

SMĚRNICE

SMĚRNICE KOMISE 2009/9/ES

ze dne 10. února 2009,

kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků

(Text s významem pro EHP)

KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků⁽¹⁾, a zejména na článek 88 uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) K tomu, aby mohl být veterinární léčivý přípravek uveden na trh v Evropském společenství, musí být příslušným orgánem uděleno rozhodnutí o registraci. Za tímto účelem musí být předložena dokumentace k žádosti obsahující údaje a dokumenty týkající se výsledků zkoušek a hodnocení provedených na veterinárním léčivém přípravku.

(2) Účelem přílohy I směrnice 2001/82/ES je stanovit podrobné vědecké a technické požadavky týkající se zkoušení veterinárních léčivých přípravků, podle kterých by měla být hodnocena jakost, bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku. Příloha rovněž obsahuje pokyny týkající se úpravy a obsahu dokumentace k žádosti.

(3) Podrobné vědecké a technické požadavky přílohy I směrnice 2001/82/ES je třeba přizpůsobit vědeckému a technickému pokroku a zejména řadě nových požadavků vyplývajících z nejnovějších právních předpisů. Úprava a obsah dokumentace k žádosti o registraci musí být zlepšeny tak, aby se zjednodušilo hodnocení a lépe se využily určité části dokumentace, které jsou společné několika veterinárním léčivým přípravkům.

(4) Za účelem zjednodušení stávajících postupů posuzování veterinárních očkovacích látek, a to jak pro udělení první registrace, tak i pro její následné změny z důvodu úprav výrobního procesu a zkoušení jednotlivých antigenů obsažených v kombinovaných očkovacích látkách, by měl být pro očkovací látky obsahující několik antigenů zaveden nový systém založený na konceptu základního dokumentu o antigenu vakcíny (Vaccine Antigen Master File).

(5) K tomu, aby byla povolena registrace očkovacích látek proti antigenně variabilním virům způsobem, jenž zajistí, aby Společenství mohlo rychle přijmout ta nejúčinnější opatření proti zavlečení nebo šíření epizootických nákaz, by měl být zaveden koncept vícekmenové registrační dokumentace. Tím se zároveň zajistí, aby byly registrace udělovány na základě objektivních vědeckých kritérií jakosti, bezpečnosti a účinnosti.

(6) Opatření stanovená touto směrnicí jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro veterinární léčivé přípravky,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Příloha I směrnice 2001/82/ES se nahrazuje zněním přílohy této směrnice.

Článek 2

Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí nejpozději do 6. září 2009. Neprodleně sdělí Komisi jejich znění a srovnávací tabulku mezi těmito předpisy a touto směrnicí.

Tyto předpisy přijaté členskými státy musí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Způsob odkazu si stanoví členské státy.

(1) Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 1.

Článek 3

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Článek 4

Tato směrnice je určena členskými státy.

V Bruselu dne 10. února 2009.

Za Komisi
Günter VERHEUGEN
místopředseda

PŘÍLOHA

„PŘÍLOHA I

CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A ANALYTICKÉ STANDARDY, ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI A ZKOUŠKY REZIDUÍ, PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ A KLINICKÁ HODNOCENÍ S OHLEDEM NA ZKOUŠENÍ VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

OBSAH

ÚVOD A OBECNÉ ZÁSADY	17
HLAVA I	
POŽADAVKY NA VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY	18
ČÁST 1: SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE	18
A. SPRÁVNÍ ÚDAJE	18
B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE	18
C. PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY	18
ČÁST 2: FARMACEUTICKÉ (FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ, BIOLOGICKÉ NEBO MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST))	19
Hlavní zásady a požadavky	19
A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH	20
1. Kvalitativní údaje	20
2. Obvyklá terminologie	20
3. Kvantitativní údaje	20
4. Farmaceutický vývoj	21
B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY	21
C. KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN	22
1. Všeobecné požadavky	22
1.1. Účinné látky	22
1.1.1. Účinné látky uvedené v lékopisech	23
1.1.2. Účinné látky neuvedené v lékopise	24
1.1.3. Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost	24
1.2. Pomocné látky	24
1.3. Systémy uzavření vnitřního obalu	25
1.3.1. Účinná látka	25
1.3.2. Konečný přípravek	25
1.4. Látky biologického původu	25
D. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ VE STÁDIU MEZIPRODUKTŮ VÝROBNÍHO PROCESU	26

E.	KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU	26
1.	Obecné vlastnosti konečného přípravku	27
2.	Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či látek	27
3.	Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek	28
4.	Zkoušky bezpečnosti	28
F.	ZKOUŠKY STABILITY	28
1.	Účinná látka či účinné látky	28
2.	Konečný přípravek	28
G.	DALŠÍ INFORMACE	29
ČÁST 3:	ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI A REZIDUÍ	29
A.	Zkoušky bezpečnosti	29
	KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK	29
1.	Přesná identifikace přípravku a jeho účinné látky či účinných látek	29
2.	Farmakologie	30
2.1.	Farmakodynamika	30
2.2.	Farmakokinetika	30
3.	Toxikologie	30
3.1.	Toxicita po jedné dávce	31
3.2.	Toxicita po opakovaných dávkách	31
3.3.	Snášenlivost u cílových druhů zvířat	32
3.4.	Reprodukční toxicita, včetně vývojové toxicity	32
3.4.1.	<i>Studie účinků na reprodukci</i>	32
3.4.2.	<i>Studie vývojové toxicity</i>	32
3.5.	Genotoxicita	32
3.6.	Karcinogenicita	33
3.7.	Výjimky	33
4.	Další požadavky	33
4.1.	Zvláštní studie	33
4.2.	Mikrobiologické vlastnosti reziduí	33
4.2.1.	<i>Možné účinky na střevní mikroflóru člověka</i>	33
4.2.2.	<i>Možné účinky na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin</i>	33
4.3.	Pozorování u lidí	33
4.4.	Vývoj rezistence	34
5.	Bezpečnost uživatele	34

	6.	Hodnocení rizik pro životní prostředí	34
	6.1.	Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které neobsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů nesestávají	34
	6.2.	Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají	34
		KAPITOLA II: FORMA PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ	34
	B.	Zkoušky reziduí	35
		KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK	35
	1.	Úvod	35
	2.	Metabolismus a kinetika reziduí	36
	2.1.	Farmakokinetika (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování)	36
	2.2.	Snižování obsahu (deplece) reziduí	36
	3.	Analytická metoda pro stanovení reziduí	36
		KAPITOLA II: FORMA PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ	37
	1.	Identifikace přípravku	37
ČÁST 4:		PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ A KLINICKÁ HODNOCENÍ	38
		KAPITOLA I: POŽADAVKY NA PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ	38
	A.	Farmakologie	38
	A.1.	Farmakodynamika	38
	A.2.	Vývoj rezistence	38
	A.3.	Farmakokinetika	38
	B.	Snášenlivost u cílových druhů zvířat	39
		KAPITOLA II: POŽADAVKY NA KLINICKÁ HODNOCENÍ	39
	1.	Obecné zásady	39
	2.	Provedení klinických hodnocení	40
		KAPITOLA III: ÚDAJE A DOKUMENTY	40
	1.	Výsledky předklinických hodnocení	40
	2.	Výsledky klinických hodnocení	41
		HLAVA II	
		POŽADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY	43
ČÁST 1:		SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE	43
	A.	SPRÁVNÍ ÚDAJE	43
	B.	SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČOVÁNÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE	43
	C.	PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY	43

ČÁST 2:	CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ/MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST)	44
A.	KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH	44
1.	Kvalitativní údaje	44
2.	„Obvyklá terminologie“	44
3.	Kvantitativní údaje	45
4.	Vývoj přípravku	45
B.	POPIS ZPŮSOBU VÝROBY	45
C.	VÝROBA A KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN	45
1.	Výchozí suroviny uvedené v lékopisech	46
2.	Výchozí suroviny neuvedené v lékopise	46
2.1.	Výchozí suroviny biologického původu	46
2.2.	Výchozí suroviny, které nemají biologický původ	47
D.	KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ V PRŮBĚHU VÝROBNÍHO PROCESU	47
E.	KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU	48
1.	Obecné vlastnosti konečného přípravku	48
2.	Identifikace účinné látky či účinných látek	48
3.	Titř či účinnost šarže	48
4.	Identifikace a stanovení obsahu adjuvans	48
5.	Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek	48
6.	Zkoušky bezpečnosti	48
7.	Zkouška na sterilitu a čistotu	48
8.	Reziduální vlhkost	49
9.	Inaktivace	49
F.	SHODA MEZI JEDNOTLIVÝMI ŠARŽEMI	49
G.	ZKOUŠKY STABILITY	49
H.	DALŠÍ INFORMACE	49
ČÁST 3:	ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI	49
A.	ÚVOD A OBECNÉ POŽADAVKY	49
B.	LABORATORNÍ ZKOUŠKY	50
1.	Bezpečnost podání jedné dávky	50
2.	Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky	50
3.	Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky	50
4.	Zkoušky reprodukčních ukazatelů	51
5.	Zkoušky imunologických funkcí	51
6.	Zvláštní požadavky na živé očkovací látky	51
6.1.	Šíření očkovacího kmene	51
6.2.	Šíření v očkovacím zvířeti	51

6.3.	Reverze k virulenci oslabených očkovacích látek	51
6.4.	Biologické vlastnosti očkovacího kmene	51
6.5.	Rekombinace nebo předávání genomu kmenů	51
7.	Bezpečnost uživatele	51
8.	Zkoušení reziduí	52
9.	Interakce	52
C.	STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH	52
D.	HODNOCENÍ RIZIK PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ	52
E.	HODNOCENÍ POŽADOVANÉ PRO VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ GENETICKY MODIFIKOVANÉ ORGANISMY NEBO Z GENETICKY MODIFIKOVANÝCH ORGANISMŮ SESTÁVAJÍCÍ	53
ČÁST 4:	ZKOUŠKY ÚČINNOSTI	53
	KAPITOLA I	53
	1. Obecné zásady	53
	2. Provádění hodnocení	53
	KAPITOLA II	53
	A. Obecné požadavky	53
	B. Hodnocení prováděná v laboratoři	54
	C. Hodnocení prováděná v terénních podmínkách	54
ČÁST 5:	ÚDAJE A DOKUMENTY	55
	A. ÚVOD	55
	B. LABORATORNÍ STUDIE	55
	C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH	56
ČÁST 6:	ODKAZY NA BIBLIOGRAFIÍ	57
HLAVA III		
	POŽADAVKY NA ZVLÁŠTNÍ ŽÁDOSTI O REGISTRACI	57
	1. Generické veterinární léčivé přípravky	57
	2. Podobné biologické veterinární léčivé přípravky	57
	3. Dobře zavedené veterinární použití	58
	4. Veterinární léčivé přípravky s kombinací účinných látek	59
	5. Žádosti s informovaným souhlasem	59
	6. Dokumentace žádostí za výjimečných okolností	59
	7. Smíšené žádosti o registraci	59
HLAVA IV		
	POŽADAVKY NA ŽÁDOSTI O REGISTRACI PRO URČITÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY	59
	1. IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY	60
	2. HOMEOPATICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY	60

ÚVOD A OBECNÉ ZÁSADY

- 1) Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle článků 12 až 13d se předkládají v souladu s požadavky stanovenými v této příloze a s přihlédnutím k pokynům zveřejněným Komisí v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii*, svazku 6 B, Pokyny pro žadatele, Veterinární léčivé přípravky, Úprava a obsah registrační dokumentace.
- 2) Při sestavování dokumentace k žádosti o registraci vezmou žadatelé také v úvahu současné znalosti veterinárního lékařství a vědecké pokyny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárních léčivých přípravků zveřejněné Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a ostatní farmaceutické pokyny Společenství zveřejněné Komisí v jednotlivých svazcích *Pravidel pro léčivé přípravky v Evropské unii*.
- 3) Na veterinární léčivé přípravky jiné než imunologické veterinární léčivé přípravky se s ohledem na část registrační dokumentace (fyzikálně-chemické, biologické a mikrobiologické zkoušky), která se zabývá jakostí (farmaceutická), vztahují veškeré příslušné monografie, včetně obecných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*. Na imunologické veterinární léčivé přípravky, s ohledem na části registrační dokumentace, které se zabývají jakostí, bezpečností a účinností, se vztahují veškeré příslušné monografie, včetně obecných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*.
- 4) Výrobní proces musí být v souladu s požadavky směrnice Komise 91/412/EHS ⁽¹⁾, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi veterinárních léčivých přípravků, a se zásadami a pokyny pro správnou výrobní praxi (SVP), které zveřejnila Komise v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii*, ve svazku 4.
- 5) Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného veterinárního léčivého přípravku, ať jsou pro přípravek příznivé nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakékoli neúplné nebo přerušené zkoušce nebo hodnocení, které se týká veterinárního léčivého přípravku.
- 6) Farmakologické a toxikologické zkoušky, zkoušky reziduí a zkoušky bezpečnosti musí být prováděny v souladu s ustanoveními, která se týkají správné laboratorní praxe (SLP), uvedenými ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ⁽²⁾ a ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES ⁽³⁾.
- 7) Členské státy zajistí, aby byly všechny zkoušky na zvířatech prováděny podle směrnice Rady 86/609/EHS ⁽⁴⁾.
- 8) Za účelem sledování vyhodnocování poměru prospěšnosti/rizika musí být příslušnému orgánu předložena jakákoli nová informace neuvedená v původní žádosti a všechny informace o farmakovigilanci. Po udělení registrace musí být jakákoli změna v obsahu registrační dokumentace předložena příslušným orgánům v souladu s nařízeními Komise (ES) č. 1084/2003 ⁽⁵⁾ nebo (ES) č. 1085/2003 ⁽⁶⁾ pro veterinární léčivé přípravky registrované ve smyslu článku 1 těchto nařízení.
- 9) Hodnocení rizik pro životní prostředí související s propouštěním veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy (GMO) nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají ve smyslu článku 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ⁽⁷⁾, musí být uvedeno v registrační dokumentaci. Tyto informace se předkládají v souladu s ustanoveními směrnice 2001/18/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ⁽⁸⁾, s přihlédnutím k pokynům obsaženým v dokumentech zveřejněných Komisí.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 228, 17.8.1991, s. 70.

⁽²⁾ Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 44.

⁽³⁾ Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 28.

⁽⁴⁾ Úř. věst. L 358, 18.12.1986, s. 1.

⁽⁵⁾ Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 1.

⁽⁶⁾ Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 24.

⁽⁷⁾ Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.

⁽⁸⁾ Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

- 10) U žádosti o registraci veterinárních léčivých přípravků určených pro druhy zvířat a indikace představující menší odvětví trhu je možné použít pružnější přístup. V takových případech by mělo být přihlédnuto k příslušným pokynům a/nebo vědeckým doporučením.

Tato příloha je rozdělena do čtyř hlav:

Hlava I popisuje standardizované požadavky na žádosti o registraci veterinárních léčivých přípravků jiných než imunologických veterinárních léčivých přípravků.

Hlava II popisuje standardizované požadavky na žádosti o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků.

Hlava III popisuje zvláštní typy dokumentace k žádosti o registraci a požadavky.

Hlava IV popisuje požadavky na registrační dokumentaci pro určité typy veterinárních léčivých přípravků.

HLAVA I

POŽADAVKY NA VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Následující požadavky se vztahují na veterinární léčivé přípravky jiné než imunologické veterinární léčivé přípravky, pokud není v Hlavě III stanoveno jinak.

ČÁST 1: SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

A. SPRÁVNÍ ÚDAJE

Veterinární léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem účinné látky či účinných látek společně se silou a lékovou formou, způsobem a cestou podání (viz čl. 12 odst. 3 písm. f) směrnice) a popisem konečného prodejního balení přípravku, včetně balení, označení na obalu a příbalové informace (viz čl. 12 odst. 3 písm. l) směrnice).

Uvede se jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby, zkoušení a propouštění (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či účinných látek), a případně se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet a označení svazků dokumentace předložených s žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí je také.

Ke správním údajům se připojí dokument prokazující, že výrobce má povolení výroby daných veterinárních léčivých přípravků podle článku 44, společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 14, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena nebo zamítnuta.

B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s článkem 14 této směrnice.

Navržený text označení na vnitřním či vnějším obalu se poskytne v souladu s hlavou V této směrnice, spolu s příbalovou informací, pokud je tato požadována podle článku 61. Žadatel dále zajistí jeden nebo více vzorků nebo návrhů konečné úpravy obalu či obalů veterinárního léčivého přípravku alespoň v jednom z úředních jazyků Evropské unie; po dohodě s příslušným orgánem je možné návrh obalu předložit v černobílém provedení a v elektronické podobě.

C. PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY

V souladu s čl. 12 odst. 3 musí být předloženy podrobné a kritické souhrny výsledků farmaceutických (fyzikálně-chemických, biologických či mikrobiologických) zkoušek, zkoušek bezpečnosti a zkoušek reziduí, předklinických zkoušení a klinických hodnocení a zkoušek posuzujících potenciální rizika veterinárního léčivého přípravku pro životní prostředí.

Každý podrobný a kritický souhrn musí být vypracován ve světle stávajících vědeckých poznatků v době podání žádosti. Musí obsahovat vyhodnocení nejrůznějších zkoušek a hodnocení, které tvoří dokumentaci k žádosti o registraci, a zaměřit se na všechny záležitosti důležité pro posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku. Zahrnuty do něj musí být podrobné výsledky zkoušek a hodnocení a přesné bibliografické odkazy.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku, včetně úpravy do tabulek nebo grafů, je-li to možné. Podrobné a kritické souhrny a dodatky musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Podrobné a kritické souhrny musí být opatřeny podpisem a datovány a musí k nim být připojeny informace o vzdělání, školení a profesních zkušenostech autora. Uvede se profesní vztah autora k žadateli.

Pokud je účinná látka obsažena v humánním léčivém přípravku registrovaném v souladu s požadavky přílohy I směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ⁽¹⁾, může celkový souhrn o jakosti podle modulu 2 oddílu 2.3 uvedené přílohy v případě potřeby nahradit souhrn týkající se dokumentace související s účinnou látkou nebo přípravkem.

Pokud příslušný orgán veřejně oznámil, že chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace o konečném přípravku mohou být součástí registrační dokumentace pouze ve formátu společného technického dokumentu, podrobný a kritický souhrn výsledků farmaceutických zkoušek může být předložen v podobě celkového souhrnu o jakosti.

V případě, že žádost se vztahuje na jeden druh zvířat nebo na indikace představující menší odvětví trhu, může být formát celkového souhrnu o jakosti použit bez předchozího souhlasu příslušných orgánů.

ČÁST 2: FARMACEUTICKÉ (FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ, BIOLOGICKÉ NEBO MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST))

Hlavní zásady a požadavky

Údaje a dokumenty, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. j) první odrážky se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

Farmaceutické (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické) údaje pro účinnou látku či účinné látky a pro konečný veterinární léčivý přípravek obsahují informace o výrobním procesu, charakteristikách a vlastnostech, postupech a požadavcích kontroly jakosti, stabilitě, jakož i popis složení, vývoje a úpravy veterinárního léčivého přípravku.

Použijí se všechny monografie, včetně obecných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, lékopisu členského státu.

Všechny zkušební postupy musí splňovat kritéria pro analýzu a kontrolu jakosti výchozích surovin a konečného přípravku a měly by přihlížet k zavedeným pokynům a požadavkům. Předloží se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy musí být popsány dostatečně přesně a podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu; jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně podrobně popsány, případně s přiloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v *Evropském lékopise* nebo lékopise členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

Pokud je to vhodné, použijí se chemické a biologické referenční materiály *Evropského lékopisu*. Pokud jsou použity jiné referenční přípravky a standardy, musí být identifikovány a podrobně popsány.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Pokud je účinná látka obsažena v humánním léčivém přípravku registrovaném v souladu s požadavky přílohy I směrnice 2001/83/ES, mohou chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace podle modulu 3 uvedené směrnice v případě potřeby nahradit dokumentaci týkající se účinné látky nebo konečného přípravku.

Chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace pro účinnou látku nebo konečný přípravek mohou být obsaženy v registrační dokumentaci ve formátu společného technického dokumentu pouze tehdy, jestliže příslušný orgán tuto možnost veřejně vyhlásí.

V případě jakékoli žádosti pro jeden druh zvířat nebo indikace představující menší odvětví trhu, může být formát společného technického dokumentu využit bez předchozího souhlasu příslušných orgánů.

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

1. Kvalitativní údaje

Kvalitativními údaji o všech složkách léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis:

- účinné látky či účinných látek,
- pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně,
- složek vnější vrstvy veterinárních léčivých přípravků určených k požití nebo jinému podání zvířatům – tobolky, želatinové tobolky.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně vnějším obalu, a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

2. Obvyklá terminologie

Obvyklou terminologií, která se má používat při popisu složek veterinárních léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. c) rozumí:

- v případě složek uvedených v *Evropském lékopise* nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v národním lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních složek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací (WHO), který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; složky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o tom, jak a z čeho se připravují, s případným doplněním jakýchkoli jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení ‚E‘ kódem, který je jim přidělen směrnicí Rady 78/25/EHS ⁽¹⁾.

3. Kvantitativní údaje

3.1 Při uvádění ‚kvantitativních údajů‘ o všech účinných látkách veterinárních léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou účinnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 11, 14.1.1978, s. 18.

Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické účinnosti. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, v případě potřeby za použití jednotek *Evropského lékopisu*.

Je-li to možné, uvede se biologická účinnost na jednotku hmotnosti nebo objemu. Tyto informace se doplní:

- v případě jednodávkových přípravků hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky v jednom vnitřním obalu s přihlédnutím k využitelnému objemu přípravku, případně po rekonstituci,
- v případě veterinárních léčivých přípravků podávaných po kapkách hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky obsaženými v jedné kapce či v počtu kapek odpovídajícím 1 ml nebo 1 g přípravku,
- v případě sirupů, emulzí, granulovaných přípravků a jiných lékových forem podávaných v odměřeném množství hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky v odměřeném množství.

3.2 Účinné látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly.

3.3 U veterinárních léčivých přípravků obsahujících účinnou látku, která je v některém členském státu poprvé předmětem žádosti o registraci, se systematicky vyjadřuje obsah účinné látky, jde-li o sůl nebo hydrát, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech veterinárních léčivých přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž účinnou látku uvedeno stejným způsobem.

4. Farmaceutický vývoj

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek, vnitřního obalu, možného dalšího obalu, případně vnějšího obalu, zamýšlené funkce pomocných látek v konečném přípravku a způsobu výroby konečného přípravku. Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním. Musí se prokázat, že mikrobiologické vlastnosti (mikrobiologická čistota a antimikrobní aktivita) a pokyny k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití veterinárního léčivého přípravku, jak je stanoveno v dokumentaci k žádosti o registraci.

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň:

- zmínku o různých stupních výroby, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,

- skutečné složení výrobní šarže s kvantitativními údaji o všech použitých látkách, množství pomocných látek však mohou být vyjádřena přibližně, pokud to vyžaduje léková forma; musí být zmíněny všechny látky, které mohou v průběhu výroby vymizet; jakékoliv nadsazení se musí uvést a odůvodnit,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu, a stanovených limitů, pokud jiné údaje v dokumentaci přiložené k žádosti ukazují, že jsou takové zkoušky nezbytné pro kontrolu jakosti konečného přípravku,
- experimentální studie validující výrobní postup a v případě potřeby plán validace postupu pro výrobní šarže,
- pro sterilní přípravky, pokud se používají podmínky sterilizačního procesu neuvedené v lékopise, podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo septických postupech.

C. KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

1. Všeobecné požadavky

Pro účely tohoto odstavce se ‚výchozími surovinami‘ rozumějí všechny složky veterinárního léčivého přípravku a případně jeho vnitřního obalu, včetně jeho uzavření, jak je uvedeno v oddíle A bodě 1 výše.

Registrační dokumentace obsahuje specifikace a informace o zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopise, musí být předložen důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

Pokud byl pro výchozí surovinu, účinnou látku nebo pomocnou látku vydán Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče certifikát shody, představuje tento certifikát odkaz na příslušnou monografii *Evropského lékopisu*.

Pokud se odkazuje na certifikát shody, výrobce se žadateli písemně zaručí, že výrobní proces nebyl upraven od okamžiku udělení certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče.

Osvědčení o analýze se předloží pro výchozí suroviny za účelem prokázání shody se stanovenou specifikací.

1.1 Účinné látky

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení účinné látky.

U dobře definované účinné látky může výrobce účinné látky nebo žadatel zařídit, aby výrobce účinné látky poskytl přímo příslušným orgánům ve formě samostatného dokumentu nazvaného základní dokument o účinné látce (Active Substance Master File) následující informace:

- a) podrobný popis výrobního procesu;
- b) popis kontroly jakosti během výroby;
- c) popis validace procesu.

V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být pro žadatele nezbytné, aby převzal odpovědnost za veterinární léčivý přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí shodu mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům. Tyto dokumenty a údaje se rovněž dodají žadateli, pokud se týkají části základního dokumentu o účinné látce týkající se žadatele.

Pokud není k dispozici certifikát shody pro účinnou látku, musí být dále poskytnuty informace o způsobu výroby, kontrole jakosti a nečistotách, jakož i důkaz o molekulové struktuře:

1. Informace o výrobním procesu zahrnují popis výrobního procesu účinné látky, který představuje závazek žadatele k výrobě účinné látky. Uvede se výčet všech surovin potřebných k výrobě účinné látky či účinných látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daná surovina použije. Poskytnou se informace o jakosti a kontrole těchto surovin. Doloží se, že suroviny splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.
2. Informace o kontrole jakosti musí obsahovat informace o zkouškách (včetně kritérií přijatelnosti) prováděných při každém kritickém kroku, informace o jakosti a kontrole meziproductů a validaci procesu a/nebo případně hodnotících studiích. V případě potřeby musí také obsahovat validační údaje pro analytické metody použité v souvislosti s účinnou látkou.
3. V informacích o nečistotách se uvedou očekávané nečistoty společně s hladinami a charakteristikou pozorovaných nečistot. Pokud je to důležité, uvedou se zde také informace o bezpečnosti těchto nečistot.
4. U biotechnologických veterinárních léčivých přípravků musí doklad molekulové struktury obsahovat schematickou sekvenci aminokyselin a relativní molekulovou hmotnost.

1.1.1 Účinné látky uvedené v lékopisech

Obecné a konkrétní monografie *Evropského lékopisu* se použijí na všechny účinné látky, které jsou v něm uvedeny.

Jsou-li složky v souladu s požadavky *Evropského lékopisu* nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. i) za splněná. V tomto případě se popis analytických metod a postupů nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na daný lékopis.

V případech, kdy je specifikace uvedená v monografii *Evropského lékopisu* nebo v národním lékopise členského státu nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od žadatele vhodnější specifikace, včetně limitů pro konkrétní nečistoty s validovanými zkušebními postupy.

Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případech, kdy není účinná látka popsána v monografii *Evropského lékopisu*, a v případech, kdy je účinná látka popsána v lékopise členského státu, může se použít uvedená monografie.

V případech, kdy účinná látka není popsána ani v *Evropském lékopise*, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií třetí země, pokud je prokázána jeho vhodnost; v takových případech předloží žadatel kopii monografie, případně společně s překladem. Uvedeny musí být údaje prokazující schopnost monografie odpovídajícím způsobem kontrolovat jakost účinné látky.

1.1.2 Účinné látky neuvedené v lékopise

Složky, které nejsou uvedeny v žádném lékopise, se popisují formou monografie s těmito body:

- a) název složky splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;
- b) definice látky uvedená formou podobnou té, která je používána v *Evropském lékopise*, musí být provázena všemi nezbytnými vysvětlujícími důkazy, zejména týkajícími se molekulové struktury. Pokud mohou být látky popsány pouze způsobem jejich výroby, měl by být popis dostatečně podrobný, aby charakterizoval látku, která je stálá jak svým složením, tak svými účinky;
- c) způsoby identifikace mohou být popsány formou úplných postupů používaných pro výrobu látky a formou zkoušek, které by měly být prováděny rutinně;
- d) zkoušky na čistotu se popisují ve vztahu ke každé jednotlivé očekávané nečistotě, zejména těm, které mohou mít škodlivý účinek, a případně těm, které s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu léčivého přípravku nebo zkusit analytické výsledky;
- e) zkoušky a limity ke kontrole parametrů důležitých pro konečný přípravek, například se popisuje velikost částic a sterilita a metody musí být popsány a popřípadě validovány.
- f) s ohledem na komplexní látky rostlinného nebo živočišného původu je nutné rozlišovat, kdy mnohonásobné farmakologické účinky činí chemickou, fyzikální nebo biologickou kontrolu hlavních složek nezbytnou, a případ látek obsahujících jednu či více skupin složek s podobnou účinností, pro něž může být dovolena metoda stanovující celkový obsah.

Tyto údaje doloží, že navrhovaný soubor zkušebních postupů je dostatečný pro kontrolu jakosti účinné látky ze stanoveného zdroje.

1.1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost

Následující informace o účinných látkách, ať jsou, či nejsou uvedeny v lékopisech, se předkládají jako součást obecného popisu účinných látek, pokud na nich závisí biologická dostupnost veterinárního léčivého přípravku:

- krystalická forma a koeficienty rozpustnosti,
- velikost částic, případně po upráškování,
- stupeň solvatace,
- rozdělovací koeficient olej/voda,
- hodnoty pK/pH.

První tři odrážky se nepoužijí pro látky užívané pouze v roztoku.

1.2 Pomocné látky

Obecné a konkrétní monografie *Evropského lékopisu* se použijí na všechny účinné látky, které jsou v něm uvedeny.

Pomocné látky splňují požadavky odpovídající monografie *Evropského lékopisu*. Pokud taková monografie neexistuje, je možné učinit odkaz na lékopis členského státu. V případě neexistence takové monografie je možné učinit odkaz na lékopis třetí země. V tomto případě je třeba doložit vhodnost takové monografie. V případě potřeby musí být požadavky monografie doplněny doplňujícími zkouškami ke kontrole parametrů, např. velikosti částic, sterility, reziduálních rozpouštědel. V případě neexistence monografie lékopisu musí být navržena a odůvodněna specifikace. Je třeba dodržovat požadavky na specifikace stanovené v oddíle 1.1.2 (písm. a) až e)) pro účinnou látku. Předloženy musí být navrhované metody a k nim přiložené validační údaje.

Barviva, která jsou přidávána do veterinárních léčivých přípravků, splňují požadavky směrnice Rady 78/25/EHS, s výjimkou určitých veterinárních léčivých přípravků pro topické použití, např. insekticidní obojky a ušní známky, u nichž je použití jiných barviv odůvodněno.

Barviva musí splňovat kritéria pro čistotu stanovená směrnicí Komise 95/45/ES ⁽¹⁾.

U nových pomocných látek, tedy u pomocné látky či pomocných látek používaných ve veterinárním léčivém přípravku poprvé nebo novou cestou podání, musí být poskytnuty podrobné informace o výrobě, vlastnostech a kontrolách s křížovými odkazy na přiložené údaje o bezpečnosti, klinické i neklinické.

1.3 Systémy uzavření vnitřního obalu

1.3.1 Účinná látka

Poskytnuty musí být informace o systému uzavření vnitřního obalu pro účinnou látku. Úroveň požadovaných informací je určena podle fyzikálního stavu (kapalného, pevného) účinné látky.

1.3.2 Konečný přípravek

Poskytnuty musí být informace o systému uzavření vnitřního obalu pro konečný přípravek. Úroveň požadovaných informací je určena podle cesty podání veterinárního léčivého přípravku a fyzikálního stavu (kapalného, pevného) lékové formy.

Balící materiály splňují požadavky odpovídající monografii *Evropského lékopisu*. Pokud taková monografie neexistuje, je možné uvést odkaz na lékopis členského státu. V případě neexistence takové monografie je možné uvést odkaz na lékopis třetí země. V tomto případě musí být doložena vhodnost takové monografie.

Pokud neexistuje monografie lékopisu, je třeba navrhnout a odůvodnit specifikaci pro obalový materiál.

Uvedou se vědecké údaje o volbě a vhodnosti obalového materiálu.

U nových obalových materiálů, které jsou v kontaktu s přípravkem, se uvedou informace o jejich složení, výrobě a bezpečnosti.

Uvedou se specifikace a v případě potřeby údaje o výkonnosti pro jakékoli zařízení pro dávkování nebo podávání veterinárního léčivého přípravku.

1.4 Látky biologického původu

Pokud se při výrobě veterinárních léčivých přípravků použijí suroviny jako např. mikroorganismy, tkáně rostlinného nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve) lidského nebo zvířecího původu nebo biotechnologické buněčné konstrukty, musí být popsán a dokumentován původ a historie výchozích surovin.

Popis výchozí suroviny musí zahrnovat výrobní strategii, purifikační/inaktivační postupy s jejich validací a veškeré kontrolní postupy v průběhu výrobního procesu určené k zajištění jakosti, bezpečnosti a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku.

Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

Inokula, buněčné banky, směsi séra, a je-li to možné, zdroje surovin musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích agens.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 226, 22.9.1995, s. 1.

Používá-li se výchozích surovin živočišného nebo lidského původu, musí se popsat opatření pro zajištění nepřítomnosti potenciálních patogenních agens.

Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušnou surovinu použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno.

Poskytnuta musí být dokumentace dokládající, že inokula, buněčná inokula, šarže séra a další suroviny živočišného původu důležité pro přenos TSE jsou v souladu s *Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků* (¹), jakož i s odpovídající monografií *Evropského lékopisu*. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušnou monografii *Evropského lékopisu*.

D. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ VE STÁDIU MEZIPRODUKTŮ VÝROBNÍHO PROCESU

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny při výrobě ve stádiu meziprojektu za účelem zajištění souladu technických charakteristik a výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody veterinárního léčivého přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech účinných látek (nebo všech pomocných látek, které podléhají stejným požadavkům jako účinné látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je léčivý přípravek v podstatě definován svým způsobem výroby.

Jestliže může být meziprojekt před dalším zpracováním nebo primárním sestavením skladován, musí být doba použitelnosti meziprojektu definována na základě údajů získaných ze studií stability.

E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

Pro kontrolu konečného přípravku zahrnuje šarže konečného přípravku všechny jednotky lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství surovin a prošly stejnou řadou výrobních a/nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou rutinně prováděny u každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny rutinně. Uvedou se limity pro propouštění.

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku při propouštění. Údaje musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Ustanovení příslušných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*, nebo pokud tyto neexistují, *lékopisu členského státu*, se použijí na všechny přípravky, které jsou v nich uvedené.

Pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v příslušných monografiích a obecných kapitolách *Evropského lékopisu*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v *lékopise členského státu*, musí být předložen důkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného *lékopisu* pro příslušnou lékovou formu.

(¹) Úř. věst. C 24, 28.1.2004, s. 6.

1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

Určité zkoušky obecných vlastností přípravku musí být vždy zařazeny mezi zkoušky konečného přípravku. Tyto zkoušky, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních nebo mikrobiologických zkoušek, organoleptických vlastností, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, index lomu. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel určit standardy a přípustné limity pro každý jednotlivý případ.

Podmínky zkoušek, případně používaná zařízení/přístroje a standardy musí být přesně popsány, pokud nejsou uvedeny v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu; totéž platí v případech, kdy nejsou metody předepsané těmito lékopisy použitelné.

Dále musí být pevné lékové formy pro podání ústy podrobeny *in vitro* studiím uvolňování a rychlosti disoluce účinné látky nebo látek, pokud nejsou zdůvodněny jinak. Tyto studie musí být rovněž provedeny, pokud jde o podání jiným způsobem a pokud to příslušné orgány daného členského státu považují za nezbytné.

2. Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či látek

Identifikace a stanovení účinné látky či účinných látek se provedou buď u reprezentativního vzorku výrobní šarže, nebo u určitého počtu jednotek pro dávkování analyzovaných jednotlivě.

Pokud pro to není dostatečné odůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu účinné látky v konečném přípravku přesahovat v okamžiku výroby $\pm 5\%$.

Na základě zkoušek stability musí výrobce navrhnout a odůvodnit maximální přijatelné odchylky pro obsah účinné látky v konečném přípravku na konci navržené doby použitelnosti.

V určitých případech zvláště složitých směsí, pokud by stanovení obsahu účinných látek, které jsou velmi početné nebo přítomné ve velmi nízkých množstvích, vyžadovalo složité, obtížně proveditelné zkoušení každé výrobní šarže, může být stanovení obsahu jedné nebo více účinných látek v konečném přípravku vynecháno za výslovné podmínky, že jsou taková stanovení prováděna při výrobě ve stadiu meziproductů. Tento zjednodušený postup nesmí být rozšířen na charakterizaci daných látek. Musí být doplněn metodou kvantitativního hodnocení umožňující příslušným orgánům ověřit shodu léčivého přípravku s jeho specifikací poté, co byl uveden na trh.

Biologické stanovení obsahu *in vivo* nebo *in vitro* je povinné, pokud fyzikálně-chemické metody nemohou poskytnout dostatečné informace o jakosti přípravku. Takové stanovení obsahu zahrnuje pokud možno referenční materiály a statistickou analýzu umožňující výpočet mezí spolehlivosti. Pokud tyto zkoušky nemohou být provedeny s konečným přípravkem, mohou být provedeny při výrobě ve stadiu meziproductů, a to co nejdříve ve výrobním procesu.

Pokud během výroby konečného přípravku dochází k rozkladu, musí být uvedeno maximální přípustné množství jednotlivých a celkových rozkladných produktů bezprostředně po výrobě.

Pokud údaje uvedené v oddíle B ukazují, že při výrobě léčivého přípravku je použito významného nadsazení účinné látky, nebo pokud údaje o stabilitě ukazují, že obsah účinné látky klesá během skladování, musí popis kontrolních zkoušek konečného přípravku případně obsahovat chemické a v případě potřeby toxikologicko-farmakologické zhodnocení změn, kterými tato látka prochází, a případně charakterizaci a/nebo stanovení obsahu rozkladných produktů.

3. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Identifikace a určení horního a dolního limitu jsou povinné pro každou jednotlivou antimikrobiologickou konzervační látku a pro všechny pomocné látky, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost účinné látky, ledaže je biologická dostupnost zaručena jinými vhodnými zkouškami. Identifikace a určení horního a dolního limitu jsou povinné pro všechny antioxidanty a pro všechny pomocné látky, které mohou nepříznivě ovlivnit fyziologické funkce, přičemž zkouška nižšího limitu se provede také pro antioxidanty v době propouštění.

4. Zkoušky bezpečnosti

Kromě toxikologicko-farmakologických zkoušek předložených se žádostí o registraci musí být údaje o zkouškách bezpečnosti, jako je sterilita a bakteriální endotoxiny, zahrnuty mezi analytické údaje, pokud se takové zkoušky musí provádět rutinně pro ověření jakosti přípravku.

F. ZKOUŠKY STABILITY

1. Účinná látka či účinné látky

Přesně určena musí být doba reatestace a podmínky skladování účinné látky s výjimkou případu, kdy je účinná látka předmětem monografie *Evropského lékopisu* a výrobce konečného přípravku provádí kompletní opakované zkoušky účinné látky bezprostředně před jejím použitím ve výrobě konečného přípravku.

Společně s určenou dobou reatestace a podmínkami skladování musí být předloženy údaje o stabilitě. Uveden musí být typ provedených studií stability, použitých protokolů, analytických postupů a jejich validace společně s podrobnými výsledky. Musí být poskytnut závazek stability se souhrnem protokolu.

Pokud je však pro danou léčivou látku z navrženého zdroje k dispozici certifikát shody, který přesně stanoví dobu reatestace a podmínky skladování, údaje o stabilitě pro danou účinnou látku z tohoto zdroje se nepožadují.

2. Konečný přípravek

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byly stanoveny doba použitelnosti, doporučené podmínky skladování a specifikace na konci doby použitelnosti navržené žadatelem.

Uveden musí být typ provedených studií stability, použitých protokolů, analytických postupů a jejich validace společně s podrobnými výsledky.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován nebo ředěn, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti a specifikace pro rekonstituovaný/ředěný přípravek podložené odpovídajícími údaji o stabilitě.

V případě vícedávkových obalů musí být popřípadě uvedeny údaje o stabilitě, které odůvodňují stanovení doby použitelnosti pro přípravek po jeho prvním otevření, a definovány specifikace v průběhu používání.

Pokud existuje možnost, že v konečném přípravku vznikají rozkladné produkty, musí je žadatel uvést a určit způsoby identifikace a zkušební postupy.

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti a v případě potřeby dobu použitelnosti v průběhu používání za doporučených podmínek skladování a specifikace konečného přípravku na konci doby použitelnosti a v případě potřeby doby použitelnosti v průběhu používání konečného přípravku za těchto doporučených podmínek skladování.

Musí být uvedeno maximální přijatelné množství jednotlivých a celkových rozkladných produktů na konci doby použitelnosti.

Studie interakce mezi přípravkem a vnitřním obalem se předloží, pokud lze riziko takové interakce považovat za možné, zvláště pokud jde o injekční přípravky.

Předložen musí být závazek stability se souhrnem protokolu.

G. DALŠÍ INFORMACE

Registrační dokumentace může obsahovat informace týkající se jakosti veterinárního léčivého přípravku, které nejsou zahrnuty v předcházejících oddílech.

V případě medikovaných premixů (přípravků určených pro začlenění do medikovaných krmiv) musí být předloženy informace o přidaném množství, pokynech pro zahrnutí, homogenitě v krmivu, kompatibilitě a vhodnosti krmiv, stabilitě v krmivu a o navržené době použitelnosti v krmivu. Rovněž musí být uvedena specifikace pro medikovaná krmiva, vyrobená s použitím těchto premixů v souladu s doporučenými pokyny pro použití.

ČÁST 3: ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI A REZIDUÍ

Údaje a dokumenty přikládané k žádosti o registraci podle druhé a čtvrté odrážky čl. 12 odst. 3 písm. j) musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

A. Zkoušky bezpečnosti

KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK

Dokumentace týkající se bezpečnosti má prokázat:

- a) možnou toxicitu veterinárního léčivého přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u zvířat; tyto účinky by měly být hodnoceny s ohledem na závažnost daných patologických stavů;
- b) možné škodlivé účinky reziduí veterinárního léčivého přípravku nebo látky v potravinách získaných z léčených zvířat pro člověka a problémy, které mohou tato rezidua působit při průmyslovém zpracování potravin;
- c) možná rizika, která mohou vznikat v důsledku vystavení lidí veterinárnímu léčivému přípravku, například při jeho podávání zvířeti;
- d) možná rizika pro životní prostředí vznikající v důsledku použití veterinárního léčivého přípravku.

Veškeré výsledky musí být spolehlivé a obecně platné. Kdykoliv je to na místě, použijí se při navrhování zkušebních metod a hodnocení výsledků matematické a statistické postupy. Poskytnuty musí být dále informace o léčebném potenciálu přípravku a o rizicích spojených s jeho použitím.

V některých případech může být nezbytné zkoušet metabolity původní látky, pokud tyto metabolity představují rezidua, která je nutno vzít v úvahu.

S pomocnou látkou použitou v oblasti léčiv poprvé se musí zacházet jako s účinnou látkou.

1. Přesná identifikace přípravku a jeho účinné látky či účinných látek

- mezinárodní nechráněný název (INN),
- název podle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC),
- číslo CAS (Chemical Abstract Service),
- léčebná, farmakologická a chemická klasifikace,

- synonyma a zkratky,
- strukturní vzorec,
- molekulární vzorec,
- molekulová hmotnost,
- stupeň nečistoty,
- kvalitativní a kvantitativní složení nečistot,
- popis fyzikálních vlastností,
- bod tání,
- bod varu,
- tenze par,
- rozpustnost ve vodě a organických rozpouštědlech vyjádřená v g/l, s uvedením teploty,
- hustota,
- index lomu, optická otáčivost atd.,
- složení přípravku.

2. Farmakologie

Farmakologické studie mají zásadní význam pro objasňování mechanismů, které vyvolávají léčebné účinky veterinárního léčivého přípravku, a proto by farmakologické studie prováděné na pokusných a cílových druzích zvířat měly být uvedeny v části 4.

Farmakologické studie však mohou rovněž napomáhat porozumění toxikologickým jevům. Pokud má veterinární léčivý přípravek farmakologické účinky, které nejsou provázeny toxickou odpovědí, nebo je působí v dávkách nižších než jsou dávky nutné k vyvolání toxické odpovědi, musí být navíc tyto farmakologické účinky zohledněny při posuzování bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku.

Dokumentaci týkající se bezpečnosti musí proto vždy předcházet podrobnosti o farmakologických zkouškách prováděných na laboratorních zvířatech a veškeré významné informace pozorované při klinických hodnoceních u cílového zvířete.

2.1 Farmakodynamika

Poskytnuty musí být informace o mechanismu působení účinné látky či účinných látek, společně s informacemi o primárních a sekundárních farmakodynamických účincích za účelem lepšího porozumění jakýmkoli nežádoucím účinkům při studiích na zvířatech.

2.2 Farmakokinetika

Poskytnuty musí být údaje o osudu účinné látky a jejích metabolitů u druhů zvířat používaných v toxikologických studiích, zahrnující absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování (ADME). Tyto údaje musí být ve vztahu k poměru dávka/účinek tak, jak byly zjištěny ve farmakologických a toxikologických studiích za účelem zjištění odpovídajícího vystavení. Porovnání s farmakokinetickými údaji získanými ve studiích na cílových druzích zvířat, část 4 kapitola I oddíl A.2, musí být zahrnuty v části 4 za účelem stanovení významnosti výsledků získaných v toxikologických studiích toxicity u cílových druhů zvířat.

3. Toxikologie

Dokumentace týkající se toxikologie musí dodržovat pokyny ohledně obecného přístupu ke zkoušení vydané agenturou a pokyny ke konkrétním studiím. Tyto pokyny zahrnují:

- 1) základní zkoušky požadované pro všechny nové veterinární léčivé přípravky určené pro použití u zvířat určených k produkci potravin za účelem posouzení bezpečnosti jakýchkoli reziduí přítomných v potravinách pro lidskou spotřebu;
- 2) doplňující zkoušky, které mohou být požadovány v závislosti na konkrétních toxikologických obavách, jako např. těch spojených se strukturou, třídou a způsobem působení účinné látky či účinných látek;
- 3) zvláštní zkoušky, které mohou být přínosné při interpretaci údajů získaných ze základních nebo doplňujících zkoušek.

Tyto studie musí být prováděny na účinné látce či účinných látkách, nikoli na formulovaném přípravku. Pokud jsou požadovány studie na formulovaném přípravku, jsou konkretizovány v následujícím textu.

3.1. Toxicita po jedné dávce

Zkoušky toxicity po jedné dávce mohou být použity ke stanovení:

- možných účinků akutního předávkování u cílových druhů zvířat,
- možných účinků náhodného podání lidem,
- dávek, které mohou být využity ve zkouškách po opakovaných dávkách.

Zkoušky toxicity po jedné dávce by měly odhalit akutní toxické účinky látky a časový průběh jejich začátku a odeznění.

Prováděné zkoušky musí být voleny tak, aby poskytovaly informace o bezpečnosti uživatele, např. jestliže se předpokládá významná expozice uživatele veterinárního léčivého přípravku inhalací nebo kontaktem s kůží, měly by být tyto cesty expozice zkoušeny.

3.2 Toxicita po opakovaných dávkách

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoli fyziologických a/nebo patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené účinné látky nebo kombinace účinných látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

V případě farmakologických účinných látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených výlučně k použití u zvířat, která nejsou určena k produkci potravin, postačuje obvykle jedna zkouška toxicity po opakovaných dávkách u jednoho druhu laboratorních zvířat. Tuto zkoušku lze nahradit zkouškou prováděnou u cílového druhu zvířat. Frekvence a cesta podání a trvání zkoušky by měly být zvoleny s ohledem na navrhované podmínky klinického použití. Zkoušející uvede důvody pro rozsah a trvání zkoušky a zvolené dávky.

V případě látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených k použití u zvířat určených k produkci potravin by měla být zkouška toxicity po opakovaných dávkách (90 dní) provedena u hlodavců a u jiného druhu zvířat, než jsou hlodavci, za účelem stanovení cílových orgánů a toxikologických koncových bodů a stanovení vhodných druhů zvířat a dávek, které budou případně použity, pokud budou prováděny zkoušky chronické toxicity.

Zkoušející uvede důvody pro volbu druhů, s ohledem na dostupné znalosti o metabolismu přípravku u zvířat a u lidí. Zkoušená látka se podává dutinou ústní. Zkoušející zřetelně uvede důvody pro volbu metody, frekvence podávání a délku zkoušek.

Nejvyšší dávka se za obvyklých okolností zvolí tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nejnižší dávka by neměla vyvolat žádné známky toxického působení.

Hodnocení toxických účinků je založeno na sledování chování, růstu, na hematologických a fyziologických zkouškách, zejména těch, které se týkají mechanismu vylučování, a také na pitevních zprávách a průvodních histologických údajích. Výběr a rozsah každé skupiny zkoušek závisí na použitém druhu zvířete a na stavu vědeckého poznání v dané době.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny v souladu s ustanoveními této směrnice, mohou být zkoušky toxicity po opakovaných dávkách, pokud zkoušky toxicity neprokázaly potenciaci nebo nové toxické účinky, vhodně pozměněny zkoušejícím, který musí předložit své důvody pro takové změny.

3.3 Snášenlivost u cílových druhů zvířat

Musí být předložen souhrn informací o veškerých příznacích nesnášenlivosti, které byly pozorovány při studiích provedených, obvykle za použití konečného složení přípravku, u cílových druhů zvířat v souladu s požadavky části 4 kapitoly I oddílu B. Uvedou se dotčené zkoušky, dávky, při kterých se nesnášenlivost projevila, a příslušné druhy zvířat a plemena. Dále se uvedou podrobnosti o veškerých neočekávaných fyziologických změnách. Zprávy z těchto studií v plném znění musí být obsaženy v části 4.

3.4 Reprodukční toxicita, včetně vývojové toxicity

3.4.1 Studie účinků na reprodukci

Účelem této studie je stanovení možného zhoršení samčích či samičích reprodukčních funkcí nebo škodlivých účinků na potomstvo v důsledku podávání zkoušeného veterinárního léčivého přípravku nebo látky.

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin se studie účinků na reprodukci provádí formou vícegenerační studie reprodukce, jejímž cílem je stanovit jakékoliv účinky na reprodukci savců. Tyto účinky zahrnují účinky na samčí a samičí plodnost, páření, březnutí, implantaci, schopnost donosit plod až do termínu porodu, porod, laktaci, přežití, růst a vývoj potomka od narození přes odstavení, pohlavní zralost a následnou reprodukční funkci dospělého potomka. Použijí se nejméně tři různé dávky. Nejvyšší dávka se zvolí tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nejnižší dávka by neměla vyvolat žádné známky toxického působení.

3.4.2 Studie vývojové toxicity

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin musí být provedeny zkoušky vývojové toxicity. Tyto zkoušky jsou určeny ke stanovení jakýchkoli nežádoucích účinků na březí samice a vývoj embrya a plodu po expozici samice v době od implantace, během těhotenství až do dne před očekávaným porodem. Tyto nežádoucí účinky zahrnují zvýšenou toxicitu související s toxicitou pozorovanou u samic, které nejsou březí, smrt embrya či plodu, pozměněný růst plodu a strukturální změny plodu. Nezbytná je zkouška vývojové toxicity u potkanů. V závislosti na výsledcích může být nezbytné provést zkoušku u druhého druhu zvířat, v souladu se stanovenými pokyny.

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních léčivých přípravků neurčených pro použití u zvířat určených k produkci potravin musí být provedena studie vývojové toxicity nejméně u jednoho druhu zvířat, který může být cílovým druhem, pokud je přípravek určený k použití u samic, které mohou být použity k dalšímu chovu. Jestliže by však použití veterinárního léčivého přípravku vedlo k významné expozici uživatelů, musí být provedeny standardní studie vývojové toxicity.

3.5 Genotoxicita

Musí být provedeny zkoušky genotoxického potenciálu, jejichž účelem je odhalit změny, které látka může způsobit na genetickém buněčném materiálu. Jakákoli látka, která má být obsažena ve veterinárním léčivém přípravku poprvé, musí být posouzena z hlediska genotoxických vlastností.

U účinné látky či účinných látek se obvykle provádí standardní soubor zkoušek genotoxicity *in vitro* a *in vivo* v souladu se stanovenými pokyny. V některých případech může být rovněž nezbytné podrobit zkouškám jeden či více metabolitů, které se vyskytují jako rezidua v potravinách.

3.6 Karcinogeničita

Při rozhodování o tom, zda je nezbytné zkoušení karcinogeničity, se musí přihlídnout k výsledkům zkoušek genotoxicity, vztahů struktury a účinku a k zjištěním ze zkoušek systémové toxicity, které mohou být důležité pro neoplastické léze v dlouhodobějších studiích.

Zohledněna musí být jakákoli známá druhová specifičnost mechanismu toxicity, jakož i jakékoli rozdíly v metabolismu mezi zkoušenými druhy zvířat, cílovými druhy zvířat a člověkem.

Jestliže je zkoušení karcinogeničity nezbytné, obvykle se vyžaduje dvouletá studie na potkanech a osmnáctiměsíční studie na myších. V případě řádného vědeckého odůvodnění mohou být studie karcinogenity provedeny u jednoho druhu hlodavců, nejlépe u potkanů.

3.7 Výjimky

Pokud je veterinární léčivý přípravek určen k topickému použití, musí být posouzena systémová absorpce u cílových druhů zvířat. Pokud se prokáže, že je systémová absorpce zanedbatelná, nemusí být prováděny zkoušky toxicity po opakované dávce, zkoušky reprodukční toxicity a zkoušky karcinogenity s výjimkou případů, kdy:

- lze za stanovených podmínek použití očekávat pozření veterinárního léčivého přípravku zvířetem, nebo
- lze za stanovených podmínek použití očekávat expozici uživatele veterinárnímu léčivému přípravku jinými cestami než kontaktem s kůží, nebo
- účinná látka nebo metabolity se mohou dostat do potravin získaných z ošetřených zvířat.

4. Další požadavky

4.1 Zvláštní studie

V případě konkrétních skupin látek nebo jestliže účinky pozorované během zkoušek po opakovaných dávkách u zvířat zahrnují změny naznačující např. poruchy imunotoxicity a neurotoxicity nebo endokrinní poruchy, je nezbytné provést další zkoušení, např. studie citlivosti nebo zkoušky opožděné neurotoxicity. V závislosti na povaze přípravku může být nezbytné provést doplňující studie k posouzení základního mechanismu toxického účinku nebo potenciálu dráždivosti. Tyto studie jsou obvykle prováděny za použití konečného složení přípravku.

Při navrhování těchto studií a hodnocení jejich výsledků se zohlední stav vědeckého poznání a stanovené pokyny.

4.2 Mikrobiologické vlastnosti reziduí

4.2.1 Možné účinky na střevní mikroflóru člověka

Potenciální mikrobiologické riziko, které představují rezidua antimikrobiálních látek pro střevní mikroflóru člověka, musí být zkoušeno v souladu se stanovenými pokyny.

4.2.2 Možné účinky na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin

V některých případech může být nezbytné provést zkoušky ke stanovení toho, zda mikrobiologicky aktivní rezidua mohou narušovat technologické postupy při průmyslovém zpracování potravin.

4.3 Pozorování u lidí

Musí být předloženy informace o tom, zda jsou farmakologicky účinné látky veterinárního léčivého přípravku používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí; pokud tomu tak je, musí být vypracována zpráva o veškerých pozorovaných účincích (včetně nežádoucích účinků) u lidí a o jejich příčinách, pokud jsou důležité pro hodnocení bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku, případně včetně výsledků uvedených ve zveřejněných studiích; pokud složky veterinárních léčivých přípravků samy o sobě nejsou používány nebo již nejsou používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí, musí být uvedeny důvody, proč tomu tak je.

4.4 Vývoj rezistence

Údaje o potenciálním výskytu rezistentních bakterií významných pro lidské zdraví jsou v případě veterinárních léčivých přípravků nezbytné. Obzvláště důležitý je v tomto ohledu mechanismus vývoje takové rezistence. Pokud je to nezbytné, musí být navržena opatření k omezení vývoje rezistence ze stanoveného použití veterinárního léčivého přípravku.

Rezistence významná pro klinické použití přípravku musí být řešena v souladu s částí 4. Pokud je to důležité, je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části 4.

5. Bezpečnost uživatele

Tento oddíl obsahuje diskusi o účincích pozorovaných v předcházejících oddílech a uvádí je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

6. Hodnocení rizik pro životní prostředí

6.1 *Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které neobsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů nesestávají*

Hodnocení rizik pro životní prostředí se provádí za účelem posouzení možných škodlivých účinků, které může použití veterinárního léčivého přípravku mít na životní prostředí, a stanovení míry rizika takových účinků. Toto hodnocení rovněž stanoví veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Toto hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích. První fáze tohoto hodnocení musí být vždy provedena. Podrobnosti o hodnocení musí být poskytnuty v souladu s přijatými pokyny. Toto hodnocení naznačí potenciální vystavení životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

- cílový druh zvířat a navrhovaný vzorec použití,
- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možné vylučování přípravku, jeho účinných látek nebo významných metabolitů ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v exkretech,
- odstraňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

Ve druhé fázi musí být provedeno další konkrétní zkoušení osudu a účinků přípravku na konkrétní ekosystémy, v souladu se stanovenými pokyny. Zohledněn musí být rozsah vystavení životního prostředí přípravku a dostupné informace o fyzikálních/chemických, farmakologických a/nebo toxikologických vlastnostech dotčené látky či dotčených látek, včetně metabolitů v případě stanoveného rizika, které byly získány při provádění dalších zkoušek a hodnocení podle této směrnice.

6.2 *Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají*

V případě veterinárního léčivého přípravku, který obsahuje geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestává, musí být k žádosti přiloženy rovněž dokumenty požadované podle článku 2 a části C směrnice 2001/18/ES.

KAPITOLA II: FORMA PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ

Registrační dokumentace týkající se zkoušek bezpečnosti musí obsahovat:

- seznam všech studií obsažených v registrační dokumentaci,

- prohlášení potvrzující, že uvedeny jsou všechny údaje známé žadateli v době podání žádosti o registraci, ať příznivé či nepříznivé,
- zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie,
- vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie,
- diskusi o přínosu, který může mít jakákoli studie, která časově předchází studiím provedeným v souladu se správnou laboratorní praxí podle směrnice 2004/10/ES k celkovému posouzení rizik.

Každá zpráva o studii musí obsahovat:

- kopii plánu (protokolu) studie,
- prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné,
- popis použitých metod, zařízení a látek,
- popis a odůvodnění testovacího systému,
- dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem,
- případné statistické hodnocení výsledků,
- diskusi o výsledcích, s poznámkami o hodnotě dávky s pozorovaným účinkem a bez pozorovaného účinku, a o jakýchkoli neobvyklých pozorováních,
- podrobný popis a vyčerpávající diskusi o výsledcích studie bezpečnosti účinné látky a jejich významu pro hodnocení možných rizik, která představují rezidua pro člověka.

B. Zkoušky reziduí

KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK

1. Úvod

Pro účely této přílohy se použijí definice nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 ⁽¹⁾.

Účelem studií snižování obsahu (deplece) reziduí u požitelných tkání nebo vajec, mléka a medu získaných z ošetřených zvířat je stanovit, za jakých podmínek a v jakém rozsahu přetrvávají rezidua v potravinách získaných z těchto zvířat. Dále tyto studie umožní určit ochrannou lhůtu.

V případě veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin musí dokumentace týkající se reziduí prokázat:

1. v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního léčivého přípravku nebo jeho metabolity v požitelných tkáních ošetřených zvířat nebo v mléku, vejcích a/nebo medu získaných z těchto zvířat;
2. že je možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet, za účelem zabránění veškerým rizikům pro zdraví spotřebitele potravin získaných z ošetřených zvířat nebo potíží při průmyslovém zpracování potravin;
3. že analytická metoda či analytické metody používané ve studii snižování obsahu (deplece) reziduí jsou dostatečně validované k tomu, aby poskytovaly nezbytné ujištění, že předložené údaje o reziduích jsou vhodné jako základ pro ochrannou lhůtu.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 224, 18.8.1990, s. 1.

2. Metabolismus a kinetika reziduí

2.1. Farmakokinetika (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování)

Musí být předložen souhrn farmakokinetických údajů s křížovým odkazem na farmakokinetické studie u cílových druhů zvířat předložené v části 4. Zpráva o studii v plném znění nemusí být předložena.

Účelem farmakokinetických studií ve vztahu k reziduím veterinárních léčivých přípravků je hodnocení absorpce, distribuce, metabolismus a vylučování přípravku u cílových druhů zvířat.

Konečný přípravek, nebo jeho složení, které má srovnatelné charakteristiky z hlediska biologické dostupnosti jako konečný přípravek, musí být cílovému druhu zvířat podáváno v maximální doporučené dávce.

S ohledem na způsob podání se plně popíše rozsah absorpce veterinárního léčivého přípravku. Pokud je prokázáno, že systémová absorpce přípravků pro topické podání je zanedbatelná, další studie reziduí se nepožadují.

Popíše se distribuce veterinárního léčivého přípravku u cílových druhů zvířat; zohlední se možnost vazby na bílkoviny plazmy nebo pasáž do mléka nebo vajec a akumulace lipofilních látek.

Popíše se cesty vylučování přípravku z cílového druhu zvířat. Stanoví se a charakterizují hlavní metabolity.

2.2. Snižování obsahu (deplece) reziduí

Účelem těchto studií, kterými se měří rychlost snižování obsahu reziduí v cílovém zvířeti po posledním podání léčivého přípravku, je stanovení ochranných lhůt.

Po podání konečné dávky veterinárního léčivého přípravku pokusnému zvířeti se validovanými analytickými metodami opakovaně, a to v dostatečném počtu opakování, stanoví přítomné množství reziduí; uvedou se technické postupy a spolehlivost a citlivost použitých metod.

3. Analytická metoda pro stanovení reziduí

Podrobně se popíše analytická metoda či analytické metody použité při studii (studiích) snižování obsahu (deplece) reziduí a její (jejich) validace.

Popíše se následující charakteristiky:

- specifická,
- správnost,
- přesnost,
- mez detekce,
- mez stanovitelnosti,
- praktičnost a použitelnost za běžných laboratorních podmínek,
- vnímavost k interferenci,
- stabilita přítomných reziduí.

Vhodnost navrhované analytické metody se zhodnotí s ohledem na stav vědeckého a technického poznání v době předložení žádosti.

Analytická metoda musí být předložena v mezinárodně schváleném formátu.

KAPITOLA II: FORMA PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ

1. Identifikace přípravku

Musí být poskytnuta identifikace veterinárního léčivého přípravku či veterinárních léčivých přípravků používaná při zkoušení, včetně:

- složení,
- výsledků fyzikálních a chemických (účinnost a čistota) zkoušek pro příslušnou šarži či příslušné šarže,
- identifikace šarže,
- vztahu ke konečnému přípravku,
- zvláštní aktivity a radiologické čistoty značených látek,
- umístění značených atomů v molekule.

Registrační dokumentace týkající se zkoušek reziduí zahrnuje:

- seznam všech studií obsažených v registrační dokumentaci,
- prohlášení potvrzující, že uvedeny jsou všechny údaje známé žadateli v době podání žádosti o registraci, ať příznivé či nepříznivé,
- zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie,
- vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie,
- diskusi o přínosu, který může mít jakákoli studie, která časově předchází studiím provedeným v souladu se správnou laboratorní praxí (SLP) k celkovému posouzení rizik,
- návrh na ochrannou lhůtu.

Každá zpráva o studii musí obsahovat:

- kopii plánu (protokolu) studie,
- prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné,
- popis použitých metod, zařízení a surovin,
- dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem,
- případné statistické hodnocení výsledků,
- diskusi o výsledcích,
- objektivní diskusi o získaných výsledcích a návrhy týkající se ochranných lhůt nezbytných k tomu, aby bylo zajištěno, že v potravinách získaných z ošetřených zvířat nejsou přítomna žádná rezidua, která by mohla představovat nebezpečí pro spotřebitele.

ČÁST 4: PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ A KLINICKÁ HODNOCENÍ

Údaje a dokumenty přikládané k žádostem o registraci podle třetí odrážky čl. 12 odst. 3 písm. j) se předkládají v souladu s níže uvedenými požadavky.

KAPITOLA I: POŽADAVKY NA PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ

Předklinická šetření jsou nezbytná ke stanovení farmakologické aktivity a snášenlivosti přípravku.

A. Farmakologie

A.1 Farmakodynamika

Charakterizovány musí být farmakodynamické účinky účinné látky či účinných látek obsažených ve veterinárním léčivém přípravku.

Za prvé musí být dostatečně popsány mechanismus působení a farmakologické účinky, na kterých je založeno doporučené používání v praxi. Výsledky se vyjádří kvantitativně (s využitím například křivek postihujících závislost účinku na dávce, účinku na čase apod.) a pokud možno ve srovnání s látkou se známou účinností. Pokud se pro danou účinnou látku uvádí větší účinnost, musí být rozdíl prokázán a musí být ukázáno, že je statisticky významný.

Za druhé musí být uvedeno obecné farmakologické hodnocení účinné látky, se zvláštním odkazem na možné sekundární farmakologické účinky. Obecně se hodnotí účinky na hlavní tělesné funkce.

Hodnocení musí být jakýkoli vliv ostatních charakteristik přípravků (např. cesta podání nebo složení přípravku) na farmakologickou aktivitu účinné látky.

Hodnocení se posílí, pokud se doporučená dávka blíží dávce, která pravděpodobně způsobí nežádoucí účinky.

Zkušební techniky, nejedná-li se o standardní postupy, se popíší tak podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející je validuje. Výsledky zkoušek musí být jasně uvedeny a v případě některých typů zkoušek musí být udána jejich statistická významnost.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody pro opačný postup, musí být rovněž zhodnoceny jakékoliv kvantitativní změny odpovědí vyplývající z opakovaného podání látky.

Pevně dané kombinace účinných látek mohou vyplývat buď z farmakologických údajů nebo z klinických indikací. V prvním případě musí farmakodynamické a/nebo farmakokinetické studie prokázat ty interakce, které mohou činit samotnou kombinaci výhodnou pro klinické použití. V druhém případě, pokud se vědecké odůvodnění kombinace účinných látek hledá na základě klinického sledování, musí zkoušení stanovit, zda lze účinky očekávané od kombinace prokázat u zvířat, a musí být alespoň prověřena významnost veškerých nežádoucích účinků. Jestliže kombinace obsahuje novou účinnou látku, musí být tato látka předem podrobně zhodnocena.

A.2 Vývoj rezistence

U veterinárních léčivých přípravků jsou popřípadě nezbytné údaje o potenciálním výskytu klinicky důležitých rezistentních organismů. Obzvláště důležitý je v tomto ohledu mechanismus vývoje takové rezistence. Žadatel musí navrhnout opatření k omezení vývoje rezistence na základě určeného použití veterinárního léčivého přípravku.

Je-li to vhodné, je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části 3.

A.3 Farmakokinetika

V rámci hodnocení klinické bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku se požadují základní farmakokinetické údaje týkající se nové účinné látky.

Cíle farmakokinetických studií u cílových druhů zvířat lze rozdělit do tří hlavních oblastí:

- i) popisná farmakokinetika, která vede k hodnocení základních parametrů,
- ii) použití těchto parametrů ke sledování vztahů mezi režimem dávkování, plazmatickými a tkáňovými koncentracemi v průběhu času a farmakologickými, léčebnými anebo toxickými účinky,
- iii) kdykoliv je to na místě, je třeba porovnat kinetiku mezi různými cílovými druhy zvířat a zkoumat možné rozdíly mezi jednotlivými druhy zvířat, které mají dopad na bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku u cílového zvířete.

U cílových druhů zvířat je provedení farmakokinetických studií v zásadě nezbytné jako doplněk k farmakodynamickým studiím s cílem napomoci stanovení účinných režimů dávkování (cesta a místo podání, dávka, interval dávkování, počet podání atd.). Požadovány mohou být doplňující farmakokinetické studie, aby stanovily režimy dávkování v souladu s některými populačními proměnnými.

Pokud byly farmakokinetické studie předloženy v části 3, může být na tyto studie učiněn křížový odkaz.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny dle ustanovení této směrnice, se farmakokinetické studie pevně dané kombinace nepožadují, pokud lze odůvodnit, že podání účinných látek v pevně dané kombinaci nemění jejich farmakokinetické vlastnosti.

Vhodné studie biologické dostupnosti ke stanovení bioekvivalence se provádí:

- v případě, kdy se porovnává veterinární léčivý přípravek s upraveným složením se stávajícím veterinárním léčivým přípravkem,
- v případě, kdy je nezbytné porovnat nový způsob nebo cestu podání se zavedeným způsobem či zavedenou cestou podání.

B. Snášlivost u cílových druhů zvířat

Hodnocena by měla být místní a systémová snášlivost veterinárního léčivého přípravku u cílových druhů zvířat. Účelem těchto studií je charakterizovat příznaky nesnášlivosti a stanovit dostatečné meze bezpečnosti za použití doporučené cesty či doporučených cest podání. Toho lze dosáhnout zvýšením léčebné dávky a/nebo prodloužením trvání léčby. Zpráva o těchto hodnoceních musí obsahovat podrobnosti o všech očekávaných farmakologických účincích a o všech nežádoucích účincích.

KAPITOLA II: POŽADAVKY NA KLINICKÁ HODNOCENÍ

1. Obecné zásady

Účelem klinických hodnocení je prokázat nebo doložit účinek veterinárního léčivého přípravku po podání v navrhovaném režimu dávkování navrhovanou cestou podání a stanovit jeho indikace a kontraindikace podle druhu, věku, plemene a pohlaví, pokyny k jeho použití, jakož i veškeré nežádoucí účinky, které může mít.

Zkušební údaje musí být potvrzeny údaji získanými za běžných terénních podmínek.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody, musí být klinická hodnocení provedena s využitím zvířat v kontrolních skupinách (kontrolovaná klinická hodnocení). Dosažená účinnost se porovná s účinností u cílových druhů zvířat, kterým byl podán veterinární léčivý přípravek registrovaný ve Společenství pro stejné indikace pro použití u stejných cílových druhů zvířat, nebo s výsledky v případě podání placebo nebo neošetřování. Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

V návrhu protokolu, v analýze a posouzení klinických hodnocení se použijí stanovené statistické zásady, s výjimkou odůvodněných případů.

V případě veterinárního léčivého přípravku určeného primárně k použití jako stimulant užitkovosti se zvláštní pozornost věnuje:

- 1) užitkovosti zvířat;
- 2) kvalitě živočišné produkce (smyslové, výživové, hygienické a technologické vlastnosti);
- 3) konverzi živin a růstu cílového druhu zvířat;
- 4) obecnému zdravotnímu stavu cílového druhu zvířat.

2. Provedení klinických hodnocení

Všechna veterinární klinická hodnocení musí být prováděna v souladu s podrobným protokolem hodnocení.

Klinická hodnocení v terénních podmínkách musí být prováděna v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe, s výjimkou odůvodněných případů.

Před zahájením jakéhokoli hodnocení prováděného v terénních podmínkách musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné odstraňování ošetřených zvířat nebo pro získávání potravin z nich. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděné v terénních podmínkách prováděno s využitím zaslepení, ustanovení článků 55, 56 a 57 se použijí obdobně pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních hodnoceních v terénních podmínkách. Ve všech případech musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy „pouze k veterinárnímu hodnocení prováděnému v terénních podmínkách“.

KAPITOLA III: ÚDAJE A DOKUMENTY

Dokumentace týkající se účinnosti musí obsahovat veškerou předklinickou a klinickou dokumentaci a/nebo výsledky hodnocení, příznivé či nepříznivé pro veterinární léčivé přípravky, aby umožnila objektivní celkové hodnocení rovnováhy rizik/přínosů přípravku.

1. Výsledky předklinických hodnocení

Kdykoli je to možné, uvádějí se výsledky:

- a) zkoušek prokazujících farmakologické působení;
- b) zkoušek prokazujících farmakodynamické mechanismy, které jsou podkladem léčebného účinku;
- c) zkoušek prokazujících hlavní farmakokinetický profil;
- d) zkoušek prokazujících bezpečnost cílového zvířete;
- e) zkoušek hodnotících rezistenci.

Pokud se v průběhu zkoušek vyskytnou neočekávané výsledky, musí být podrobně popsány.

Dále se u všech předklinických studií uvedou následující údaje:

- a) shrnutí;
- b) podrobný protokol hodnocení, ve kterém je uveden popis použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako druh zvířat, věk, hmotnost, pohlaví, počet, plemeno nebo linie zvířat, identifikace zvířat, dávka, cesta a rozvrh podávání;

- c) případné statistické hodnocení výsledků;
- d) objektivní diskuse o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o účinnosti a bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku.

Pokud některý z těchto údajů zcela nebo částečně chybí, musí být podáno vysvětlení.

2. Výsledky klinických hodnocení

Každý zkoušející předloží veškeré údaje v případě individuálního ošetření na individuálních záznamových arších a v případě hromadného ošetření na hromadných záznamových arších.

Předložené údaje mají následující formu:

- a) jméno, adresa, funkce a kvalifikace pověřeného zkoušejícího;
- b) místo a datum provedení ošetření; jméno a adresa majitele zvířat;
- c) podrobnosti o protokolu klinického hodnocení s uvedením popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a zaslepení, podrobnosti jako cesta podání, časový rozvrh podávání, dávka, identifikace zvířat zařazených do hodnocení, druhy zvířat, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
- d) způsob chovu a krmení zvířat s uvedením složení krmiva a povahy a množství všech doplňkových látek;
- e) anamnéza (co možná nejúplnější), včetně výskytu a průběhu všech interkurentních onemocnění;
- f) diagnóza a použité prostředky pro její stanovení;
- g) klinické příznaky, pokud možno podle konvenčních kritérií;
- h) přesné určení složení veterinárního léčivého přípravku použitého v klinickém hodnocení a výsledky fyzikálních a chemických zkoušek pro příslušnou šarži či příslušné šarže;
- i) dávkování veterinárního léčivého přípravku, způsob, cesta a frekvence podávání a případná opatření přijatá při podávání (délka podání injekce atd.);
- j) délka trvání ošetřování a období následného pozorování;
- k) veškeré podrobnosti týkající se jiných veterinárních léčivých přípravků, které byly podávány v období, kdy jsou zvířata vyšetřována, před nebo současně se zkoušeným přípravkem, a v případě současného podání podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;
- l) veškeré výsledky klinických hodnocení s úplným popisem výsledků na základě kritérií účinnosti a koncových bodů konkrétně uvedených v protokolu klinického hodnocení a případně včetně výsledků statistických hodnocení;
- m) veškeré údaje o všech nezamýšlených účincích, ať jsou škodlivé či nikoliv, a o všech opatřeních přijatých v jejich důsledku; pokud je to možné, prošetří se příčinný vztah;
- n) případně účinek na užitkovost zvířat;

- o) účinky na kvalitu potravin získaných z ošetřených zvířat, zejména jde-li o veterinární léčivé přípravky určené k použití jako stimulatory užítkovosti;
- p) závěr o bezpečnosti a účinnosti u každého individuálního případu nebo shrnutí závěrů z hlediska frekvencí nebo jiných vhodných proměnných v případě konkrétního hromadného ošetření.

Pokud jedna nebo více položek a) až p) chybí, musí být podáno odůvodnění.

Držitel rozhodnutí o registraci učiní veškerá nezbytná opatření, aby byly původní dokumenty, které tvořily základ předložených údajů, uchovány po dobu nejméně pěti let od uplynutí platnosti registrace veterinárního léčivého přípravku.

Pro každé klinické hodnocení se klinická pozorování shrnou v přehledu hodnocení a jejich výsledků, s uvedením zejména:

- a) počtu zvířat v kontrolních skupinách a počtu pokusných zvířat ošetřovaných individuálně nebo hromadně, s rozlišením podle druhu, plemene nebo linie, věku a pohlaví;
- b) počtu zvířat vyřazených předčasně z hodnocení a důvodů pro takové vyřazení;
- c) v případě zvířat z kontrolních skupin, zda:
 - nebyla nijak ošetřována nebo
 - jim bylo podáno placebo nebo
 - jim byl podáván jiný veterinární léčivý přípravek registrovaný ve Společenství pro stejnou indikaci k použití u stejných cílových druhů zvířat nebo
 - jim byla podávána stejná zkoušená účinná látka ve formě přípravku odlišného složení nebo odlišnou cestou;
- d) frekvence pozorovaných nežádoucích účinků;
- e) případně pozorování týkajících se účinku na užítkovost zvířat;
- f) podrobnosti týkajících se pokusných zvířat, u kterých může být zvýšené riziko v důsledku jejich věku, způsobu chovu nebo krmení, nebo účelu, pro který jsou určena, nebo zvířat, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní zřetel;
- g) statistických hodnocení výsledků.

Zkoušející na závěr vypracuje obecné závěry týkající se účinnosti a bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku za navrhovaných podmínek použití, spolu s veškerými informacemi týkajícími se indikací a kontraindikací, dávkování a průměrné délky léčby a popřípadě veškerých pozorovaných interakcí s ostatními veterinárními léčivými přípravky nebo doplňkovými látkami v krmivech a veškerých zvláštních opatření, která mají být přijímána v průběhu léčby, a případně pozorovaných klinických příznaků předávkování.

V případě pevně daných kombinací léčivých látek zkoušející dále vypracuje závěry týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku ve srovnání s odděleným podáváním dotčených účinných látek.

HLAVA II

POŽADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky stanovené právními předpisy Společenství o tlumení a eradikaci některých infekčních nákaz zvířat, vztahují se na imunologické veterinární léčivé přípravky následující požadavky, s výjimkou případů, kdy jsou přípravky určeny k použití u některých druhů nebo pro konkrétní indikace ve smyslu hlavy III a příslušných pokynů.

ČÁST 1: *SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE*

A. SPRÁVNÍ ÚDAJE

Imunologický veterinární léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem účinné látky či účinných látek, spolu s biologickou účinností, účinností nebo titrem, lékovou formou, případně cestou a způsobem podání a popisem konečného prodejního balení přípravku, včetně obalu, označení na obalu a příbalové informace. Zředovače mohou být zabaleny společně s lékovkami obsahující očkovací látku nebo mohou být baleny samostatně.

Informace o zředovadlech, které jsou nezbytné pro přípravu konečné očkovací látky, musí být součástí registrační dokumentace. Imunologický veterinární léčivý přípravek se považuje za jeden přípravek i tehdy, pokud je k přípravě různých forem konečného přípravku nutné použít více než jedno zředovadlo, což může být z důvodu různých cest či způsobů podání.

Uvede se jméno a adresa žadatele, společně se jménem a adresou výrobce a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby a kontroly (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či látek), případně se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet a označení svazků dokumentace předložených se žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K správním údajům se připojí kopie dokumentu, který prokazuje, že výrobce má povolení výroby imunologických veterinárních léčivých přípravků podle článku 44. Navíc se uvede seznam organismů, se kterými si v místě výroby zachází.

Žadatel předloží seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena nebo zamítnuta.

B. *SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČOVÁNÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE*

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s článkem 14.

Dále poskytne návrh textu pro označení na vnitřním a vnějším obalu v souladu s hlavou V této směrnice, společně s příbalovou informací, pokud je požadována, podle článku 61. Dále žadatel poskytne jeden či více vzorků nebo návrhů obalu konečné úpravy či úprav balení veterinárního léčivého přípravku alespoň v jednom z úředních jazyků Evropské unie; po dohodě s příslušným orgánem je možné návrh obalu předložit v černobílém provedení a v elektronické podobě.

C. *PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY*

Každý podrobný a kritický souhrn podle čl. 12 odst. 3 druhého pododstavce musí být vypracován ve světle stávajících vědeckých poznatků v době podání žádosti. Musí obsahovat vyhodnocení nejrůznějších zkoušek a hodnocení, které tvoří dokumentaci k žádosti o registraci, a zaměřit se na všechny záležitosti důležité pro posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního léčivého přípravku. Zahrnuty do něj jsou podrobné výsledky zkoušek a hodnocení a přesné bibliografické odkazy.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku k podrobným a kritickým souhrnům, v podobě tabulek nebo grafů, je-li to možné. Podrobné a kritické souhrny musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Podrobné a kritické souhrny musí být opatřeny podpisem a datovány a musí k nim být připojeny informace o vzdělání, školení a profesních zkušenostech autora. Uvede se profesní vztah autora k žadateli.

ČÁST 2: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ/MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST)

Všechny zkušební postupy musí splňovat nezbytná kritéria pro analýzu a kontrolu jakosti výchozích surovin a konečného přípravku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. Jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně podrobně popsány, případně s příloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy.

V případě zkušebních postupů uvedených v *Evropském lékopise* nebo lékopise členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

Pokud je to možné, měl by být použit chemický a biologický referenční materiál *Evropského lékopisu*. Pokud jsou použity jiné referenční přípravky a standardy, musí být uvedeny a podrobně popsány.

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

1. Kvalitativní údaje

„Kvalitativními údaji“ o všech složkách imunologického veterinárního léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis:

- účinné látky či účinných látek,
- složek adjuvans,
- složek pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně konzervačních látek, stabilizátorů, emulgátorů, barviv, látek pro úpravu chuti a vůně, identifikátorů atd.,
- složek lékové formy podávané zvířatům.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude imunologický veterinární léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány. Pokud daný prostředek není dodáván s imunologickým veterinárním léčivým přípravkem, musí být poskytnuty důležité informace o tomto prostředku, pokud jsou nezbytné pro hodnocení přípravku.

2. „Obvyklá terminologie“

„Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek imunologických veterinárních léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. c) rozumí:

- v případě látek uvedených v *Evropském lékopise*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie, která bude závazná pro všechny takové látky, s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o původu a způsobu přípravy, s případným doplněním jakýchkoli jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení ‚E‘ kódem, který je jim přidělen směrnicí 78/25/EHS.

3. Kvantitativní údaje

Při uvádění „kvantitativních údajů“ o účinných látkách imunologického veterinárního léčivého přípravku je nezbytné, kdykoliv je to možné, uvádět počet organismů, obsah zvláštních bílkovin, hmotnost, počet mezinárodních jednotek (IU) nebo jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce objemu, a s ohledem na adjuvans a složky pomocných látek uvádět hmotnost nebo objem každé z nich s náležitým přihlédnutím k podrobnostem stanoveným v oddíle B.

Pokud byla definována mezinárodní jednotka biologické účinnosti, použije se tato jednotka.

Jednotky biologické účinnosti, pro které neexistují žádné publikované údaje, se vyjádří tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, např. uvedením imunologického účinku, na kterém je založena metoda pro stanovení dávky.

4. Vývoj přípravku

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek a vnitřního obalu, doložené vědeckými údaji o vývoji přípravku. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním.

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň:

- různé stupně výroby (včetně produkce antigenu a postupů purifikace), aby bylo možné posoudit opakovatelnost výrobního postupu a rizika nežádoucího ovlivnění konečných přípravků, jako je mikrobiologická kontaminace; musí být prokázána validace klíčových stupňů výrobního postupu a validace výrobního postupu jako celku s výsledky u tří po sobě následujících šarží vyrobených za použití popsaného způsobu výroby,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se bezpečnostních opatření přijatých k zajištění homogenity a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku,
- uvedení všech látek s odpovídajícími stupni výroby, při nichž jsou použity, včetně těch, které nelze v průběhu výroby získat,
- podrobnosti o přípravě nerozplněného přípravku, s uvedením kvantitativních údajů o všech použitých látkách,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výroby.

C. VÝROBA A KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

Pro účely tohoto odstavce se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky použité pro výrobu imunologického veterinárního léčivého přípravku. Kultivační média sestávající z několika složek použitá pro výrobu účinné látky se považují za jednu výchozí surovinu. Nicméně kvalitativní a kvantitativní složení jakéhokoli kultivačního média musí být předloženo, pokud se orgány domnívají, že tyto informace jsou důležité pro jakost konečného přípravku a jakákoli případná rizika. Pokud jsou pro přípravu těchto kultivačních médií použity suroviny živočišného původu, musí být zahrnuty použité druhy zvířat a tkání.

Registrační dokumentace musí obsahovat specifikace, informace o zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin, a výsledky pro šarži pro všechny použité složky a musí být předložena v souladu s následujícími ustanoveními.

1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

Monografie *Evropského lékopisu* se použijí pro všechny výchozí suroviny, které jsou v něm uvedeny.

Pokud jde o ostatní látky, může každý členský stát požadovat dodržování svého vlastního národního lékopisu s ohledem na přípravky vyráběné na jeho území.

Jsou-li složky v souladu s požadavky *Evropského lékopisu* nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. i) za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

Barviva musí ve všech případech splňovat požadavky směrnice Rady 78/25/EHS.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopise, musí být předložen důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

V případech, kdy by specifikace nebo jiná ustanovení uvedená v monografii *Evropského lékopisu* nebo v lékopise členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od žadatele o registraci vhodnější specifikace. Údajná nedostatečnost musí být oznámena orgánům odpovědným za dotyčný lékopis.

V případech, kdy není výchozí surovina popsána ani v *Evropském lékopise*, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země; v takových případech předloží žadatel kopii monografie, v případě potřeby společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem.

Jsou-li používány výchozí suroviny živočišného původu, musí být v souladu s příslušnými monografiemi včetně obecných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*. Prováděné zkoušky a kontroly musí být přiměřené s ohledem na výchozí surovinu.

Žadatel předloží dokumentaci k tomu, aby prokázal, že výchozí suroviny a výroba veterinárního léčivého přípravku jsou v souladu s požadavky *Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků*, jakož i s požadavky odpovídající monografie *Evropského lékopisu*. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušnou monografii *Evropského lékopisu*.

2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopise

2.1 Výchozí suroviny biologického původu

Popis se uvede formou monografie.

Výroba očkovacích látek musí být pokud možno založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných inokulech. Pro výrobu imunologických veterinárních léčivých přípravků obsahujících séra musí být uveden původ, obecný zdravotní a imunologický stav zvířat, od kterých jsou získávána, a definovány použité směsi surovin.

Původ, včetně zeměpisné oblasti, a veškeré kroky prováděné s výchozími surovinami musí být popsány a dokumentovány. V případě geneticky upravených výchozích surovin musí tyto informace obsahovat podrobnosti, jako je popis výchozích buněk nebo kmenů, konstrukce expresního vektoru (název, původ, funkce replikonu, promotor a další prvky regulátoru), kontrola účinné inzerce sekvence DNA nebo RNA, oligonukleotidové sekvence plazmidového vektoru v buňkách, plazmid použitý pro kontrasfekci, přidané nebo deletované geny, biologické vlastnosti konečného systému a exprimované geny, číslo kopie a genetická stabilita.

Inokula, včetně buněčných inokul a neupraveného séra pro výrobu imunních sér, musí být zkoušena na identitu a přítomnost cizích agens.

Musí být předloženy informace týkající se všech použitých látek biologického původu ve všech stupních výrobního procesu. Tyto informace zahrnují:

- podrobnosti o zdroji surovin,
- podrobnosti o veškerých prováděných úpravách, purifikaci a inaktivaci, společně s údaji o validaci těchto postupů a kontrolách prováděných v průběhu výroby,
- podrobnosti o všech zkouškách na kontaminaci prováděných u každé šarže látky.

Pokud je zjištěna přítomnost nebo existuje podezření na přítomnost cizích agens, musí být příslušná surovina vyřazena z výroby nebo použita za velmi výjimečných okolností, pouze když další zpracování přípravku zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci; odstranění a/nebo inaktivace těchto cizích agens musí být prokázány.

Pokud jsou použita buněčná inokula, musí být prokázáno, že buněčné charakteristiky zůstávají nezměněny až do nejvyšší pasáže použité pro výrobu.

V případě živých oslabených očkovacích látek musí být předložen důkaz stability dosaženého oslabení inokula.

Musí být předložena dokumentace prokazující, že inokula, buněčná inokula, šarže séra a jiné suroviny pocházející z druhů zvířat relevantních pro přenos TSE jsou v souladu s požadavky *Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků*, jakož i s požadavky odpovídající monografii *Evropského lékopisu*. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušnou monografii *Evropského lékopisu*.

Pokud to požaduje příslušný orgán, předloží se vzorky biologické výchozí suroviny nebo činidel použitých ve zkušebních postupech, aby mohl tento orgán zajistit provedení kontrolních zkoušek.

2.2 Výchozí suroviny, které nemají biologický původ

Popis se uvede formou monografie s následujícími náležitostmi:

- název výchozí suroviny splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy,
- popis výchozí suroviny uvedený formou podobnou té, která je používána v popisné části látek v *Evropském lékopise*,
- funkce výchozí suroviny,
- způsob identifikace,
- všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby, maximální doba skladování.

D. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ V PRŮBĚHU VÝROBNÍHO PROCESU

1. Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které jsou prováděny při výrobě ve stádiu meziprojektu za účelem ověření souladu výrobního procesu a konečného přípravku.
2. V případě inaktivovaných nebo detoxikovaných očkovacích látek musí být inaktivace či detoxikace zkoušeny v každém výrobním cyklu bezprostředně po proběhnutí procesu inaktivace či detoxikace a po neutralizaci, pokud nastane, avšak před dalším stupněm výroby.

E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

U všech zkoušek se pro účely hodnocení jakosti uvede s dostatečně přesnými podrobnostmi popis metod analýzy konečného přípravku.

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku. Pokud existují příslušné monografie a pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v monografiích *Evropského lékopisu* nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, lékopise členského státu, musí být předložen důkaz, že konečný přípravek, pokud byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu. V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou prováděny na reprezentativních vzorcích každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny u každé šarže. Uvedou se limity pro propouštění.

Pokud je to možné, používá se chemický a biologický referenční materiál *Evropského lékopisu*. Jestliže jsou používány jiné referenční přípravky a standardy, musí být uvedeny a podrobně popsány.

1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

Zkoušky obecných vlastností, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních nebo chemických zkoušek, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, viskozita atd. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel pro každý jednotlivý případ určit specifikace s odpovídajícími přípustnými limity.

2. Identifikace účinné látky či účinných látek

Pokud je to nezbytné, provede se zvláštní zkouška identifikace.

3. Titr či účinnost šarže

U každé šarže se provede kvantifikace účinné látky, která prokáže, že každá šarže obsahuje odpovídající účinnost nebo titr k zajištění bezpečnosti a účinnosti.

4. Identifikace a stanovení obsahu adjuvans

Pokud jsou k dispozici zkušební postupy, musí být u konečného přípravku ověřeno množství a povaha adjuvans a jeho složek.

5. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Pokud je to nutné, pomocná látka či pomocné látky podléhají alespoň zkouškám identifikace.

Určení horního a spodního limitu je povinné pro konzervační látky. Určení horního limitu je povinné pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může být příčinou nežádoucího účinku.

6. Zkoušky bezpečnosti

Kromě výsledků zkoušek předložených v souladu s částí 3 této hlavy (zkoušky bezpečnosti) musí být předloženy údaje o zkouškách bezpečnosti šarže. Tyto zkoušky spočívají nejlépe ve studiích předávkování prováděných alespoň u jednoho z nejcitlivějších cílových druhů zvířat a alespoň doporučenou cestou podání, která představuje největší riziko. Od rutinního používání zkoušky bezpečnosti šarže může být v zájmu dobrých životních podmínek zvířat upuštěno, pokud byl vyroben dostatečný počet po sobě následujících výrobních šarží, které tuto zkoušku splnily.

7. Zkouška na sterilitu a čistotu

Provedeny musí být odpovídající zkoušky k prokázání nepřítomnosti kontaminace cizími agens nebo jinými látkami podle povahy imunologického veterinárního léčivého přípravku, způsobu a podmínek výroby. Pokud je rutinně u každé šarže používáno méně zkoušek, než vyžaduje příslušný *Evropský lékopis*, prováděné zkoušky musí být zásadní pro prokázání shody s monografií. Je třeba předložit důkaz o tom, že by imunologický veterinární léčivý přípravek splňoval požadavky, kdyby byl podroben všem zkouškám v souladu s monografií.

8. Reziduální vlhkost

Každá šarže lyofylizovaného přípravku musí být zkoušena na obsah reziduální vlhkosti.

9. Inaktivace

U inaktivovaných očkovacích látek se na přípravku v konečném vnitřním obalu provede zkouška k ověření inaktivace, pokud tato zkouška nebyla provedena v pokročilém stupni výrobního postupu.

F. SHODA MEZI JEDNOTLIVÝMI ŠARŽEMI

K tomu, aby bylo zajištěno, že jakost přípravku je u jednotlivých šarží shodná, a aby byla prokázána shoda se specifikacemi, musí být předložen úplný protokol tří po sobě následujících šarží, který obsahuje výsledky všech zkoušek provedených během výroby a u konečného přípravku.

G. ZKOUŠKY STABILITY

Údaje a dokumenty přikládané k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. f) a i) musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byla stanovena doba použitelnosti navržená žadatelem. Tyto zkoušky musí být vždy studiem prováděnými v reálném čase; musí být provedeny u dostatečného počtu šarží vyrobených v souladu s popsaným výrobním postupem a u přípravků skladovaných v konečném vnitřním obalu či konečných vnitřních obalech; tyto zkoušky zahrnují biologické a fyzikálně-chemické zkoušky stability.

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrhovanou dobu použitelnosti za všech navrhovaných podmínek skladování.

V případě přípravků podávaných v krmivu musí být rovněž uvedeny informace o době použitelnosti přípravku v různých stádiích přimíchání do krmiva, pokud je vmícháván v souladu s doporučenými pokyny.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován, nebo je podáván v pitné vodě, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti přípravku rekonstituovaného v souladu s doporučením. Předloží se údaje dokládající navrhovanou dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

Údaje o stabilitě získané u kombinovaných přípravků mohou být použity jako předběžné údaje pro deriváty obsahující jednu či více stejných složek.

Navrhovaná doba použitelnosti při používání musí být odůvodněna.

Prokázána musí být účinnost jakéhokoli systému konzervace.

Informace o účinnosti konzervačních látek u jiných podobných imunologických veterinárních léčivých přípravků od stejného výrobce mohou být dostačující.

H. DALŠÍ INFORMACE

Registrační dokumentace může obsahovat informace týkající se jakosti imunologického veterinárního léčivého přípravku, které nejsou obsaženy v předcházejících oddílech.

ČÁST 3: ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI

A. ÚVOD A OBECNÉ POŽADAVKY

Zkoušky bezpečnosti musí ukázat možná rizika imunologického veterinárního léčivého přípravku, která se mohou vyskytnout za navržených podmínek použití u zvířat: tato rizika se vyhodnotí ve vztahu k možným přínosům přípravku.

Pokud imunologický veterinární léčivý přípravek obsahuje živé organismy, zejména takové, které mohou být rozšiřovány očkováními zvířaty, hodnotí se možné riziko pro neočkovaná zvířata stejného nebo jiného druhu zvířat, která mohou být přípravku vystavena.

Studie bezpečnosti se provádějí u cílových druhů zvířat. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a šarže použitá ke zkoušení bezpečnosti se odebere z šarže nebo šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsaným v části 2 žádosti o registraci.

Pokud imunologický veterinární léčivý přípravek obsahuje živý organismus, dávka, která má být použita v laboratorních zkouškách popsaných v oddílech B.1 a B.2, musí odpovídat množství přípravku obsahujícího maximální titr. Je-li to nezbytné, koncentrace antigenu může být upravena tak, aby byla získána požadovaná dávka. U inaktivovaných očkovacích látek musí použitá dávka odpovídat množství doporučenému pro použití obsahujícímu maximální obsah antigenu, s výjimkou odůvodněných případů.

Dokumentace týkající se bezpečnosti se použije k hodnocení možných rizik, která mohou být výsledkem expozice člověka veterinárnímu léčivému přípravku, například během podávání přípravku zvířeti.

B. LABORATORNÍ ZKOUŠKY

1. Bezpečnost podání jedné dávky

Imunologický veterinární léčivý přípravek se podá v doporučené dávce a všemi doporučenými cestami podání zvířatům všech druhů a kategorií, pro které je určen, a to včetně nejmladších zvířat, kterým může být podáván. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí. Tyto studie případně zahrnou podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa injekce. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitekosti.

Zvířata se pozorují a vyšetřují až do doby, kdy už nelze očekávat výskyt reakcí, přičemž období pozorování a vyšetřování zvířat však musí vždy trvat nejméně 14 dnů po podání.

Tato studie může být součástí studie týkající se podání opakované dávky, která je požadována v bodě 3, nebo od které je upuštěno, pokud výsledky studie týkající se podání zvýšené dávky požadované v bodě 2 neodhalily žádné příznaky systémové nebo místní reakce.

2. Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky

Pouze živé imunologické veterinární léčivé přípravky vyžadují zkoušky týkající se podání zvýšené dávky.

Zvýšená dávka imunologického veterinárního léčivého přípravku se podá všemi doporučenými cestami podání zvířatům nejcitlivějších kategorií cílových druhů, pokud neexistují důvody pro výběr nejcitlivějších cest z několika podobných cest podání. V případě imunologických veterinárních léčivých přípravků podávaných injekčně musí být dávky a cesta či cesty podání zvoleny s přihlédnutím k maximálnímu objemu, který může být podán na jakémkoli jednom místě injekce. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí nejméně po dobu 14 dnů po podání. Zaznamenají se další kritéria, jako je rektální teplota a měření užitekosti.

V případě potřeby zahrnují tyto studie podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa injekce, pokud nebylo provedeno v souladu s bodem 1.

3. Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky

Jestliže se imunologické veterinární léčivé přípravky mají podávat více než jednou, jako součást základního očkovacího programu, musí být požadována studie opakovaného podání jedné dávky, která má odhalit jakékoliv nežádoucí účinky vyvolané takovým podáním. Tyto zkoušky se provádějí u nejcitlivějších kategorií cílových druhů zvířat (jako např. určitých plemen, věkových skupin), za použití všech doporučených cest podání.

Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí nejméně po dobu 14 dnů po posledním podání. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitekosti.

4. Zkoušky reprodukčních ukazatelů

Zkoušky reprodukčních ukazatelů se sváží, pokud údaje naznačují, že výchozí surovina, ze které je přípravek odvozen, může být potenciálním rizikovým faktorem. Zkouší se reprodukční ukazatele samců a nebřezích a březích samic po podání doporučené dávky nejcitlivější cestou podání. Dále se zkouší škodlivé účinky na potomstvo, včetně teratogenních a abortivních účinků.

Tyto studie mohou tvořit část studií bezpečnosti popsanych v bodech 1, 2, 3 nebo ve studiích prováděných v terénních podmínkách stanovených v oddíle C.

5. Zkoušky imunologických funkcí

Pokud by imunologický veterinární léčivý přípravek mohl nepříznivě ovlivňovat imunitní odpověď očkovaného zvířete nebo jeho potomstva, provedou se vhodné zkoušky imunologických funkcí.

6. Zvláštní požadavky na živé očkovací látky

6.1 Šíření očkovacího kmene

Vyšetří se šíření očkovacího kmene z očkovaných cílových zvířat na neočkovaná, a to s využitím doporučené cesty podání, která může s největší pravděpodobností působit šíření. Dále může být nezbytné vyšetřit šíření na necílové druhy zvířat, které by mohly být vysoce vnímavé k živému očkovacímu kmenu.

6.2 Šíření v očkovaném zvířeti

Trus, moč, mléko, vejce, sekrety dutiny ústní a nosní a další sekrety se dle potřeby zkouší na přítomnost organismu. Dále mohou být nezbytné studie šíření očkovacího kmene v těle, se zvláštní pozorností k predilekčním místům replikace organismu. V případě živých očkovacích látek pro zoonotická onemocnění ve smyslu směrnice Evropského parlamentu a Rady 2003/99/ES⁽¹⁾ k použití u zvířat určených k produkci potravin musí tyto studie obzvláště brát zřetel na perzistenci organismu v místě injekce.

6.3 Reverze k virulenci oslabených očkovacích látek

Reverze k virulenci se vyšetřuje u matečného inokula. Pokud matečné inokulum není k dispozici v dostatečném množství, vyšetří se inokulum z nejnižší pasáže použité pro výrobu. Použití jiné pasáže musí být odůvodněno. Úvodní očkování se provede s použitím cesty podání, která může nejpravděpodobněji vést k reverzi k virulenci. Provedou se následné pasáže u cílových druhů na pěti skupinách zvířat, pokud neexistují důvody pro provedení více pasáží nebo pokud organismus nezmizí ze zkoušených zvířat dříve. Pokud se organismus nereplikuje odpovídajícím způsobem, provede se tolik pasáží, kolik je možno provést u cílových druhů zvířat.

6.4 Biologické vlastnosti očkovacího kmene

K co možná nejpřesnějšímu stanovení charakteristických biologických vlastností očkovacího kmene (např. neurotropismus) může být potřebné provedení dalších zkoušek.

6.5 Rekombinace nebo předávání genomu kmenů

Musí být diskutována pravděpodobnost rekombinace nebo předávání genomu s terénními nebo dalšími kmeny.

7. Bezpečnost uživatele

Tento oddíl obsahuje diskusi o účincích pozorovaných v předcházejících oddílech a uvádí je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

(1) Úř. věst. L 325, 12.12.2003, s. 31.

8. Zkoušení reziduí

U imunologických veterinárních léčivých přípravků není za běžných okolností nutné provádět zkoušku reziduí. Pokud jsou však při výrobě imunologického veterinárního léčivého přípravku použity adjuvans a/nebo konzervační látky, musí být posouzena možnost přetrvání reziduí v potravinách. Je-li to nezbytné, prošetří se účinky těchto reziduí.

Navrhne se ochranná lhůta a její dostatečnost se diskutuje ve vztahu k veškerým provedeným zkouškám reziduí.

9. Interakce

Jestliže je v souhrnu údajů o přípravku obsaženo prohlášení o slučitelnosti s jinými imunologickými veterinárními léčivými přípravky, musí se prošetřit bezpečnost takového spojení. Popsány musí být jakékoli známé interakce s veterinárními léčivými přípravky.

C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

S výjimkou odůvodněných případů se výsledky laboratorních studií doplní údaji ze studií prováděných v terénních podmínkách, za použití šarží v souladu s výrobním postupem popsaným v žádosti o registraci. Tyto studie prováděné v terénních podmínkách mohou zároveň zkoumat bezpečnost i účinnost.

D. HODNOCENÍ RIZIK PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ

Účelem hodnocení rizik pro životní prostředí je zhodnotit možné škodlivé účinky, které může použití přípravku způsobit životnímu prostředí, a stanovit veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Toto hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích. První fáze hodnocení musí být provedena vždy. Podrobnosti o hodnocení musí být poskytnuty v souladu se stanovenými pokyny. Toto hodnocení naznačí potenciální vystavení životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

- cílový druh zvířat a navrhovaný vzorec použití,
- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možné vylučování přípravku, jeho účinných látek ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v exkretech,
- odstraňování nepoužitého přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

V případě kmenů živých očkovacích látek, které mohou být zoonotické, musí být posouzeno riziko pro člověka.

Pokud závěry první fáze poukazují na možné vystavení životního prostředí přípravku, přikročí žadatel k druhé fázi a zhodnotí možné riziko či rizika, která veterinární léčivý přípravek může představovat pro životní prostředí. Pokud je to nezbytné, provedou se další zkoušky vlivu přípravku (půda, voda, vzduch, vodní systémy, necílové organismy).

E. HODNOCENÍ POŽADOVANÉ PRO VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ GENETICKY MODIFIKOVANÉ ORGANISMY NEBO Z GENETICKY MODIFIKOVANÝCH ORGANISMŮ SESTÁVAJÍCÍ

V případě veterinárních léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávajících musí být k žádosti přiloženy dokumenty požadované podle článku 2 a části C směrnice 2001/18/ES.

ČÁST 4: ZKOUŠKY ÚČINNOSTI

KAPITOLA I

1. Obecné zásady

Účelem hodnocení popsaného v této části je prokázat nebo potvrdit účinnost imunologického veterinárního léčivého přípravku. Veškerá tvrzení uváděná žadatelem s ohledem na vlastnosti, účinky a použití přípravku musí být v celém rozsahu podpořena výsledky zvláštních hodnocení, obsaženými v žádosti o registraci.

2. Provádění hodnocení

Všechna hodnocení účinnosti musí být prováděna v souladu s plně posouzeným podrobným protokolem, který je písemně zaznamenán před zahájením hodnocení. Dobré životní podmínky zvířat zařazených do hodnocení podléhají veterinárnímu doзору a plně se zohledňují při přípravě každého protokolu hodnocení a v průběhu celého hodnocení.

Musí být požadovány předem vypracované systematické písemné postupy pro organizaci, provádění, sběr údajů, dokumentaci a ověřování hodnocení účinnosti.

Hodnocení prováděná v terénních podmínkách musí být prováděna v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe, s výjimkou odůvodněných případů.

Před zahájením hodnocení prováděného v terénních podmínkách musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné odstraňování ošetřených zvířat a pro získávání potravin z nich. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděné v terénních podmínkách prováděno s využitím zaslepení, ustanovení článků 55, 56 a 57 se použijí obdobně pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních hodnoceních prováděných v terénních podmínkách. Ve všech případech musí být obal výrazně a nespazatelně označen slovy 'pouze k veterinárnímu hodnocení prováděnému v terénních podmínkách'.

KAPITOLA II

A. Obecné požadavky

1. Volba antigenů nebo očkovacích kmenů musí být odůvodněna na základě epizootologických údajů.
2. Hodnocení účinnosti prováděná v laboratoři musí být prováděna formou kontrolovaných zkoušek s využitím neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách, s výjimkou případů, kdy to není možné z důvodů zajištění dobrých životních podmínek zvířat, a případů, kdy lze účinnost prokázat jinak.

Obecně se tato laboratorní hodnocení doplňují hodnoceními prováděnými v terénních podmínkách, včetně neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách.

Veškerá hodnocení se popíší dostatečně podrobně, aby je bylo možno zopakovat v kontrolovaných hodnoceních prováděných na žádost příslušných orgánů. Zkoušející musí prokázat validitu veškerých použitých technik.

Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

3. Účinnost imunologického veterinárního léčivého přípravku se prokazuje pro všechny kategorie cílových druhů zvířat, pro které je očkování doporučeno, všemi doporučenými cestami podání a s využitím navrženého časového rozvrhu podávání. V případě potřeby se odpovídajícím způsobem vyhodnotí vliv pasivně získaných a mateřských protilátek na účinnost očkovací látky. S výjimkou odůvodněných případů, nástup a trvání ochrany musí být stanoveny a doloženy údaji z hodnocení.
4. Účinnost každé složky polyvalentních a kombinovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků musí být prokázána. Pokud je přípravek doporučen k podání v kombinaci s dalším veterinárním léčivým přípravkem nebo k současnému podání s dalším veterinárním léčivým přípravkem, musí být prokázáno, že jsou tyto přípravky kompatibilní.
5. Pokud je přípravek součástí očkovacího programu doporučeného žadatelem, musí být prokázán účinek prvoočkování či přeočkování nebo přispění imunologického veterinárního léčivého přípravku k účinnosti celého programu.
6. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a šarže použita pro zkoušení účinnosti musí být získána z šarže či šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsáním v části 2 žádosti o registraci.
7. Jestliže je v souhrnu charakteristik přípravku obsaženo prohlášení o slučitelnosti s jinými imunologickými přípravky, musí se prošetřit účinnost takového spojení. Popsány musí být jakékoli další známé interakce s jakýmkoli jinými veterinárními léčivými přípravky. Souběžné nebo současné použití může být povoleno, pokud je podloženo odpovídajícími studii.
8. V případě diagnostických imunologických veterinárních léčivých přípravků podávaných zvířatům musí žadatel uvést, jak mají být interpretovány reakce na přípravek.
9. V případě očkovacích látek určených k rozlišení očkovaných a nakažených zvířat (markerové očkovací látky), kdy se tvrzení o účinnosti spoléhá na *in vitro* diagnostické zkoušky, musí být poskytnuty dostatečné údaje o diagnostických zkouškách, které umožní odpovídající posouzení těchto tvrzení týkajících se markerových vlastností.

B. Hodnocení prováděná v laboratoři

1. Prokázání účinnosti se zásadně provádí za řádně kontrolovaných laboratorních podmínek čelenží po podání imunologického veterinárního léčivého přípravku cílovému zvířeti za doporučených podmínek použití. Pokud je to možné, musí podmínky, za kterých je čelenž prováděna, napodobovat přirozené podmínky infekce. Poskytnuty musí být podrobnosti o čelenžním kmenu a jeho relevanci.

U živých očkovacích látek musí být použity šarže obsahující minimální titr nebo účinnost, s výjimkou odůvodněných případů. U jiných přípravků musí být použity šarže s minimálním obsahem účinné látky, s výjimkou odůvodněných případů.

2. Pokud je to možné, musí být stanoven a dokumentován imunitní mechanismus (buněčná/humorální imunita, místní/generalizovaná odpověď, třídy imunoglobulinů), který je podnícen po podání imunologického veterinárního léčivého přípravku cílovým zvířatům doporučenou cestou podání.

C. Hodnocení prováděná v terénních podmínkách

1. S výjimkou odůvodněných případů musí být výsledky laboratorních hodnocení doplněny údaji o hodnoceních prováděných v terénních podmínkách, s použitím reprezentativních šarží výrobního postupu popsaného v žádosti o registraci. Tatáž studie prováděná v terénních podmínkách může zkoumat bezpečnost i účinnost.
2. Pokud laboratorní hodnocení nemohou poskytnout podklady pro hodnocení účinnosti, je možné uznat pouze hodnocení provedená v terénních podmínkách.

ČÁST 5: ÚDAJE A DOKUMENTY

A. ÚVOD

Dokumentace týkající se studií bezpečnosti a účinnosti musí obsahovat úvod, ve kterém je vymezen předmět a jsou uvedeny zkoušky, které byly provedeny podle částí 3 a 4, jakož i shrnutí, spolu s podrobnými odkazy na bibliografii. Toto shrnutí musí obsahovat objektivní diskusi o všech získaných výsledcích a musí vést k závěru o bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního léčivého přípravku. Vypuštění jakýchkoli zkoušek nebo hodnocení ze seznamu musí být uvedeno a diskutováno.

B. LABORATORNÍ STUDIE

U všech studií musí být uvedeny následující údaje:

1. shrnutí;
2. název subjektu, který studie provedl;
3. podrobný protokol hodnocení, ve kterém je uveden popis použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako druh nebo plemeno zvířat, kategorie zvířat, odkud byla získána, jejich identifikace a počet, podmínky, za kterých byla držena a krmena (mimo jiné s uvedením, zda byla prosta specifikovaných patogenů a/nebo specifikovaných protilátek, typu a množství všech doplňkových látek obsažených v krmivu), dávka, cesta, rozvrh a data podání, popis a zdůvodnění použitých statistických metod;
4. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřována;
5. v případě ošetřovaných zvířat a tam, kde je to vhodné, zda byl těmto zvířatům podáván zkoušený přípravek či jiný přípravek registrovaný ve Společenství;
6. všechna obecná a individuální pozorování a získané výsledky (s uvedením průměrů a standardních odchylek), a to příznivé i nepříznivé. Údaje se popíší dostatečně podrobně, aby bylo možno výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem. Primární údaje se předloží ve formě tabulek. K vysvětlení a doložení mohou být výsledky provázeny reprodukcemi záznamů, mikrosnímky atd.;
7. povaha, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích reakcí;
8. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení;
9. statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení, a rozptyl v údajích;
10. výskyt a průběh veškerých interkurentních onemocnění;
11. veškeré podrobnosti týkající se veterinárních léčivých přípravků (jiných než je zkoušený přípravek), jejichž podání bylo v průběhu studie nezbytné;
12. objektivní diskuse o získaných výsledcích, která vede k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

Údaje týkající se studií prováděných v terénních podmínkách musí být dostatečně podrobné, aby bylo možné přijmout objektivní stanovisko. Musí obsahovat následující náležitosti:

1. shrnutí;
2. jméno, adresu, funkci a kvalifikaci pověřeného zkoušejícího;
3. místo a datum podání, kód identifikace, který může odkazovat na jméno a adresu majitele zvířete či zvířat;
4. podrobnosti o protokolu hodnocení, s uvedením popisu použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako cesta podání, rozvrh podávání, dávka, kategorie zvířat, délka pozorování, sérologická odpověď a další vyšetření provedená u zvířat po podání;
5. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřena;
6. identifikaci ošetřených zvířat a zvířat v kontrolních skupinách (podle situace hromadnou nebo individuální), jako je druh, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
7. krátký popis způsobu chovu a krmení, s uvedením typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu;
8. veškeré údaje týkající se pozorování, parametrů užítkovosti a výsledků (s uvedením průměrů a standardních odchylek); pokud byly prováděny zkoušky a měření u jednotlivých zvířat, uvedou se individuální údaje;
9. veškerá pozorování a výsledky studií, příznivé i nepříznivé, s úplným výčtem pozorování a výsledků objektivních zkoušek účinnosti požadovaných pro hodnocení přípravku; uvedou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích;
10. účinky na užítkovost zvířat;
11. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení;
12. povahu, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích reakcí;
13. výskyt a průběh jakýchkoli interkurentních onemocnění;
14. veškeré podrobnosti týkající se veterinárních léčivých přípravků (jiných než je zkoušený přípravek), které byly podány před nebo současně se zkoušeným přípravkem nebo v období pozorování; podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;
15. objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

ČÁST 6: ODKAZY NA BIBLIOGRAFI

Uvedou se podrobně odkazy na bibliografii citované ve shrnutí uvedeném v rámci části 1 a poskytnou se kopie.

HLAVA III**POŽADAVKY NA ZVLÁŠTNÍ ŽÁDOSTI O REGISTRACI****1. Generické veterinární léčivé přípravky**

Žádosti o registraci na základě článku 13 (generické veterinární léčivé přípravky) musí obsahovat údaje uvedené v částech 1 a 2 hlavy I této přílohy spolu s hodnocením rizik pro životní prostředí a údaji, které prokazují, že přípravek má stejné kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek a stejnou lékovou formu jako referenční léčivý přípravek, a údaji, které dokazují, že přípravek je bioekvivalentní s referenčním léčivým přípravkem. Jestliže je referenční veterinární léčivý přípravek biologickým léčivým přípravkem, musí být splněny požadavky na dokumentaci uvedené v oddíle 2 pro podobné biologické veterinární léčivé přípravky.

U generických veterinárních léčivých přípravků se podrobně a kritické souhrny týkající se bezpečnosti a účinnosti musí zaměřit zejména na následující náležitosti:

- opodstatnění zásadní podobnosti,
- souhrn nečistot přítomných v šaržích účinné látky či účinných látek, jakož i konečného léčivého přípravku (a případně příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), jak je navrženo pro použití v přípravku určeném k uvedení na trh, společně s hodnocením těchto nečistot,
- hodnocení studií bioekvivalence nebo odůvodnění, proč tyto studie nebyly provedeny, s odkazem na stanovené pokyny,
- žadatel by měl případně k prokázání ekvivalence vlastností některých solí, esterů a derivátů registrované účinné látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti poskytnout doplňující údaje; tyto údaje musí zahrnovat důkazy o tom, že nedošlo ke změně ve farmakokinetických ani farmakodynamických vlastnostech léčivé složky a/nebo v toxicitě, které by mohly ovlivnit profil bezpečnosti/účinnosti;

Každé tvrzení v souhrnu údajů o přípravku, které není známé nebo odvoditelné z vlastností léčivého přípravku a/nebo jeho terapeutické skupiny, by mělo být prodiskutováno v neklinických/klinických přehledech/souhrnech a doloženo zveřejněnou literaturou a/nebo doplňujícími studii.

U generických veterinárních léčivých přípravků určených k podávání intramuskulární, subkutánní nebo transdermální cestou musí být předloženy následující doplňující údaje:

- důkaz prokazující shodné či odlišné snižování obsahu reziduí z místa podání, který může být podložen odpovídajícími studii snižování obsahu reziduí,
- důkaz prokazující snášenlivost cílového zvířete v místě podání, která může být doložena odpovídajícími studii snášenlivosti u cílových zvířat.

2. Podobné biologické veterinární léčivé přípravky

V souladu s čl. 13 odst. 4, pokud biologický veterinární léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému veterinárnímu léčivému přípravku, nespĺňuje podmínky v definici generického léčivého přípravku, nesmí se informace, které mají být poskytnuty, omezovat pouze na části 1 a 2 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti. V takových případech musí být poskytnuty doplňující údaje, zejména o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

- Povaha a rozsah doplňujících údajů (tj. toxikologické a jiné studie bezpečnosti a odpovídající klinické studie) se stanoví pro každý jednotlivý případ v souladu s příslušnými vědeckými pokyny.
- Vzhledem k rozmanitosti biologických veterinárních léčivých přípravků musí příslušný orgán stanovit nezbytné studie předpokládané v částech 3 a 4, s přihlédnutím ke specifickým charakteristikám každého jednotlivého biologického veterinárního léčivého přípravku.

Obecné zásady, které mají být použity, se stanoví v pokynu, který přijme agentura, s přihlédnutím k charakteristikám dotčeného biologického veterinárního léčivého přípravku. Jestliže má referenční biologický veterinární léčivý přípravek více než jednu indikaci, tvrzení o podobné účinnosti a bezpečnosti biologického veterinárního léčivého přípravku musí být odůvodněno nebo, pokud je to nezbytné, prokázáno samostatně pro každou indikaci, ke které se tvrzení vztahuje.

3. Dobře zavedené veterinární použití

V případech veterinárních léčivých přípravků s účinnou látkou či účinnými látkami, které mají „dobře zavedené veterinární použití“, jak je uvedeno v článku 13a, s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, se použijí následující specifická pravidla.

Žadatel předloží části 1 a 2, jak je popsáno v hlavě I této přílohy.

V částech 3 a 4 musí podrobná vědecká bibliografie postihnout všechna hlediska bezpečnosti a účinnosti.

K prokázání dobře zavedeného veterinárního použití se použijí následující specifická pravidla:

3.1 K doložení dobře zavedeného veterinárního léčebného použití složek veterinárních léčivých přípravků musí být vzaty v úvahu následující faktory:

- a) doba, po kterou je účinná látka používána;
- b) kvantitativní hlediska používání účinné látky;
- c) míra vědeckého zájmu na používání účinné látky (odrážející se v publikované vědecké literatuře);
- d) koherence vědeckých hodnocení.

Pro doložení dobře zavedeného použití může být pro různé látky potřeba různé časové období. Ve všech případech však období požadované pro doložení dobře zavedeného veterinárního použití složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset let od prvního systematického a dokumentovaného použití této látky jako veterinárního léčivého přípravku ve Společenství.

3.2 Dokumentace předložená žadatelem musí zahrnovat všechna hlediska hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti přípravku pro navrhovanou indikaci u cílových druhů zvířat za použití navrhované cesty podání a režimu dávkování. Musí obsahovat nebo odkazovat na přehled příslušné literatury, přihlížet k předregistračním a poregistračním studiím a publikované vědecké literatuře prezentující zkušenosti v podobě epidemiologických studií a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předložena musí být veškerá dokumentace, příznivá i nepříznivá. S ohledem na ustanovení o dobře zavedeném veterinárním použití je obzvláště nezbytné objasnit, že bibliografické odkazy na jiné zdroje důkazů (poregistrační studie, epidemiologické studie atd.) a nejen údaje týkající se zkoušek a hodnocení mohou sloužit jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku, jestliže je v žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno použití těchto zdrojů informací.

- 3.3 Zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoli chybějícím informacím a musí být zdůvodněno, proč je možné doložit prokázání přijatelné míry bezpečnosti a/nebo účinnosti, přestože některé studie chybějí.
- 3.4 Podrobné a kritické souhrny týkající se bezpečnosti a účinnosti musí vysvětlit důležitost jakýchkoli předložených údajů, které se vztahují k jinému přípravku, než je přípravek určený k uvedení na trh. Musí být posouzeno, zda je zkoušený přípravek možné považovat za podobný přípravku, či nikoliv, pro který byla vypracována žádost o registraci, a to neohledně na existující rozdíly.
- 3.5 Obzvláště důležité jsou poregistrační zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími stejné složky. Na tuto otázku musí klást žadatelé zvláštní důraz.

4. Veterinární léčivé přípravky s kombinací účinných látek

U žádosti na základě článku 13b musí být pro kombinované veterinární léčivé přípravky předložena registrační dokumentace obsahující části 1, 2, 3 a 4. Není nezbytné předkládat studie týkající se bezpečnosti a účinnosti pro každou účinnou látku. Nicméně je možné zahrnout informace o jednotlivých látkách do žádosti týkající se fixní kombinace. Předložené údaje o každé jednotlivé účinné látce, spolu s požadovanými studii bezpečnosti uživatele, studii snižování obsahu reziduí a klinickými studii týkajícími se přípravku s fixní kombinací mohou být považovány za vhodné odůvodnění pro nepředložení údajů o kombinovaném přípravku, z důvodu dobrých životních podmínek zvířat a zbytečného zkoušení na zvířatech, pokud neexistuje podezření na interakci vedoucí k vyšší toxicitě. Tam, kde je to použitelné, musí být poskytnuty informace týkající se míst výroby a hodnocení bezpečnosti cizích agens.

5. Žádosti s informovaným souhlasem

Žádosti na základě článku 13c musí obsahovat údaje popsané v části 1 hlavy 1 této přílohy za předpokladu, že držitel registrace původního veterinárního léčivého přípravku udělil žadateli souhlas s tím, aby učinil odkaz na obsah částí 2, 3 a 4 registrační dokumentace takového přípravku. V tomto případě není třeba předkládat podrobné a kritické souhrny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti.

6. Dokumentace žádostí za výjimečných okolností

Registrace může být udělena na základě určitých konkrétních povinností požadujících od žadatele, aby zavedl konkrétní postupy, zejména s ohledem na bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku, pokud, jak je stanoveno v čl. 26 odst. 3 této směrnice, žadatel může prokázat, že není schopen předložit úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných okolností používání.

Identifikace zásadních požadavků pro všechny žádosti uvedené v tomto oddíle by měly podléhat pokynům, které přijme agentura.

7. Smíšené žádosti o registraci

Smíšené žádosti o registraci jsou žádosti, u nichž část(i) 3 a/nebo 4 registrační dokumentace obsahují studie bezpečnosti a účinnosti provedené žadatelem, jakož i bibliografické odkazy. Všechny ostatní části jsou v souladu se strukturou popsanou v části I hlavy I této přílohy. Příslušný orgán uzná navržený formát předložený žadatelem na základě posouzení případ od případu.

HLAVA IV

POŽADAVKY NA ŽÁDOSTI O REGISTRACI PRO URČITÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tato část stanoví zvláštní požadavky pro stanovené veterinární léčivé přípravky ve vztahu k povaze účinných látek v nich obsažených.

1. IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

A. ZÁKLADNÍ DOKUMENT O ANTIGENU VAKCÍNY

Pro určité imunologické veterinární léčivé přípravky a odchylně od ustanovení hlavy II části 2 oddílu C o účinných látkách se zavádí koncept základního dokumentu o antigenu vakcíny.

Pro účely této přílohy se základním dokumentem o antigenu vakcíny rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci očkovací látky, která obsahuje veškeré důležité informace o jakosti ke každé z účinných látek, které jsou součástí tohoto veterinárního léčivého přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních a/nebo kombinovaných očkovacích látek předložených tímtež žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci.

Vědecké pokyny pro předkládání a hodnocení základního dokumentu o antigenu vakcíny přijme agentura. Postup pro předkládání a hodnocení základního dokumentu o antigenu vakcíny musí být v souladu s pokyny zveřejněnými Komisí v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii*, svazek 6B, Pokyny pro žadatele.

B. VÍCEKEMNOVÁ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

Pro určité imunologické veterinární léčivé přípravky (slintavka a kulhavka, influenza ptáků a katarální horečka ovcí) a odchylně od ustanovení hlavy II části 2 oddílu C o účinných látkách se zavádí koncept užívání registrační dokumentace pro více kmenů.

Vícekmennou registrační dokumentací se rozumí jedna dokumentace obsahující příslušné údaje pro jediné a úplné vědecké hodnocení různých možností použití kmenů / kombinace kmenů, na základě kterého lze povolit registraci očkovacích látek proti antigenně variabilním virům.

Vědecké pokyny pro předkládání a hodnocení registrační dokumentace pro více kmenů přijme agentura. Postup pro předkládání a hodnocení registrační dokumentace pro více kmenů musí být v souladu s pokyny zveřejněnými Komisí v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii*, svazek 6B, Pokyny pro žadatele.

2. HOMEOPATICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tento oddíl stanoví zvláštní ustanovení pro použití hlavy I částí 2 a 3 pro homeopatické veterinární léčivé přípravky, jak jsou definovány v čl. 1 odst. 8.

Část 2

Ustanovení části 2 se použijí na dokumenty předložené v souladu s článkem 18 při zjednodušeném postupu registrace homeopatických veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 17 odst. 1 stejně jako na dokumenty pro registraci jiných homeopatických veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 19 odst. 1 s následujícími úpravami.

a) Terminologie

Latinský název základní homeopatické látky popsany v dokumentaci k žádosti o registraci musí být v souladu s latinským názvem *Evropského lékopisu* nebo, neexistuje-li, úředního lékopisu členského státu. Případně se poskytne tradiční název či tradiční názvy používané v každém členském státě.

b) Kontrola výchozích surovin

Údaje a dokumentace k výchozím surovinám, tj. všem použitým materiálům včetně surovin a meziproduktů až do konečného ředění, zpracovaným do konečného homeopatického veterinárního léčivého přípravku, které jsou předkládány s žádostí, musí být doplněny dalšími údaji o základní homeopatické látce.

Obecné požadavky na jakost se použijí pro veškeré výchozí suroviny, stejně jako mezistupně výrobního procesu až do konečného ředění, které jsou zpracovány do konečného homeopatického přípravku. Pokud je přítomna toxická složka, měla by být tato složka kontrolována v konečném ředění. Pokud to však není možné z důvodu vysokého stupně ředění, toxická složka musí být standardně kontrolována v ranějším stádiu. Každý krok výrobního procesu od výchozích surovin po konečné ředění, které jsou zpracovány do konečného přípravku, musí být přesně popsán.

V případě, že je zahrnuto ředění, musí být tyto kroky ředění provedeny podle homeopatických výrobních postupů stanovených v příslušné monografii *Evropského lékopisu* nebo, neexistuje-li, v úředním lékopisu členského státu.

c) *Kontrolní zkoušky konečného léčivého přípravku*

Na konečné homeopatické veterinární léčivé přípravky se vztahují obecné požadavky na jakost. Jakékoliv výjimky musí být žadatelem řádně zdůvodněny.

Musí být provedena identifikace a stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek. Lze-li odůvodnit, že identifikace a/nebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, např. z důvodu jejich zředění v konečném léčivém přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního procesu a procesu ředění.

d) *Zkoušky stability*

Musí být doložena stabilita konečného přípravku. Údaje o stabilitě základních homeopatických látek jsou obecně přenosné pro ředění/potenciace z nich získané. Pokud není možná identifikace nebo stanovení obsahu účinné látky pro vysoký stupeň ředění, mohou být vzaty v úvahu údaje o stabilitě lékové formy.

Část 3

Ustanovení části 3 se použijí na zjednodušený postup registrace homeopatických veterinárních léčivých přípravků uvedený v čl. 17 odst. 1 této směrnice s následující specifikací, aniž jsou dotčena ustanovení nařízení (EHS) č. 2377/90 pro látky obsažené v základních homeopatických látkách určených k podání pro druhy zvířat určených k produkci potravin.

Jakákoliv chybějící informace musí být odůvodněna, např. musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.“
