



EUROPA-
KOMMISSIONEN

Bruxelles, den 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

BILAG

til forslag til

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING

om veterinærlægemidler

{ SWD(2014) 273 final }

{ SWD(2014) 274 final }

BILAG
til forslag til
EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING
om veterinærlægemidler

BILAG I

Administrative oplysninger som omhandlet i artikel 7, stk. 1, litra a)

1. Ansøger

- 1.1. Navn eller firmanavn samt adresse eller registreret forretningssted for den person, der er ansvarlig for at bringe lægemidlet i omsætning
- 1.2. Navn og adresse på fremstilleren/fremstillerne
- 1.3. Navn og adresse på de steder, som er involveret i de forskellige trin i fremstillingen
- 1.4. Navn og adresse på importøren, hvis det er relevant

2. Identifikation af veterinærlægemidlet

- 2.1. Forslået betegnelse for veterinærlægemidlet
- 2.2. Virksomme stoffer
- 2.3. Styrke
- 2.4. Lægemiddelform
- 2.5. Administrationsvej
- 2.6. Administrationsmetode
- 2.7. Målarter

3. Oplysninger om fremstilling og lægemiddelovervågning

- 3.1. Dokumentation for en fremstillingstilladelse
- 3.2. Identifikator eller referencenummer for lægemiddelovervågningssystemets masterfil

4. Produktinformation

- 4.1. Udkast til produktresumé udarbejdet i overensstemmelse med artikel 30
- 4.2. Beskrivelse af endelig præsenteringsmåde, herunder emballage og etikettering
- 4.3. Udkast til teksten på den indre emballage, ydre emballage og indlægssedlen i overensstemmelse med artikel 9-14 i denne forordning

5. Andre oplysninger

- 5.1. Liste over de lande, hvor der er udstedt en markedsføringstilladelse for veterinærlægemidlet
- 5.2. Kopier af alle de produktresuméer, som er medtaget i betingelserne i markedsføringstilladelser, som medlemsstaterne har udstedt, hvis det er relevant
- 5.3. Liste over de lande, hvor der er ansøgt om eller givet afslag på markedsføringstilladelse
- 5.4. Liste over lande, hvor veterinærlægemidlet skal bringes i omsætning, hvis det er relevant
- 5.5. Kritiske ekspertrapporter om kvalitet, sikkerhed og virkning

BILAG II

Tekniske krav som nævnt i artikel 7, stk.1, litra b)

DEL 1 - Tekniske krav til veterinærlægemidler bortset fra biologiske lægemidler

1.1. INDLEDNING

Den tekniske dokumentation skal indeholde en nøjagtig og fyldestgørende beskrivelse af de gennemførte eller citerede test, undersøgelser og forsøg, herunder af de anvendte metoder. Dataene skal være relevante og af tilstrækkelig høj kvalitet til at dokumentere veterinærlægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.

Dataene skal være tilstrækkelige til, at man kan bestemme:

- veterinærlægemidlets dosering for de forskellige dyrearter, lægemiddelform, administrationsvej og -metode samt holdbarhed
- eventuelle forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger, som skal træffes ved oplagring af veterinærlægemidlet, ved behandling af dyr dermed og ved bortskaffelse af affaldsprodukter, samt angivelse af eventuelle risici, som veterinærlægemidlet kan frembyde for miljøet samt for folke- og dyresundheden
- tilbageholdelsestiden for veterinærlægemidler til arter bestemt til fødevareproduktion
- terapeutiske indikationer, kontraindikationer og utilsigtede hændelser.

Ansøgningen skal indeholde en beskrivelse af de testmetoder, som fremstilleren har anvendt, resultaterne af de farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) prøver og sikkerhedsundersøgelser, herunder test, der vurderer lægemidlets potentielle miljörisiko. Herudover skal der også fremlægges resultater af undersøgelser af restkoncentrationer og af prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg.

Hvis det er relevant, skal der fremlægges undersøgelser, der oplyser om de direkte eller indirekte risici for menneskers sundhed, fødevaresikkerheden eller dyrs sundhed, der er forbundet med anvendelsen af antimikrobielle lægemidler til dyr, samt en vurdering af virkningen af de risikobegrænsende foranstaltninger, som ansøgeren har foreslået til at begrænse udviklingen af antimikrobiel resistens med.

Farmakologiske og toksikologiske undersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer og sikkerhed gennemføres i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis (GLP), der er fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF¹ og 2004/9/EF².

Dossieret skal indeholde en miljörisikovurdering i forbindelse med udsætning i miljøet af veterinærlægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer (GMO) som defineret i artikel 2 i direktiv 2001/18/EF. Oplysningerne skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF.

Dyreforsøg bortset fra kliniske forsøg gennemføres i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU.

¹ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF af 11. februar 2004 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44).

² Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/9/EF af 11. februar 2004 om inspektion og verifikation af god laboratoriepraksis (GLP) (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 28).

Ansøgningen skal om nødvendigt indeholde oplysninger vedrørende lægemiddelovervågningssystemet.

For ansøgninger, der indgives efter den centraliserede procedure, skal de formater, som agenturet stiller til rådighed, anvendes i forbindelse med forelæggelsen af dossieret.

1.2. DOKUMENTATION OM KVALITET

1.2.1. GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV

Kvalitetsdata skal for så vidt angår de virksomme stoffer og det færdige veterinærlægemiddel omfatte følgende oplysninger:

- beskrivelse af fremstillingsprocessen
- karakterisering og egenskaber
- kvalitetskontrolprocedurer og -krav
- stabilitet
- beskrivelse af sammensætningen
- udvikling af veterinærlægemidlet.

Alle testprocedurer skal opfylde de nødvendige kriterier for analyse og kontrol af udgangsmaterialernes og det færdige lægemiddels kvalitet. Resultaterne af valideringsundersøgelserne skal forelægges.

Der skal fremlægges oplysninger, der beskriver alle anvendte testprocedurer udførligt, således at de kan gentages ved den kontrol, der foretages på den kompetente myndigheds anmodning. Er der anvendt særligt udstyr, beskrives dette tilstrækkeligt udførligt.

Sammensætningen af laboratoriereagenserne angives og suppleres om nødvendigt med tilberedningsmetoden. Hvis testprocedurer er medtaget i Den Europæiske Farmakopé eller en medlemsstats farmakopé, kan beskrivelsen af testprocedurer erstattes af en detaljeret henvisning til den pågældende farmakopé.

Hvis det er relevant, skal der anvendes kemisk og biologisk referencemateriale fra Den Europæiske Farmakopé. Hvis der er anvendt andre referencepræparater og -standarder, skal disse angives og beskrives detaljeret.

Hvis det virksomme stof i et veterinærlægemiddel indgår i et humanmedicinsk lægemiddel, som er godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF, kan det kvalitetsrelaterede generelle resumé i modul 2, punkt 2.3, i bilag I til nævnte direktiv erstatte dokumentationen vedrørende det virksomme stof eller eventuelt lægemidlet.

Hvis den kompetente myndighed offentligt har bekendtgjort, at de kemiske, farmaceutiske og biologiske/mikrobiologiske oplysninger vedrørende det færdige lægemiddel kun må medtages i dossieret i CTD-format (Common Technical Document), kan det udførlige og kritiske resumé af resultaterne af farmaceutiske forsøg, der kræves til fremstillingen af veterinærlægemidlet, fremlægges i det kvalitetsrelaterede generelle resuméformat.

Hvis en ansøgning vedrører begrænsede markeder, kan CTD-formatet følges uden de kompetente myndigheders forhåndsgodkendelse.

1.2.2. KRAV TIL DATASÆT VEDRØRENDE KVALITET

A. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

- A.1. Kvalitative oplysninger om veterinærlægemidlet
- A.2. Kvalitative oplysninger om beholderen og dens lukkemekanisme
- A.3. Almindeligt benyttede betegnelser
- A.4. Kvantitative oplysninger
- A.5. Farmaceutisk udviklingsarbejde

B. Beskrivelse af fremstillingsmåden

C. Kontrol med udgangsmaterialer

C.1. Virksomme stoffer

- i) Virksomme stoffer, der er opført i farmakopéer
- ii) Virksomme stoffer, der ikke er opført i en farmakopé
- iii) Fysisk-kemiske egenskaber, som kan påvirke biotilgængeligheden

C.2. Hjælpestoffer

Der skal fremlægges dokumentation for, at farvestoffer beregnet til veterinærlægemidler overholder kravene i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF³, undtagen hvis ansøgningen om markedsføringstilladelse vedrører visse veterinærlægemidler til lokal anvendelse som f.eks. insekticidhalsbånd og øremærker.

Der skal fremlægges dokumentation for, at de anvendte farvestoffer opfylder renhedskriterierne i Kommissionens direktiv 2008/128/EF⁴.

C.3. Lukkemekanismer for beholdere

- i) Virksomt stof
- ii) Det færdige lægemiddel

C.4. Stoffer af biologisk oprindelse

D. KONTOLTEST, DER GENNEMFØRES PÅ MELLEMLADIER I FREMSTILLINGSPROCESSEN

Kontrol af det færdige lægemiddel

- E.1. Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel
- E.2. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af virksomt stof/virksomme stoffer
- E.3. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestofferne

³ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/35/EF af 23. april 2009 om stoffer, der må tilsættes lægemidler med henblik på farvning af disse (EUT L 109 af 30.4.2009, s. 10).

⁴ Kommissionens direktiv 2008/128/EF af 22. december 2008 om specifikke renhedskriterier for farvestoffer til brug i levnedsmidler (EUT L 6 af 10.1.2009, s. 20).

E.4. Sikkerhedsundersøgelser

F. Stabilitetsundersøgelser

F.1. Virksomme stoffer

F.2. Det færdige lægemiddel

1.3. SIKKERHEDSDOKUMENTATION

1.3.1. GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV

Sikkerhedsdokumentationen skal indeholde en vurdering af:

- a) veterinærlægemidlets mulige toksicitet og enhver risiko for uønskede virkninger ved forskriftsmæssig brug til dyr, idet disse virkninger skal vurderes i forhold til sygdommens alvor
- b) de mulige skadelige virkninger på mennesker fra restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller det virksomme stof i fødevarer hidrørende fra behandlede dyr og enhver vanskelighed forårsaget af disse restkoncentrationer under den industrielle forarbejdning af fødevarer
- c) de mulige risici ved menneskets eksponering for veterinærlægemidlet på alle trin i veterinærlægemidlets livscyklus
- d) de mulige miljørisici forbundet med anvendelse af veterinærlægemidlet
- e) de mulige risici forbundet med udvikling af antimikrobiel resistens.

Det skal fremgå af sikkerhedsdokumentationen, at der er anvendt matematiske og statistiske procedurer ved design af prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg og ved evaluering af resultaterne. Desuden skal der oplyses om lægemidlets terapeutiske anvendelsesmulighed og om de risici, der er forbundet med dets anvendelse.

Undertiden kan der være behov for at analysere moderstoffets metabolitter, hvis det er dem, der giver anledning til betænkelighed.

Et hjælpestof, som anvendes på lægemiddelområdet for første gang, skal behandles som et virksomt stof.

Hvis veterinærlægemidlet er beregnet til dyr bestemt til fødevareproduktion skal dokumentationen vedrørende restkoncentrationer vise:

- a) i hvilket omfang og hvor længe restkoncentrationer af veterinærlægemidlet eller dets metabolitter forbliver i spiseligt væv af behandlede dyr eller i mælk, æg og/eller honning hidrørende fra sådanne dyr
- b) at der kan opstilles realistiske tilbageholdelsestider, som kan overholdes under de praktiske vilkår i landbruget
- c) at den eller de analysemetoder, der er anvendt i undersøgelsen af restkoncentrationsnedbrydningen, er tilstrækkeligt valideret til at sikre restkoncentrationsdata, som kan danne grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

Der skal fremlægges en miljørisikovurdering vedrørende alle uønskede virkninger, som anvendelsen af veterinærlægemidlet kan have for miljøet, og risikoen ved sådanne virkninger. I vurderingen skal der også identificeres eventuelle sikkerhedsforanstaltninger, som kan være nødvendige for at mindske en sådan risiko.

Vurderingen gennemføres normalt i to faser. Den første fase skal altid gennemføres, og anden fase skal gennemføres, hvis det er nødvendigt. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de gældende retningslinjer. Vurderingen skal angive miljøets potentielle eksponering for lægemidlet, og det dermed forbundne risikoniveau skal angives, idet der navnlig tages højde for følgende:

- a) målartern og det anbefalede brugsmønster
- b) administrationsmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i miljøet
- c) behandlede dyrs eventuelle udskillelse af lægemidlet, dets virksomme stoffer eller relevante metabolitter i miljøet; nedbrydelighed i sådanne ekskreter
- d) bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

I anden fase gennemføres der i overensstemmelse med de gældende retningslinjer yderligere specifikke undersøgelser af lægemidlets skæbne og virkninger i bestemte økosystemer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering samt tilgængelige oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i stoffet/stofferne, herunder metabolitter.

1.3.2. KRAV TIL DATASÆT VEDRØRENDE SIKKERHED

A. Sikkerhedsundersøgelser

A.1. Præcis identifikation af lægemidlet og dets virksomme stof/stoffer

A.2. Farmakologi

A.2.1. Farmakodynamik

A.2.2. Farmakokinetik

A.3. Toksikologi

A.3.1. Toksicitet ved enkeladministration

A.3.2. Toksicitet ved gentagen administration

A.3.3. Tolerancen hos målartern

A.3.4. Toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder udviklingstoksicitet

A.3.4.1. Undersøgelse af virkning på forplantningsevnen

A.3.4.2. Undersøgelse af udviklingstoksicitet

A.3.5. Genotoksicitet

A.3.6. Carcinogenicitet

A.4. Andre krav

A.4.1. Restkoncentrationers mikrobiologiske egenskaber (mulige virkninger på menneskets tarmflora, potentielle virkninger på mikroorganismer, som anvendes ved industriel fødevareforarbejdning)

A.4.2. Iagttagelser på mennesker

A.4.3. Udvikling af resistens

A.5. Brugsikkerhed

A.6. Miljørisikovurdering

A.6.1. Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der ikke indeholder eller består af genetisk modificerede organismer

A.6.2. Miljørisikovurdering af veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer

B. Undersøgelser for restkoncentrationer

B.1. Metabolisme og restkinetik

B.1.1. Farmakokinetik (absorption, fordeling, metabolisme, udskillelse)

B.1.2. Nedbrydning af restkoncentrationer

B.2. Metode til analyse af restkoncentrationer

1.4. DOKUMENTATION FOR VIRKNING

1.4.1. GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV

Resultaterne af prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg skal angives.

Den farmakologiske aktivitet og lægemidlets tolerance skal angives ved hjælp af prækliniske undersøgelser.

De kliniske forsøg skal påvise eller dokumentere virkningen af veterinærlægemidlet ved doseringen via administrationsvejen og give oplysninger om indikationer og kontraindikationer med hensyn til dyreart, alder, race og køn, om lægemidlets anvendelsesmåde samt eventuelle utilsigtede hændelser.

Forsøgsresultaterne skal bekræftes ved hjælp af data, som er opnået under normale feltbetingelser.

Kliniske forsøg skal udføres ved brug af kontroldyr (kontrollerede kliniske forsøg), medmindre det begrundes, at de kliniske forsøg udføres uden kontroldyr. Resultaterne vedrørende den opnåede virkning skal sammenlignes med resultaterne for målarter, som har fået et veterinærlægemiddel, der er godkendt i Unionen til samme anvendelsesindikationer hos samme dyreart, eller et placebo eller ingen behandling. Alle de opnåede resultater, såvel positive som negative, skal rapporteres.

Ved protokoldesign, analyse og evaluering i forbindelse med kliniske forsøg skal de etablerede statistiske principper følges, medmindre andet er begrundet.

Alle veterinærkliniske forsøg udføres i overensstemmelse med en detaljeret forsøgsprotokol.

Kliniske feltforsøg udføres i overensstemmelse med de etablerede principper om god klinisk praksis og med principperne om erstatning, begrænsning og forfinelse i forbindelse med dyreforsøg.

Inden feltforsøget påbegyndes, skal der indhentes dokumenteret tilsagn fra ejeren af de dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftligt om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udnyttelsen af

behandlede dyr til fødevarer. En kopi af disse oplysninger skal kontrasigneres og dateres af dyrets ejer og vedlægges forsøgsdokumentationen.

Medmindre feltforsøget udføres som blindforsøg, finder bestemmelserne om etikettering af formuleringer bestemt til brug i feltforsøg med veterinærlægemidler tilsvarende anvendelse. Ordene "kun til veterinære feltforsøg" skal i alle tilfælde være anført tydeligt, og således at de ikke kan slettes, på etiketten.

1.4.2. KRAV TIL DATASÆT VEDRØRENDE VIRKNING

A. Prækliniske krav

A.1. Undersøgelser til påvisning af farmakologisk aktivitet

A.2. Undersøgelser til påvisning af de farmakologiske mekanismer, der ligger til grund for den terapeutiske virkning

A.3. Undersøgelser til påvisning af den vigtigste farmakokinetiske profil

A.4. Undersøgelser til påvisning af sikkerheden for måldyr

A.5. Undersøgelser af resistens.

Såfremt der under undersøgelsestidens gennemførelse findes uventede resultater, skal der fremlægges detaljerede oplysninger herom.

B. Kliniske krav

B.1. Sammensætning af de anvendte lægemiddelbatcher

B.2. Målarternes tolerance

B.3. Bibliografiske oplysninger

DEL 2 - Tekniske krav til biologiske veterinærlægemidler

2.1. INDLEDNING

Den tekniske dokumentation skal indeholde en nøjagtig og fyldestgørende beskrivelse af de gennemførte eller citerede undersøgelser, herunder af de anvendte metoder. Det skal sikres, at de foreliggende data er relevante og af tilstrækkelig høj kvalitet til at opfylde kravene.

De forelagte data skal være tilstrækkelige til, at man kan bestemme:

- doseringen for de forskellige dyrearter, som veterinærlægemidlet er bestemt for, lægemiddelform, administrationsvej og -metode samt foreslået holdbarhed
- begrundelser for eventuelle forsigtigheds- og sikkerhedsforanstaltninger, som skal træffes ved oplagring af veterinærlægemidlet, ved behandling af dyr dermed og ved bortskaffelse af affaldsprodukter, samt angivelse af eventuelle risici, som veterinærlægemidlet kan frembyde for miljøet samt for folke- og dyresundheden
- angivelse af tilbageholdelsestiden for veterinærlægemidler til arter bestemt til fødevareproduktion

- terapeutiske indikationer, kontraindikationer og utilsigtede hændelser.

Ansøgningen skal indeholde en beskrivelse af de testmetoder, som fremstilleren har anvendt, resultaterne af de farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske) prøver og sikkerhedsundersøgelser, herunder test, der vurderer lægemidlets potentielle miljørisiko. Indvirkningen undersøges, og det overvejes i konkrete tilfælde at indføre særlige bestemmelser med henblik på at begrænse den. Herudover skal der også fremlægges resultater af undersøgelser af restkoncentrationer og af prækliniske undersøgelser og kliniske forsøg.

Farmakologiske og toksikologiske undersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer og sikkerhed gennemføres i overensstemmelse med de principper om god laboratoriepraksis (GLP), der er fastsat i direktiv 2004/10/EF og 2004/9/EF.

Dyreforsøg bortset fra kliniske forsøg gennemføres i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU.

Dossieret skal indeholde en miljørisikovurdering i forbindelse med udsætning i miljøet af veterinærlægemidler indeholdende eller bestående af genetisk modificerede organismer (GMO) som defineret i artikel 2 i direktiv 2001/18/EF. Oplysningerne skal forelægges i overensstemmelse med bestemmelserne i direktiv 2001/18/EF.

Ansøgningen skal om nødvendigt indeholde oplysninger vedrørende lægemiddelovervågningssystemet.

For ansøgninger, der indgives efter den centraliserede procedure, skal de formater, som agenturet stiller til rådighed, anvendes i forbindelse med forelæggelsen af dossieret.

2.2. DOKUMENTATION OM KVALITET

2.2.1. GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV

Alle analytiske testprocedurer skal beskrives udførligt, således at de kan gentages, hvis det er nødvendigt (f.eks. af et officielt laboratorium). Alle procedurer skal valideres af ansøgeren, og resultatet af valideringsundersøgelserne skal forelægges.

Ansøgninger vedrørende immunologiske veterinærlægemidler skal indeholde oplysninger om diluenda, som er nødvendige for fremstilling af det endelige vaccinepræparat.

Et immunologisk veterinærlægemiddel skal anses for at være ét lægemiddel, selv om der kræves mere end et diluendum til at fremstille forskellige præparater af det færdige lægemiddel, som kan indgives ved forskellige administrationsmåder eller -metoder. Diluenda kan pakkes sammen med vaccinebeholdere eller separat.

2.2.2. KRAV TIL DATASÆT VEDRØRENDE KVALITET

A. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

A.1. Kvantitative oplysninger

A.2. Almindeligt benyttede betegnelser

A.3. Kvantitative oplysninger

A.4. Produktudvikling

A.5. Beholdere

B. Beskrivelse af fremstillingsmåden

C. Fremstilling og kontrol af udgangsmaterialer

C.1. Udgangsmaterialer, der er opført i farmakopéer

C.2. Udgangsmaterialer, der ikke er opført i en farmakopé

C.2.1. Udgangsmaterialer af biologisk oprindelse

C.2.2. Udgangsmaterialer, der ikke er af biologisk oprindelse.

C.2.3. Specifikke foranstaltninger til forebyggelse af overførsel af spongiform encephalopati hos dyr

D. Kontroltest under fremstillingsprocessen

E. Kontroltest af det færdige lægemiddel

E.1. Generelle egenskaber ved det færdige lægemiddel

E.2. Identifikation af det eller de virksomme stoffer

E.3. Titer eller styrke for batchen

E.4. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af adjuvanter

E.5. Identifikation og kvantitativ bestemmelse af hjælpestoffer

E.6. Sikkerhedsundersøgelser

E.7. Sterilitets- og renhedsforsøg

E.8. Restfugtighed

E.9. Inaktivering

F. Ensartethed mellem batcher

G. Stabilitetsundersøgelser

H. Andre oplysninger vedrørende genetisk modificerede organismer

2.3. SIKKERHEDSDOKUMENTATION

2.3.1. GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV

Sikkerhedsforsøgene udføres på målartern.

Sikkerhedsforsøgene skal vise den mulige risiko, det biologiske veterinærlægemiddel frembyder ved forskriftsmæssig brug til dyr. Denne risiko skal vurderes i forhold til de mulige fordele ved lægemidlet. Certifikater om overholdelse af god laboratoriepraksis skal ledsage relevante undersøgelser.

Sikkerhedsdokumentation anvendes til vurdering af de mulige risici ved menneskers eksponering for veterinærlægemidlet, for eksempel under administration til dyret.

For immunologiske veterinærlægemidler, der består af levende organismer, navnlig organismer som kan spredes fra vaccinerede dyr, skal den mulige risiko for uvaccinerede dyr af samme eller andre eventuelt udsatte arter vurderes. For så vidt angår levende vaccinstammer, som kan være zoonotiske, skal risikoen for mennesker vurderes.

Miljøriskovurderingen skal evaluere de potentielle skadelige virkninger, som anvendelsen af lægemidlet kan have for miljøet, og finde frem til eventuelle forsigtighedsforanstaltninger, som kan være nødvendige for at mindske sådanne risici.

Vurderingen gennemføres normalt i to faser. Enkelthederne i vurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de gældende retningslinjer. Den første fase skal altid gennemføres og skal angive miljøets potentielle eksponering for lægemidlet og det dermed forbundne risikoniveau, idet der navnlig tages højde for følgende:

- målart og det anbefalede brugsmønster
- administrationsmåde, især i hvor høj grad lægemidlet forventes at gå direkte ud i miljøet
- behandlede dyrs eventuelle udskillelse af lægemidlet eller dets virksomme stoffer i miljøet, sådanne ekskreters nedbrydelighed
- bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller andre affaldsprodukter.

Hvis konklusionerne fra første fase indikerer en potentiel miljørisiko ved lægemidlet, skal ansøgeren gå videre til anden fase og evaluere veterinærlægemidlets mulige miljørisici. Om fornødent kan der gennemføres yderligere undersøgelser af lægemidlets virkning (i jord, vand og luft, akvatiske systemer, virkning på andre organismer, som lægemidlet ikke er bestemt for).

2.3.2. KRAV TIL DATASÆT VEDRØRENDE SIKKERHED

A. Prækliniske undersøgelser

- A.1. Sikkerhed ved administration af en enkelt dosis
- A.2. Sikkerhed ved en enkelt administration af en overdosis
- A.3. Sikkerhed ved gentagen administration af en enkelt dosis
- A.4. Undersøgelse af forplantningsevne
- A.5. Undersøgelse af immunologiske funktioner
- A.6. Særlige bestemmelser for levende vacciner
 - A.6.1. Spredning af vaccinstammer
 - A.6.2. Spredning i det vaccinerede dyr
 - A.6.3. Svækkede vacciners tilbagevenden til virulens
 - A.6.4. Vaccinstammens biologiske egenskaber
 - A.6.5. Rekombination eller genomisk resortering af stammer
- A.7. Brugsikkerhed
- A.8. Undersøgelser for restkoncentrationer

A.9. Interaktioner med andre veterinærlægemidler

B. Kliniske forsøg

C. Miljørisikovurdering

D. Påkrævet vurdering ved veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer

2.4. DOKUMENTATION FOR VIRKNING

2.4.1. GRUNDLÆGGENDE PRINCIPPER OG KRAV

Alle virkningsundersøgelser udføres i overensstemmelse med en grundigt overvejet og detaljeret protokol, som skal foreligge i skriftlig form, inden undersøgelsen påbegyndes. I forvejen fastsatte, systematisk skriftlige procedurer for organisation, gennemførelse, dataindsamling, dokumentation og verifikation vedrørende virkningsforsøg er påkrævet.

Alle virkningsundersøgelser og –forsøg skal beskrives udførligt, således at de kan gentages ved de kontrollerede undersøgelser eller forsøg, der foretages på den kompetente myndigheds anmodning.

Virkningsundersøgelser, som udføres i laboratoriet, gennemføres som kontrollerede forsøg med ubehandlede kontroldyr, medmindre dette ikke kan retfærdiggøres af hensyn til dyrevelfærd, og virkningen kan påvises på anden måde. Almindeligvis skal disse laboratorieundersøgelser understøttes af forsøg, der udføres på feltvilkår, og som omfatter ubehandlede kontroldyr.

2.4.2. KRAV TIL DATASÆT VEDRØRENDE VIRKNING

A. Prækliniske undersøgelser

A.1. Kvalitetsdata om de anvendte lægemiddelbatcher

A.2. Beskrivelse af undersøgelsen

B. Kliniske forsøg

B.1. Kvalitative data om de anvendte lægemiddelbatcher

B.2. Beskrivelse af forsøget

C. Bibliografiske oplysninger

2.5. VACCINEANTIGEN-MASTERFIL

En vaccineantigen-masterfil er en selvstændig del af dossieret i forbindelse med ansøgningen om en markedsføringstilladelse for en vaccine, og den indeholder alle relevante oplysninger

om kvaliteten af hvert af de virksomme stoffer, som indgår i dette veterinærlægemiddel. Den selvstændige del kan være fælles for en eller flere monovalente og/eller kombinerede vacciner, som fremlægges af samme ansøger eller indehaver af en markedsføringstilladelse.

2.6. MULTI-STRAIN-DOSSIERER

For vacciner mod mund- og klovesyge, aviær influenza og bluetongue skal der forelægges et multi-strain-dossier.

Et multi-strain-dossier er ét enkelt dossier, som indeholder de relevante data til en unik og grundig videnskabelig vurdering af de forskellige mulige stammer eller kombinationer af stammer, som muliggør tilladelse til vacciner mod antigenvarierende vira.

DEL 3 - Tekniske krav til homøopatiske veterinærlægemidler

3.1. INDLEDNING

Kravene som beskrevet i del 1 finder anvendelse på homøopatiske veterinærlægemidler, jf. artikel 88, med følgende ændringer.

3.2. KVALITET

3.2.1. TERMINOLOGI

Det latinske navn på den homøopatiske stamme som beskrevet i dossieret i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med den latinske betegnelse i Den Europæiske Farmakopé eller, hvis en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé. I givet fald angives det eller de traditionelle navne, som benyttes i hver medlemsstat.

3.2.2. KONTROL AF UD GANGSMATERIALER

Oplysninger og dokumentation vedrørende udgangsmaterialer — dvs. alle de materialer, der er anvendt fra første trin i fremstillingen af den homøopatiske stamme indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige homøopatiske veterinærlægemiddel — som vedlægges ansøgningen, skal suppleres med yderligere data om den homøopatiske stamme.

De generelle kvalitetskrav gælder for alle udgangsmaterialer og råvarer samt for de mellemliggende trin i fremstillingsprocessen indtil den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige homøopatiske lægemiddel. Såfremt der findes en toksisk bestanddel, skal den kontrolleres, om muligt i den endelige fortynding. Hvis dette imidlertid ikke er muligt pga. en høj fortynding, kontrolleres den toksiske bestanddel på et tidligere trin. Alle trin i fremstillingsprocessen lige fra udgangsmaterialer til den endelige fortynding, som skal inkorporeres i det færdige lægemiddel, skal beskrives fuldt ud.

Sker der fortynding, bør de enkelte fortyndingstrin foretages efter den homøopatiske fremstillingsmetode som beskrevet i den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé, eller, såfremt en sådan ikke findes, i en medlemsstats officielle farmakopé.

3.2.3. KONTROLTEST AF DET FÆRDIGE LÆGEMIDDEL

Enhver undtagelse fra de generelle kvalitetskrav skal begrundes behørigt af ansøgeren.

Der skal foretages identifikation og kvantitativ bestemmelse af alle indholdsstoffer, som kan have en toksikologisk virkning. Hvis det kan godtgøres, at alle toksikologisk relevante

indholdsstoffer ikke kan identificeres, og/eller der ikke kan foretages kvantitativ bestemmelse af disse, f.eks. på grund af fortynding i det færdige lægemiddel, skal kvaliteten påvises ved en fuldstændig validering af fremstillings- og fortyndingsprocessen.

3.2.4. STABILITETSUNDERSØGELSER

Det færdige lægemiddels stabilitet skal påvises. Stabilitetsdata for homøopatiske stammer kan som regel overføres til de fortyndinger/potenseringer, der fremstilles heraf. Hvis det virksomme stof på grund af fortyndingsgraden ikke kan identificeres, eller der ikke kan foretages en kvantitativ bestemmelse heraf, kan der anføres stabilitetsdata for lægemiddelformen.

3.3. SIKKERHED

Bestemmelserne om sikkerhed i del 1 finder anvendelse på den i artikel 88 nævnte registreringsprocedure for homøopatiske veterinærlægemidler, jf. dog bestemmelserne i forordning (EF) nr. 470/2009 om stoffer i homøopatiske stammer beregnet til administration til dyrearter bestemt til fødevareproduktion.

Mangler der oplysninger, skal dette begrundes. F.eks. skal det begrundes, hvorfor der har kunnet påvises et acceptabelt sikkerhedsniveau, selv om der mangler nogle undersøgelser.

BILAG III

Krav til forkortet og reduceret dossier vedrørende markedsføringstilladelser

1. Generiske veterinærlægemidler

Ansøgninger vedrørende generiske veterinærlægemidler skal indeholde den dokumentation, der er nævnt i bilag I, kvalitetsdata og data til påvisning af, at lægemidlet har samme kvantitative og kvalitative sammensætning af virksomme stoffer og samme lægemiddelform som referencelægemidlet, samt data, der viser bioækvivalens med referencelægemidlet.

Alle orale lægemiddelformer med øjeblikkelig udløsning skal betragtes som samme lægemiddelform.

Enhver påstand i produktresuméet, som ikke kendes fra eller udledes af egenskaberne ved lægemidlet og/eller dets terapeutiske gruppe, skal behandles i de ikke-kliniske eller kliniske oversigter og resuméer og underbygges ved hjælp af offentliggjort litteratur og/eller supplerende undersøgelser.

Følgende oplysninger forelægges som del af en ansøgning:

- grundene til, at lægemidlet påstås i det væsentlige at svare til et allerede godkendt lægemiddel
- et resumé af de urenheder, der findes i batcher af det eller de virksomme stoffer og af det færdige lægemiddel (og hvis det er relevant af de nedbrydningsprodukter, der opstår under opbevaring), og som foreslås anvendt i lægemidlet, samt en evaluering af disse urenheder
- en evaluering af bioækvivalensundersøgelserne eller en begrundelse for, hvorfor undersøgelserne ikke er blevet foretaget
- yderligere data bør, hvis det er relevant, forelægges af ansøgeren som dokumentation for sikkerheds- og virkningsækvivalensen hvad angår forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof. Disse data skal give bevis for, at der ikke forekommer nogen ændring

i den terapeutiske andels farmakokinetik eller farmakodynamik og/eller toksicitet, som kan ændre sikkerheds- eller virkningsprofilen.

For så vidt angår veterinærlægemidler beregnet til intramuskulær, subkutan eller transdermal administration, fremlægges følgende yderligere data:

— dokumentation for ækvivalent eller afvigende nedbrydning af restkoncentrationer fra administrationsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af restkoncentrationsnedbrydning

— dokumentation for tolerance hos målartern ved administrationsstedet, som kan underbygges af relevante undersøgelser af tolerancen hos målartern.

2. Biologiske veterinærlægemidler, der svarer til allerede godkendte veterinærlægemidler

Hvis et biologisk veterinærlægemiddel, der svarer til et biologisk referenceveterinærlægemiddel, ikke opfylder betingelserne i definitionen af et generisk lægemiddel, er det ikke nok at angive farmaceutiske, kemiske og biologiske data, suppleret af data om bioækvivalens og biotilgængelighed. I sådanne tilfælde skal der fremlægges yderligere oplysninger, især om lægemidlets sikkerhed og virkning.

3. Bibliografiske ansøgninger

Hvad angår veterinærlægemidler, hvor det eller de virksomme stoffer finder "almindelig anerkendt veterinær anvendelse", jf. artikel 20, og er dokumenteret effektive samt tilstrækkeligt sikre, kræves følgende:

A. Oplysninger som opført i bilag I.

B. Kvalitetsdata.

C. Udførlig videnskabelig bibliografi, som omfatter alle sikkerheds- og virkningsaspekter.

D. Erfaringer efter markedsføring af andre lægemidler, der indeholder samme bestanddele.

Der må ikke refereres til videnskabelig litteratur i overensstemmelse med stk. 1, hvis ansøgningen indeholder en ny indikation for et stof, der finder almindelig anerkendt anvendelse.

Vurderingsrapporter, der offentliggøres af agenturet som resultat af evalueringen af ansøgninger om maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 470/2009, kan anvendes som relevant videnskabelig litteratur, jf. stk. 1, navnlig med henblik på at dokumentere sikkerheden af det virksomme stof.

4. Kombinationsveterinærlægemidler

For så vidt angår kombinationsveterinærlægemidler skal der forelægges de data, som er beskrevet i bilag II. Det er ikke nødvendigt at forelægge undersøgelser om hvert virksomt stofs sikkerhed og virkning. Det skal dog være muligt at medtage oplysninger om de enkelte stoffer i ansøgningen vedrørende en fast kombination.

Indsendelse af data om hvert enkelt virksomt stof sammen med de påkrævede test af brugersikkerhed, restkoncentrationsnedbrydning og kliniske undersøgelser af det faste kombinationslægemidlet kan betragtes som passende begrundelse for udeladelse af data om

kombinationslægemidlet af hensyn til dyrevelfærden og for at undgå unødvendige dyreforsøg, medmindre der er en formodet interaktion, som fører til yderligere toksicitet.

Der skal i givet fald gives oplysninger om fremstillingssteder og om sikkerhedsevalueringen af de fremmede agenser.

5. Ansøgninger med informeret samtykke

Ansøgninger i henhold til artikel 19 skal indeholde de data, der er beskrevet i bilag I, forudsat at indehaveren af markedsføringstilladelsen for det oprindelige veterinærlægemiddel har givet ansøgeren samtykke til at henvise til indholdet i dossieret om data om sikkerhed og virkning for det pågældende lægemiddel. I sådanne tilfælde er det ikke nødvendigt at indsende kvalitets-, sikkerheds- og virkningsresuméer eller udførlige og kritiske resuméer.

6. Dokumentation for ansøgninger under særlige omstændigheder

Markedsføringstilladelsen kan udstedes på nærmere angivne betingelser eller med bestemte begrænsninger, som kræver, at ansøgeren indfører særlige procedurer, navnlig for så vidt angår veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning, hvis ansøgeren, jf. artikel 22, kan godtgøre, at han ikke er i stand til at fremlægge omfattende data om virkning og sikkerhed ved normal forskriftsmæssig brug.

BILAG IV
SAMMENLIGNINGSTABEL

Direktiv 2001/82/EF

Direktiv 2001/82/EF	Denne forordning
Artikel 1	Artikel 4
Artikel 2, stk. 1 Artikel 2, stk. 2 Artikel 2, stk. 3	Artikel 2, stk. 1 Artikel 3 Artikel 2, stk. 2, 3 og 4
Artikel 3	Artikel 2, stk. 4
Artikel 4, stk. 2	Artikel 120
Artikel 5	Artikel 5
Artikel 6	Artikel 7, stk. 4
Artikel 7	Artikel 119
Artikel 8	Artikel 119 og 121
Artikel 9	Artikel 8
Artikel 10	Artikel 115
Artikel 11	Artikel 116 og 117
Artikel 12	Artikel 7
Artikel 13, stk. 1 Artikel 13, stk. 2, 3 og 4	Artikel 16 Artikel 18
Artikel 13a	Artikel 20
Artikel 13b	Artikel 17
Artikel 13c	Artikel 19
Artikel 14	Artikel 30
Artikel 16	Artikel 88
Artikel 17	Artikel 89
Artikel 18	Artikel 90

Artikel 19	Artikel 88
Artikel 20	Artikel 88
Artikel 21, stk. 1 Artikel 21, stk. 2	Artikel 42, stk. 1 Artikel 43
Artikel 22	Artikel 45
Artikel 23	Artikel 23 og 24
Artikel 24	Artikel 25
Artikel 25	Artikel 28
Artikel 26, stk. 3	Artikel 22
Artikel 27	Artikel 55
Artikel 27a	Artikel 53
Artikel 27b	Artikel 58
Artikel 28	Artikel 5, stk. 2
Artikel 30	Artikel 32
Artikel 31	Artikel 142
Artikel 32	Artikel 46 og 48
Artikel 33	Artikel 49
Artikel 35	Artikel 84
Artikel 36	Artikel 85
Artikel 37	Artikel 86
Artikel 38	Artikel 87
Artikel 39	Artikel 58
Artikel 44	Artikel 91
Artikel 45	Artikel 92
Artikel 46	Artikel 93
Artikel 47	Artikel 93
Artikel 48	Artikel 96
Artikel 50	Artikel 98

Artikel 51	Artikel 92
Artikel 52	Artikel 100
Artikel 53	Artikel 100
Artikel 55	Artikel 100
Artikel 56	Artikel 102
Artikel 58	Artikel 9 og 10
Artikel 59	Artikel 11
Artikel 60	Artikel 10, stk. 3
Artikel 61	Artikel 13
Artikel 65	Artikel 104 og 105
Artikel 66	Artikel 107
Artikel 67	Artikel 29
Artikel 68	Artikel 109
Artikel 69	Artikel 112
Artikel 70	Artikel 114
Artikel 71	Artikel 113
Artikel 72	Artikel 74
Artikel 73	Artikel 74
Artikel 74	Artikel 78
Artikel 75	Artikel 78
Artikel 76	Artikel 75
Artikel 78, stk. 2	Artikel 131
Artikel 80	Artikel 125
Artikel 81	Artikel 129
Artikel 83	Artikel 132
Artikel 84	Artikel 133
Artikel 85, stk. 3	Artikel 123 og 124

Artikel 87	Artikel 79, stk. 2
Artikel 88	Artikel 7, stk. 7
Artikel 95	Artikel 8, stk. 2
Artikel 95a	Artikel 122