



EUROPEISKA
KOMMISSIONEN

Bryssel den 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

BILAGOR

till förslag till

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING

om veterinärmedicinska läkemedel

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

BILAGOR
till förslag till
EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING
om veterinärmedicinska läkemedel

BILAGA I
Administrativa uppgifter som avses i artikel 7.1 a

1. Sökande

- 1.1. Namn eller firmanamn och adress eller säte för den person som är ansvarig för att produkten släpps ut på marknaden
- 1.2. Tillverkarens namn och adress
- 1.3. Namn och adress för de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkningen
- 1.4. Importörens namn och adress, i förekommande fall

2. Identifiering av det veterinärmedicinska läkemedlet

- 2.1. Föreslaget namn på det veterinärmedicinska läkemedlet
- 2.2. Aktiva substanser
- 2.3. Styrka
- 2.4. Läkemedelsform
- 2.5. Administreringsväg
- 2.6. Administreringsätt
- 2.7. Djurslag som läkemedlet är avsett för

3. Tillverknings- och säkerhetsinformation

- 3.1. Bevis på tillverkningstillstånd
- 3.2. Identitetsbeteckning eller referensnummer för master file för systemet för säkerhetsövervakning

4. Produktinformation

- 4.1. Utkast till produktresumé i enlighet med artikel 30
- 4.2. Beskrivning av produktens utformning, inklusive förpackning och märkning
- 4.3. Utkast till den text som i enlighet med artiklarna 9–14 i denna förordning ska finnas på läkemedelsbehållaren, på den yttre förpackningen och i bipacksedeln

5. Övrig information

5.1. Förteckning över de länder där det veterinärmedicinska läkemedlet har godkänts för försäljning

5.2. Kopior av alla produktresuméer enligt villkoren för de godkännanden för försäljning som medlemsstaterna beviljat, i tillämpliga fall

5.3. Förteckning över de länder där en ansökan har lämnats in eller avslagits

5.4. Förteckning över de länder där det veterinärmedicinska läkemedlet ska släppas ut på marknaden, i tillämpliga fall

5.5. Expertrapporter om kvalitet, säkerhet och effekt

BILAGA II

Tekniska krav som avses artikel 7.1 b

DEL 1 – Tekniska krav för veterinärmedicinska läkemedel, utom biologiska läkemedel

1.1. INLEDNING

Den tekniska dokumentationen ska innehålla en detaljerad och fullständig beskrivning av de tester, studier och provningar som genomförts eller som man hänvisar till, och av de metoder som använts. Uppgifterna ska vara relevanta och av tillräcklig kvalitet för att påvisa det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

Uppgifterna ska vara tillräckliga för att fastställa

- det veterinärmedicinska läkemedlets dosering för de olika djurslagen, läkemedelsform, administreringsätt, administreringsväg och hållbarhet,
- eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som ska vidtas vid lagring av det veterinärmedicinska läkemedlet, administrering till djur och bortskaffande av avfallsprodukter, med uppgift om potentiella risker som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra för miljön och för folk- och djurhälsan,
- karenstiden för veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djurslag,
- terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

Ansökan ska innehålla en beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren, resultaten av farmaceutiska undersökningar (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska) och säkerhetsstudier, inklusive undersökningar för att utvärdera läkemedlets eventuella miljörisker. Resultaten av kontroll av rests substanser, prekliniska studier och kliniska provningar ska också lämnas.

I tillämpliga fall ska det lämnas studier med information om direkta eller indirekta risker för människors hälsa, livsmedelssäkerheten eller djurs hälsa vid användning av antimikrobiella läkemedel på djur, samt en bedömning av effekten av de riskreducerande åtgärder för att begränsa utvecklingen av antimikrobiell resistens som sökanden föreslagit.

Farmakologiska och toxikologiska undersökningar, kontroll av rests substanser och säkerhetsstudier ska utföras enligt bestämmelserna om god laboratoriesed i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG¹ och Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG².

Dokumentationen ska innehålla en miljöriskbedömning med avseende på utsläpp av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i direktiv 2001/18/EG. Informationen ska redovisas i enlighet med bestämmelserna i direktiv 2001/18/EG.

Djurförsök, utom kliniska provningar, ska genomföras i enlighet med direktiv 2010/63/EU.

¹ Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG av den 11 februari 2004 om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen (EUT L 50, 20.2.2004, s. 44).

² Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/9/EG av den 11 februari 2004 om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP) (EUT L 50, 20.2.2004, s. 28).

Ansökan ska vid behov innehålla information om system för säkerhetsövervakning.

Ansökningar i enlighet med det centraliserade förfarandet ska lämnas in i det format som läkemedelsmyndigheten tillhandahåller.

1.2. KVALITETSDOKUMENTATION

1.2.1. GRUNDLÄGGANDE PRINCIPER OCH KRAV

Kvalitetsuppgifterna för de aktiva substanserna och det färdiga veterinärmedicinska läkemedlet ska innehålla information om

- tillverkningsmetoden,
- karakterisering och egenskaper,
- kvalitetsstyrning och kvalitetskrav,
- hållbarhet,
- sammansättningen,
- utvecklingen av det veterinärmedicinska läkemedlet.

Samtliga undersökningsmetoder ska uppfylla kriterierna för analys och kontroll av utgångsmaterialens och slutprodukts kvalitet. Resultaten av valideringarna ska tillhandahållas.

Samtliga undersökningsmetoder ska beskrivas tillräckligt ingående för att kontrollundersökningar ska kunna utföras på begäran av den behöriga myndigheten; eventuell särskild apparatur och utrustning ska beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer.

Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken ska anges och vid behov kompletteras med framställningsmetoden. Om undersökningsmetoderna ingår i Europeiska farmakopén eller i någon medlemsstats farmakopé får denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

Om det är relevant ska kemiskt och biologiskt referensmaterial från Europeiska farmakopén användas. Om andra referensberedningar och referensstandarder har använts ska de identifieras och beskrivas utförligt.

Om det veterinärmedicinska läkemedlets aktiva substans ingår i ett humanläkemedel som har godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG får det övergripande kvalitetssammandrag som föreskrivs i modul 2 punkt 2.3 i bilaga I till det direktivet ersätta dokumentationen om den aktiva substansen eller läkemedlet, beroende på vad som är lämpligt.

Om den behöriga myndigheten har meddelat att kemisk, farmaceutisk och biologisk/mikrobiologisk information om slutprodukten endast får ingå i dokumentationen i CTD-format, får den detaljerade sammanfattande bedömningen av resultaten av de farmaceutiska undersökningar som krävs för tillverkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet lämnas i det format som används för det övergripande kvalitetssammandraget.

Om en ansökan gäller en begränsad marknad får CTD-formatet användas utan förhandsmedgivande från de behöriga myndigheterna.

1.2.2. UPPGIFTSKRAV AVSEENDE KVALITET

A. Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

- A.1. Kvalitativa uppgifter om det veterinärmedicinska läkemedlet
- A.2. Kvalitativa uppgifter om läkemedelsbehållaren och dess förslutning
- A.3. Gängse terminologi
- A.4. Kvantitativa uppgifter
- A.5. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

B. Beskrivning av tillverkningsmetoden

C. Kontroll av utgångsmaterial

C.1. Aktiva substanser

- i) Aktiva substanser som är upptagna i farmakopéer
- ii) Aktiva substanser som inte är upptagna i någon farmakopé
- iii) Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

C.2. Hjälpmännen

Det ska bifogas dokumentation som styrker att färgämnen som ska ingå i veterinärmedicinska läkemedel uppfyller kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG³, utom i de fall ansökan om godkännande för försäljning gäller vissa veterinärmedicinska läkemedel för utvärtes bruk, t.ex. loppbalsband och örömmärken.

Det ska bifogas dokumentation som styrker att de färgämnen som används uppfyller renhetskraven i kommissionens direktiv 2008/128/EG⁴.

C.3. Behållare och förslutning

- i) Aktiv substans
- ii) Slutprodukt

C.4. Substanser av biologiskt ursprung

D. Kontroll av intermediat under tillverkningsprocessen

E. Kontroll av slutprodukten

- E.1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten
- E.2. Identifiering och haltbestämning av aktiva substanser
- E.3. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpmännen
- E.4. Säkerhetsstudier

³ Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/35/EG av den 23 april 2009 om färgämnen som får tillsättas läkemedel (EUT L 109, 30.4.2009, s. 10).

⁴ Kommissionens direktiv 2008/128/EG av den 22 december 2008 om särskilda renhetskriterier för färgämnen som används i livsmedel (EUT L 6, 10.1.2009, s. 20).

F. Hållbarhetstester

F.1. Aktiva substanser

F.2. Slutprodukt

1.3. SÄKERHETSDOKUMENTATION

1.3.1. GRUNDLÄGGANDE PRINCIPER OCH KRAV

Säkerhetsdokumentationen ska innehålla en bedömning av följande:

- a) Den potentiella toxiciteten hos det veterinärmedicinska läkemedlet och eventuella risker för oönskade effekter som kan uppträda när det används på djur enligt föreskrift; dessa ska bedömas med hänsyn till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som ska behandlas.
- b) De potentiellt skadliga effekter på människor som kan orsakas av restmängder av det veterinärmedicinska läkemedlet eller av den aktiva substansen i livsmedel som härrör från behandlade djur och de problem som dessa restsubstanser kan orsaka inom livsmedelsindustrin.
- c) De risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, i samtliga steg av dess livscykel.
- d) De risker för miljön som kan uppstå då det veterinärmedicinska läkemedlet används.
- e) De potentiella riskerna för utveckling av antimikrobiell resistens.

Det ska framgå av säkerhetsdokumentationen att matematiska och statistiska metoder har använts vid utformningen av de prekliniska studierna och de kliniska prövningarna samt vid utvärderingen av resultaten. Dessutom ska det lämnas information om läkemedlets användbarhet vid sjukdomsbehandling och om de risker som är förenade med användningen av det.

I vissa fall kan det vara nödvändigt att undersöka den ursprungliga föreningens metaboliter om det är detta slag av restsubstanser som ger anledning till oro.

Ett hjälpämne som för första gången används farmaceutiskt ska behandlas som en aktiv substans.

Om det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett att användas på livsmedelsproducerande djur ska det av dokumentationen om restsubstanser framgå

- a) i vilken utsträckning och hur länge restsubstanser av det veterinärmedicinska läkemedlet eller metaboliter av detta finns kvar i ätlig vävnad från det behandlade djuret eller i mjölk, ägg eller honung från djuret,
- b) att det är möjligt att fastställa realistiska karenstider som kan iakttas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion,
- c) att den eller de analysmetoder som används i studien av reduktionen av restsubstanser är tillräckligt validerade för att resthaltsdata ska kunna tjäna som underlag för fastställande av karenstiden.

Det ska lämnas en miljöriskbedömning av de oönskade effekter på miljön som användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra och av risken för sådana effekter.

Bedömningen ska också identifiera försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga för att minska denna risk.

Denna bedömning ska normalt utföras i två etapper. Den första etappen ska alltid genomföras och den andra etappen ska genomföras vid behov. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med vedertagna riktlinjer. Bedömningen ska ange miljöns potentiella exponering för produkten och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av

- a) avsett djurslag och föreslaget användningssätt,
- b) administreringssätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras miljön,
- c) den utsöndring som kan komma att ske av produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats och produktens (substansernas, metaboliternas) beständighet i sådana exkret,
- d) oskadliggörande av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller andra avfallsprodukter.

I den andra etappen ska ytterligare specifika undersökningar av produktens verkningar på vissa ekosystem göras, i enlighet med fastställda riktlinjer. Det ska tas hänsyn till miljöexponeringens omfattning och till den information om substansens eller substansernas fysikaliska, kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper, inklusive metaboliter.

1.3.2. UPPGIFTSKRAV AVSEENDE SÄKERHET

A. Säkerhetsstudier

A.1. Detaljerad beskrivning av produkten och dess aktiva substans eller substanser

A.2. Farmakologi

A.2.1 Farmakodynamik

A.2.2. Farmakokinetik

A.3. Toxikologi

A.3.1. Toxicitet vid engångsdos

A.3.2. Toxicitet vid upprepad dosering

A.3.3. Tolerans hos det djurslag som läkemedlet är avsett för

A.3.4. Reproduktionstoxicitet (även utvecklingstoxicitet)

A.3.4.1. Studie av reproduktionseffekter

A.3.4.2. Studie av utvecklingstoxicitet

A.3.5. Genotoxicitet

A.3.6. Carcinogenicitet

A.4. Övriga krav

A.4.1. Restsubstansernas mikrobiologiska egenskaper (potentiella effekter på människans tarmflora, potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin)

A.4.2. Observationer på människa

A.4.3. Utveckling av resistens

A.5. Användarsäkerhet

A.6. Miljöriskbedömning

A.6.1. Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som inte innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

A.6.2. Miljöriskbedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

B. Kontroll av rests substanser

B.1. Metabolism och rests substanskinetik

B.1.1. Farmakokinetik (absorption, distribution, metabolism, utsöndring)

B.1.2. Reduktion av rests substanser

B.2. Analysmetod för rests substanser

1.4. EFFEKTDOKUMENTATION

1.4.1. GRUNDLÄGGANDE PRINCIPER OCH KRAV

Resultaten av prekliniska studier och kliniska provningar ska ingå.

Produktens farmakologiska aktivitet och tolerans ska framgå av de prekliniska studierna.

Kliniska provningar ska påvisa eller dokumentera det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter att det administrerats enligt doseringsföreskrifterna via administreringsvägen, klargöra indikationer och kontraindikationer för det med hänsyn till djurslag, ålder, ras och kön samt ligga till grund för bruksanvisningar och klargöra eventuella biverkningar.

Försöksdata ska bekräftas av data som erhållits under normala förhållanden.

Kliniska provningar ska genomföras med kontrollerade kliniska provningar), såvida det inte är berättigat att genomföra de kliniska provningarna utan kontrollerade kliniska provningar. Resultaten avseende effekten ska jämföras med resultaten för de djurslag som läkemedlet är avsett för och som har behandlats med ett veterinärmedicinskt läkemedel som är godkänt i unionen för samma indikationer och för användning på samma djurslag eller med ett placebopreparat, eller som inte har fått någon behandling. Samtliga resultat, såväl positiva som negativa, ska rapporteras.

Etablerade statistiska principer ska användas vid utformning av protokoll, analys och utvärdering av kliniska provningar, om inte undantag från detta kan motiveras.

Alla veterinärmedicinska kliniska provningar ska utföras enligt ett detaljerat provningsprotokoll.

Kliniska fältstudier ska utföras i enlighet med principerna för god klinisk sed och i enlighet med principerna för ersättning, begränsning och förfining av djurförsök.

Ingen fältstudie får påbörjas utan att ägaren till de djur som ska användas vid provningen efter att ha fått fullständig information har lämnat sitt medgivande, vilket ska dokumenteras. I synnerhet ska djurägaren skriftligen informeras om vilka följder djurens deltagande i provningen får för bortskaffningen av djuren eller för möjligheterna att använda behandlade

djur för livsmedelsproduktion. En kopia av detta meddelande, kontraserat av djurägaren med angivande av datum, ska ingå i dokumentationen för provningen.

Såvida inte en blindad fältstudie genomförs ska bestämmelserna om märkning med formuleringar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska fältstudier tillämpas analogt. I samtliga fall ska texten ”får endast användas vid veterinärmedicinska fältstudier” förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

1.4.2. UPPGIFTSKRAV AVSEENDE EFFEKT

A. Prekliniska krav

A.1. Studier som påvisar farmakologisk aktivitet

A.2. Studier som påvisar de farmakodynamiska mekanismer som ligger till grund för den terapeutiska effekten

A.3. Studier som visar den huvudsakliga farmakokinetiska profilen.

A.4. Studier som visar säkerheten för det djurslag som läkemedlet är avsett för

A.5. Studier för att undersöka resistens

Om oväntade resultat uppträder under provningarna ska dessa redovisas ingående.

B. Kliniska krav

B.1. De använda produktsatsernas sammansättning

B.2. Tolerans hos de djurslag läkemedlet är avsett för

B.3. Bibliografiska uppgifter

DEL 2 – Tekniska krav för biologiska veterinärmedicinska läkemedel

2.1. INLEDNING

Den tekniska dokumentationen ska innehålla en detaljerad och fullständig beskrivning av de studier som genomförts eller som man hänvisar till, och av de metoder som använts. Det ska säkerställas att de tillgängliga uppgifterna är relevanta och håller tillräcklig kvalitet för att uppfylla kraven.

Uppgifterna ska vara tillräckliga för att fastställa

– dosering för de olika djurslag som det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett för, läkemedelsform, administreringssätt, administreringsväg och förväntad hållbarhet,

– skälen till eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som ska vidtas vid lagring av det veterinärmedicinska läkemedlet, administrering till djur och bortskaffande av avfallsprodukter, med uppgift om potentiella risker som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra för miljön och för folk- och djurhälsan,

– karenstiden för veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djurslag,

– terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.

Ansökan ska innehålla en beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren, resultaten av farmaceutiska undersökningar (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska) och säkerhetsstudier, inklusive undersökningar för att utvärdera läkemedlets eventuella miljörisker. Denna miljöpåverkan ska studeras och särskilda bestämmelser för att minska den ska utarbetas för varje enskilt fall. Resultaten av kontroller av rests substanser, prekliniska studier och kliniska prövningar ska också lämnas.

Farmakologiska och toxikologiska undersökningar, kontroller av rests substanser och säkerhetsstudier ska utföras enligt bestämmelserna om god laboratoriesed i direktiv 2004/10/EG och direktiv 2004/9/EG.

Djurförsök, utom kliniska prövningar, ska genomföras i enlighet med direktiv 2010/63/EU.

Dokumentationen ska innehålla en miljöriskbedömning med avseende på utsläpp av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2 i direktiv 2001/18/EG. Informationen ska redovisas i enlighet med bestämmelserna i direktiv 2001/18/EG.

Ansökan ska vid behov innehålla information om system för säkerhetsövervakning.

Ansökningar i enlighet med det centraliserade förfarandet ska lämnas in i det format som läkemedelsmyndigheten tillhandahåller.

2.2. KVALITETSDOKUMENTATION

2.2.1. GRUNDLÄGGANDE PRINCIPER OCH KRAV

Alla analysförfaranden ska beskrivas så noggrant att de vid behov kan upprepas (t.ex. av ett officiellt laboratorium). Alla förfaranden ska valideras av sökanden och resultaten av valideringarna ska tillhandahållas.

Ansökningar avseende immunologiska läkemedel ska innehålla information om spädningsvätska som behövs för beredningen av det slutliga vaccinet.

Ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel ska betraktas som en enda produkt även när det krävs mer än en spädningsvätska för att framställa olika beredningar av slutprodukten, som kan ha olika administreringsvägar och administreringsätt. Spädningsvätska kan förpackas tillsammans med vaccinbehållare eller separat.

2.2.2. UPPGIFTSKRAV AVSEENDE KVALITET

A. Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

- A.1. Kvalitativa uppgifter
- A.2. Gängse terminologi
- A.3. Kvantitativa uppgifter
- A.4. Produktutveckling
- A.5. Läkemedelsbehållare

B. Beskrivning av tillverkningsmetoden

C. Produktion och kontroll av utgångsmaterial

C.1. Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer

C.2. Utgångsmaterial som inte är upptagna i någon farmakopé

C.2.1. Utgångsmaterial av biologiskt ursprung

C.2.2. Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung

C.2.3. Specifika åtgärder för att hindra överföring av spongiform encefalopati hos djur

D. Kontroller under tillverkningsprocessen

E. Kontroll av slutprodukten

E.1. Allmänna egenskaper hos slutprodukten

E.2. Identifiering av den eller de aktiva substanserna

E.3. Titer eller styrka för tillverkningsatsen

E.4. Identifiering och haltbestämning av adjuvans

E.5. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

E.6. Säkerhetsstudier

E.7. Kontroll av sterilitet och renhet

E.8. Kvarvarande fuktighet

E.9. Inaktivering

F. Reproducerbarhet hos tillverkningsatserna

G. Hållbarhetstester

H. Övrig information om genetiskt modifierade organismer

2.3. SÄKERHETSDOKUMENTATION

2.3.1. GRUNDLÄGGANDE PRINCIPER OCH KRAV

Säkerhetsstudierna ska utföras på det djurslag läkemedlet är avsett för.

Säkerhetsstudierna ska visa vilka risker med det biologiska veterinärmedicinska läkemedlet som kan uppstå vid den föreslagna användningen på djur. Dessa risker ska utvärderas i relation till produktens potentiella värde. Studierna ska åtföljas av intyg om överensstämmelse med god laboratoriesed.

Säkerhetsdokumentationen ska användas vid bedömning av de potentiella risker som kan uppstå då människor exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet, till exempel då det administreras till djur.

När immunologiska veterinärmedicinska läkemedel består av levande organismer, särskilt sådana som kan spridas av vaccinerade djur, ska en bedömning göras av den potentiella risken för ovaccinerade djur av samma djurslag eller för ett annat djurslag som kan komma att exponeras. När det gäller levande vaccinstammar som kan orsaka zoonoser ska det göras en bedömning av risken för människor.

Miljöriskbedömningen ska utvärdera de skadliga effekter på miljön som användningen av produkten kan medföra och identifiera förebyggande åtgärder som kan vara nödvändiga för att minska sådana risker.

Bedömningen ska normalt utföras i två etapper. Närmare upplysningar om bedömningen ska lämnas i enlighet med vedertagna riktlinjer. Den första etappen av bedömningen ska alltid genomföras och ska ange miljöns potentiella exponering för produkten och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av

- avsett djurslag och föreslaget användningssätt,
- administreringssätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras miljön,
- den utsöndring som kan komma att ske av produkten och dess aktiva substanser i miljön genom de djur som behandlats och produktens beständighet i sådana exkret,
- bortskaffande av oanvända produkter eller avfallsprodukter.

Om de slutsatser som den första etappen leder fram till visar att en miljöexponering kan komma att ske av produkten ska sökanden fortsätta med den andra etappen och bedöma den risk för miljön som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra. Vid behov ska ytterligare undersökningar göras om produktens miljöpåverkan på mark, vatten, luft, vattensystem och organismer som läkemedlet inte är avsett för.

2.3.2. UPPGIFTSKRAV AVSEENDE SÄKERHET

A. Prekliniska studier

- A.1. Säkerhet vid administrering av en dos
- A.2. Säkerhet vid administrering av en överdos
- A.3. Säkerhet vid upprepad administrering av en dos
- A.4. Undersökning av fortplantningsförmågan
- A.5. Undersökning av immunfunktionerna
- A.6. Särskilda krav för levande vaccin
 - A.6.1. Spridning av vaccinstammen
 - A.6.2. Spridning i det vaccinerade djuret
 - A.6.3. Reversion till virulens hos försvagade vaccin
 - A.6.4. Vaccinstammens biologiska egenskaper
 - A.6.5. Rekombinering eller genomreassortering hos vaccinstammar
- A.7. Användarsäkerhet
- A.8. Kontroll av rests substanser

A.9. Interaktioner med andra veterinärmedicinska läkemedel

B. Kliniska prövningar

C. Miljöriskbedömning

E. Erforderlig bedömning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer

2.4. EFFEKTDOKUMENTATION

2.4.1. GRUNDLÄGGANDE PRINCIPER OCH KRAV

Alla effektstudier ska utföras i enlighet med ett grundligt genomtänkt och detaljerat protokoll som ska redovisas skriftligt innan studien påbörjas. I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder ska krävas för organisation, genomförande, datainsamling, dokumentation och kontroll av effektprovningarna.

Alla effektstudier och prövningar ska beskrivas så ingående att de kan upprepas vid kontrollerade studier eller prövningar på begäran av de behöriga myndigheterna.

Laboratorieundersökningar av läkemedlets effekt ska vara kontrollerade prövningar i vilka en kontrollgrupp med obehandlade djur ingår, utom om detta av djurskyddsskäl inte kan motiveras och effekten kan styrkas på annat sätt. Normalt sett ska sådana laboratorieundersökningar stödjas av fältförsök som också omfattar en kontrollgrupp med obehandlade djur.

2.4.2. UPPGIFTSKRAV AVSEENDE EFFEKT

A. Prekliniska studier

A.1. Uppgifter om de använda produktsatsernas kvalitet

A.2. Beskrivning av studien

B. Kliniska prövningar

B.1. Kvalitativa uppgifter om de använda produktsatserna

B.2. Beskrivning av prövningen

C. Bibliografiska uppgifter

2.5. VACCINE ANTIGEN MASTER FILES

Med Vaccine Antigen Master File (VAMF) menas en fristående del av ansökan om godkännande för försäljning av ett vaccin, som innehåller all relevant information om kvaliteten hos var och en av de aktiva substanser som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet. Den fristående delen kan vara gemensam för ett eller flera monovalenta och/eller kombinerade vaccin från en och samma sökande eller innehavare av ett godkännande för försäljning.

2.6. DOKUMENTATION FÖR FLERA STAMMAR

Dokumentation för flera stammar ska lämnas för vacciner mot mul- och klövsjuka, aviär influensa och blåtunga.

Med dokumentation för flera stammar avses en enda dokumentation som innehåller relevanta uppgifter för en unik och noggrann vetenskaplig bedömning av olika tänkbara stammar eller kombinationer av stammar som gör det möjligt att godkänna vacciner mot virus med varierande antigena egenskaper.

DEL 3 – Tekniska krav för homeopatiska läkemedel för djur

3.1. INLEDNING

Kraven i del 1 gäller homeopatiska läkemedel för djur enligt artikel 88, med följande anpassningar:

3.2. KVALITET

3.2.1. TERMVAL

Den latinska benämningen på den homeopatiska stamprodukt som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning ska överensstämma med den latinska beteckningen i Europeiska farmakopén, eller om sådan saknas, med en officiell farmakopé i en medlemsstat. I förekommande fall ska traditionella namn som används i medlemsstaterna tillhandahållas.

3.2.2. KONTROLL AV UTGÅNGSMATERIALET

De uppgifter och den dokumentation om utgångsmaterialen, dvs. alla material som använts från det första steget i framställningen av den homeopatiska stamprodukten fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i det färdiga homeopatiska läkemedlet för djur, som åtföljer ansökan ska kompletteras med extra information om den homeopatiska stamprodukten.

De allmänna kvalitetskraven gäller såväl alla utgångs- och råmaterial som mellanliggande tillverkningssteg fram till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i den färdiga homeopatiska produkten. Vid förekomst av toxiska komponenter ska detta om möjligt kontrolleras i den slutliga utspädningsprodukten. Om detta är omöjligt p.g.a. för hög utspädning ska den toxiska komponenten normalt kontrolleras på ett tidigare stadium. Varje steg i tillverkningsprocessen, från utgångsmaterialet till den slutliga utspädningsprodukt som ska ingå i slutprodukten, ska beskrivas ingående.

Om spädningsmoment ingår ska dessa moment utföras enligt de homeopatiska tillverkningsmetoder som fastställs i den relevanta monografin i Europeiska farmakopén eller om sådan saknas, enligt en medlemsstats officiella farmakopé.

3.2.3. KONTROLL AV DET FÄRDIGA LÄKEMEDLET

Eventuella undantag från de allmänna kvalitetskraven ska motiveras av sökanden.

Alla beståndsdelar som kan ha en toxikologisk effekt ska identifieras och haltbestämmas. Om det finns en rimlig motivering till att alla de toxikologiskt relevanta beståndsdelarna inte går att identifiera eller haltbestämma, t.ex. på grund av spädningsgraden i det färdiga läkemedlet, ska kvaliteten styrkas genom en fullständig validering av tillverknings- och spädningsförfarandet.

3.2.4. HÅLLBARHETSTESTER

Slutproduktens hållbarhet ska styrkas. Hållbarhetsdata om homeopatiska stamprodukter gäller som regel även efter spädning eller potensering. Om det inte går att identifiera eller haltbestämma den aktiva substansen på grund av spädningsgraden kan hållbarhetsdata för läkemedelsformen beaktas.

3.3. SÄKERHET

Säkerhetskraven i del 1 gäller för registrering av homeopatiska läkemedel för djur enligt artikel 88, utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i förordning (EG) nr 470/2009 för substanser som ingår i stamberedningar avsedda att administreras till livsmedelsproducerande djurslag.

Om vissa uppgifter saknas ska detta motiveras; det krävs t.ex. en motivering när sökanden anser sig ha styrkt en godtagbar säkerhetsnivå trots att vissa studier saknas.

BILAGA III

Krav för förkortad och begränsad dokumentation vid ansökningar om godkännande för försäljning

1. Generiska veterinärmedicinska läkemedel

Ansökningar som gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel ska innehålla den dokumentation som avses i bilaga I, kvalitetsuppgifter samt uppgifter som visar att produkten har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som referensläkemedlet och uppgifter som visar att produkten är bioekvivalent med referensläkemedlet.

Alla perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning ska anses vara samma läkemedelsform.

Varje påstående i produktresumén som inte redan är känt eller kan härledas ur läkemedlets egenskaper och/eller den terapeutiska grupp det tillhör ska diskuteras i de icke-kliniska eller kliniska sammanfattningarna och underbyggas med hänvisningar till publicerad litteratur och/eller kompletterande studier.

Följande ska lämnas in som en del av ansökan:

- Grund för att åberopa jämförbarhet.
- Resumé av föroreningar i satser av den eller de aktiva substanser och det färdiga läkemedlet (samt i förekommande fall av nedbrytningsprodukter som kan bildas under förvaring) som ska utgöra det saluförda läkemedlet, samt en bedömning av dessa föroreningar.
- En utvärdering av studierna om bioekvivalens eller en motivering till varför studierna inte har genomförts.

– I tillämpliga fall ska sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter som ger belägg för jämförbar säkerhet och effekt hos salter, estrar och derivat av en godkänd aktiv substans; dessa uppgifter ska styrka att det inte föreligger några förändringar av den terapeutiska komponentens farmakokinetik eller farmakodynamik och/eller av toxiciteten som skulle kunna påverka säkerhets- eller effektprofilen.

När det gäller generiska veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att administreras intramuskulärt, subkutant eller transdermalt, ska följande kompletterande uppgifter lämnas:

- Belägg för likvärdig eller avvikande reduktion av rests substanser från administreringsstället eventuellt med stöd av lämpliga studier av reduktion av rests substanser.
- Belägg för toleransen hos det avsedda djurslaget vid administreringsstället, eventuellt med stöd av lämpliga toleransstudier på djurslaget.

2. Jämförbara biologiska veterinärmedicinska läkemedel

Om ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel ska den information som krävs inte inskränka sig till farmaceutiska, kemiska och biologiska uppgifter samt kompletterande uppgifter om bioekvivalens och biotillgänglighet. I sådana fall ska ytterligare uppgifter lämnas, särskilt om produktens säkerhet och effekt.

3. Bibliografisk ansökan

Om det veterinärmedicinska läkemedlets aktiva substans eller substanser har ”en väletablerad veterinärmedicinsk användning” i enlighet med artikel 20 med dokumenterad effekt och godtagbar säkerhetsnivå, ställs det krav på följande:

A. Den information som förtecknas i bilaga I.

B. Kvalitetsuppgifter.

C. En utförlig vetenskaplig litteraturförteckning över alla aspekter avseende säkerhet och effekt.

D. Erfarenhet av sådana produkter som redan släppts ut på marknaden och som innehåller samma beståndsdelar.

Det ska inte vara tillåtet att hänvisa till vetenskaplig litteratur i enlighet med punkt 1 om ansökan gäller en ny indikation för en väletablerad substans.

Utredningsprotokoll som läkemedelsmyndigheten offentliggör efter en prövning av en ansökan om fastställande av MRL-värden med stöd av förordning (EG) nr 470/2009 får användas som vetenskaplig litteratur enligt punkt 1, bl.a. för att bevisa att den aktiva substansen är säker.

4. Veterinärmedicinska kombinationsläkemedel

För veterinärmedicinska kombinationsläkemedel ska de uppgifter som beskrivs i bilaga II lämnas. Det ska inte vara nödvändigt att tillhandahålla studier av säkerhet och effekt för varje enskild aktiv substans. Det ska dock vara möjligt att lämna information om de enskilda substanserna i ansökan för en fast kombination.

Inlämning av uppgifter om varje enskild aktiv substans, tillsammans med erforderliga studier av användarsäkerheten, studier av reduktion av restsubstanser och kliniska studier av den fasta kombinationsprodukten, kan godtas som motivering för att utelämna uppgifter om kombinationsprodukten med hänvisning till djurskydd och för att undvika onödiga djurförsök, om det inte finns misstanke om interaktion som leder till ökad toxicitet.

I tillämpliga fall ska information om tillverkningsställen och om säkerhetsbedömningen av främmande agens tillhandahållas.

5. Ansökningar med informerat samtycke

Ansökningar på grundval av artikel 19 ska innehålla de uppgifter som beskrivs i bilaga I, under förutsättning att innehavaren av godkännandet för försäljning av det ursprungliga veterinärmedicinska läkemedlet har samtyckt till att sökanden hänvisar till dokumentationen om produktens säkerhet och effekt. I detta fall är det inte nödvändigt att lämna detaljerade sammanfattande bedömningar om kvalitet, säkerhet och effekt.

6. Dokumentation vid ansökningar som gäller särskilda omständigheter

Godkännande för försäljning får beviljas på vissa villkor och med vissa begränsningar som innebär att sökanden ska införa särskilda förfaranden, särskilt i fråga om det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet och effekt, enligt artikel 22, när sökanden kan visa att denne inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser.

BILAGA IV
JÄMFÖRELSETABELL

Direktiv 2001/82/EG

Direktiv 2001/82/EG	Denna förordning
Artikel 1	Artikel 4
Artikel 2.1 Artikel 2.2 Artikel 2.3	Artikel 2.1 Artikel 3 Artikel 2.2, 2.3, 2.4
Artikel 3	Artikel 2.4
Artikel 4.2	Artikel 120
Artikel 5	Artikel 5
Artikel 6	Artikel 7.4
Artikel 7	Artikel 119
Artikel 8	Artiklarna 119, 121
Artikel 9	Artikel 8
Artikel 10	Artikel 115
Artikel 11	Artiklarna 116, 117
Artikel 12	Artikel 7
Artikel 13.1 Artikel 13.2, 13.3, 13.4	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 21.1 Artikel 21.2	Artikel 42.1 Artikel 43
Artikel 22	Artikel 45
Artikel 23	Artiklarna 23, 24
Artikel 24	Artikel 25
Artikel 25	Artikel 28
Artikel 26.3	Artikel 22
Artikel 27	Artikel 55
Artikel 27a	Artikel 53
Artikel 27b	Artikel 58
Artikel 28	Artikel 5.2
Artikel 30	Artikel 32
Artikel 31	Artikel 142
Artikel 32	Artiklarna 46, 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	Artiklarna 9, 10
Artikel 59	Artikel 11
Artikel 60	Artikel 10.3
Artikel 61	Artikel 13
Artikel 65	Artiklarna 104, 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 78.2	Artikel 131
Artikel 80	Artikel 125
Artikel 81	Artikel 129
Artikel 83	Artikel 132
Artikel 84	Artikel 133
Artikel 85.3	Artiklarna 123, 124

Artikel 87	Artikel 79.2
Artikel 88	Artikel 7.7
Artikel 95	Artikel 8.2
Artikel 95a	Artikel 122