og knytte disse virkningene til typen og omfanget av menneskers eksponering for preparatet med sikte på å utforme egnede advarsler til brukere og andre risikohåndteringstiltak.

⁽¹⁾ EUT L 325 av 12.12.2003, s. 31.

8. Undersøkelse av restmengder

Det er vanligvis ikke nødvendig med undersøkelser av restmengder i immunologiske veterinærpreparater. Når adjuvanser og/eller konserveringsmidler brukes i framstillingen av immunologiske veterinærpreparater, skal imidlertid muligheten for at restmengder blir igjen i næringsmidlene tas i betraktning. Virkningen av slike restmengder skal eventuelt undersøkes.

Det skal foreslås en tilbakeholdningstid, som skal vurderes i forhold til alle restmengdeundersøkelser som er foretatt.

9. Interaksjoner

Dersom det foreligger en erklæring om kompatibilitet med andre immunologiske veterinærpreparater i oversikten over produktegenskaper, skal sikkerheten ved denne tilknytningen undersøkes. Alle andre kjente interaksjoner med andre veterinærpreparater skal beskrives.

C. FELTUNDERSØKELSER

Med mindre noe annet er begrunnet, skal resultater fra laboratorieundersøkelser suppleres med data fra feltundersøkelser der det benyttes partier som er i overensstemmelse med den framstillingsprosessen som er beskrevet i søknaden om markedsføringstillatelse. Både sikkerhet og virkning kan undersøkes i de samme feltundersøkelsene.

D. MILJØRISIKOVURDERING

Formålet med miljørisikovurderingen er å vurdere hvilke skadelige virkninger bruk av preparatet eventuelt kan ha for miljøet, og å bestemme hvilke forsiktighetsregler som kan være nødvendige for å redusere denne risikoen.

Vurderingen skal vanligvis utføres i to faser. Første fase av vurderingen skal alltid utføres. De nærmere detaljene for vurderingen skal gis i samsvar med etablerte retningslinjer. Disse skal omfatte preparatets mulige miljøeksponering og risikonivået i tilknytning til slik eventuell eksponering, idet det særlig tas hensyn til

- dyreartene i målgruppen, og det foreslåtte bruksmønsteret,
- tilførselsmåte, særlig sannsynligheten for at preparatet går direkte ut i økosystemet,
- mulig utskilling av preparatet eller dets virksomme stoffer i miljøet via behandlede dyr; persistens i slike eksk्रेter,
- disponering av ubrukte preparater eller avfall.

Når det gjelder levende vaksinstammer som kan være zoonotiske, skal risikoen for mennesker vurderes.

Dersom konklusjonene fra første fase tyder på at miljøet kan bli eksponert for preparatet, skal søkeren gå videre til annen fase og vurdere den mulige risikoen som veterinærpreparatet måtte utgjøre for miljøet. Der det er nødvendig, skal det utføres ytterligere undersøkelser av preparatets innvirkning (på jord, vann, luft, systemer i vann, organismer utenfor målgruppen).

E. NØDVENDIG VURDERING AV VETERINÆRPREPARATER SOM INNEHOLDER ELLER BESTÅR AV GENMODIFISERTE ORGANISMER.

For veterinærpreparater som inneholder eller består av genmodifiserte organismer skal søknaden også ledsages av de dokumenter som kreves i henhold til artikkel 2 og del C i direktiv 2001/18/EF.

DEL 4: VIRKNINGSPRØVINGER

KAPITTEL I

1. Almennelige prinsipper

Formålet med de undersøkelser som er beskrevet i denne del, er å påvise eller bekrefte virkningen av det immunologiske veterinærpreparatet. Alle påstander fra søkeren med hensyn til preparatets egenskaper, virkning og bruk skal bekreftes av resultatene av spesifikke undersøkelser som inngår i søknaden om markedsføringstillatelse.

2. Gjennomføring av forsøkene

Alle forsøk som gjelder virkning skal utføres i samsvar med en grundig overveid og detaljert forsøksprotokoll, som skal foreligge skriftlig før forsøket start. Det skal føres veterinærfaglig tilsyn med forsøksdyrenes trivsel, og den skal tas hensyn til ved utarbeidningen av alle forsøksprotokoller og under hele forsøket.

Det skal foreligge på forhånd fastsatte systematiske skriftlige framgangsmåter for organisering, gjennomføring, datainnsamling, dokumentasjon og kontroll av virkning.

Feltundersøkelser skal utføres i samsvar med etablerte prinsipper for god klinisk praksis, med mindre noe annet kan begrunnes.

Før en feltundersøkelse igangsettes, skal det innhentes skriftlig og informert samtykke fra eieren av dyrene som skal brukes i undersøkelsen, og dette skal dokumenteres. Dyrenes eier skal særlig opplyses skriftlig om de konsekvenser deltaking i forsøk kan medføre, særlig med hensyn til senere fjerning av behandlede dyr eller om bruk av næringsmidler fra behandlede dyr. En kopi av denne meldingen, kontrasignert og datert av dyrenes eier, skal være vedlagt forsøksdokumentasjonen.

Med mindre feltundersøkelsen utføres som blindforsøk, får bestemmelsene i artikkel 55, 56 og 57 tilsvarende anvendelse for merking av preparatsammensetninger beregnet på veterinære feltundersøkelser. I alle tilfeller skal påskriften «bare til veterinære feltundersøkelser» vises tydelig på etiketten med en skrift som ikke kan fjernes.

KAPITTEL II

A. Generelle krav

1. Valg av antigener eller vaksinstammer skal begrunnes ut fra epizootologiske opplysninger.
2. Undersøkelser av virkning som er utført i laboratoriet, skal være kontrollerte undersøkelser, herunder ubehandlede kontrolldyr, med mindre dette ikke kan begrunnes med hensyn til dyrets velferd og virkningen kan påvises på annen måte.

Vanligvis skal disse laboratorieundersøkelsene støttes av undersøkelser utført under feltforhold med kontrolldyr som ikke er behandlet.

Alle forsøk skal beskrives så utførlig at de kan gjentas i kontrollerte forsøk som foretas på anmodning fra vedkommende myndigheter. Den prøvingsansvarlige skal godtgjøre at alle de anvendte teknikkene er validert.

Alle oppnådde resultater skal rapporteres, enten de er gunstige eller ugunstige for søkeren.

3. Virkningen av et immunologisk veterinærpreparat skal påvises for hver kategori av dyreartene i målgruppen for vaksiner, for hver tilførselsvei og ved bruk av anbefalt tilførselsmåte. Den betydning antistoffer ervervet passivt eller overført fra moren har for en vaksines virkning, skal eventuelt være tilfredsstillende vurdert. Med mindre noe annet kan begrunnes, skal enhver påstand om når immuniteten inntreer og hvor lenge den varer, underbygges med forsøksdata.
4. For multivalente og kombinerte immunologiske veterinærpreparater skal virkningen av hver bestanddel påvises. Dersom preparatet anbefales tilført sammen med eller samtidig med et annet veterinærpreparat, skal det bevises at de er kompatible.
5. Når et preparat inngår i en vaksinasjonsplan anbefalt av søkeren, skal det immunologiske veterinærpreparatets aktiviserende eller forsterkende virkning eller dets bidrag til virkningen av planen som helhet påvises.
6. Den dosen som benyttes, skal være den mengden av preparatet som skal anbefales for bruk, og partiet som benyttes for prøving av virkning, skal tas fra et eller flere partier framstilt i samsvar med framstillingsprosessen beskrevet i del 2 i søknaden.
7. Dersom det foreligger en erklæring om kompatibilitet med andre immunologiske veterinærpreparater i oversikten over produktegenskaper, skal virkningen ved denne tilknytningen undersøkes. Alle andre kjente interaksjoner med andre veterinærpreparater skal beskrives. Parallell eller samtidig bruk kan tillates dersom dette støttes av egnede undersøkelser.
8. For diagnostiske immunologiske veterinærpreparater som tilføres dyr, skal søkeren angi hvordan reaksjoner på preparatet skal tolkes.
9. For vaksiner som er ment å tillate et skille mellom vaksinerte og smittede dyr (markørvaksiner), der den påberopte virkningen er basert på diagnostiseringsprøvinger *in vitro*, skal tilstrekkelige data om diagnostiseringsprøvingene legges fram slik at det kan foretas en fyllestgjørende vurdering av påstandene knyttet til markøregenskapene.

B. Laboratorieforsøk

1. Virkningen av preparatet skal i prinsippet påvises under velkontrollerte laboratorieforhold og framprovoseres etter at det immunologiske veterinærpreparatet er tilført dyrearten i målgruppen i samsvar med de anbefalte bruksvilkår. I den utstrekning det er mulig skal de forhold som forsøket utføres under, ligne de naturlige forholdene ved smitte. Det skal gis nærmere opplysninger om stammen som benyttes i smitteforsøk og dens relevans.

For levende vaksiner skal partier som inneholder lavest titer eller styrke benyttes, med mindre noe annet kan begrunnes. For andre preparater skal partier som inneholder lavest virksomt innhold benyttes, med mindre noe annet kan begrunnes.

2. Om mulig skal den immunologiske reaksjonen (cellemedierte/humorale, lokale/generelle typer av immunglobulin) som settes i gang etter at det immunologiske veterinærpreparatet er tilført dyrearten i målgruppen ved anbefalt tilførselsvei, angis og dokumenteres.

C. Feltundersøkelser

1. Med mindre noe annet er begrunnet, skal resultater fra laboratorieforsøk suppleres med data fra feltundersøkelser, der det benyttes partier som er representative for den framstillingsprosessen som er beskrevet i søknaden om markedsføringstillatelse. Både sikkerhet og virkning kan undersøkes i den samme feltundersøkelsen.
2. Når preparatets virkning ikke kan påvises ved laboratorieforsøk, kan det godtas at det bare foretas feltundersøkelser.

DEL 5: *OPPLYSNINGER OG DOKUMENTER*

A. INNLEDNING

Dokumentasjonen av undersøkelser av sikkerhet og virkning skal omfatte en innledning som avgrenser emnet og angir hvilke prøvinger som er foretatt i samsvar med del 3 og 4, samt en oversikt ledsaget av detaljerte bibliografiske henvisninger. Denne oversikten skal inneholde en objektiv drøfting av alle resultatene som er oppnådd og føre fram til en konklusjon om det immunologiske veterinærpreparatets sikkerhet og virkning. Dersom noen av de oppførte prøvingene eller forsøkene er utelatt, skal dette angis og drøftes.

B. LABORATORIEUNDERSØKELSER

For alle undersøkelser skal det gis følgende opplysninger:

1. et sammendrag,
2. navn på det organet som har utført undersøkelsen,
3. en detaljert forsøksprotokoll med beskrivelse av anvendte metoder, apparater og materialer og opplysninger om forsøksdyrenes art, rase eller stamme, kategori, deres opprinnelse, identifikasjon og antall, levetilstand og føring (med opplysning bl.a. om dyrene er frie for spesifikke patogener og/eller spesifikke antistoffer, samt art og mengde tilsetningsstoffer i fôret), dose, tilførselsvei og tilførselsplan, samt en beskrivelse og en begrunnelse av de anvendte statistiske metodene,
4. for kontrolldyr skal det angis om de har fått et placebopreparat eller ingen behandling,
5. for behandlede dyr, der det er relevant, om de nevnte dyrene fikk prøvingspreparatet eller et annet preparat som er tillatt i Fellesskapet,
6. alle generelle eller individuelle observasjoner og alle resultater som er oppnådd (med gjennomsnitt og standardavvik), både gunstige og ugunstige. Opplysningene bør være beskrevet så utførlig at det er mulig å vurdere dem kritisk og uavhengig av den fortolkning forfatteren har gitt. Rådataene skal presenteres i tabellform. Til forklaring og illustrasjon kan resultatene vedlegges gjengivelser av fortegninger, mikrofotografier osv.,
7. hvor ofte det er konstatert bivirkninger, samt deres art og varighet,
8. antall dyr som er blitt tatt ut av forsøkene før tiden og årsakene til dette,
9. en statistisk analyse av resultatene dersom forsøksprogrammet eller uoverensstemmelser i dataene gjør dette nødvendig,
10. forekomst og forløp av eventuelle sykdommer som har brutt ut i forsøksperioden,
11. alle opplysninger om veterinærpreparater (utover det preparatet som prøves ut) som det var nødvendig å tilføre i undersøkelsesperioden,
12. en objektiv drøfting av resultatene som er oppnådd, med konklusjoner om preparatets sikkerhet og virkning.

C. FELTUNDERSØKELSER

Opplysninger om feltundersøkelser skal være så detaljerte at det kan foretas en objektiv bedømmelse. De skal omfatte følgende:

1. et sammendrag,
2. den prøvingsansvarliges navn, adresse, stilling og kvalifikasjoner,
3. behandlingens sted og dato, samt en identifikasjonskode som kan kobles til navnet og adressen til dyrets eller dyrenes eier,
4. en detaljert forsøksprotokoll med beskrivelse av anvendte metoder, apparater og materialer, tilførselsvei, tilførselsplan, dose, kategorier av dyr, observasjonens varighet, serologisk respons og andre undersøkelser som er utført på dyrene etter tilførsel,
5. for kontrolldyr skal det angis om de har fått et placebopreparat eller ingen behandling,
6. identifikasjon av de behandlede dyr og av kontrolldyrene (kollektivt eller individuelt), med hensyn til art, rase eller stamme, alder, vekt, kjønn, fysiologisk status,
7. en kort beskrivelse av oppdrett og føring, med angivelse av art og mengde av tilsetningsstoffer i fôret,
8. alle opplysninger om observasjoner, ytelser eller resultater (med gjennomsnitt og standardavvik); individuelle data skal angis når prøvinger og målinger er foretatt på individuelle dyr,
9. alle observasjoner og undersøkelsesresultater, både gunstige eller ugunstige, med fullstendig angivelse av de observasjoner og resultater av de objektive aktivitetsprøvingene som er nødvendige for å vurdere preparatet; det skal opplyses om anvendte metoder samt om betydningen av eventuelle observerte avvik,
10. virkninger på dyrenes ytelse,
11. antall dyr som er blitt tatt ut av forsøkene før tiden og årsakene til dette,
12. hvor ofte det er konstatert bivirkninger, samt deres art og varighet,
13. forekomst og forløp av eventuelle sykdommer som har brutt ut i forsøksperioden,
14. alle opplysninger om veterinærpreparater (utover det preparatet som undersøkes) som er tilført enten før eller samtidig med forsøkspreparatet eller i undersøkelsesperioden, samt utførlige opplysninger om observerte interaksjoner,
15. en objektiv drøfting av resultatene som er oppnådd, med konklusjoner om preparatets sikkerhet og virkning.

DEL 6: *BIBLIOGRAFISKE HENVISNINGER*

De bibliografiske henvisninger oppført i oversikten nevnt under del 1, skal føres opp i detalj og det skal legges fram kopier.

AVDELING III

KRAV TIL SÆRLIGE SØKNADER OM MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**1. Generiske veterinærpreparater**

Søknader basert på artikkel 13 (generiske veterinærpreparater) skal inneholde de data som er omhandlet i del 1 og 2 i avdeling I i dette vedlegg, sammen med en miljørisikovurdering og data som viser at preparatet har den samme kvalitative og kvantitative sammensetning av virksomme stoffer og samme legemiddelform som referansepreparatet, samt data som viser bioekvivalens med referansepreparatet. Dersom referansepreparatet er et biologisk legemiddel, skal dokumentasjonskravene i avsnitt 2 for tilsvarende biologiske veterinærpreparater oppfylles.

For generiske veterinærpreparater skal de detaljerte og kritiske oversiktene om sikkerhet og virkning særlig sette fokus på

- begrunnelsene for påstanden om vesentlig likhet,
- en oversikt over urenheterne som forekommer i produksjonspartier av det virksomme stoffet/de virksomme stoffene og av det ferdige preparatet (samt av nedbrytingsprodukter som oppstår under lagring, dersom det er relevant) som foreslås brukt i preparatet som skal markedsføres, samt en vurdering av disse urenheterne,
- en evaluering av undersøkelsene av bioekvivalens eller en begrunnelse av hvorfor undersøkelser ikke ble utført med henvisning til etablerte retningslinjer,
- der det er relevant, skal søkeren legge fram tilleggsopplysninger for å vise ekvivalensen av sikkerhets- og virkningsegenskapene med hensyn til forskjellige salter, estere eller derivater av et godkjent virksomt stoff, disse dataene skal omfatte bevis for at det ikke foreligger noen endring i de farmakokinetiske eller farmakodynamiske egenskapene for samme virksomme del og/eller i giftighet, som vil kunne påvirke sikkerhets-/virkningsprofilen.

Enhver påstand i preparatomtalen som ikke er kjent eller utledet fra legemiddelets egenskaper og/eller fra dets terapeutiske kategori, bør drøftes i de ikke-kliniske/kliniske oversiktene/sammendragene og underbygges av offentliggjort litteratur og/eller tilleggsundersøkelser.

For generiske veterinærpreparater som er ment å tilføres intramuskulært, subkutan eller gjennom huden, skal følgende tilleggsdata legges fram:

- bevis som viser tilsvarende eller ulik nedbryting av restmengder fra tilførselsstedet, som kan underbygges ved egnede undersøkelser av nedbryting av restmengder,
- bevis som viser toleranse hos dyreartene i målgruppen på tilførselsstedet, som kan underbygges ved egnede undersøkelser av toleranse hos de arter preparatet er beregnet på.

2. Tilsvarende biologiske veterinærpreparater

I samsvar med artikkel 13 nr. 4, der et biologisk veterinærpreparat som ligner et biologisk referanseveterinærpreparat ikke oppfyller vilkårene i definisjonen av generiske legemidler, skal de opplysningene som skal legges fram, ikke være begrenset til del 1 og 2 (farmasøytiske, kjemiske og biologiske data), samt supplerende data om bioekvivalens og biotilgjengelighet. I slike tilfeller skal det legges fram tilleggsdata, særlig om preparatets sikkerhet og virkning.

- Typen og mengden av tilleggsdata (dvs. toksikologiske og relevante kliniske undersøkelser og andre sikkerhetsundersøkelser) skal fastsettes fra sak til sak i samsvar med relevante vitenskapelige retningslinjer.
- Da biologiske veterinærpreparater er en svært variert gruppe, skal vedkommende myndighet avgjøre hvilke av undersøkelsene fastsatt i del 3 og 4 som er nødvendige, idet det tas hensyn til de særlige egenskapene til hvert enkelt biologisk veterinærpreparat.

De generelle prinsippene som skal anvendes, skal framgå av retningslinjer vedtatt av Kontoret, idet det tas hensyn til egenskapene til vedkommende biologiske veterinærpreparat. Dersom det biologiske referanseveterinærpreparatet har mer enn én indikasjon, må virkningen av og sikkerheten ved biologiske veterinærpreparatet som hevdes å være tilsvarende, begrunnes eller om nødvendig påvises separat for hver av de angitte indikasjonene.

3. Alminnelig anerkjent veterinær bruk

For veterinærpreparater der det virksomme stoffet/de virksomme stoffene er i «alminnelig anerkjent veterinær bruk» som omhandlet i artikkel 13a og har en anerkjent virkning og et akseptabelt sikkerhetsnivå, gjelder følgende særbestemmelser:

Søkeren skal legge fram del 1 og 2 som beskrevet i avdeling I i dette vedlegg.

For del 3 og 4 skal alle spørsmål om sikkerhet og virkning behandles i en utførlig vitenskapelig bibliografi.

Følgende særbestemmelser skal gjelde for å fastslå alminnelig anerkjent veterinær bruk:

3.1. De faktorer som skal tas i betraktning for å kunne fastslå en alminnelig anerkjent veterinær bruk av veterinærpreparatets bestanddeler, er

- a) hvor lenge et virksomt stoff har vært i bruk,
- b) de kvantitative aspekter ved bruken av det virksomme stoffet,
- c) graden av vitenskapelig interesse for bruken av det virksomme stoffet (slik det gjenspeiles i offentliggjort vitenskapelig litteratur),
- d) samsvaret mellom de vitenskapelige vurderingene.

Det kan derfor være nødvendig å anvende ulike tidsrom for å fastslå en alminnelig anerkjent veterinær bruk av ulike stoffer. Under alle omstendigheter kan imidlertid tidsrommet som er nødvendig for å fastslå en alminnelig anerkjent veterinær bruk av en bestanddel i et veterinærpreparat, ikke være under ti år fra den første systematiske og dokumenterte bruken av vedkommende stoff som veterinærpreparat i Fellesskapet.

3.2. Dokumentasjonen som legges fram av søkeren skal omfatte alle sider av sikkerhets- og/eller virkningsvurderingen av preparatet for den foreslåtte indikasjonen hos dyreartene i målgruppen med foreslått tilførselsvei og tilførselsplan. Dokumentasjonen skal omfatte eller vise til en oversikt over relevant litteratur, slik at det tas hensyn til undersøkelser som er foretatt før og etter markedsføring, samt offentliggjort vitenskapelig litteratur om erfaringene i form av epidemiologiske undersøkelser, særlig sammenlignende epidemiologiske undersøkelser. All dokumentasjon, både gunstig og ugunstig, skal formidles. Når det gjelder bestemmelsene om «alminnelig anerkjent veterinær bruk», er det særlig nødvendig å presisere at «bibliografisk henvisning» til andre kilder (undersøkelser etter markedsføring, epidemiologiske undersøkelser osv.), og ikke bare til prøvinger og forsøk, kan utgjøre et gyldig bevis for sikkerheten ved og virkningen av et preparat, dersom en søknad på en tilfredsstillende måte forklarer og begrunner bruken av disse informasjonskildene.

- 3.3. Det skal rettes særlig oppmerksomhet på manglende opplysninger, og det skal begrunnes hvorfor det har vært mulig å fastslå et akseptabelt sikkerhets- og/eller virkningsnivå selv om noen undersøkelser mangler.
- 3.4. De detaljerte og kritiske oversiktene over sikkerhet og virkning skal forklare relevansen av alle framlagte data som gjelder for preparater som er forskjellige fra preparatet som skal markedsføres. Det skal vurderes om det undersøkte preparatet kan anses å tilsvare preparatet som det er søkt om markedsføringstillatelse for, til tross for de eksisterende forskjellene.
- 3.5. Erfaringer etter markedsføring av andre preparater som inneholder samme bestanddeler, er av særlig betydning, og søkere skal legge særlig vekt på dette spørsmålet.

4. Kombinasjonsveterinærpreparater

Ved søknader som er basert på artikkel 13b, skal en fullstendig dokumentasjon som inneholder del 1, 2 og 3, legges fram for vedkommende kombinasjonsveterinærpreparat. Det skal ikke være nødvendig å legge fram undersøkelser om sikkerheten til og virkningen av hvert enkelt virksomme stoff. Det skal likevel være mulig å ta med opplysninger om de enkelte stoffene i søknaden for en fast kombinasjon. Framlegging av data for hvert enkelt virksomme stoff, i forbindelse med de nødvendige brukersikkerhetsundersøkelsene, undersøkelser av nedbryting av restmengder og kliniske undersøkelser av kombinasjonspreparatet, kan anses som en egnet begrunnelse for å utelate data om kombinasjonspreparatet, basert på hensynet til dyrs velferd og unødvendig prøving på dyr, med mindre det er mistanke om en interaksjon som fører til ekstra giftighet. Det skal om nødvendig legges fram opplysninger om framstillingssteder og om sikkerhetsvurderingen av fremmedstoffene.

5. Søknader med informert samtykke

Søknader basert på artikkel 13c skal inneholde de data som er beskrevet i del 1 i avdeling 1 i dette vedlegg, forutsatt at innehaveren av markedsføringstillatelsen for det opprinnelige veterinærpreparatet har gitt søkeren sitt samtykke til å vise til innholdet i del 2, 3 og 4 i dokumentasjonen til vedkommende preparat. I dette tilfellet er det ikke noe behov for å legge fram detaljerte og kritiske oversikter over kvalitet, sikkerhet og virkning.

6. Dokumentasjon for søknader under særlige omstendigheter

En markedsføringstillatelse kan gis i henhold til visse særlige forpliktelser som krever at søkeren innfører særlige framgangsmåter, særlige når det gjelder sikkerheten og virkningen til veterinærpreparatet, når søkeren, som fastsatt i artikkel 26 nr. 3 i dette direktiv, kan vise at denne ikke er i stand til legge fram fullstendige opplysninger om virkning og sikkerhet under normale bruksforhold.

Identifisering av grunnleggende krav for alle anvendelser som er nevnt i dette avsnitt, bør være underlagt retningslinjer som skal vedtas av Kontoret.

7. Kombinerte søknader om markedsføringstillatelse

Kombinerte søknader om markedsføringstillatelse er søknader der del 3 og/eller 4 i dokumentasjonen består av undersøkelser av sikkerhet og virkning utført av søkeren, samt av bibliografiske henvisninger. Alle andre deler skal være i samsvar med strukturen beskrevet i del I i avdeling I i dette vedlegg. Vedkommende myndighet skal avgjøre fra sak til sak om det foreslåtte formatet som søkeren har lagt fram, kan godtas.

AVDELING IV

KRAV TIL SØKNADER OM MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FOR SÆRLIGE VETERINÆRPREPARATER

I denne del fastsettes det særlige krav for identifiserte veterinærpreparater knyttet til arten av de virksomme stoffene som preparatene inneholder.

1. IMMUNOLOGISKE VETERINÆRPREPARATER

A. HOVEDDOKUMENT OM VAKSINEANTIGEN

For særlige immunologiske veterinærpreparater og som unntak fra bestemmelsene i avdeling II, del 2 avsnitt C om virksomme stoffer, innføres begrepet «hoveddokument om vaksineantigen».

Med «hoveddokument om vaksineantigen» menes i dette vedlegg en frittstående del av dokumentasjonen for en søknad om markedsføringstillatelse for en vaksine som inneholder alle relevante opplysninger om kvalitet for hvert av de virksomme stoffene som inngår i dette veterinærpreparatet. Den frittstående delen kan være felles for én eller flere monovalente vaksiner og/eller kombinasjonsvaksiner som legges fram av samme søker eller samme innehaver av en markedsføringstillatelse.

Kontoret skal vedta vitenskapelige retningslinjer for framlegging og evaluering av et hoveddokument om vaksineantigen. Framgangsmåten for framlegging og evaluering av et hoveddokument om vaksineantigen skal følge retningslinjene offentliggjort av Kommissjonen i reglene for legemidler i Den europeiske union, bind 6B, veiledning til søkere.

B. DOKUMENTASJON FOR FLERE STAMMER

For særlige immunologiske veterinærpreparater (munn- og klovsyke, aviær influensa og blåtunge) og som unntak fra bestemmelsene i avdeling II, del 2 avsnitt C om virksomme stoffer, innføres begrepet om bruk av «dokumentasjon for flere stammer».

Dokumentasjon for flere stammer innebærer et enkelt søknadsdokument som inneholder relevante data for en ensartet og grundig vitenskapelig vurdering av de ulike alternativene av stammer/kombinasjoner av stammer som tillater godkjenning av vaksiner mot virus med antigenvariasjon.

Kontoret skal vedta vitenskapelige retningslinjer for framlegging og evaluering av dokumentasjon for flere stammer. Framgangsmåten for framlegging og evaluering av dokumentasjon for flere stammer skal følge retningslinjene offentliggjort av Kommissjonen i reglene for legemidler i Den europeiske union, bind 6B, veiledning til søkere.

2. HOMØOPATISKE VETERINÆRPREPARATER

I dette avsnitt fastsettes særlige bestemmelser om anvendelsen av avdeling I del 2 og 3 på homøopatiske veterinærpreparater som definert i artikkel 1 nr. 8.

Del 2

Bestemmelsene i del 2 får anvendelse på dokumentene som legges fram i samsvar med artikkel 18 for forenklet registrering av homøopatiske veterinærpreparater nevnt i artikkel 17 nr. 1, samt på dokumentene for godkjenning av andre homøopatiske veterinærpreparater nevnt i artikkel 19 nr. 1, med endringene nedenfor.

a) Terminologi

Det latinske navnet på det homøopatiske stamproduktet beskrevet i dokumentasjonen som vedlegges søknaden om markedsføringstillatelse må være i samsvar med den latinske betegnelsen i Den europeiske farmakopé eller, dersom en slik betegnelse ikke finnes, med betegnelsen i en offisiell farmakopé i en medlemsstat. Der det er relevant, skal det tradisjonelle navnet/de tradisjonelle navnene som benyttes i hver medlemsstat, også legges fram.

b) Kontroll av utgangsmaterialer

Dokumentene og opplysningene om utgangsmaterialene som er vedlagt søknaden, dvs. alle benyttede materialer, herunder råstoffer og mellomprodukter fram til den endelige fortynningsgraden, som skal innarbeides i det ferdige homøopatiske veterinærpreparatet, skal suppleres med tilleggsopplysninger om det homøopatiske stamproduktet.

De generelle kvalitetskravene får anvendelse på alle utgangsmaterialer og råstoffer samt på mellomstadiene i framstillingsprosessen fram til den endelige fortynningsgraden som skal innarbeides i det ferdige homøopatiske preparatet. I tilfeller der en giftig bestanddel er til stede, bør denne om mulig kontrolleres i den endelige fortynningsgraden. Dersom dette imidlertid ikke er mulig på grunn av den høye fortynningsgraden, skal den giftige bestanddelen vanligvis kontrolleres på et tidligere trinn. Alle stadier i framstillingsprosessen, fra utgangsmaterialene og fram til den endelige fortynningsgraden som skal innarbeides i det ferdige preparatet, skal beskrives fullt ut.

Skjer det fortynning, skal trinnene i fortynningen utføres i samsvar med de homøopatiske framstillingsmetodene i den relevante monografien i Den europeiske farmakopé eller, i mangel av dette, i en offisiell farmakopé i en medlemsstat.

c) *Kontroll av det ferdige preparatet*

De generelle kvalitetskravene får anvendelse på de ferdige homøopatiske veterinærpreparatene. Alle unntak skal være behørig begrunnet av søkeren.

Det skal foretas identifikasjon og kvantitativ bestemmelse av alle toksikologisk relevante bestanddeler. Dersom det kan begrunnes at en identifikasjon og/eller en kvantitativ bestemmelse av alle toksikologisk relevante bestanddeler ikke er mulig, f.eks. på grunn av deres fortynningsgrad i det ferdige preparatet, skal kvaliteten dokumenteres ved en fullstendig validering av framstillings- og fortynningsprosessen.

d) *Holdbarhetsprøvinger*

Holdbarheten til det ferdige preparatet skal dokumenteres. Holdbarhetsdata for de homøopatiske stamproduktene kan som regel overføres til fortynninger/potentiseringer av disse. Dersom en identifikasjon eller kvantitativ bestemmelse av det virksomme stoffet ikke er mulig på grunn av fortynningsgraden, kan holdbarhetsdata for legemiddelformen benyttes.

Del 3

Bestemmelsene i del 3 får anvendelse på den forenklete registreringen av homøopatiske veterinærpreparater omhandlet i artikkel 17 nr. 1 i dette direktiv, med følgende spesifisering, og uten at det berører bestemmelsene i forordning (EØF) nr. 2377/90 for stoffer som omfattes av de homøopatiske stamproduktene som er ment for tilføring til dyrearter bestemt til næringsmiddelproduksjon.

Manglende opplysninger må begrunnes. Det må f.eks. begrunnes hvorfor det har vært mulig å fastslå et akseptabelt sikkerhetsnivå selv om noen undersøkelser mangler.»
