

30.12.2010

Dnr  
4848/03.01.01/2010

## Kliniska prövningar av veterinärläkemedel

### Bemyndigande

88 a § 4 mom. i läkemedelslagen (395/1987), ändrad genom lag 773/2009

### Målgrupp

De som utför kliniska prövningar av veterinärläkemedel

### Giltighetstid

Föreskriften träder i kraft den 1 januari 2011 och gäller tillsvidare.

### Norm som hävs

Läkemedelsverkets föreskrift 3/2005: Kliniska prövningar av veterinärläkemedel

## Innehåll

Innehåll .....	2
Föreskrift .....	3
1. Definitioner .....	3
2. Anvisningar och annan lagstiftning som gäller kliniska prövningar av veterinärläkemedel .....	4
3. Tillämpningsområde för föreskriften .....	5
4. Allmänna förutsättningar .....	5
5. Förhandsanmälan .....	6
5.1 Dokument som ska bifogas anmälan .....	6
6. Att inleda en prövning .....	8
7. Samtycke från djurets ägare eller innehavare .....	9
8. Prövningsläkemedel .....	9
9. Märkning av läkemedelsförpackningar .....	9
10. Överlåtelse av läkemedel .....	10
11. Anmälan om biverkningar .....	10
12. Ändringar i prövningsplanen .....	10
13. Redovisning av prövningsresultat .....	11
14.Handledning och rådgivning .....	11
15. Övrigt .....	11
16. Ikraftträdande .....	11
Sändlista .....	12
För kännedom .....	12

## Föreskrift

### 1. Definitioner

Med en **incident** avses en medicinsk förändring som inträffar hos ett djur som läkemedlet administreras till eller hos ett annat djur som behandlas. Incidenten behöver inte nödvändigtvis ha framkallats av läkemedlet i fråga.

En **allvarlig incident** är en allvarlig ogynnsam förändring som inträffar hos ett djur vid en provning och som är dödlig eller livshotande, leder till betydande invaliditet eller funktionsnedsättning eller bestående eller långvariga symtom. Skador som till följd av en exponering för läkemedlet uppträder hos människor under en provning betraktas också som allvarliga incidenter.

Med en **biverkning** avses en skadlig och oavsiktlig reaktion hos djur som tillförs normala läkemedelsdoser i syfte att förebygga, diagnostisera eller behandla en sjukdom eller återställa, korrigera eller påverka fysiologiska funktioner.

En **allvarlig biverkning** är en reaktion som har uppkommit hos ett djur som behandlats vid en provning och som är dödlig eller livshotande, leder till betydande invaliditet eller funktionsnedsättning eller bestående eller långvariga symtom. Skador som till följd av en exponering för läkemedlet uppträder hos människor under provningen betraktas också som allvarliga biverkningar (biverkning hos människor).

En **oförutsedd biverkning** är en biverkning som med avseende på karaktär, allvarlighetsgrad eller resultat inte överensstämmer med produktresumén för veterinärläkemedlet i fråga eller de uppgifter som anges i provarens informationspaket.

En **oförutsedd allvarlig biverkning** är en allvarlig biverkning som samtidigt är oförutsedd.

**Högsta tillåtna restmängd (MRL)** är den största tillåtna halten av ett läkemedel och/eller metaboliter av läkemedel i livsmedel som framställs av djur.

Med **klinisk provning av veterinärläkemedel** avses en vetenskaplig provning som utförs på den djurart som behandlingen är avsedd för i syfte att utreda veterinärläkemedlets farmakodynamik (effekt, säkerhet), farmakokinetik (absorption, distribution, metabolism, exkretion) eller läkemedelsrester.

Med den **djurart som behandlingen är avsedd för** avses den djurart för vars behandling försäljningstillstånd har beviljats för det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga. I en klinisk provning av veterinärläkemedel är den djurart som behandlingen är avsedd för den djurart som provningsläkemedlet är avsett att användas för.

En **multicenterprövning** är en klinisk prövning av veterinärläkemedel som utförs på fler än ett provningsställe enligt en och samma provningsplan.

Med en **väsentlig ändring av provningsplanen** avses en betydande ändring som påverkar valet, behandlingen, säkerheten och välbefinnandet när det gäller de djur som deltar i prövningen eller de åtgärder som djuren utsätts för eller kvaliteten eller säkerheten hos det läkemedel som är föremål för prövning eller i väsentlig grad påverkar tolkningen av provningsresultaten eller prövningens vetenskapliga värde.

En **uppdragsgivare** (sponsor) är en person, ett företag, en institution eller organisation som ansvarar för finansieringen eller finansieringen och utförandet av en klinisk prövning av veterinärläkemedel. I prövningar som saknar utomstående uppdragsgivare betraktas prövaren själv som uppdragsgivare.

**Livsmedelsproducerande djur** är sådana djur som hålls, föds upp, avlas, slaktas eller skördas med avseende påproduktion av livsmedel (MRL förordning 470/2009).

**Prövarens informationspaket** är ett sammandrag av prekliniska, kliniska och andra uppgifter om det läkemedel som är föremål för prövning och som är relevanta för användningen av läkemedlet på djur eller för användarens säkerhet.

Med **veterinär som ansvarar för prövningen** avses en legitimerad veterinär som har tillbörlig yrkesmässig och vetenskaplig behörighet att utöva veterinäryrket i Finland och som ansvarar för den kliniska prövningen på provningsstället. Vid multicenterprövningar ska varje center ha en egen veterinär som ansvarar för prövningen.

Med **person som ansvarar för prövningen** avses en person som ser till att den kliniska prövningen av veterinärläkemedel utförs korrekt, säkert och professionellt och svarar för välbefinnandet hos de djur som prövningen utförs på.

Ett **provningscenter** är en vetenskaplig eller kommersiell enhet till vilken uppdragsgivaren kan överlåta uppgifter och åtaganden som hör till utförandet av prövningen.

**Läkemedel som är föremål för prövning** är ett läkemedel som prövas eller används som jämförelsepreparat vid en klinisk prövning och som kan innehålla aktiva substanser eller placebo. Läkemedlet kan vara godkänt för försäljning eller vara ett preparat som saknar försäljningstillstånd.

## 2. Anvisningar och annan lagstiftning som gäller kliniska prövningar av veterinärläkemedel

Inom Europeiska gemenskaperna (EG) har för kliniska prövningar av veterinärläkemedel utfärdats en anvisning om god klinisk sed (Guideline on Good Clinical Practices CVMP/VICH/595/98-final)<sup>1</sup>. Dessutom ska EU:s

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004343.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004343.pdf)

riktlinjer om kliniska prövningar av veterinärläkemedel som har publicerats i EG:s regelverk beaktas: The rules governing medicinal products in the European Union, del Eudralex Volume 7A Guidelines, Veterinary Medicinal Products, General, efficacy, environmental risk assessment<sup>2</sup>, riktlinjer som har publicerats på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbsidor<sup>3</sup> och Europafarmakopén<sup>4</sup>.

Bestämmelser om de högsta tillåtna restmängderna finns i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009<sup>5</sup>. Riktlinjen om angående undersökningar av restmängder som utförs hos djurarter som behandlingen är avsedd för har publicerats i EG:s regelverk Volume 8 Maximum Residue Limits Guidelines.<sup>6</sup>

### 3. Tillämpningsområde för föreskriften

Föreskriften gäller kliniska prövningar som utförs på sådana djurarter som läkemedlet är avsett för. Vid kliniska prövningar av veterinärläkemedel kan prövningen gälla önskade effekter av läkemedlet, biverkningar, interaktioner med andra ämnen, läkemedlets farmakokinetik, metabolism eller restmängder. Toxicitetstest som utförs på försöksdjur omfattas inte av denna föreskrift.

### 4. Allmänna förutsättningar

Syftet med en klinisk prövning av veterinärläkemedel ska kunna motiveras veterinärmedicinskt, och tillräcklig farmakologisk, toxikologisk samt farmaceutisk och immunologisk dokumentation ska föreligga om läkemedlet.

Uppdragsgivaren har det primära ansvaret för att den information som är en förutsättning för klinisk prövning av veterinärläkemedel är tillräcklig och tillförlitlig. Uppdragsgivaren ska välja en person som ansvarar för prövningen. Den ansvariga prövaren ska ha tillräcklig kompetens för och erfarenhet av klinisk prövning av veterinärläkemedel. Om den ansvariga prövaren inte är legitimerad veterinär ska han eller hon utse en veterinär som ansvarar för prövningen med uppgift att ansvara för veterinärmedicinska frågor som gäller prövningen.

Den person som ansvarar för prövningen ska sörja för att uppgifterna om prövningsdjuret och dess skötsel och uppföljningen i en krissituation är omedelbart tillgängliga för dem som sköter djuret. Om den ansvariga prövaren överlåter uppgifter inom sitt ansvarsområde till en annan part, såsom uppdragsgivaren eller den ansvariga veterinären, ska överlåtelsen göras skriftligt med en tydlig specifikation av de överlåtna uppgifterna.

<sup>2</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-7/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-7/index_en.htm)

<sup>3</sup> <http://www.ema.europa.eu/ema>

<sup>4</sup> <http://www.edqm.eu/en/Homepage-628.html>

<sup>5</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg\\_2009-470/reg\\_470\\_2009\\_sv.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg_2009-470/reg_470_2009_sv.pdf)

<sup>6</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-8/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-8/index_en.htm)

## 5. Förhandsanmälan

Enligt 88 a § 1 mom. i läkemedelslagen ska en förhandsanmälan om kliniska prövningar av veterinärläkemedel göras till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea.

Förhandsanmälan kan göras när uppdragsgivaren och den ansvariga prövaren anser att det finns tillräckligt med uppgifter om de läkemedel som ska användas.

Förhandsanmälan ska göras för kliniska veterinärmedicinska prövningar som planeras för de djurarter som behandlingen är avsedd för och vid vilka det används läkemedel som saknar godkännande för försäljning som veterinärläkemedel enligt 21 § i läkemedelslagen.

I oklara fall ska den som planerar en klinisk prövning av veterinärläkemedel i förväg tillsammans med Fimea utreda om en förhandsanmälan behöver göras för prövningen.

Förhandsanmälan görs på Fimeas blankett "Förhandsanmälan om kliniska prövningar av veterinärläkemedel", som finns på Fimeas webbplats. Uppdragsgivaren för prövningen ska underteckna förhandsanmälan. Den ansvariga prövaren ska underteckna den försäkran som ingår i blanketten.

En multicenterprövning betraktas som en enda prövning för vilken det ska göras en fullständig anmälan som omfattar prövningsplan samt uppgifter om läkemedlet och tidigare prövningar med läkemedlet. Dessutom ska varje prövningsenhet som deltar i multicenterprövningen fylla i en separat anmälningsblankett där prövningscentret lämnar uppgifter om centret i fråga och bekräftar sitt deltagande i multicenterprövningen. Om prövningen utgör en del av en internationell multicenterprövning ska detta antecknas i förhandsanmälan liksom en uppskattning av hur stor del av prövningen som utförs i Finland.

Fimea granskar förhandsanmälan med bilagor och ber vid behov om kompletterande uppgifter. När anmälan har tagits emot skickas ett meddelande om detta till uppdragsgivaren med uppgift om den dag då behandlingen kommer att inledas. Om prövningen gäller immunologiska läkemedel begär Fimea ett utlåtande från Livsmedelssäkerhetsverket.

### 5.1 Dokument som ska bifogas anmälan

Till anmälan ska fogas följande handlingar:

- ett följebrev, av vilket framgår de handlingar som bifogats anmälan,
- anmälningsblankett<sup>7</sup>,
- utredning som visar att det för de vetenskapliga djurförsökens del inte behövs något sådant tillstånd för djurförsök som avses i 20 § i lagen

<sup>7</sup> Anmälningsblanketten kan skrivas ut från Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) > veterinärmedicinska läkemedel > kliniska prövningar av veterinärläkemedel.

- om försöksdjursverksamhet (62/2006) eller en kopia av beviljat tillstånd för djurförsök eller aktuell ansökan om tillstånd, och
- vid behov ett sammandrag av MRL-ansökan för klinisk prövning eller uppgift om beviljat MRL-värde för klinisk prövning.

Om läkemedlet har godkänts för försäljning i Finland räcker det med en hänvisning till det material som har sänts in i samband med ansökan om försäljningstillstånd. I annat fall ska också följande uppgifter ges:

- uppgifter om läkemedlets farmaceutiska eller immunologiska egenskaper,
- uppgifter om läkemedlets farmakologi och prekliniska toxicologi,
- uppgifter om ursprunget av de aktiva substanserna i immunologiska läkemedel, och
- uppgifter om tidigare prövningar på djur.

Omfattningen av det material som behövs beror på prövningens natur. För prövningar som görs på livsmedelsproducerande djur ska materialet vara tillräckligt för att karenstiden ska kunna bestämmas. Anmälan görs på finska eller svenska. Det material som bifogas kan vara på finska, svenska eller engelska.

I anmälan ska ingå en prövningsplan, av vilken framgår åtminstone följande:

- prövningens syfte och motiveringen till att den utförs inklusive etiska aspekter och djurskyddsaspekter på prövningen,
- en beskrivning av prövningsmetoden (kontrollerad eller okontrollerad), prövningsarrangemang, randomisering och maskering (dubbel- eller enkelblindning). En utredning ska bifogas om hur det i prövningen säkerställs att referenspreparatet inte kan särskiljas från det preparat som prövas,
- en beskrivning av prövningsdjurmaterialet, kriterier för inklusion och exklusion av prövningsdjur samt en uppskattning av i vilken mån sjukdom bland de utvalda djuren representerar den verkliga sjukdom som är föremål för prövningen,
- det uppskattade antalet prövningsdjur med motivering,
- uppgifter om hur skriftligt tillstånd kommer att skaffas av prövningsdjurens ägare eller innehavare. Den blankett som används samt anvisningar och övrig information som ska ges till ägaren eller innehavaren bifogas,
- förfarandet vid rekrytering av de djur som ska undersökas, t.ex. text avsedd för en tidningsannons, om djuren söks genom en tidningsannons eller annan annons,
- administreringssätt, dosering, doseringsintervall och behandlingstid för det läkemedel som studeras samt för eventuellt referenspreparat,
- referensgrupper och referensbehandling (placebo, övrig behandling mm.),
- motiverat förslag till karenstid för läkemedel som ges till livsmedelsproducerande djur,
- annan behandling som samtidigt ges till djuren jämte anvisningar om den,
- prövarens informationspaket,
- anvisningar för veterinärer och eventuell annan personal,

- åtgärder som säkerställer en trygg hantering av läkemedlet och bidrar till övervakningen av att anvisningarna efterföljs. Vid behov bifogas handledning för säkerhetsåtgärder,
- en beskrivning av uppföljningen av läkemedlets effekter och säkerhet (definitioner av effekter och hur de mäts, en beskrivning och utvärdering av mätningsskeden samt mätningstidpunkter),
- metoder för uppföljning av incidenter och biverkningar samt en beskrivning av registreringen av dem liksom av eventuella systematiska uppföljningsenkäter. Dessutom ska de försiktighetsåtgärder som tillämpas i krissituationer beskrivas,
- uppgifter om hur provningsprotokoll och blanketter för uppföljning av provningsdjuren ska läggas upp, var dessa och provningskoderna ska förvaras samt anvisningar om hur de kan öppnas i krissituationer,
- den ansvariga prövarens och forskningsgruppens övriga prövares kontaktuppgifter med tanke på krissituationer,
- beträffande immunologiska läkemedel en utredning om hur man förhindrar att smitta sprids under provningen,
- en beskrivning av hur djuren ska destrueras ifall ett preparat eller ämne används på livsmedelsproducerande djur och ingen ansökan om fastställande av den högsta tillåtna restmängden för preparatet i fråga har lämnats in,
- avvikande från det som anges i punkten ovan ska i sådana fall då hästar tillförs läkemedel som inte har MRL-värde eller som inte ingår i kommissionens förteckning över läkemedel som används för häst med en karenstid på 6 månader lämnas en utredning över hur hästar utesluts ur livsmedelskedjan,
- tidtabell för provningen,
- behandling av resultaten, inklusive statistiska metoder, och
- redogörelse för skötseln av provningsdjuren efter avslutad provning.

Dessutom kan till förhandsanmälan fogas uppgifter om situationen beträffande försäljningstillståndet i andra länder samt en utredning om eventuella tidigare kliniska provningar av preparatet i Finland.

## 6. Att inleda en provning

En klinisk provning med livsmedelsproducerande djur får inledas först när Fimea har sänt sitt skriftliga beslut om karenstider för läkemedlet för kännedom till uppdragsgivaren och den ansvariga prövaren. Fimea ska skicka meddelandet eller en eventuell begäran om kompletterande uppgifter inom 60 dygn efter att ha tagit emot en giltig förhandsanmälan. En klinisk provning med ett immunologiskt veterinärmedicinskt preparat får inledas först när Fimea skriftligt har meddelat uppdragsgivaren och den ansvariga prövaren att provningen har godkänts. Andra provningar kan inledas när 60 dygn har förflutit från det att Fimea tagit emot förhandsanmälan, om Fimea inte har begärt kompletterande uppgifter.



## 7. Samtycke från djurets ägare eller innehavare

För prövning får endast användas djur vilkas ägare eller innehavare skriftligt har samtyckt till att djuren används i prövningen. Innan den veterinär eller prövare som utför prövningen tar emot samtycket ska han eller hon för djurets ägare eller innehavare tillräckligt detaljerat och begripligt förklara dennes rättigheter samt syftet med prövningen, dess karaktär och de metoder som tillämpas. Djurets ägare eller innehavare ska också få tillräcklig information om eventuella men och risker. I synnerhet när det gäller livsmedelsproducerande djur behöver det utredas hur prövningsdjur eller produkter från dem kan levereras för användning som livsmedel. Dessutom är det viktigt att klargöra att ändamålsenliga anteckningar om medicineringen ska göras i bokföringen över läkemedelsbehandlingen av livsmedelsproducerande djur. Av anteckningarna ska framgå att det är fråga om ett läkemedel som ingår i en klinisk prövning av ett veterinärläkemedel och att prövningen har godkänts av Fimea.

Uppgifterna om prövningen ska redovisas skriftligt och, alltid när det är möjligt, också muntligt. Samtycket ska bekräftas med underskrift av den som har lämnat samtycket.

## 8. Prövningsläkemedel

Läkemedel som används vid kliniska prövningar av veterinärläkemedel ska tillverkas på apotek, filialapotek eller läkemedelsfabrik som har tillstånd enligt 8 § i läkemedelslagen. Fimea ska få noggranna uppgifter om var det läkemedel som används vid prövningen tillverkas och om tillverkningsplatsens tillstånd och verksamhet. Utifrån dessa uppgifter bedömer Fimea om tillverkningsplatsen kan godkännas. Tillverkningsplatsen behöver emellertid inte uppfylla GMP-kraven.

## 9. Märkning av läkemedelsförpackningar

Av etiketten på förpackningen för ett läkemedel som används för klinisk prövning av veterinärläkemedel ska i mån av möjlighet följande framgå:

- prövningskod
- läkemedelskod
- satsnummer
- sista förbrukningsdatum
- förvaringsanvisningar, om särskilda anvisningar behövs
- tillverkare och/eller uppdragsgivare
- prövarens namn och/eller prövningscenter
- prövningsdjurets kod
- karenstider för läkemedel som ges livsmedelsproducerande djur
- administreringsätt och dosering för läkemedlet, och
- vid behov tekniska bruksanvisningar.

Märkningen på läkemedelsförpackningen ska, om prövningen så kräver, vara avfattad på båda inhemska språken.

Förpackningar som används vid kliniska prövningar av veterinärläkemedel inklusive placeboförpackningar ska ha åtminstone följande anteckningar på både finska och svenska: "Kliiniseen tutkimukseen - eläimille"/"För klinisk prövning - för djur" samt "Ei lasten ulottuville eikä näkyville"/"Förvaras utom syn- och räckhåll för barn".

## 10. Överlåtelse av läkemedel

Läkemedelsfabriker, läkemedelspartiaffärer eller apotek får överlåta de läkemedel som behövs vid en klinisk prövning till den ansvariga prövaren mot skriftlig kvittering.

Den ansvariga prövaren ska sörja för att oanvända prövningsläkemedel skickas tillbaka till den som överlåtitt dem, eller att de förstörs på lämpligt sätt.

## 11. Anmälan om biverkningar

Prövaren ska utan dröjsmål anmäla alla allvarliga och oförutsedda incidenter till uppdragsgivaren förutom sådana som enligt prövningsplanen eller prövarens informationspaket inte omedelbart måste anmälas. Den ansvariga prövaren eller uppdragsgivaren ska anmäla alla konstaterade och misstänkta både förutsedda och oförutsedda allvarliga biverkningar till Fimea inom 15 dygn från det att händelsen har blivit känd.

## 12. Ändringar i prövningsplanen

Uppdragsgivaren eller den ansvariga prövaren ska lämna ett skriftligt meddelande till Fimea, om prövningsplanen måste ändras i väsentlig grad. Orsaken och motiveringarna till ändringen ska också uppges. Uppdragsgivaren ska dessutom skriftligt anmäla om byte av ansvarig prövare.

Om en klinisk prövning av veterinärläkemedel upprepas, ska uppdragsgivaren skicka all den dokumentation som krävs för en klinisk prövning av veterinärläkemedel till Fimea. En hänvisning till en tidigare förhandsanmälan är inte tillräcklig.

### 13. Redovisning av provningsresultat

Uppdragsgivaren för provningen eller den ansvariga prövaren ska skriftligt meddela Fimea att provningen har slutförts senast inom 30 dagar och redovisa resultaten senast inom ett år från det att provningen är slutförd. Om uppgifterna har skickats till Fimea som bilaga till ansökan om försäljningstillstånd eller ansökan om ändring av tillståndet räcker det med ett omnämnande om var uppgifterna om provningen finns i ansökningsmaterialet.

Prövningens uppdragsgivare eller den ansvarige prövaren ska på begäran lämna provningsrelaterade uppgifter och utredningar till Fimea.

### 14.Handledning och rådgivning

Fimea ger på begäran handledning och rådgivning beträffande tillämpningen av denna föreskrift.

### 15. Övrigt

Fimea meddelar jord- och skogsbruksministeriet och regionförvaltningsverket om kliniska veterinärmedicinska provningar som inleds.

### 16. Ikraftträdande

Föreskriften träder i kraft den 1 januari 2011.

Överdirektör                      Sinikka Rajaniemi

Veterinär                              Kristina Lehmann

**Sändlista**

Läkemedelsfabriker  
Läkemedelspartiaffärer  
Personer som ansvarar för saluföring av läkemedel  
Livsmedelssäkerhetsverket  
Vilt- och fiskeriforskningsinstitutet  
Forskningscentralen för jordbruk och livsmedelsekonomi  
Helsingfors universitet, veterinärmedicinska fakulteten  
Helsingfors universitet, universitetets djursjukhus  
Helsingfors universitet, agrikultur-forstvetenskapliga fakulteten  
Helsingfors universitet, farmaceutiska fakulteten  
Östra Finlands universitet, hälsovetenskapliga fakulteten  
Åbo Akademi, fakultetsområdet för naturvetenskaper och teknik,  
institutionen för biovetenskaper  
Djurförsöksnämnden (ELLA)

**För kännedom**

Social- och hälsovårdsministeriet  
Jord- och skogsbruksministeriet  
Eläinlääketeollisuus ry  
Läkemedelsindustrin rf  
Apoteksvarugrossisterna rf  
Finlands Veterinärförbund  
Konsumentombudsmannen  
Djurskyddsförbundet Animalia rf  
Finlands Djurskyddsföreningars förbund rf