

SMERNICE

SMERNICA KOMISIE 2009/9/ES

z 10. februára 2009,

**ktorou sa mení a dopĺňa smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES, ktorou sa ustanovuje
Zákonník Spoločenstva o veterinárnych liekoch**

(Text s významom pre EHP)

KOMISIA EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV,

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva,

so zreteľom na smernicu Európskeho parlamentu a Rady (ES) 2001/82/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje Zákonník spoločenstva o veterinárnych liekoch ⁽¹⁾, a najmä na jej článok 88,

keďže:

(1) Aby mohli byť veterinárne lieky umiestnené na trh Európskeho spoločenstva, musí im príslušný orgán udeliť registráciu. Na účely získania registrácie sa musí predložiť dokumentácia k žiadosti, ktorá obsahuje údaje a doklady, ktoré sa týkajú výsledkov skúšok a pokusov uskutočnených v súvislosti s týmto liekom.

(2) V prílohe I k smernici 2001/82/ES sa stanovujú podrobné vedecké a technické požiadavky týkajúce sa skúšania veterinárnych liekov, podľa ktorých by sa mala hodnotiť ich kvalita, bezpečnosť a účinnosť. V uvedenej prílohe sú tiež pokyny týkajúce sa predloženia a obsahu dokumentácie k žiadosti.

(3) Je potrebné prispôsobiť podrobné vedecké a technické požiadavky prílohy I k smernici 2001/82/ES tak, aby zohľadňovali vedecký a technický pokrok, a najmä súbor nových požiadaviek, ktoré vyplývajú z najnovších právnych predpisov. Malo by sa zlepšiť predloženie a obsah dokumentácie k žiadosti o registráciu, aby sa uľahčilo jej posúdenie a aby sa lepšie využili niektoré časti dokumentácie, ktoré sú spoločné pre viaceré veterinárne lieky.

(4) Na zjednodušenie súčasných postupov na posúdenie veterinárnych vakcín, či už ide o vydávanie prvej registrácie alebo o následné zmeny v nej v dôsledku zmeny výrobného procesu a skúšania jednotlivých antigénov, ktoré sa nachádzajú v zložených vakcínach, by sa mal vytvoriť nový systém založený na koncepcii dokumentácie vakcinačného antigénu (Vaccine Antigen Master File – VAMF).

(5) S cieľom umožniť povolenia pre vakcíny proti antigénne odlišným typom vírusov spôsobom, ktorý zaručuje, aby Spoločenstvo mohlo rýchlo prijať najúčinnnejšie opatrenia proti zavlečeniu alebo rozšíreniu epizootických chorôb, by sa mal zaviesť koncept dokumentácie týkajúcej sa viacerých kmeňov. Súčasne sa tak zabezpečí, že povolenia na umiestnenie na trh sa udelia na základe objektívnych vedeckých kritérií kvality, bezpečnosti a účinnosti.

(6) Opatrenia stanovené v tejto smernici sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre veterinárne lieky,

PRIJALA TÚTO SMERNICU:

Článok 1

Príloha I k smernici 2001/82/ES sa nahrádza znením stanoveným v prílohe k tejto smernici.

Článok 2

Členské štáty uvedú do účinnosti zákony, iné právne predpisy a správne opatrenia, ktoré sú potrebné na dosiahnutie súladu s touto smernicou najneskôr do 6. septembra 2009. Komisii bezodkladne oznámia znenie týchto ustanovení a tabuľku zhody medzi týmito ustanoveniami a touto smernicou.

Členské štáty uvedú priamo v prijatých ustanoveniach alebo pri ich úradnom uverejnení odkaz na túto smernicu. Podrobnosti o odkaze upravia členské štáty.

(¹) Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 1.

Článok 3

Táto smernica nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jej uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Článok 4

Táto smernica je určená členským štátom.

V Bruseli 10. februára 2009

Za Komisiu
Günter VERHEUGEN
podpredseda

PRÍLOHA

„PRÍLOHA I

CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A ANALYTICKÉ POSTUPY, SKÚŠKY BEZPEČNOSTI A REZÍDUI, PREDKLINICKÉ A KLINICKÉ SKÚŠKY V SÚVISLOSTI S TESTOVANÍM VETERINÁRNYCH LIEKOV

OBSAH

ÚVOD A VŠEOBECNÉ ZÁSADY	17
HLAVA I	
POŽIADAVKY NA VETERINÁRNE LIEKY INÉ, AKO SÚ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY	18
ČASŤ 1: PREHLAD DOKUMENTÁCIE	18
A. ADMINISTRATÍVNE INFORMÁCIE	18
B. SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČOVANIE A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA	18
C. PODROBNÝ A KRITICKÝ SÚHRN	18
ČASŤ 2: FARMACEUTICKÉ [FYZIKÁLNO-CHEMICKÉ, BIOLOGICKÉ ALEBO MIKROBIOLOGICKÉ INFORMÁCIE (KVALITA)]	19
Základné zásady a požiadavky	19
A. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ÚDAJE O ZLOŽKÁCH	20
1. Kvalitatívne údaje	20
2. Zvyčajná terminológia	20
3. Kvantitatívne údaje	20
4. Vývoj lieku	21
B. OPIS VÝROBNÉHO POSTUPU	21
C. KONTROLA VSTUPNÝCH SUROVÍN	22
1. Všeobecné požiadavky	22
1.1. Účinné látky	22
1.1.1. Účinné látky uvedené v liekopisoch	23
1.1.2. Účinné látky neuvedené v liekopisoch	24
1.1.3. Fyzikálno-chemické vlastnosti, ktoré môžu ovplyvniť biodostupnosť	24
1.2. Pomocné látky	24
1.3. Systém uzáveru	25
1.3.1. Účinná látka	25
1.3.2. Konečný produkt	25
1.4. Látka biologického pôvodu	25
D. KONTROLNÉ SKÚŠKY VYKONÁVANÉ POČAS MEDZISTUPŇOV VÝROBNÉHO PROCESU	26

E.	KONTROLNÉ SKÚŠKY NA KONEČNOM PRODUKTE	26
1.	Všeobecné charakteristické vlastnosti konečného produktu	27
2.	Stanovenie totožnosti a obsahu účinnej(-ých) látky (látok)	27
3.	Stanovenie totožnosti a obsahu pomocných látok	28
4.	Skúšky bezpečnosti	28
F.	STABILITNÉ SKÚŠKY	28
1.	Účinná(-é) látka (látky)	28
2.	Konečný produkt	28
G.	ĎALŠIE INFORMÁCIE	29
ČASŤ 3:	SKÚŠKY BEZPEČNOSTI A REZÍDUÍ	29
A.	Skúšania bezpečnosti	29
	KAPITOLA I: VYKONÁVANIE SKÚŠOK	29
1.	Presná identifikácia lieku a jeho účinnej(-ých) látky (látok)	29
2.	Farmakológia	30
2.1.	Farmakodynamika	30
2.2.	Farmakokinetika	30
3.	Toxikológia	30
3.1.	Toxicita po jednorazovom podaní	31
3.2.	Toxicita po opakovanom podaní	31
3.3.	Znášanlivosť u cieľových živočíšnych druhov	32
3.4.	Reprodukčná toxicita vrátane vývojovej toxicity	32
3.4.1.	Štúdie účinkov na reprodukciu	32
3.4.2.	Štúdia vývojovej toxicity	32
3.5.	Genotoxicita	32
3.6.	Karcinogenita	33
3.7.	Výnimky	33
4.	Iné požiadavky	33
4.1.	Osobitné štúdie	33
4.2.	Mikrobiologické vlastnosti rezíduí	33
4.2.1.	Možné účinky na črevnú flóru človeka	33
4.2.2.	Možné účinky na mikroorganizmy používané v priemyselnom spracovaní potravín	33
4.3.	Pozorovania uskutočnené na ľuďoch	33
4.4.	Vývoj rezistencie	34
5.	Bezpečnosť používateľa	34

	6.	Hodnotenie environmentálneho rizika	34
	6.1.	Hodnotenie environmentálneho rizika veterinárnych liekov, ktoré neobsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich nepozostávajú	34
	6.2.	Hodnotenie environmentálneho rizika veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostávajú	34
		KAPITOLA II: PREDKLADANIE ÚDAJOV A DOKUMENTOV	34
	B.	Skúšanie rezíduí	35
		KAPITOLA I: VYKONÁVANIE SKÚŠOK	35
	1.	Úvod	35
	2.	Metabolizmus a kinetika rezíduí	36
	2.1.	Farmakokinetika (absorpcia, distribúcia, metabolizmus, vylučovanie)	36
	2.2.	Odbúranie rezíduí	36
	3.	Analytická metóda rezíduí	36
		KAPITOLA II: PREDKLADANIE ÚDAJOV A DOKUMENTOV	37
	1.	Identifikácia produktu	37
ČASŤ 4:		PREDKLINICKÉ A KLINICKÉ SKÚŠANIE	38
		KAPITOLA I: PREDKLINICKÉ POŽIADAVKY	38
	A.	Farmakológia	38
	A.1.	Farmakodynamika	38
	A.2.	Vývoj rezistencie	38
	A.3.	Farmakokinetika	38
	B.	Znášanlivosť u cieľových druhov zvierat	39
		KAPITOLA II: KLINICKÉ POŽIADAVKY	39
	1.	Všeobecné zásady	39
	2.	Priebeh klinického skúšania	40
		KAPITOLA III: ÚDAJE A DOKUMENTY	40
	1.	Výsledky predklinických skúšaní	40
	2.	Výsledky klinického skúšania	41
		HLAVA II	
		POŽIADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY	43
ČASŤ 1:		PREHLAD DOKUMENTÁCIE	43
	A.	ADMINISTRATÍVNE INFORMÁCIE	43
	B.	SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČOVANIE A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV	43
	C.	PODROBNÝ A KRITICKÝ SÚHRN	43

ČASŤ 2:	CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ/MIKROBIOLOGICKÉ INFORMÁCIE (KVALITA) . . .	44
A.	KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ÚDAJE O ZLOŽKÁCH	44
1.	Kvalitatívne údaje	44
2.	Zvyčajná terminológia	44
3.	Kvantitatívne údaje	45
4.	Vývoj produktu	45
B.	OPIS VÝROBNÉHO PROCESU	45
C.	VÝROBA A KONTROLA VSTUPNÝCH SUROVÍN	45
1.	Vstupné suroviny uvedené v liekopise	46
2.	Vstupné suroviny neuvedené v liekopise	46
2.1.	Vstupné suroviny biologického pôvodu	46
2.2.	Vstupné suroviny nebiologického pôvodu	47
D.	KONTROLNÉ SKÚŠKY V PRIEBEHU VÝROBNÉHO PROCESU	47
E.	KONTROLNÉ SKÚŠKY NA KONEČNOM PRODUKTE	48
1.	Všeobecné charakteristické vlastnosti konečného produktu	48
2.	Totožnosť účinnej(-ých) látky (látok)	48
3.	Titer šarže alebo účinnosť	48
4.	Totožnosť a skúšanie adjuvansov	48
5.	Totožnosť a skúšanie pomocných zložiek	48
6.	Skúšky bezpečnosti	48
7.	Sterilita a skúška na čistotu	48
8.	Zvyšková vlhkosť	49
9.	Inaktivácia	49
F.	ROVNORODOSŤ JEDNOTLIVÝCH ŠARŽÍ	49
G.	SKÚŠKY STABILITY	49
H.	ĎALŠIE INFORMÁCIE	49
ČASŤ 3:	SKÚŠANIE BEZPEČNOSTI	49
A.	ÚVOD A VŠEOBECNÉ POŽIADAVKY	49
B.	LABORATÓRNE POKUSY	50
1.	Bezpečnosť podania jednej dávky	50
2.	Bezpečnosť podania jednej dávky, ktorá spôsobí predávkovanie	50
3.	Bezpečnosť opakovaného podania jednej dávky	50
4.	Posúdenie rozmnožovacej výkonnosti	51
5.	Posúdenie imunologických funkcií	51
6.	Osobitné požiadavky na živé vakcíny	51
6.1.	Šírenie vakcinačného kmeňa	51
6.2.	Rozširovanie vo vakcinovanom zvierati	51

6.3.	Reverzia virulencie atenuovaných vakcín	51
6.4.	Biologické vlastnosti vakcinačného kmeňa	51
6.5.	Rekombinácia alebo výmena genomických segmentov kmeňov	51
7.	Bezpečnosť používateľa	51
8.	Štúdia rezíduí	52
9.	Interakcie	52
C.	TERÉNNÉ ŠTÚDIE	52
D.	HODNOTENIE ENVIRONMENTÁLNEHO RIZIKA	52
E.	HODNOTENIE POŽADOVANÉ PRI VETERINÁRNYCH LIEKCH, KTORÉ OBSAHUJÚ GENETICKY MODIFIKOVANÉ ORGANIZMY ALEBO Z NICH POZOSTÁVAJÚ	53
ČASŤ 4:	SKÚŠANIE ÚČINNOSTI	53
	KAPITOLA I	53
	1. Všeobecné zásady	53
	2. Vykonávanie pokusov	53
	KAPITOLA II	53
	A. Všeobecné požiadavky	53
	B. Laboratórne pokusy	54
	C. Terénne pokusy	54
ČASŤ 5:	ÚDAJE A DOKUMENTY	55
	A. ÚVOD	55
	B. LABORATÓRNE POKUSY	55
	C. TERÉNNÉ POKUSY	56
ČASŤ 6:	BIBLIOGRAFICKÉ ODKAZY	57
HLAVA III		
	POŽIADAVKY NA OSOBITNÉ ŽIADOSTI O REGISTRÁCIU	57
	1. Generické veterinárne lieky	57
	2. Podobné biologické veterinárne lieky	57
	3. Osvedčené veterinárne použitie	58
	4. Kombinované veterinárne lieky	59
	5. Žiadosti s informovaným súhlasom	59
	6. Dokumentácia pri žiadostiach za výnimočných okolností	59
	7. Kombinované žiadosti o registráciu	59
HLAVA IV		
	POŽIADAVKY NA ŽIADOSTI O REGISTRÁCIU PRE URČITÉ VETERINÁRNE LIEKY	59
	1. IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY	60
	2. HOMEOPATICKÉ VETERINÁRNE LIEKY	60

ÚVOD A VŠEOBECNÉ ZÁSADY

1. Údaje a dokumenty pripojené k žiadosti o registráciu podľa článkov 12 až 13d sa predložia v súlade s požiadavkami ustanovenými v tejto prílohe a zohľadnia sa pokyny, ktoré uverejnila Komisia v Pravidlách týkajúcich sa liekov v Európskej únii, zväzok 6 B, Pokyny pre žiadateľov, Veterinárne lieky, Prezentácia a obsah dokumentácie.
2. Pri zostavovaní dokumentácie k žiadosti o registráciu musia žiadatelia tiež zohľadniť súčasný stav poznatkov veterinárnej medicíny a vedecké usmernenia týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti veterinárnych liekov, ktoré uverejnila Európska agentúra pre lieky (ďalej len „agentúra“), ako aj iné farmaceutické usmernenia Spoločenstva, ktoré uverejnila Komisia v rôznych zväzkoch Pravidiel týkajúcich sa liekov v Európskej únii.
3. Na veterinárne lieky iné, ako sú imunologické veterinárne lieky, sa uplatňujú všetky príslušné monografie vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu, pokiaľ ide o časť dokumentácie (farmaceutická) týkajúcej sa kvality (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické skúšania). Na imunologické veterinárne lieky sa uplatňujú všetky príslušné monografie vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu, pokiaľ ide o časť dokumentácie týkajúcej sa kvality, bezpečnosti a účinnosti.
4. Výrobný postup musí spĺňať požiadavky smernice Komisie 91/412/EHS ⁽¹⁾, ktorou sa ustanovujú zásady a pokyny týkajúce sa správnej výrobnéj praxe veterinárnych liečiv a zásady a pokyny k SVP (správna výrobná prax), uverejnené Komisiou v Pravidlách týkajúcich sa liekov v Európskej únii, zväzok 4.
5. V žiadosti sa uvádzajú všetky informácie, ktoré sú rozhodujúce pre hodnotenie príslušného veterinárneho lieku, či už sú pre liek priaznivé alebo nepriaznivé. Uvedú sa najmä všetky významné údaje týkajúce sa akýchkoľvek nedokončených alebo prerušených skúšaní a pokusov týkajúcich sa daného veterinárneho lieku.
6. Farmakologické, toxikologické skúšania, ako aj skúšania bezpečnosti a reziduí sa vykonávajú v súlade s ustanoveniami súvisiacimi so správnou laboratórnou praxou (SLP) ustanovenou v smerniciach Európskeho parlamentu a Rady 2004/10/ES ⁽²⁾ a 2004/9/ES ⁽³⁾.
7. Členské štáty zabezpečia, aby sa všetky pokusy na zvieratách vykonávali v súlade so smernicou Rady 86/609/EHS ⁽⁴⁾.
8. Na účely monitorovania hodnotenia pomeru riziko/výhody sa má každá nová informácia, ktorá nie je v pôvodnej žiadosti, a všetky informácie týkajúce sa dohľadu nad liekmi (farmakobdelosti) predložiť príslušnému orgánu. Po vydaní registrácie sa každá zmena obsahu v dokumentácii predkladá príslušným orgánom v súlade s požiadavkami nariadení Komisie (ES) č. 1084/2003 ⁽⁵⁾ alebo (ES) č. 1085/2003 ⁽⁶⁾ týkajúcich sa veterinárnych liekov povolených podľa formulácie článku 1 uvedených nariadení.
9. Hodnotenie environmentálneho rizika spojené s prepustením veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy (GMO) alebo z nich pozostávajú v zmysle článku 2 smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/18/ES ⁽⁷⁾, sa predloží v dokumentácii. Informácie sa predložia v súlade s ustanoveniami smernice 2001/18/ES a nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ⁽⁸⁾ a zohľadnia sa usmernenia, ktoré uverejnila Komisia.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 228, 17.8.1991, s. 70.

⁽²⁾ Ú. v. EÚ L 50, 20.2.2004, s. 44.

⁽³⁾ Ú. v. EÚ L 50, 20.2.2004, s. 28.

⁽⁴⁾ Ú. v. ES L 358, 18.12.1986, s. 1.

⁽⁵⁾ Ú. v. EÚ L 159, 27.6.2003, s. 1.

⁽⁶⁾ Ú. v. EÚ L 159, 27.6.2003, s. 24.

⁽⁷⁾ Ú. v. ES L 106, 17.4.2001, s. 1.

⁽⁸⁾ Ú. v. EÚ L 136, 30.4.2004, s. 1.

10. V prípadoch žiadostí o registráciu veterinárnych liekov určených pre živočíšne druhy alebo indikácie, predstavujúcich menšie trhové sektory, sa môže uplatňovať flexibilnejší prístup. V týchto prípadoch by sa mali zohľadniť príslušné vedecké usmernenia a/alebo vedecké poradenstvo.

Táto príloha je rozdelená do štyroch častí:

V hlave I sa opisujú štandardizované požiadavky pre žiadosti týkajúce sa veterinárnych liekov iných, ako sú imunologické veterinárne lieky.

V hlave II sa opisujú štandardizované požiadavky pre žiadosti týkajúce sa imunologických veterinárnych liekov.

V hlave III sa opisujú osobitné typy dokumentácie a požiadaviek týkajúcich sa povolenia na umiestnenie na trh.

V hlave IV sa opisujú požiadavky na dokumentáciu pre osobitné typy veterinárnych liekov.

HLAVA I

POŽIADAVKY NA VETERINÁRNE LIEKY INÉ, AKO SÚ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY

Nasledujúce požiadavky sa uplatňujú na veterinárne lieky iné, ako sú imunologické veterinárne lieky, okrem prípadov, ak je stanovené inak v hlave III.

ČASŤ 1: PREHLAD DOKUMENTÁCIE

A. ADMINISTRATÍVNE INFORMÁCIE

Veterinárny liek, ktorý je predmetom žiadosti, sa identifikuje názvom a názvom účinnej(-ých) látky (látok), spolu so silou, liekovou formou, spôsobom a cestou podania [pozri článok 12 ods. 3 písm. f) smernice] a opisom jeho obchodnej úpravy vrátane balenia, označenia a písomnej informácie pre používateľa [pozri článok 12 ods. 3 písm. l) smernice].

Meno a adresa žiadateľa sa uvedie spolu s názvami a adresami výrobcov a miest zapojených do jednotlivých stupňov výroby, skúšania a prepustenia [vrátane výrobcu konečného produktu a výrobcu (výrobcov) účinnej(-ých) látky (látok)] a v prípade potreby aj s menom a adresou dovozcu.

Žiadateľ identifikuje počet a názvy jednotlivých zväzkov tvoriacich odovzdanú sprievodnú dokumentáciu žiadosti a určí, ak je to vhodné, aké vzorky odovzdáva.

K administratívnym informáciám sa pripája dokument preukazujúci, že príslušný výrobca má povolenie vyrábať dané veterinárne lieky, tak ako je to uvedené v článku 44, spolu so zoznamom krajín, v ktorých bolo povolenie už udelené, kópie všetkých súhrnov charakteristických vlastností lieku podľa článku 14, tak ako ich schválili členské štáty, a zoznam krajín, v ktorých bola odovzdaná alebo zamietnutá žiadosť o registráciu.

B. SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČOVANIE A PÍSMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Žiadateľ navrhne súhrn charakteristických vlastností lieku podľa článku 14 tejto smernice.

Návrh textu na označenie vnútorného a vonkajšieho obalu sa poskytne v súlade s hlavou V tejto smernice, spolu s písomnou informáciou pre používateľa v prípade, že sa vyžaduje podľa článku 61. Žiadateľ tiež poskytne jeden alebo viacero vzorov vonkajších obalov alebo vzorov predajných obalov v konečnej(-ých) úprave (úpravách) príslušného veterinárneho lieku v aspoň jednom z úradných jazykov Európskej únie. Predajný vzor obalu sa môže poskytnúť v čiernej alebo bielej forme a elektronickou cestou v prípade získania predošlého súhlasu od príslušného orgánu.

C. PODROBNÝ A KRITICKÝ SÚHRN

V súlade s článkom 12 ods. 3 sa predloží podrobný a kritický súhrn týkajúci sa výsledkov farmaceutických (fyzikálno-chemických, biologických alebo mikrobiologických) skúšok, výsledkov skúšok bezpečnosti a reziduí, výsledkov predklinických a klinických skúšok a výsledkov skúšok hodnotiacich možné riziká, ktoré majú veterinárne lieky na životné prostredie.

Každý podrobný a kritický súhrn sa pripraví na základe vedeckých poznatkov v čase podania žiadosti. Súhrn musí obsahovať hodnotenie rôznych skúšok a pokusov, ktoré sa nachádzajú v registračnej dokumentácii týkajúcej sa povolenia na umiestnenie na trh, a musí sa zameriavať na všetky relevantné body týkajúce sa hodnotenia kvality, bezpečnosti a účinnosti veterinárneho lieku. V súhrne sa uvedú podrobné výsledky predložených skúšok a pokusov a presné bibliografické odkazy.

Všetky dôležité údaje sa zhrnú v dodatku, vždy keď je to možné, v tabuľkách alebo grafickej podobe. V podrobnom a kritickom súhrne a v dodatku musia byť presné odkazy na údaje obsiahnuté v základnej dokumentácii.

V podrobnom a kritickom súhrne sa uvedie podpis a dátum a pripoja sa údaje o vzdelaní, odbornej príprave a pracovných skúsenostiach autora. Uvedie sa profesionálny vzťah autora k žiadateľovi.

V prípade, že sa do lieku na humánne použitie zahrnú účinná látka v súlade s požiadavkami prílohy I k smernici Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES ⁽¹⁾, môže v prípade potreby celkový súhrn kvalitatívnych údajov stanovený v module 2 v oddiele 2.3 uvedenej prílohy nahradiť súhrn týkajúci sa dokumentácie o účinnej látke alebo lieku.

Ak príslušný orgán verejne vyhlásil, že chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické údaje o konečnom produkte môžu byť do dokumentácie zahrnuté iba vo formáte – spoločný technický dokument (CTD), môže sa podrobný a kritický súhrn výsledkov farmaceutického skúšania predložiť vo formáte celkového súhrnu kvalitatívnych údajov.

V prípade žiadostí pre živočíšne druhy alebo indikácie predstavujúcich menšie trhové sektory sa môže formát celkového súhrnu kvalitatívnych údajov použiť bez predchádzajúceho súhlasu príslušného orgánu.

ČASŤ 2: FARMACEUTICKÉ [FYZIKÁLNO-CHEMICKÉ, BIOLOGICKÉ ALEBO MIKROBIOLOGICKÉ INFORMÁCIE (KVALITA)]

Základné zásady a požiadavky

Údaje a dokumenty pripojené k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. j) prvej zarážky sa predložia v súlade s požiadavkami uvedenými ďalej.

Pokiaľ ide o účinnú(-é) látku (látky) a konečný veterinárny produkt, farmaceutické (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické) informácie zahŕňajú údaje o výrobnom procese, charakteristikách a vlastnostiach, o postupoch a požiadavkách na kontrolu kvality, o stabilitných skúškach, ako aj opis zloženia, vývoja a podoby veterinárneho produktu.

Uplatňujú sa všetky monografie vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu, prípadne liekopisu členského štátu.

Všetky skúšobné postupy musia spĺňať kritériá analýzy a kontroly kvality vstupných surovín a konečného produktu a mali by zohľadniť zavedené usmernenia a požiadavky. Poskytnú sa výsledky validačných štúdií.

Všetky skúšobné postupy musia byť opísané s dostatočnou presnosťou a podrobnosťou tak, aby ich bolo možné zopakovať v rámci skúšok kontroly vykonávaných na požiadanie príslušného orgánu; adekvátne sa opíše každý špeciálny prístroj a každé zariadenie, ktoré sa použije, a môže sa pripojiť aj nákres. Zloženie laboratórnych činidiel sa doplní, ak je to potrebné, spôsobom ich prípravy. V prípade skúšobných postupov uvedených v Európskom liekopise alebo v liekopise príslušného členského štátu sa tento opis môže nahradiť presným odkazom na príslušný liekopis.

Prípadne sa použije chemický a biologický referenčný materiál z Európskeho liekopisu. V prípade, že sa použijú iné referenčné materiály a štandardy, je potrebné ich určiť a podrobne opísať.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.

V prípadoch, v ktorých sa do lieku na humánne použitie zahrnujú účinná látka v súlade s požiadavkami prílohy I k smernici 2001/83/ES, môžu v prípade potreby chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informácie stanovené v module 3 uvedenej smernice nahradiť dokumentáciu týkajúcu sa účinnej látky alebo konečného produktu.

Chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické údaje o účinnej látke alebo konečnom produkte môžu byť do dokumentácie zahrnuté v formáte CTD (CDT – spoločný technický dokument) iba v prípade, ak takúto možnosť príslušný orgán verejne vyhlásil.

V prípade akejkoľvek žiadosti pre živočíšne druhy alebo indikácie predstavujúce menšie trhové sektory sa môže formát CTD použiť bez predchádzajúceho súhlasu príslušného orgánu.

A. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ÚDAJE O ZLOŽKÁCH

1. Kvalitatívne údaje

Pod pojmom ‚kvalitatívne údaje‘ o všetkých zložkách lieku sa rozumie označenie a opis:

- účinnej(-ých) látky (látok),
- zložiek pomocných látok, bez ohľadu na ich pôvod alebo použité množstvo, vrátane farbív, konzervačných látok, prídavných látok, stabilizátorov, zahusťovacích látok, emulgátorov, chuťových a aromatických látok,
- zložiek na vonkajšie obalenie veterinárnych liekov, ako sú kapsule, želatínové kapsule, určené na prehĺtnutie alebo iné podanie zvieratám.

Tieto údaje sa doplnia o všetky dôležité informácie týkajúce sa primárneho balenia, prípadne, ak je to potrebné, aj sekundárneho balenia, a v prípade potreby aj spôsob jeho uzatvárania spolu s podrobnosťami o príslušenstve, pomocou ktorého sa liek používa alebo podáva a ktoré sa dodáva spolu s liekom.

2. Zvyčajná terminológia

Pod pojmom ‚zvyčajná terminológia‘, ktorá sa má používať pri opise zložiek veterinárnych liekov, sa napriek uplatňovaniu ostatných ustanovení článku 12 ods. 3 písm. c) rozumie:

- v prípade zložiek uvedených v Európskom liekopise alebo, ak v ňom daná zložka nie je uvedená, v národnom liekopise niektorého z členských štátov hlavný názov uvedený v záhlaví príslušnej monografie spolu s odkazom na príslušný liekopis,
- v prípade iných zložiek medzinárodný generický názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO), ktorý môže byť sprevádzaný ďalším generickým názvom, alebo, ak to nie je možné, presné vedecké označenie, zložky bez medzinárodného generického názvu alebo presného vedeckého označenia sa opisujú vyhlásením o tom, ako a z čoho boli pripravené, doplnené v prípade potreby ďalšími dôležitými údajmi,
- v prípade farbív označenie kódom ‚E‘ priradeným k týmto farbivám smernicou Rady 78/25/EHS ⁽¹⁾.

3. Kvantitatívne údaje

3.1. Na uvedenie ‚kvantitatívnych údajov‘ o všetkých účinných látkach veterinárnych liekov je potrebné v závislosti od danej liekovej formy uviesť pre každú účinnú látku hmotnosť alebo počet jednotiek biologickej účinnosti na jednotku dávky alebo jednotku hmotnosti alebo objemu.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 11, 14.1.1978, s. 18.

Jednotky biologickej účinnosti sa používajú pri látkach, ktoré sa nemôžu definovať chemicky. V prípadoch, keď bola Svetovou zdravotníckou organizáciou definovaná jednotka biologickej účinnosti, použije sa táto jednotka. V prípade, že medzinárodná jednotka nebola definovaná, jednotky biologickej účinnosti sa vyjadria takým spôsobom, aby sa poskytli jednoznačné informácie o účinnosti použitej látky, v prípade potreby sa používajú jednotky Európskeho liekopisu.

Vždy keď je to možné, uvedie sa biologická účinnosť na jednotku hmotnosti alebo objemu. Doplňa sa tieto informácie:

- v prípade jednodávkových liekov: hmotnosť alebo jednotky biologickej účinnosti každej účinnej látky v jednodávkovom balení, zohľadňujúc v prípade potreby použiteľný objem produktu po rekonštitúcii,
- v prípade veterinárnych liekov, ktoré sa podávajú po kvapkách: hmotnosť alebo jednotky biologickej účinnosti každej účinnej látky v jednej kvapke alebo v počte kvapiek, ktorý zodpovedá 1 ml alebo 1 g lieku,
- v prípade sirupov, emulzií, granulovaných liekov a iných liekových foriem, ktoré sa podávajú v meraných množstvách: hmotnosť alebo jednotky biologickej účinnosti každej účinnej látky na merané množstvo.

3.2. Účinné látky vo forme zlúčenín alebo derivátov sa kvantitatívne opisujú prostredníctvom ich celkovej hmotnosti a, ak je to potrebné alebo dôležité, prostredníctvom hmotnosti účinnej jednotky alebo jednotiek molekuly.

3.3. Pri veterinárnych liekoch obsahujúcich účinnú látku, ktorá je po prvý raz predmetom žiadosti o registráciu v ktoromkoľvek členskom štáte, kvantitatívne zloženie účinnej látky, ktorá je soľou alebo hydrátom, sa systematicky vyjadruje celkovou hmotnosťou účinnej jednotky alebo jednotiek molekuly. Všetky následne povolené veterinárne lieky v členských štátoch majú mať kvantitatívne zloženie uvedené pre tú istú účinnú látku rovnakým spôsobom.

4. Vývoj lieku

Poskytne sa vysvetlenie, pokiaľ ide o výber zloženia, zložky, primárne balenie, možné sekundárne balenie, v prípade potreby vonkajší obal, predpokladanú funkciu pomocných látok v konečnom produkte a metódu výroby konečného produktu. Toto vysvetlenie musí byť podporené vedeckými údajmi o vývoji daného lieku. Musí sa uviesť akýkoľvek prebytok spolu s jeho zdôvodnením. Mikrobiologické vlastnosti (mikrobiologická čistota a antimikrobiálna aktivita) a návod na použitie musia dokázať vhodnosť použitia veterinárneho lieku, tak ako je uvedené v dokumentácii k žiadosti o registráciu.

B. OPIS VÝROBNÉHO POSTUPU

Uvedie sa názov, adresa a miera zodpovednosti každého výrobcu a každého navrhovaného miesta výroby alebo zariadenia zahrnutého vo výrobe a testovaní.

Opis výrobného postupu priložený k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. d) musí byť vypracovaný spôsobom, ktorý ponúka primeraný prehľad povahy použitých operácií.

Na tento účel musí opis obsahovať aspoň:

- uvedenie rozličných etáp výroby, aby bolo možné posúdiť, či procesy využité v rámci výroby danej liekovej formy mohli spôsobiť nežiaducu zmenu zložiek,
- v prípade nepretržitej výroby úplné údaje týkajúce sa preventívnych opatrení, ktoré sa vykonali s cieľom zabezpečiť homogenitu konečného produktu,

- aktuálne výrobné zloženie s kvantitatívnymi údajmi o všetkých použitých látkach, množstvách pomocných látok, ktoré sa môžu uvádzať približne, pokiaľ to vyžaduje lieková forma, uvedenie všetkých látok, ktoré sa môžu stratiť počas výroby, označenie a zdôvodnenie použitia akéhokoľvek prebytku,
- vymenovanie stupňov výroby, v ktorých sa odoberajú vzorky pre kontrolné skúšky počas výrobného procesu, a aplikované limity v prípade, že ostatné údaje v dokumentoch priložených k žiadosti ukazujú nevyhnutnosť týchto skúšok pre kontrolu kvality konečného produktu,
- experimentálne validačné štúdie výrobného procesu a v prípade potreby schému validácie procesu výrobných šarží,
- v prípade sterilných liekov, pri ktorých sa používajú neliekopisné štandardné sterilizačné podmienky, údaje o použitých sterilizačných procesoch a/alebo aseptických postupoch.

C. KONTROLA VSTUPNÝCH SUROVÍN

1. Všeobecné požiadavky

Pre potreby tohto odseku sa pod pojmom ‚vstupné suroviny‘ rozumejú všetky zložky príslušného veterinárneho lieku a, ak je to potrebné, jeho vnútorného obalu vrátane jeho uzáveru, tak ako je to uvedené v bode 1 oddielu A vyššie.

Dokumentácia musí zahŕňať špecifikácie a informácie o skúškach, ktoré sa vykonávajú v rámci kontroly kvality všetkých šarží surovín.

Rutinné skúšky každej šarže vstupných surovín sa vykonávajú podľa toho, ako sú uvedené v žiadosti o registráciu. Ak sa použijú iné skúšky ako tie, ktoré sú uvedené v príslušnom liekopise, musí sa predložiť dôkaz o tom, že vstupné suroviny spĺňajú požiadavky na kvalitu daného liekopisu.

V prípade, že Európske riaditeľstvo pre kvalitu liečiv a zdravotnej starostlivosti vydalo pre vstupnú surovinu, účinnú látku alebo pomocnú látku certifikát vhodnosti, predstavuje tento certifikát odkaz na príslušnú monografiu Európskeho liekopisu.

V prípade odvolania sa na certifikát vhodnosti výrobcu vydá žiadateľovi písomnú záruku, že výrobný postup nebol pozmenený od vydania certifikátu vhodnosti Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liečiv a zdravotnej starostlivosti.

Certifikáty analýzy sa pre vstupné suroviny vydajú s cieľom preukázať zhodu s určenými špecifikáciami.

1.1. Účinné látky

Uvedie sa názov, adresa a miera zodpovednosti každého výrobcu a každého navrhovaného miesta výroby alebo zariadenia zahrnutého do výroby a skúšania účinnej látky.

Pre presne definované účinné látky môže výrobca účinnej látky alebo žiadateľ požiadať, aby nasledujúce informácie priamo výrobca účinnej látky predložil ako samostatný dokument príslušným orgánom ako základnú dokumentáciu účinnej látky (ASMF):

- a) podrobný opis výrobného procesu;
- b) opis kontroly kvality počas výroby;
- c) opis validácie procesu.

V tomto prípade však výrobca poskytne žiadateľovi všetky údaje, ktoré môžu byť pre neho nevyhnutné vzhľadom na prevzatie zodpovednosti za veterinárny liek. Výrobca písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí rovnorodosť jednotlivých šarží a nebude meniť výrobný proces alebo výrobné parametre bez toho, aby informoval žiadateľa. Dokumenty a údaje týkajúce sa takejto žiadosti o zmenu sa doručia príslušným orgánom, taktiež sa poskytnú žiadateľovi, v prípade, že sa týkajú povolenej časti základnej dokumentácie účinnej látky (AP ASMF).

V prípade, že certifikát vhodnosti nie je k dispozícii, poskytnú sa taktiež doplňujúce informácie o metódach výroby, kontrole kvality a nečistotách, ako aj dôkaz o molekulárnej štruktúre:

1. Informácie o výrobnom postupe zahŕňajú opis výrobného postupu účinnej látky, ku ktorému sa žiadateľ pri výrobe účinnej látky zaväzuje. Uvedú sa všetky suroviny potrebné na výrobu účinnej(-ých) látky (látok), s určením, v ktorom stupni výroby sa každá surovina použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že tieto suroviny zodpovedajú normám primeraným k ich určenému použitiu.
2. Informácie o kontrole kvality zahŕňajú testy (vrátane prijateľných kritérií) vykonané na každom kritickom stupni, informácie o kvalite a kontrole medziproduktov a validácii procesov a/alebo hodnotiace štúdie. Taktiež v prípade potreby zahŕňajú validačné údaje analytických metód uplatnených pri stanovení účinných látok.
3. Informácie o nečistotách budú poukazovať na predpokladateľné nečistoty spoločne s úrovňami a povahou sledovaných nečistôt. Tieto informácie budú v prípade potreby tiež obsahovať údaje o bezpečnosti týchto nečistôt.
4. Pokiaľ ide o biotechnologické veterinárne lieky, zahrnie sa v dôkazoch o molekulárnej štruktúre schematická sekvencia aminokyselín a relatívna molekulová hmotnosť.

1.1.1. Účinné látky uvedené v liekopisoch

Na všetky účinné látky uvedené v Európskom liekopise sa vzťahujú všeobecné aj špecifické monografie uvedené v uvedenom liekopise.

Zložky, ktoré spĺňajú podmienky Európskeho liekopisu alebo liekopisu niektorého z členských štátov, sa považujú za zložky, ktoré dostatočne spĺňajú ustanovenia článku 12 ods. 3 písm. i). V tomto prípade sa opis analytických metód a postupov môže v každom príslušnom oddiele nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

V prípadoch, že je špecifikácia uvedená v monografii Európskeho liekopisu alebo v národnom liekopise členského štátu z hľadiska zabezpečenia kvality danej látky nepostačujúca, môžu príslušné orgány požiadať žiadateľa o vhodnejšie špecifikácie vrátane limitov špecifických nečistôt s uznanými skúšobnými postupmi.

Príslušné orgány informujú orgány zodpovedné za príslušný liekopis. Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh poskytne orgánom zodpovedným za daný liekopis údaje o údajných nedostatkoch a uplatňovaných dodatočných špecifikáciách.

V prípade, že neexistuje monografia Európskeho liekopisu pre účinnú látku a účinná látka je opísaná v liekopise členského štátu, môže sa uplatniť liekopis členského štátu.

V prípadoch, keď účinná látka nie je opísaná ani v Európskom liekopise, ani v liekopise členského štátu, môže sa uznať aj zhoda s liekopisnou monografiou tretej krajiny, ak sa preukáže jej vhodnosť. V tomto prípade žiadateľ predloží kópiu monografie a v prípade potreby k nej priloží preklad. Predložia sa údaje s cieľom preukázať, že v rámci monografie je možné adekvátne kontrolovať kvalitu účinnej látky.

1.1.2. Účinné látky neuvedené v liekopisoch

Zložky, ktoré nie sú uvedené v žiadnom liekopise, sa opisujú vo forme monografie pod týmito záhlaviami:

- a) názov zložky, ktorá spĺňa požiadavky z oddielu A bodu 2 sa doplní o všetky obchodné a vedecké synonymá;
- b) definícia látky, ktorá je podobná definícii, ktorá sa používa v Európskom liekopise, sa doplní akýmkoľvek potrebným vysvetľujúcim dôkazom, najmä takým, ktorý sa týka molekulárnej štruktúry. V prípade, že sa látky dajú opísať iba spôsobom ich výroby, opis musí byť dostatočne podrobný, aby charakterizoval látku, ktorá je stála aj zložením, aj účinkami;
- c) metódy identifikácie možno opísať vo forme úplných výrobných techník používaných na výrobu danej látky a vo forme skúšok, ktoré by sa mali vykonávať rutinne;
- d) skúšky na čistotu sa opisujú vo vzťahu ku každej očakávanej nečistote, najmä tých, ktoré môžu mať škodlivý účinok, a ak je to potrebné, tých, ktoré vzhľadom na kombináciu látok, na ktoré sa žiadosť vzťahuje, môžu nežiaduco ovplyvniť stabilitu príslušného lieku alebo skresliť výsledky analýz;
- e) skúšky a limity kontrolných parametrov týkajúcich sa hotového lieku, ako sú veľkosť častíc a sterilita, by mali byť príslušné metódy v prípade potreby opísané a zvalidované;
- f) v prípade zložených látok rastlinného alebo živočíšneho pôvodu je nutné rozlišovať medzi prípadom, keď nutnosť chemickej, fyzikálnej alebo biologickej kontroly účinných zložiek spôsobuje viacero farmakologických účinkov, a prípadom látok, ktoré obsahujú jednu alebo viacero skupín účinných látok s podobným účinkom, v prípade ktorých možno akceptovať jeden úhrnný skúšobný postup.

Týmito údajmi sa preukazuje, že navrhovaný súbor skúšobných postupov je dostatočný na kontrolu kvality účinných látok z určeného zdroja.

1.1.3. Fyzikálno-chemické vlastnosti, ktoré môžu ovplyvniť biodostupnosť

V prípade, že biodostupnosť daného veterinárneho lieku závisí od nasledujúcich informácií, tieto musia byť súčasťou všeobecného opisu účinných látok bez ohľadu na to, či sú dané látky uvedené v liekopisoch alebo nie:

- kryštalická forma a koeficienty rozpustnosti,
- veľkosť častíc, kde je to vhodné, po rozotrení na prášok,
- hydratácia,
- rozdeľovací koeficient olej/voda,
- hodnoty pK/pH.

Prvé tri zarážky sa nevzťahujú na látky používané výhradne v roztokoch.

1.2. Pomocné látky

Na všetky látky uvedené v Európskom liekopise sa vzťahujú všeobecné aj špecifické monografie uvedené v tomto liekopise.

Pomocné látky spĺňajú požiadavky príslušnej monografie Európskeho liekopisu. V prípade, že takáto monografia neexistuje, je možné odkazovať na liekopis členského štátu. V prípade, že takáto monografia neexistuje, je možné odkazovať na liekopis tretej krajiny. V takomto prípade sa musí preukázať vhodnosť tejto monografie. V prípade potreby sa k požiadavkám monografie doplnia dodatočné skúšky kontrolných parametrov, ako sú veľkosť častíc, sterilita a zvyškové rozpúšťadlá. V prípade, že neexistuje liekopisná monografia, navrhnu a zdôvodnia sa špecifikácie. Uplatňujú sa požiadavky na špecifikácie účinných látok stanovené v oddiele 1.1.2 [písmená a) až e)]. Uvedú sa navrhované metódy a ich podporné validačné údaje.

Farbivá, ktoré sú súčasťou veterinárnych liekov, musia spĺňať požiadavky smernice 78/25/EHS okrem určitých veterinárnych liekov na miestne použitie, ako sú insekticídne obojky a štítiky do uší, pri ktorých je použitie iných farbív oprávnené.

Farbivá musia spĺňať kritériá čistoty stanovené v smernice Komisie 95/45/ES ⁽¹⁾.

Pre nové pomocné látky, teda pomocné látky po prvý raz použité vo veterinárnom lieku alebo pri novom spôsobe jeho podávania, sa poskytnú údaje o ich výrobe, charakterizácii a kontrolách, s odkazmi na podporné údaje o bezpečnosti, a to klinickej i neklinickej.

1.3. Systém uzáveru

1.3.1. Účinná látka

Poskytnú sa informácie o systéme uzáveru nádoby s účinnou látkou. Úroveň požadovaných informácií sa určí v závislosti od fyzikálneho skupenstva účinnej látky (kvapalné, pevné).

1.3.2. Konečný produkt

Poskytnú sa informácie o systéme uzáveru nádoby s konečným produktom. Úroveň požadovaných informácií sa určí v závislosti od spôsobu podania veterinárneho lieku a fyzikálneho skupenstva formy dávky (kvapalné, pevné).

Obalový materiál spĺňa požiadavky príslušnej monografie Európskeho liekopisu. V prípade, že takáto monografia neexistuje, je možné vykonať odkaz na liekopis členského štátu. V prípade, že takáto monografia neexistuje, je možné vykonať odkaz na liekopis tretej krajiny. V takomto prípade sa musí preukázať vhodnosť tejto monografie.

V prípade, že neexistuje liekopisná monografia, navrhnu a zdôvodnia sa špecifikácie obalového materiálu.

Uvedú sa vedecké údaje o výbere a vhodnosti obalového materiálu.

Pri nových obalových materiáloch, ktoré sú v kontakte s produktom, sa uvedú informácie o ich zložení, výrobe a bezpečnosti.

Špecifikácie a v prípade potreby aj údaje o výkone sa uvedú pre akýkoľvek nástroj dávkovania alebo podávania, ktorý je priložený k veterinárnemu lieku.

1.4. Látky biologického pôvodu

Ak sa pri výrobe veterinárnych liekov používajú východiskové materiály ako sú mikroorganizmy, tkanivá rastlinného alebo živočíšneho pôvodu, bunky alebo tekutiny (vrátane krvi) ľudského alebo živočíšneho pôvodu alebo biotechnologicky konštruované bunky, musí byť opísaný a zdokumentovaný ich pôvod a história.

Opis vstupných surovín musí obsahovať výrobnú stratégiu, purifikačné/inaktivačné postupy spolu s ich validáciou a všetkých kontrol vykonávaných počas výroby s cieľom zabezpečiť kvalitu, bezpečnosť a rovnorodosť jednotlivých šarží konečného produktu.

Pri používaní bunkových bánk sa musí preukázať, že vlastnosti bunky zostali počas pasážovania pre výrobu i neskôr nezmenené.

Východisková kultúra, bunkové banky, zmesi sér a vždy, keď je to možné, východiskové materiály, z ktorých boli získané, sa testujú na prítomnosť cudzích mikroorganizmov.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 226, 22.9.1995, s. 1.

V prípade, že sa použijú vstupné suroviny živočíšneho alebo humánneho pôvodu, musia sa opísať opatrenia zabezpečujúce neprítomnosť potenciálne patogénnych činiteľov.

Ak je prítomnosť potenciálne patogénnych cudzích mikroorganizmov nevyhnutná, materiál možno použiť, iba ak jeho ďalšie spracovanie zabezpečí ich odstránenie a/alebo inaktiváciu, pričom táto skutočnosť sa musí schváliť.

Poskytne sa dokumentácia na preukázanie skutočnosti, že východisková kultúra, bunkové banky, šarže sér a iný materiál pochádzajúci zo živočíšnych druhov náchylných na prenos PSE (prenosná spongiformná encefalopatia) sú v súlade s Oznámením o pokynoch pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom veterinárnych liekov⁽¹⁾, ako aj s príslušnou monografiou Európskeho liekopisu. Na preukázanie súladu sa môžu použiť osvedčenia vhodnosti vydané Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liečiv a zdravotnej starostlivosti s odkazom na príslušnú monografiu Európskeho liekopisu.

D. KONTROLNÉ SKÚŠKY VYKONÁVANÉ POČAS MEDZISTUPŇOV VÝROBNÉHO PROCESU

Do dokumentácie sa zahrnú podrobnosti týkajúce sa skúšania kontroly lieku, ktoré sa môžu uskutočniť v medzistupňoch výrobného procesu s cieľom zabezpečenia konzistentnosti technických charakteristík a výrobného procesu.

Tieto skúšky sú zásadné z hľadiska kontroly zhody daného veterinárneho lieku s jeho zložením vo výnimočných prípadoch, keď žiadateľ navrhne taký analytický postup pre kontrolu konečného produktu, ktorého súčasťou nie sú skúšky na kontrolu obsahu všetkých účinných látok (alebo všetkých pomocných látok, na ktoré sa vzťahujú rovnaké požiadavky ako na účinné látky).

Tie isté požiadavky sa uplatňujú v prípade, v ktorom kontrola kvality konečného produktu závisí od priebežných kontrolných skúšok, najmä ak je príslušná látka v podstate definovaná svojím výrobným postupom.

V prípade, že sa medziprodukt môže uchovávať pred ďalším spracovaním alebo primárnou kompletizáciou, musí sa uviesť čas použiteľnosti medziproduktu na základe údajov vyplývajúcich zo stabilitných štúdií.

E. KONTROLNÉ SKÚŠKY NA KONEČNOM PRODUKTE

Pri kontrole konečného produktu sa za šaržu konečného produktu považuje šarža zložená zo všetkých jednotiek akejkoľvek liekovej formy vyrobených z rovnakého pôvodného množstva materiálu, ktoré prešli rovnakou sériou výrobných a/alebo sterilizačných operácií alebo v prípade nepretržitého výrobného procesu všetkých jednotiek vyrobených počas stanoveného obdobia.

V žiadosti o registráciu sa uvedú tie skúšky, ktoré sa vykonávajú rutinne na každej šarži konečného produktu. Uvádza sa frekvencia skúšok, ktoré sa nevykonávajú rutinne. Uvádzajú sa limity pri prepustení konečného produktu z výroby.

Do dokumentácie sa zahrnú podrobnosti týkajúce sa skúšok kontroly pri prepustení konečného produktu. Odovzdávajú sa v súlade s nasledujúcimi požiadavkami.

Na všetky lieky definované v Európskom liekopise alebo v prípade, že v ňom nie sú uvedené, v liekopise ktoréhokoľvek členského štátu sa vzťahujú ustanovenia príslušných monografií a všeobecných kapitol daného liekopisu.

Pri použití skúšobných postupov a limitov iných, ako sú postupy a limity uvedené v príslušných monografiách a všeobecných kapitolách Európskeho liekopisu alebo v prípade, že v ňom nie sú uvedené, v liekopise členského štátu, je nutné predložiť dôkaz, že príslušný konečný produkt, ak by bol podrobený skúškam podľa týchto monografií, by splnil požiadavky na kvalitu daného liekopisu pre príslušnú liekovú formu.

⁽¹⁾ Ú. v. EÚ C 24, 28.1.2004, s. 6.

1. Všeobecné charakteristické vlastnosti konečného produktu

Niektoré skúšky všeobecných charakteristických vlastností lieku musia byť vždy súčasťou skúšok konečného produktu. Tieto skúšky sa týkajú, kde je to možné, kontroly priemerných hmotností a ich maximálnych odchýlok, mechanických, fyzikálnych alebo mikrobiologických skúšok, organoleptických vlastností, fyzikálnych vlastností, ako je hustota, pH, index lomu. Žiadateľ v každom jednotlivom prípade uvedie pre každý sledovaný parameter metódu stanovenia a tolerančné limity.

Podmienky skúšok, kde je to vhodné, potrebné vybavenie a zariadenia a postupy musia byť vždy, keď nie sú uvedené v Európskom liekopise alebo liekopise členských štátov, opísané presne a podrobne, rovnako to platí v prípadoch, keď postupy predpísané v týchto liekopisoch nemožno použiť.

Okrem toho sa tuhé liekové formy, ktoré sa musia podávať orálne, podrobia štúdiu *in vitro* na rýchlosť uvoľňovania a rozpúšťania účinnej látky alebo látok, iba ak by boli inak zdôvodnené. Tieto štúdie sa uskutočnia aj v prípade podávania iným spôsobom, ak to príslušný orgán dotknutého členského štátu považuje za nevyhnutné.

2. Stanovenie totožnosti a obsahu účinnej(-ých) látky (látok)

Stanovenie totožnosti a obsahu účinnej(-ých) látky (látok) sa vykonáva buď na reprezentatívnej vzorke výrobnéj šarže, alebo individuálnou analýzou daného počtu jednotiek dávky.

Ak to nie je primerane preukázané, maximálna povolená odchýlka obsahu účinnej látky nemá v čase výroby presiahnuť $\pm 5\%$.

Výrobca musí na základe stabilných skúšok navrhnuť a opodstatniť maximálne akceptovateľné limity odchýlok obsahu účinnej látky v hotovom lieku až do konca času použiteľnosti.

V niektorých prípadoch predovšetkým v zložitých zmesiach, v ktorých by si stanovenie obsahu účinných látok, ktoré sú veľmi početné alebo sú prítomné vo veľmi nízkych množstvách, vyžadovalo komplikované skúšanie na každej vyrobenej šarži, možno takéto stanovenie obsahu jednej alebo viacerých účinných látok v konečnom produkte vynechať pod podmienkou, že takéto skúšky sa vykonajú na medzistupňoch výrobného procesu. Túto zjednodušenú techniku však nemožno rozšíriť aj na charakterizáciu daných látok. Treba ju doplniť o metódu kvantitatívneho hodnotenia, ktorá umožňuje príslušnému orgánu overiť zhodu lieku s jeho špecifikáciami po tom, čo bol umiestnený na trh.

V prípade, že primerané informácie o kvalite daného lieku nemožno poskytnúť fyzikálno-chemickými postupmi, je nutné vykonať biologické skúšky *in vivo* alebo *in vitro*. Súčasťou takéhoto skúšania musia byť, kedykoľvek je to možné, referenčné materiály a štatistická analýza umožňujúca výpočet intervalov spoľahlivosti. Ak tieto skúšky nemožno vykonať na konečnom produkte, možno ich vykonať v medzistupni výroby, čo najneskôr vo výrobnom procese.

Ak sa počas výroby konečného produktu vyskytne degradácia, musia sa stanoviť maximálne prijateľné limity jednotlivých a celkových degradačných produktov.

Ak údaje uvedené v oddiele B preukázu, že pri výrobe daného lieku sa použil prebytok účinnej látky, alebo ak stabilitné údaje poukazujú na pokles obsahu účinných látok pri uchovávaní, opis kontrolných skúšok konečného produktu musí zahŕňať, kde je to vhodné, chemické a, ak je to potrebné, toxikologicko-farmakologické preskúmanie zmien, ktorými daná látka prešla, prípadne aj charakterizáciu a/alebo stanovenie obsahu degradačných produktov.

3. Stanovenie totožnosti a obsahu pomocných látok

Test totožnosti a test na určenie horného a dolného limitu sa vykoná povinne pre každú jednotlivú antimikrobiálnu konzervačnú látku a pre akúkoľvek pomocnú zložku, ktoré môžu ovplyvniť biodostupnosť účinnej látky, v prípade, ak biodostupnosť nie je zaručená inými vhodnými skúškami. Test totožnosti a test na určenie horného a dolného limitu sú povinné pre akýkoľvek antioxidant a akúkoľvek pomocnú zložku, ktoré môžu nežiaduco ovplyvniť fyziologické funkcie, pričom test na určenie dolného limitu sa tiež vykoná pre antioxidanty pri prepustení lieku.

4. Skúšky bezpečnosti

Okrem toxikologicko-farmakologických skúšok predložených spolu so žiadosťou o registráciu musia byť súčasťou analytických údajov aj údaje týkajúce sa skúšok bezpečnosti, ako aj skúšky na sterilitu a prítomnosť bakteriálnych endotoxínov, a to vždy, keď je nutné takéto skúšky vykonávať rutinne s cieľom overenia kvality príslušného lieku.

F. STABILITNÉ SKÚŠKY

1. Účinná(-é) látka (látky)

Je potrebné určiť obdobie pre opakovanie skúšok (re-test periódu) a podmienky uchovávania účinnej látky okrem prípadov, v ktorých je účinná látka predmetom monografie v *Európskom* liekopise a výrobca konečného produktu vykonal opakované skúšky účinnej látky v plnom rozsahu ihneď pred jej použitím vo výrobe konečného produktu.

Stabilitné štúdie sa predložia na podporu definovanej re-test periódy a podmienok uchovávania. Predloží sa typ vykonaných stabilitných štúdií, použité protokoly, analytické postupy a ich validácie, spoločne s podrobnými výsledkami. Poskytne sa záväzok na stabilitné štúdie so súhrnným protokolom.

Ak je pre účinnú látku dostupný certifikát vhodnosti z navrhovaného zdroja a je v ňom uvedená re-test perióda a podmienky uchovávania, stabilitné štúdie pre účinnú látku z uvedeného zdroja sa nevyžadujú.

2. Konečný produkt

Predkladá sa opis posúdení, na základe ktorých žiadateľ stanovil navrhnutý čas použiteľnosti, odporúčané podmienky uchovávania a špecifikáciu na konci času použiteľnosti.

Predloží sa typ vykonaných stabilitných štúdií, použité protokoly, analytické postupy a ich validácie, spoločne s podrobnými výsledkami.

Ak si akýkoľvek konečný produkt pred podaním vyžaduje rekonštitúciu alebo zriedenie, sú požadované aj údaje o navrhovanom čase použiteľnosti a špecifikácii pre rekonštituovaný/zriedený liek, podporené dôležitými stabilitnými štúdiami.

V prípade viacdávkových kontajnerov sa v prípade potreby predkladajú stabilitné štúdie na zdôvodnenie času použiteľnosti produktu po prvom otvorení a definuje sa špecifikácia v čase použiteľnosti.

Ak je konečný produkt vystavený zvýšenej produkcii degradačných produktov, žiadateľ musí tieto produkty uviesť a určiť metódy ich identifikácie a stanovenia obsahu skúšobnými postupmi.

Záver musí obsahovať výsledky analýz, ktoré odôvodňujú navrhovaný čas použiteľnosti, a ak je to vhodné, čas použiteľnosti konečného produktu po otvorení, za odporúčaných podmienok uchovávania a špecifikácie konečného produktu na konci času použiteľnosti a v čase použiteľnosti konečného produktu za týchto odporúčaných podmienok uchovávania.

Uvedie sa maximálny prijateľný limit individuálnych a celkových degradačných produktov na konci času použiteľnosti.

Štúdie o interakcii produktu s obalovým materiálom sa prikladajú vždy vtedy, keď sa riziko interakcie medzi liekom a jeho obalom považuje za možné, najmä však v prípade injekčných liekov.

Poskytnite sa záväzok na stabilné štúdie so súhrnným protokolom.

G. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Informácie týkajúce sa kvality veterinárneho lieku, ktorý nie je predmetom predchádzajúcich oddielov, sa môžu zahrnúť do dokumentácie.

Pre medikované premixy (produkty určené na zamiešanie do medikovaného krmiva) sa poskytnú informácie o pridanom množstve, inštrukciách pre zamiešanie, homogenite v krmive, kompatibilite/vhodnosti krmív, stabilite v krmive a o navrhovanom čase použiteľnosti. Poskytnú sa špecifikácie medikovaných krmív, pri výrobe ktorých sa použili tieto premixy v súlade s odporúčanými inštrukciami na použitie.

ČASŤ 3: SKÚŠKY BEZPEČNOSTI A REZÍDUÍ

Údaje a dokumenty pripojené k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. j) druhej a štvrtej zarážky sa predložia v súlade s požiadavkami uvedenými ďalej.

A. Skúšania bezpečnosti

KAPITOLA I: VYKONÁVANIE SKÚŠOK

Dokumentácia o bezpečnosti musí obsahovať:

- a) potenciálnu toxicitu veterinárneho lieku a akékoľvek nebezpečné alebo nežiaduce účinky, ktoré sa môžu za navrhovaných podmienok vyskytnúť u zvierat, tieto sa vyhodnocujú vo vzťahu k závažnosti príslušného patologického stavu;
- b) potenciálne škodlivé účinky rezíduí daného veterinárneho lieku alebo látky obsiahnutej v potravinách vyrobených z liečených zvierat na ľudí a aké ťažkosti môžu tieto rezíduá spôsobiť pri priemyselnom spracovaní potravín;
- c) potenciálne riziká, ktoré môžu vyplývať z vystavenia ľudí veterinárnemu lieku, napríklad počas jeho podávania zvieratú;
- d) potenciálne riziká ohrozenia životného prostredia vyplývajúce z používania veterinárneho lieku.

Všetky výsledky musia byť spoľahlivé a všeobecne platné. Pri tvorbe pokusných metód a hodnotení výsledkov sa musia, kedykoľvek je to vhodné, používať matematické a štatistické postupy. Navyše sa musia poskytnúť informácie o liečivom potenciáli lieku a rizikách spojených s jeho používaním.

V niektorých prípadoch môže byť potrebné podrobiť skúšaniam metabolity východiskovej zlúčeniny, ak tieto predstavujú príslušné rezíduá.

Pomocná látka, ktorá sa vo farmaceutike používa prvý raz, sa z hľadiska skúšania považuje za účinnú látku.

1. Presná identifikácia lieku a jeho účinnej(-ých) látky (látok)

- medzinárodný nechránený názov (INN),
- názov podľa Medzinárodnej únie pre teoretickú a aplikovanú chémiu (IUPAC),
- číslo CAS (Chemical Abstract Service),
- liečebná, farmakologická a chemická klasifikácia,

- synonymá a skratky,
- štruktúrny vzorec,
- molekulárny vzorec,
- molekulárna hmotnosť,
- stupeň znečistenia,
- kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nečistôt,
- opis fyzikálnych vlastností,
- teplota topenia,
- teplota varu,
- tlak pár,
- rozpustnosť vo vode a organických rozpúšťadlách v g/l s označením teploty,
- hustota,
- index lomu, rotácie atď.,
- zloženie lieku.

2. Farmakológia

Farmakologické štúdie majú pri objasňovaní mechanizmov, prostredníctvom ktorých príslušný veterinárny liek vyvíja liečivý účinok, zásadný význam, a preto farmakologické štúdie vykonané na pokusných a cieľových živočíšnych druhoch budú zahrnuté do časti 4.

Farmakologické štúdie môžu pomáhať aj porozumeniu toxikologických fenoménov. Okrem toho v prípadoch, v ktorých veterinárny liek vyvíja farmakologické účinky za neprítomnosti toxickkej reakcie alebo pri dávkach nižších, ako sú dávky požadované na vyvolanie toxicity, sa tieto farmakologické účinky zohľadnia pri hodnotení bezpečnosti daného veterinárneho lieku.

Preto dokumentácii o bezpečnosti vždy musia predchádzať údaje o farmakologických skúškach vykonaných na laboratórnych zvieratách, ako aj všetky relevantné informácie zistené počas klinických štúdií na cieľovom zvierati.

2.1 Farmakodynamika

Poskytnú sa informácie o mechanizme účinku látky (látok) spoločne s informáciami o primárnych a sekundárnych farmakodynamických účinkoch s cieľom napomôcť porozumeniu akýchkoľvek škodlivých účinkov v štúdiách na zvieratách.

2.2 Farmakokinetika

Poskytnú sa údaje o pôsobení účinnej látky a jej metabolitov u druhov použitých pri toxikologických štúdiách vrátane absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania. Údaje sa budú týkať zistení dávky/účinku v rámci farmakologických a toxikologických štúdií na účely zistenia primeraného vystavenia. Do časti 4 sa zaraďujú porovnanie farmakokinetických údajov získaných zo štúdií na cieľových zvieratách v časti 4 kapitoly I oddielu A.2 s cieľom určiť relevantnosť získaných výsledkov z toxikologických štúdií toxicity u cieľových druhov.

3. Toxikológia

Dokumentácia o toxikológii sa musí viesť podľa usmernení uverejnených agentúrou pre všeobecný prístup k skúšaniam a usmernení ku konkrétnym štúdiám. Toto usmernenie zahŕňa:

1. základné skúšky požadované pre každý nový veterinárny liek na použitie u zvierat určených na produkciu potravín s cieľom zhodnotiť bezpečnosť akýchkoľvek rezíduí prítomných v potravinách na ľudskú spotrebu;
2. dodatočné skúšky, ktoré je možné požadovať v závislosti od špecifických toxikologických aspektov, spojených napríklad so štruktúrou, triedou a mechanizmom účinku spôsobom účinnej(-ých) látky (látok);
3. špeciálne skúšky, ktoré môžu napomôcť pri interpretácii údajov získaných zo základných a dodatočných skúšok.

Štúdie sa vykonávajú s účinnou(-ými) látkou (látkami), nie s konečným produktom. Prípady, v ktorých sa požadujú štúdie s konečným produktom, sú uvedené ďalej.

3.1. Toxicita po jednorazovom podaní

Štúdie o toxicite po jednorazovom podaní možno použiť na stanovenie:

- možných účinkov akútneho predávkovania u cieľových druhov,
- možných účinkov náhodného podania ľuďom,
- dávok, ktoré môžu byť užitočné pri štúdiách týkajúcich sa opakovaného podávania.

Štúdie o toxicite po jednorazovom podaní by mali zistiť akútne toxické účinky danej látky a časový priebeh ich nástupu a ústupu.

Štúdie, ktoré sa majú vykonať, sa vyberú tak, aby poskytovali informácie o bezpečnosti používateľa, napr. ak sa predpokladá značné vystavenie používateľa veterinárneho lieku inhaláciou alebo kontaktom s kožou, skúšajú sa tieto spôsoby vystavenia.

3.2. Toxicita po opakovanom podaní

Skúšky toxicity po opakovanom podaní sú určené na zisťovanie akýchkoľvek fyziologických a/alebo patologických zmien vyvolaných opakovaným podaním skúmanej účinnej látky alebo kombinácie účinných látok a stanovenie vzťahu týchto zmien s dávkovaním.

V prípade farmakologicky účinných látok alebo veterinárnych liekov určených na používanie výhradne pre zvieratá, ktoré nie sú určené na produkciu potravín, zvyčajne postačuje štúdia toxicity po opakovanom podaní vykonaná pre jeden živočíšny druh pokusného zvierata. Túto štúdiu možno nahradiť štúdiou vykonanou u cieľového zvierata. Frekvencia a cesta podania, ako aj trvanie štúdie sa zvolí so zreteľom na navrhované podmienky klinického používania. Výskumník uvedie svoje dôvody na zvolenie daného rozsahu a trvania skúšaní a dávok.

V prípade látok alebo veterinárnych liekov určených na používanie u zvierat určených na produkciu potravín, sa skúšanie toxicity po opakovanom podaní (90 dní) vykoná na hlodavcoch a nehlodavcoch s cieľom určiť cieľové orgány a toxikologické zistenia a určiť vhodný druh a dávku, ktoré budú použité na testovanie chronickej toxicity, ak to bude vhodné.

Výskumník uvedie svoje dôvody na zvolenie príslušných živočíšnych druhov, pričom prihliada na dostupné znalosti o metabolizme daného lieku u zvierat a ľudí. Skúšaná látka sa podáva orálne. Výskumník jasne uvedie a zdôvodní svoje dôvody na zvolenie príslušnej metódy a frekvencie podania a trvania skúšok.

Maximálna dávka sa zvyčajne volí tak, aby vyvolala škodlivé účinky. Najnižšia úroveň dávky by nemala vyvolať žiadne príznaky toxicity.

Hodnotenie toxických účinkov sa opiera o pozorovanie správania, rast, hematologické a fyziologické skúšky, najmä tie, ktoré sa týkajú vylučovacích orgánov, ako aj o pitevné správy a sprievodné histologické údaje. Výber a rozsah každej skupiny skúšok závisí od použitého druhu zvierat a stavu vedeckých poznatkov v danom období.

V prípade nových kombinácií známych látok, ktoré boli preskúvané v súlade s ustanoveniami tejto smernice, môže výskumník vhodným spôsobom po opakovanom podaní pozmeniť skúšky toxicity okrem prípadov, keď skúšania toxicity preukázali zosilnenie alebo nové toxické účinky, pričom uvedie svoje dôvody pre takéto zmeny.

3.3. Znášanlivosť u cieľových živočíšnych druhov

Poskytne sa zhrnutie akýchkoľvek príznakov neznášanlivosti pozorovaných počas štúdií vykonaných obvykle s konečným produktom na cieľových druhoch podľa požiadaviek časti 4 kapitoly I oddielu B. Určia sa príslušné štúdie, dávky, pri ktorých sa vyskytla neznášanlivosť, a príslušné druhy a plemená. Uvedú sa aj akékoľvek neočakávané fyziologické zmeny. Úplné záznamy o týchto štúdiách budú obsiahnuté v časti 4.

3.4. Reprodukčná toxicita vrátane vývojovej toxicity

3.4.1. Štúdie účinkov na reprodukciu

Účelom tejto štúdie je identifikácia možných porúch samčích alebo samičích reprodukčných funkcií alebo škodlivých účinkov na potomstvo vyplývajúcich z podania skúšaného veterinárneho lieku alebo látky.

V prípade farmakologicky účinných látok alebo veterinárnych liekov určených na používanie u zvierat určených na produkciu potravín sa štúdia účinkov na reprodukciu vykoná vo forme viacgeneračnej reprodukčnej štúdie navrhutej na zistenie akýchkoľvek účinkov týkajúcich sa reprodukcie u cicavcov. Tieto účinky zahŕňajú samčiu a samičiu plodnosť, párenie, počatie, implantáciu, schopnosť donosiť plod do termínu pôrodu, pôrod, laktáciu, prežitie, rast a vývoj mláďat od narodenia, odstavenia, pohlavnej zrelosti až po následnú reprodukčnú funkciu už ako dospelých jedincov. Použijú sa aspoň tri úrovne dávok. Maximálna dávka sa zvolí tak, aby vyvolala škodlivé účinky. Najnižšia úroveň dávky by nemala vyvolať žiadne príznaky toxicity.

3.4.2. Štúdia vývojovej toxicity

V prípade farmakologicky účinných látok alebo veterinárnych liekov určených pre zvieratá určené na produkciu potravín sa musia vykonať skúšania vývojovej toxicity. Tieto skúšania sa navrhnu tak, aby odhalili akékoľvek škodlivé účinky pre gravidné samice a vývoj embrya a plodu, v dôsledku vystavenia samice v období od implantácie, počas tehotenstva až po deň pred plánovaným pôrodom. Tieto škodlivé účinky zahŕňajú zvýšenú toxicitu v porovnaní s toxicitou pozorovanou u negravidných samíc, smrť embrya či plodu, zmenený rast plodu a štrukturálne zmeny plodu. Požaduje sa skúšanie vývojovej toxicity u potkanov. V závislosti od výsledkov sa bude musieť vykonať štúdia na inom druhu zvierat v súlade so zavedenými usmerneniami.

V prípade farmakologicky účinných látok alebo veterinárnych liekov, ktoré nie sú určené pre zvieratá určené na produkciu potravín, sa štúdia vývojovej toxicity vykoná aspoň na jednom druhu zvierat, ktorým môže byť cieľový druh, ak je príslušný liek určený na používanie u samíc, ktoré sa môžu použiť na chov. Ak by však používanie veterinárneho lieku viedlo k značnému vystaveniu používateľov, vykonajú sa štandardné štúdie vývojovej toxicity.

3.5. Genotoxicita

Vykonajú sa skúšania genotoxického potenciálu na zistenie zmien, ktoré môže látka spôsobiť na genetickom materiáli buniek. Akákoľvek látka, ktorá sa po prvý raz zahŕňa do veterinárneho lieku, sa musí posúdiť z hľadiska genotoxických vlastností.

Obvykle sa na účinnej(-ých) látke (látkach) vykoná štandardný súbor skúšaní genotoxicity *in vitro* a *in vivo* v súlade so zavedenými usmerneniami. V niektorých prípadoch je taktiež potrebné skúšať jeden alebo viac metabolitov, ktoré sa vyskytnú ako reziduá v krmivách.

3.6. Karcinogenita

Pri rozhodovaní o tom, či je potrebné vykonať testovanie karcinogenity, sa zohľadnia výsledky testov genotoxicity, vzťahy štruktúry a činnosti a zistenia testov systémovej toxicity, ktoré môžu byť dôležité pre neoplastické lézie pri dlhodobých štúdiách.

Zohľadní sa akákoľvek známa druhová špecifickosť mechanizmu toxicity, ako aj akékoľvek rozdiely v metabolizme medzi skúšanými druhmi, cieľovými druhmi a ľuďmi.

V prípade potreby testovania karcinogenity sa vo všeobecnosti požaduje dvojročná štúdia na potkanoch a 18-mesačná štúdia na myšiach. V prípade riadneho vedeckého odôvodnenia sa štúdie karcinogenity môžu vykonať na jednom druhu hlodavcov, a to najlepšie na potkanoch.

3.7. Výnimky

Ak je veterinárny liek určený na lokálne použitie, preskúma sa systémová absorpcia lieku pri cieľových živočíšnych druhoch. Ak sa preukáže, že systémová absorpcia je zanedbateľná, možno testy toxicity po opakovanom podaní, testy reprodukčnej toxicity a testy karcinogenity vynechať okrem prípadov, keď:

- za určitých stanovených podmienok používania možno očakávať prehltnutie veterinárneho lieku zvierateľom alebo
- za určitých stanovených podmienok používania možno očakávať ohrozenie používateľa kontaktom s liekom inými spôsobmi ako kontaktom s kožou, alebo
- účinná látka alebo metabolity sa môžu dostať do potravín získaných z liečeného zvierťa.

4. Iné požiadavky

4.1. Osobitné štúdie

V prípade osobitných skupín látok alebo ak účinky pozorované počas skúšania po opakovaných dávkach u zvierat zahŕňajú zmeny, ktoré naznačujú napr. imunotoxicitu, neurotoxicitu alebo endokrinné poruchy, je potrebné vykonať ďalšie skúšania, a to napríklad skúšky precitlivenosti alebo skúšky oneskorenej neurotoxicity. V závislosti od povahy produktu môže byť potrebné vykonať dodatočné štúdie na posúdenie základného mechanizmu toxického účinku alebo potenciálu podráždenia. Na takéto štúdie sa zvyčajne používa konečný produkt.

Pri vypracovávaní týchto štúdií a hodnotení ich výsledkov sa prihliada na stav vedeckých poznatkov a zavedených usmernení.

4.2. Mikrobiologické vlastnosti rezíduí

4.2.1. Možné účinky na črevnú flóru človeka

Možné mikrobiologické riziko, ktoré predstavujú rezíduá antimikrobiálnych zlúčenín pre črevnú flóru človeka, sa skúma v súlade so zavedenými usmerneniami.

4.2.2. Možné účinky na mikroorganizmy používané v priemyselnom spracovaní potravín

V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné vykonať skúšania, aby sa určilo, či by mikrobiologicky účinné rezíduá mohli zasahovať do technologických procesov pri priemyselnom spracovaní potravín.

4.3. Pozorovania uskutočnené na ľuďoch

Uvedú sa informácie o tom, či sa farmakologicky účinné látky veterinárneho lieku používajú pri liečbe ľudí; ak áno, vypracuje sa v rozsahu, v ktorom to môže byť dôležité pre posúdenie bezpečnosti veterinárneho lieku, správa o všetkých účinkoch (vrátane nežiaducich účinkov) pozorovaných na ľuďoch a ich príčinách, kde je to vhodné, s prihliadnutím na výsledky z publikovaných štúdií; ak sa zložky veterinárnych liekov nepoužívajú alebo sa už prestali používať ako lieky pri liečbe ľudí, uvedú sa príčiny.

4.4. Vývoj rezistencie

Údaje o možnom výskyte rezistentných baktérií relevantných pre ľudské zdravie sú v prípade veterinárnych liekov nevyhnutné. Obzvlášť dôležitý je v tomto ohľade mechanizmus vývoja takejto rezistencie. V prípade potreby sa navrhnu opatrenia na obmedzenie vývoja rezistencie pochádzajúcej z plánovaného použitia veterinárneho lieku.

Rezistencia týkajúca sa klinického použitia lieku sa rieši v súlade s časťou 4. Pokiaľ je to vhodné, odkazuje sa na údaje stanovené v časti 4.

5. Bezpečnosť používateľa

Tento oddiel zahŕňa rozbor účinkov zistených v predchádzajúcich oddieloch a uvádza ich do súvislosti s typom a rozsahom vystavenia ľudí príslušnému lieku s cieľom sformulovať vhodné upozornenia pre používateľa a ďalšie opatrenia v oblasti riadenia rizika.

6. Hodnotenie environmentálneho rizika

6.1. Hodnotenie environmentálneho rizika veterinárnych liekov, ktoré neobsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich nepozostávajú

Hodnotenie environmentálneho rizika sa vykoná s cieľom posúdiť možné škodlivé účinky, ktoré môže používanie veterinárneho lieku spôsobiť životnému prostrediu, a identifikovať riziko takýchto účinkov. V hodnotení sa taktiež určia preventívne opatrenia, ktoré môžu byť potrebné na zníženie rizika.

Takéto hodnotenie sa zvyčajne vykonáva v dvoch fázach. Vždy sa vykoná prvá fáza hodnotenia. Detaily hodnotenia sa poskytnú v súlade so zavedeným usmernením. V hodnotení sa uvedie možné vystavenie životného prostredia produktu a úroveň rizika spojená s akýmkoľvek takýmto vystavením, a to najmä pri zohľadnení:

- cieľových živočíšnych druhov a navrhovaného spôsobu použitia,
- spôsobu podania, najmä možného rozsahu, v ktorom sa príslušný liek dostane priamo do environmentálnych systémov,
- možného vylúčenia lieku, jeho účinných látok alebo príslušných metabolitov do životného prostredia liečenými zvieratami, pretrvanie v týchto výkaloch,
- likvidácie nepoužitého veterinárneho lieku alebo iných odpadových produktov.

V druhej fáze sa vykonávajú ďalšie presne stanovené skúmania osudu a účinkov lieku na jednotlivé ekosystémy v súlade so zavedenými usmerneniami. Zohľadní sa rozsah vystavenia životného prostredia danému lieku a dostupné informácie o fyzikálno-chemických, farmakologických a/alebo toxikologických vlastnostiach príslušnej(-ých) látky (látok), vrátane metabolitov v prípade identifikovaného rizika, ktoré boli získané počas vykonávania ďalších skúšok a pokusov požadovaných v rámci tejto smernice.

6.2. Hodnotenie environmentálneho rizika veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostávajú

V prípade veterinárneho lieku, ktorý obsahuje geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostáva, sa k žiadosti pripoja dokumenty požadované podľa článku 2 a časti C smernice 2001/18/ES.

KAPITOLA II: PREDKLADANIE ÚDAJOV A DOKUMENTOV

Dokumentácia týkajúca sa skúšania bezpečnosti zahŕňa:

- zoznam všetkých štúdií zahrnutých v dokumentácii,

- vyhlásenie potvrdzujúce, že všetky údaje, či už priaznivé alebo nepriaznivé, ktoré sú žiadateľovi známe v čase predloženia žiadosti, sú zahrnuté,
- zdôvodnenie vynechania akéhokoľvek typu štúdie,
- vysvetlenie zaradenia alternatívneho typu štúdie,
- rozbor prínosu, ktorý môže mať akákoľvek štúdia, ktorá časovo predchádza štúdie vykonané v súlade so správnou laboratórnou praxou (SLP) podľa smernice 2004/10/ES, k celkovému posúdeniu rizika.

Každá štúdia obsahuje tieto údaje:

- kópiu plánu štúdie (protokol),
- vyhlásenie o súlade so správnou laboratórnou praxou, ak je to vhodné,
- opis použitých metód, prístrojov a materiálu,
- opis a opodstatnenie systému skúšania,
- opis získaných výsledkov, a to dostatočne podrobne na to, aby bolo možné kriticky vyhodnotiť výsledky nezávisle od ich interpretácie autorom,
- štatistická analýza výsledkov, ak je to vhodné,
- rozbor výsledkov s poznámkou o úrovniach s pozorovaným účinkom i bez pozorovaného účinku a o akomkoľvek nezvyčajnom zistení,
- podrobný opis a dôkladný rozbor výsledkov štúdie o bezpečnosti účinnej látky a ich význam pre hodnotenie možných rizík, ktoré rezíduá predstavujú pre ľudí.

B. Skúšanie rezíduí

KAPITOLA I: VYKONÁVANIE SKÚŠOK

1. Úvod

Na účely tejto prílohy sa uplatňujú definície nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90 ⁽¹⁾.

Účelom študovania odbúravania rezíduí v jedlých tkanivách alebo vajciach, mlieku a mede, ktoré boli získané z liečených zvierat, je určiť, za akých podmienok a do akej miery môžu rezíduá pretrvávajúť v potravinách vyprodukovaných z týchto zvierat. Tieto štúdie navyše umožnia určiť ochrannú lehotu.

V prípade veterinárnych liekov určených pre zvieratá určené na produkciu potravín musí dokumentácia o rezíduách preukazovať:

1. v akom rozsahu a ako dlho pretrvávajú rezíduá veterinárneho lieku alebo jeho metabolitov v jedlých tkanivách liečeného zvieratá alebo mlieku, vajciach a/alebo medu z neho získaných;
2. že, aby sa predchádzalo akýmkoľvek rizikám ohrozenia zdravia spotrebiteľa potravín vyrobených z liečených zvierat alebo ťažkostiam pri priemyselnom spracovaní potravín, je možné stanoviť realistické ochranné lehoty, ktoré možno v praktických chovateľských podmienkach dodržiavať;
3. že, analytická(-é) metóda (metódy) uplatňovaná(-é) pri reziduálnej deplečnej štúdii je (sú) dostatočne validovaná(-é) na poskytnutie potrebných záruk, že predložené údaje o rezíduách sú vhodné ako základ na stanovenie ochrannej lehoty.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 224, 18.8.1990, s. 1.

2. Metabolizmus a kinetika rezíduí

2.1. Farmakokinetika (absorpcia, distribúcia, metabolizmus, vylučovanie)

Predloží sa súhrn farmakokinetických údajov, pričom je potrebné vykonať odkazy na farmakokinetické štúdie u cieľových zvierat predložené v časti 4. Nie je potrebné predložiť kompletnú správu o štúdiu.

Účelom farmakokinetických štúdií rezíduí veterinárnych liekov je vyhodnotenie absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania lieku u cieľových druhov.

Konečný produkt alebo formulácia, ktorá má porovnateľné charakteristiky z hľadiska biodostupnosti ako konečný produkt, sa podáva cieľovým živočíšnym druhom v maximálnej odporúčanej dávke.

So zreteľom na spôsob podania sa úplne opíše rozsah absorpcie príslušného veterinárneho lieku. Ak sa preukáže, že systémová absorpcia liekov na lokálne použitie je zanedbateľná, ďalšie štúdie rezíduí sa nepožadujú.

Opíše sa distribúcia príslušného veterinárneho lieku u cieľového zvierata. Zváži sa možnosť väzby na plazmatické proteíny, prechodu do mlieka alebo vajec a akumulácia lipofilných zlúčenín.

Opíšu sa cesty vylučovania lieku z cieľového zvierata. Určia a charakterizujú sa hlavné metabolity.

2.2. Odbúravanie rezíduí

Účelom týchto štúdií, ktorými sa meria rýchlosť, ako sa rezíduá odbúravajú v cieľovom zvierati po poslednom podaní príslušného lieku, je umožniť stanovenie ochranných lehôt.

Po podaní poslednej dávky veterinárneho lieku pokusným zvieratám sa validovanými analytickými metódami v dostatočnom počte opakovaní stanoví prítomné množstvo rezíduí. Uvedú sa použité technické postupy a spoľahlivosť a citlivosť použitých metód

3. Analytická metóda rezíduí

Podrobne sa opíše analytická(-é) metóda (metódy) použitá(-é) pri štúdiu (štúdiách) o odbúravaní rezíduí a jej (ich) validácia.

Opíšu sa tieto charakteristiky:

- špecifickosť,
- presnosť,
- rozlišovacia schopnosť,
- limit detekcie,
- limit kvantifikácie,
- použiteľnosť a vhodnosť za zvyčajných laboratórnych podmienok,
- citlivosť na ovplyvnenie výsledkov,
- stálosť vzniknutých rezíduí.

Vhodnosť navrhnujej analytickej metódy sa posúdi s prihliadnutím na stav vedeckých a technických vedomostí v čase podania žiadosti.

Analytická metóda sa predloží v medzinárodne uznávanom formáte.

KAPITOLA II: PREDKLADANIE ÚDAJOV A DOKUMENTOV

1. Identifikácia produktu

Identifikácia veterinárneho(-ych) lieku (liekov) použitého(-ých) pri skúšaní sa predloží vrátane:

- zloženia,
- výsledkov fyzikálnych a chemických (účinnosť a čistota) skúšok pre príslušnú(-é) šaržu (šarže),
- určenia totožnosti šarže,
- vzťahu ku konečnému produktu,
- špecifickej aktivity a rádiologickej čistoty označených látok,
- pozície označených atómov v molekule.

Dokumentácia týkajúca sa skúšania reziduí zahŕňa:

- zoznam všetkých štúdií zahrnutých v dokumentácii,
- vyhlásenie potvrdzujúce, že všetky údaje, či už priaznivé alebo nepriaznivé, ktoré sú žiadateľovi známe v čase predloženia žiadosti, sú zahrnuté,
- zdôvodnenie vynechania akéhokoľvek typu štúdie,
- vysvetlenie zaradenia alternatívneho typu štúdie,
- rozbor prínosu, ktorý môže mať akákoľvek štúdia, ktorá časovo predchádza štúdie vykonané v súlade so správnou laboratórnou praxou (SLP), k celkovému posúdeniu rizika,
- návrh na stanovenie ochrannej lehoty.

Každá štúdia obsahuje tieto údaje:

- kópiu plánu štúdie (protokol),
- vyhlásenie o súlade so správnou laboratórnou praxou, ak je to vhodné,
- opis použitých metód, prístrojov a materiálu,
- opis získaných výsledkov, a to dostatočne podrobne na to, aby bolo možné kriticky vyhodnotiť výsledky nezávisle od ich interpretácie autorom,
- štatistická analýza výsledkov, ak je to vhodné,
- rozbor výsledkov,
- objektívny rozbor získaných výsledkov a návrhov týkajúcich sa ochranných lehôt potrebných na zabezpečenie toho, aby sa v potravinách získaných z liečených zvierat nenachádzali žiadne rezidúá, ktoré by mohli pre spotrebiteľov predstavovať riziko.

ČASŤ 4: PREDKLINICKÉ A KLINICKÉ SKÚŠANIE

Podrobnosti a dokumenty pripojené k žiadosti o registráciu podľa článku 12 ods. 3 písm. j) tretej zarážky sa predložia v súlade s požiadavkami uvedenými ďalej.

KAPITOLA I: PREDKLINICKÉ POŽIADAVKY

S cieľom stanovenia farmakologickej účinnosti a znášanlivosti príslušného lieku sa vyžadujú predklinické štúdie.

A. Farmakológia

A.1. Farmakodynamika

Charakterizujú sa farmakodynamické účinky účinnej(-ých) látky (látok), ktorá je zahrnutá do veterinárneho lieku.

Po prvé je nutné primerane opísať mechanizmus pôsobenia a farmakologických účinkov, na ktorých je založené odporúčané používanie lieku v praxi. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne (napríklad prostredníctvom kriviek účinku v závislosti od dávky, kriviek účinku v závislosti od času atď.) a, kedykoľvek je to možné, porovnaním s látkou, ktorej účinky sú dobre známe. Ak sa o akejkoľvek účinnej látke tvrdí, že má vyššiu účinnosť, príslušný rozdiel sa musí predviesť a preukázať, že ide o štatisticky významný rozdiel.

Po druhé sa uvedie celkové farmakologické posúdenie účinnej látky s osobitnými odkazmi na možné sekundárne farmakologické účinky. Vo všeobecnosti sa skúmajú účinky na hlavné telesné funkcie.

Preskúma sa aj akýkoľvek účinok iných charakteristík lieku (ako napríklad spôsob podania alebo zloženie) na farmakologickú činnosť účinnej látky.

Skúmanie by malo byť intenzívnejšie v prípadoch, keď sa odporúčaná dávka blíži dávke, ktorá môže spôsobiť nežiaduce účinky.

Pokusné techniky, pokiaľ nejde o štandardné postupy, musia byť opísané tak podrobne, aby bolo možné ich zopakovať, pričom výskumník stanoví ich platnosť. Výsledky pokusov sa stanovujú jednoznačne a pri niektorých druhoch skúšaní sa uvádza ich štatistická významnosť.

Akékoľvek kvantitatívne modifikácie reakcií vyplývajúcich z opakovaného podania danej látky sa taktiež skúmajú, pokiaľ neexistujú opodstatnené dôvody na ich neskúmanie.

Pevne stanovené kombinácie liekov možno odporúčať buď z farmakologických dôvodov, alebo na základe klinických príznakov. V prvom prípade musia farmakodynamické a/alebo farmakokinetické štúdie preukázať tie interakcie, ktoré môžu samotnú kombináciu stanoviť ako hodnotnú v rámci klinickej praxe. V druhom prípade, keď ide o dosiahnutie vedeckého opodstatnenia príslušnej kombinácie liekov prostredníctvom klinických pokusov, musí skúmanie stanoviť, či očakávané účinky danej kombinácie možno preukázať na zvieratách, pričom sa skontroluje aspoň dôležitosť akýchkoľvek nežiaducich účinkov. Ak je súčasťou kombinácie nová účinná látka, táto látka musela byť predtým podrobená podrobným štúdiám.

A.2. Vývoj rezistencie

V relevantných prípadoch sú pre veterinárne lieky potrebné údaje o možnom výskyte rezistentných organizmov klinického významu. Obzvlášť dôležitý je v tomto ohľade mechanizmus vývoja takejto rezistencie. Žiadateľ navrhne opatrenia na obmedzenie vývoja rezistencie pochádzajúcej z plánovaného použitia veterinárneho lieku.

Pokiaľ je to vhodné, odkazuje sa na údaje stanovené v časti 3.

A.3. Farmakokinetika

V rámci hodnotenia klinickej bezpečnosti a účinnosti veterinárneho lieku sa požadujú základné farmakokinetické údaje týkajúce sa novej účinnej látky.

Ciele farmakokinetických štúdií u cieľových druhov zvierat je možné rozdeliť do troch hlavných oblastí:

- i) opisná farmakokinetika, ktorej cieľom je určenie základných parametrov;
- ii) použitie týchto parametrov na preskúvanie vzťahov medzi dávkovacou schémou, koncentráciou v plazme a tkanivách počas určitého obdobia a farmakologickými, terapeutickými alebo toxickými účinkami;
- iii) ak je to vhodné, porovnanie kinetiky medzi rôznymi cieľovými druhmi zvierat a preskúvanie možných rozdielov medzi druhmi, ktoré majú dosah na bezpečnosť a účinnosť veterinárneho lieku u cieľových zvierat.

Farmakokinetické štúdie sú u cieľových druhov zvierat v zásade nevyhnutné ako doplnok k farmakodynamickým štúdiám na podporu stanovenia účinnej dávkovacej schémy (spôsob a miesto podania, dávka, dávkovacie intervaly, počet podaní atď.). Môžu sa požadovať dodatočné farmakokinetické štúdie na stanovenie dávkovacej schémy podľa určitých populačných premenných.

Ak sa podľa časti 3 predložili farmakokinetické štúdie, je možné vykonať odkazy na takéto štúdie.

V prípade nových kombinácií známych látok, ktoré boli preskúvané v súlade s ustanoveniami tejto smernice, nie sú farmakokinetické štúdie pevne stanovených kombinácií povinné, ak možno preukázať, že podávaním účinných látok ako pevne stanovenej kombinácie sa nemenia ich farmakokinetické vlastnosti.

Vykonajú sa vhodné štúdie biodostupnosti, aby sa stanovila bioekvivalencia:

- v prípade porovnávania reformulovaného veterinárneho lieku s už existujúcim liekom,
- v prípade, ak je nevyhnutné porovnať nový spôsob alebo cestu podania s už zavedeným spôsobom alebo cestou podania.

B. Znášanlivosť U cieľových druhov zvierat

Preskúma sa miestna a systémová znášanlivosť veterinárneho lieku u cieľových druhov zvierat. Cieľom týchto štúdií je charakterizovať príznaky neznašanlivosti a stanoviť adekvátne hranice bezpečnosti, a to uplatnením odporúčaných spôsobov podávania. Túto situáciu možno dosiahnuť zvýšením liečebnej dávky a/alebo trvania liečby. Správa o skúškach musí obsahovať podrobnosti o všetkých očakávaných farmakologických účinkoch a všetkých nežiaducich reakciách.

KAPITOLA II: KLINICKÉ POŽIADAVKY

1. Všeobecné zásady

Účelom klinických skúšok je preukázať alebo opodstatniť účinok veterinárneho lieku po jeho podaní podľa dávkovacej schémy a navrhovaným spôsobom podania a špecifikovať jeho indikácie a kontraindikácie pre jednotlivé živočíšne druhy, vekové kategórie, plemená a pohlavia, pokyny na jeho použitie a akékoľvek možné nežiaduce reakcie.

Pokusné údaje sa potvrdzujú údajmi získanými v praxi za podmienok v teréne.

Pokiaľ nie je opodstatnený iný spôsob, klinické skúšky sa vykonávajú na pokusných zvieratách (kontrolované klinické skúšania). Dosiahnuté výsledky účinnosti sa porovnávajú s výsledkami získanými z cieľových druhov zvierat, ktorým bol podaný veterinárny liek povolený v Spoločenstve na rovnaké indikácie na použitie pre rovnaké cieľové druhy zvierat, alebo s výsledkami v prípade podania placebo alebo v prípade neliečenia. Uvádzajú sa všetky dosiahnuté výsledky, či už kladné alebo záporné.

V návrhu protokolu, analýze a hodnotení klinických skúšok sa okrem opodstatnených prípadov použijú zavedené štatistické zásady.

V prípade akéhokoľvek veterinárneho lieku, ktorého primárnou úlohou je zvyšovanie výkonnosti, sa osobitná pozornosť venuje:

1. úžitkovosti zvierat;
2. kvalite živočíšnej produkcie (organoleptické, nutričné, hygienické a technologické kvality);
3. nutričnej účinnosti a rastu cieľového živočíšneho druhu;
4. všeobecnému zdravotnému stavu cieľového živočíšneho druhu.

2. **Priebeh klinického skúšania**

Všetky veterinárne klinické skúšky sa vykonávajú v súlade s podrobným protokolom o skúšaní.

Klinické skúšky v teréne sa vykonávajú v súlade so zavedenými zásadami správnej klinickej praxe okrem opodstatnených prípadov.

Pred začatím akéhokoľvek skúšania v teréne sa po informovanom súhlase musí získať a zdokladovať súhlas vlastníka zvierat, ktoré sa majú v rámci skúšania použiť. Vlastníkovi je nutné písomne oznámiť najmä tie dôsledky vyplývajúce z účasti zvierat na skúšaní, ktoré majú vplyv na následné odstránenie liečených zvierat alebo na produkciu potravín z týchto zvierat. Súčasťou dokumentácie skúšania musí byť kópia tohto oznámenia, podpísaná a datovaná vlastníkom zvierat.

Pokiaľ sa skúšanie v teréne nevykonáva s využitím zaslepenia, na označovanie formulácií určených na použitie počas príslušných veterinárnych skúšaní v teréne sa analogicky vzťahujú ustanovenia článkov 55, 56 a 57. Obal však v každom prípade musí obsahovať zreteľný a nezmazateľný odkaz „určené výhradne na veterinárne skúšanie v teréne“.

KAPITOLA III: ÚDAJE A DOKUMENTY

Do dokumentácie o účinnosti sa zahrnú všetky predklinické a klinické dokumenty a/alebo výsledky skúšaní veterinárnych liekov, či už priaznivé alebo nepriaznivé, s cieľom umožniť objektívne celkové hodnotenie rovnováhy rizika a výhod lieku.

1. **Výsledky predklinických skúšaní**

Kedykoľvek je to možné, uvádzajú sa údaje o výsledkoch:

- a) skúšok preukazujúcich farmakologické činnosti;
- b) skúšok preukazujúcich farmakodynamické mechanizmy zodpovedné za liečivý účinok;
- c) skúšok preukazujúcich hlavný farmakokinetický profil;
- d) skúšok preukazujúcich bezpečnosť cieľového zvierťa;
- e) skúšok skúmajúcich rezistenciu.

Ak sa počas týchto skúšaní dosiahnu neočakávané výsledky, musia sa podrobne uviesť.

Okrem toho sa vo všetkých predklinických štúdiách uvádzajú tieto údaje:

- a) súhrn;
- b) podrobný protokol pokusu opisujúci použité metódy, zariadenia a materiály, údaje, ako sú druh, vek, hmotnosť, pohlavie, počet, plemeno alebo línia zvierat, totožnosť zvierat, dávky, spôsob a harmonogram podávania;

- c) štatistická analýza výsledkov, ak je to relevantné;
- d) objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, ktorého cieľom sú závery o účinnosti a bezpečnosti veterinárneho lieku.

Úplné alebo čiastočné neuvedenie týchto údajov je potrebné zdôvodniť.

2. Výsledky klinického skúšania

Každý z výskumníkov poskytne všetky podrobnosti na samostatných záznamových listoch v prípade liečenia jednotlivého zvierata a na skupinových záznamových listoch v prípade hromadného liečenia.

Poskytnuté údaje musia mať túto podobu:

- a) meno, adresa, funkcia a odborná spôsobilosť zodpovedného výskumníka;
- b) miesto a dátum liečenia; meno a adresa majiteľa zvierat;
- c) údaje z protokolu o klinickom skúšaní opisujúce použité metódy vrátane metód náhodnosti a slepých testov, údaje, ako sú spôsob podania, harmonogram podávania, dávka, totožnosť pokusných zvierat, druhy, plemená alebo línia zvierat, vek, hmotnosť, pohlavie, fyziologický stav;
- d) metóda riadenia chovu a kŕmenia, pričom sa uvádza zloženie krmiva a povaha a množstvo akýchkoľvek prísad obsiahnutých v krmivách;
- e) história prípadov (čo najúplnejšia), vrátane výskytu a priebehu akýchkoľvek pridružených chorôb;
- f) diagnóza a prostriedky, ktorými bola určená;
- g) klinické príznaky, ak je to možné podľa konvenčných kritérií;
- h) presná identifikácia zloženia veterinárneho lieku použitého pri klinických skúškach a fyzikálne a chemické výsledky skúšok pre príslušnú(-é) šaržu (šarže);
- i) dávkovanie veterinárneho lieku, metóda, spôsob a frekvencia podávania a preventívne opatrenia vykonané počas podávania (trvanie injekcie atď.), ak boli vykonané;
- j) trvanie liečenia a doba následného pozorovania;
- k) všetky údaje týkajúce sa iných veterinárnych liekov podaných v dobe vyšetrovania, buď pred, alebo súčasne so skúšaným liekom a v druhom prípade údaje o akýchkoľvek pozorovaných interakciách;
- l) všetky výsledky klinických skúšok s úplným opisom výsledkov na základe kritéria účinnosti a zistení uvedených v protokole o klinickom skúšaní a prípadne aj výsledky štatistických analýz;
- m) všetky podrobnosti o akýchkoľvek mimoriadnych udalostiach bez ohľadu na to, či sú škodlivé alebo nie, a akýchkoľvek následne prijatých opatreniach, podľa možnosti sa preskúma vzťah príčiny a následku;
- n) prípadne účinky na výkonnosť zvierat;

- o) účinky na kvalitu potravín vyrobených z liečených zvierat, najmä v prípade veterinárnych liekov určených na zvyšovanie výkonnosti;
- p) záver týkajúci sa bezpečnosti a účinnosti v každom jednotlivom prípade alebo zhrnutie z hľadiska frekvencií alebo iných vhodných premenných, pokiaľ ide o špecifické hromadné liečenie.

Neuveodenie jedného alebo viacerých z písmen a) až p) musí byť opodstatnené.

Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh vykoná všetky opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby pôvodné dokumenty, na ktorých sa zakladajú predložené údaje, boli uchované aspoň počas piatich rokov po tom, čo príslušný veterinárny liek prestane byť registrovaný.

Pri každom klinickom skúšaní sa klinické pozorovania zhrnú do prehľadu skúšaní a ich výsledkov, pričom sa uvádza najmä:

- a) počet kontrol a pokusných zvierat liečených, či už individuálne alebo hromadne, spolu s rozdelením podľa druhu, plemena alebo línie, veku a pohlavia;
- b) počet zvierat vyradených predčasne zo skúšaní a dôvody takýchto vyradení;
- c) v prípade kontrolných zvierat skutočnosť, či:
 - neboli liečené alebo
 - im bolo podané placebo, alebo
 - im bol podaný iný veterinárny liek povolený v Spoločenstve na rovnaké indikácie na použitie pre rovnaké cieľové živočíšne druhy, alebo
 - im bola podaná skúmaná účinná látka v inom zložení alebo iným spôsobom podania;
- d) frekvencia pozorovaných nežiaducich účinkov;
- e) prípadné pozorovania účinku na výkonnosť zvierat;
- f) podrobnosti týkajúce sa pokusných zvierat, ktoré môžu byť ohrozené vzhľadom na ich vek, spôsob ich chovu alebo krmenia, alebo účel, na ktorý sú určené, alebo zvierat, na ktoré treba brať osobitný zreteľ vzhľadom na ich fyziologický alebo patologický stav;
- g) štatistické hodnotenie výsledkov.

Výskumník vyvodí všeobecné závery týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti veterinárneho lieku za navrhovaných podmienok používania, a najmä uvedie akékoľvek informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemernej doby trvania liečenia a podľa vhodnosti akýchkoľvek pozorovaných interakcií s inými veterinárnymi liekmi alebo prísadami do krmív, ako aj akýchkoľvek preventívnych opatrení, ktoré sa majú vykonať počas liečby a klinických symptómov pred dávkovania, pokiaľ boli pozorované.

V prípade liekov tvorených pevne stanovenými kombináciami výskumník taktiež vyvodí závery týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti daného lieku porovnaním so samostatným podaním príslušných účinných látok.

HLAVA II

POŽIADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY

Bez toho, aby boli dotknuté osobitné požiadavky ustanovené v právnych predpisoch Spoločenstva na kontrolu a eradikáciu osobitných infekčných chorôb zvierat, sa uplatňujú nasledujúce požiadavky na imunologické veterinárne lieky okrem prípadov, keď sú lieky určené na používanie u niektorých druhov alebo pre konkrétne indikácie, ako je uvedené v hlave III a v príslušných usmerneniach.

ČASŤ 1: PREHLAD DOKUMENTÁCIE

A. ADMINISTRATÍVNE INFORMÁCIE

Imunologický veterinárny liek, ktorý je predmetom žiadosti, musí byť identifikovaný názvom a názvom účinnej(-ých) látky (látok) spolu s jeho biologickou účinnosťou, účinnosťou alebo titrom, liekovou formou, spôsobom a cestou podania a, ak je to vhodné, opisom jeho podania a jeho konečnej obchodnej úpravy vrátane balenia, označenia a písomnej informácie pre používateľov. Riediace roztoky sa môžu baliť spoločne s liekovkami vakcín alebo samostatne.

Informácie o riediacich roztokoch, ktoré sú potrebné na vytvorenie hotovej vakcíny, sa zahrnú do dokumentácie. Imunologický veterinárny liek sa považuje za jeden liek, aj keď je na prípravu rôznych foriem hotového lieku potrebné použiť viac ako jeden riediaci roztok, čo môže vychádzať z rôznych spôsobov a metód podania.

Uvedie sa názov a adresa žiadateľa spolu s názvom a adresou výrobcu a miest podieľajúcich sa na jednotlivých stupňoch výroby a kontroly [vrátane výrobcu konečného produktu a výrobcu (výrobcov) účinnej(-ých) látky (látok)] a, kde je to vhodné, názvom a adresou dovozcu.

Žiadateľ identifikuje počet a názvy jednotlivých zväzkov tvoriacich predloženú sprievodnú dokumentáciu žiadosti a určí, ak je to vhodné, aké vzorky predkladá.

K administratívnym údajom sa pripoja kópie dokumentu preukazujúceho, že príslušný výrobca má povolenie vyrábať imunologické veterinárne lieky, podľa ustanovení článku 44. Okrem toho sa uvádza aj zoznam organizmov, s ktorými sa na danom mieste výroby manipuluje.

Žiadateľ predloží zoznam krajín, v ktorých bolo vydané rozhodnutie o registrácii a zoznam krajín, v ktorých bola žiadosť predložená alebo zamietnutá.

B. SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČOVANIE A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Žiadateľ navrhne súhrn charakteristických vlastností lieku v súlade s článkom 14.

Návrh textu na označenie vnútorného a vonkajšieho obalu sa poskytne v súlade s hlavou V tejto smernice, spolu s písomnou informáciou pre používateľov v prípade, že sa vyžaduje podľa článku 61. Žiadateľ tiež poskytne jednu alebo viacero vzorov vonkajších obalov alebo vzorov predajných obalov v konečnej(-ých) úprave (úpravách) príslušného veterinárneho lieku v aspoň jednom z úradných jazykov Európskej únie. Predajný vzor obalu sa môže poskytnúť v čiernej alebo bielej forme a elektronickou cestou, v prípade získania predošlého súhlasu od príslušného orgánu.

C. PODROBNÝ A KRITICKÝ SÚHRN

Každý podrobný a kritický súhrn stanovený v článku 12 ods. 3 druhom pododseku sa pripraví na základe vedeckých poznatkov v čase podania žiadosti. Súhrn musí obsahovať hodnotenie rôznych skúšok a pokusov, ktoré sa nachádzajú v registračnej dokumentácii, a musí riešiť všetky relevantné body týkajúce sa hodnotenia kvality, bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárneho lieku. V súhrne sa uvedú podrobné výsledky predložených skúšok a pokusov a presné bibliografické odkazy.

Všetky dôležité údaje sa zhrnú v dodatku k podrobným a kritickým súhrnom, vždy keď je to možné, v tabuľkách alebo grafickej podobe. V podrobnom a kritickom súhrne musia byť presné odkazy na údaje obsiahnuté v základnej dokumentácii.

V podrobnom a kritickom súhrne sa uvedie podpis a dátum a pripoja sa údaje o vzdelaní, odbornej príprave a pracovných skúsenostiach autora. Uvedie sa profesionálny vzťah autora k žiadateľovi.

ČASŤ 2: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ/MIKROBIOLOGICKÉ INFORMÁCIE (KVALITA)

Všetky postupy skúšok musia spĺňať potrebné kritériá analýzy a kontroly kvality vstupných surovín a konečného produktu a musia byť validované. Musia byť poskytnuté výsledky validačných štúdií. Podrobne sa opíše každý špeciálny prístroj a každé zariadenie, ktoré sa použije, a môže sa pripojiť aj náčrt. Zloženia laboratórnych činidiel sa doplnia, ak je to potrebné, spôsobom ich výroby.

V prípade skúšobných postupov uvedených v Európskom liekopise alebo v liekopise príslušného členského štátu sa tento opis môže nahradiť presným odkazom na príslušný liekopis.

Pokiaľ je dostupný, použije sa chemický a biologický referenčný materiál Európskeho liekopisu. V prípade, že sa použijú iné referenčné materiály a normy, je potrebné ich určiť a podrobne opísať.

A. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ÚDAJE O ZLOŽKÁCH

1. Kvalitatívne údaje

Pod ‚kvalitatívnymi údajmi‘ o všetkých zložkách imunologického veterinárneho lieku sa rozumie označenie a opis:

- účinnej(-ých) látky (látok),
- zložiek adjuvansov,
- zložky (zložiek) pomocných látok, bez ohľadu na ich pôvod alebo použité množstvo, vrátane konzervačných látok, stabilizátorov, emulgátorov, farbív, chuťových a aromatických látok, identifikátorov atď.,
- zložiek konkrétnej liekovej formy podávanej zvieratám.

Tieto údaje sa musia doplniť akýmikoľvek relevantnými údajmi týkajúcimi sa vnútorného obalu a, ak je to vhodné, aj spôsobu jeho uzatvárania, spolu s údajmi o príslušenstve, s ktorým sa imunologický veterinárny liek bude používať alebo podávať a ktoré bude dodané s príslušným liekom. Ak dané príslušenstvo nie je s imunologickým veterinárnym liekom dodané, poskytnú sa informácie o tomto príslušenstve, pokiaľ sú potrebné na hodnotenie lieku.

2. Zvyčajná terminológia

Pod pojmom ‚zvyčajná terminológia‘, ktorá sa má používať pri opise zložiek imunologických veterinárnych liekov, sa napriek uplatňovaniu ostatných ustanovení článku 12 ods. 3 písm. c) rozumie:

- v prípade látok uvedených v Európskom liekopise alebo, ak tam daná látka nie je uvedená, v liekopise niektorého z členských štátov hlavný názov uvedený v záhlaví príslušnej monografie, ktorý bude povinný pre všetky takéto látky, spolu s odkazom na príslušný liekopis,
- v prípade iných látok medzinárodný generický názov odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, ktorý môže byť sprevádzaný iným generickým názvom, alebo, ak to nie je možné, presné vedecké označenie; látky bez medzinárodného generického názvu alebo vedeckého označenia sa opisujú vyhlásením o tom, ako a z čoho boli pripravené, doplneným, kde je to vhodné, o akékoľvek ostatné významné údaje,
- v prípade farbív označenie kódom ‚E‘ priradeným k daným farbivám smernicou 78/25/EHS.

3. Kvantitatívne údaje

Na uvedenie 'kvantitatívnych údajov' o účinných látkach akéhokoľvek imunologického veterinárneho lieku je potrebné, vždy keď je to možné, špecifikovať príslušný počet organizmov, obsah špecifických proteínov, hmotnosť, počet medzinárodných jednotiek (IU) alebo počet jednotiek biologickej účinnosti na jednotku dávky alebo objemu a, pokiaľ ide o adjuvans a zložky pomocných látok, hmotnosť alebo objem každej z nich, pričom sa riadne prihliada na údaje uvedené v oddiele B.

V prípade, že existuje definovaná medzinárodná jednotka biologickej účinnosti, použije sa.

Jednotky biologickej účinnosti, pre ktoré neexistujú uverejnené údaje, sa vyjadria spôsobom, ktorý zabezpečí jednoznačné informácie o účinnosti zložiek, t. j. uvedením imunologického účinku, na ktorom je založený spôsob stanovovania dávky.

4. Vývoj produktu

Predloží sa vysvetlenie týkajúce sa zloženia, zložiek a vnútorných obalov a toto vysvetlenie musí byť podporené vedeckými údajmi o vývoji daného lieku. Musí sa uviesť akýkoľvek prebytok spolu s jeho zdôvodnením.

B. OPIS VÝROBNÉHO PROCESU

Opis výrobného procesu priložený k žiadosti o registráciu podľa článku 12 ods. 3 písm. d) musí byť vypracovaný spôsobom, ktorý ponúka primeraný prehľad povahy použitých operácií.

Opis musí preto obsahovať aspoň:

- jednotlivé výrobné stupne (vrátane výroby antigénov a purifikačných postupov), tak aby bolo možné posúdiť reprodukovateľnosť výrobného procesu a riziká nežiaducich účinkov konečného produktu, ako napríklad mikrobiologické znečistenie, je potrebné preukázať validáciu kľúčových stupňov výrobného procesu a validáciu samotného výrobného procesu ako celku s výsledkami troch po sebe nasledujúcich šarží vyrobených opísanou metódou,
- v prípade nepretržitej výroby úplné údaje týkajúce sa preventívnych opatrení, ktoré sa vykonali s cieľom zabezpečiť homogénnosť a konzistentnosť každej šarže konečného produktu,
- uvedenie všetkých látok na vhodných stupňoch výroby, na ktorých sa používajú, vrátane tých, ktoré nie je možné počas výroby opätovne získať,
- údaje o zmiešavaní spolu s kvantitatívnymi údajmi o všetkých použitých látkach,
- vyhlásenie o stupňoch výroby, v ktorých sa vykonáva odber vzoriek na kontrolné skúšanie počas výroby.

C. VÝROBA A KONTROLA VSTUPNÝCH SUROVÍN

Pre potreby tohto odseku sa pod pojmom 'vstupné suroviny' rozumejú všetky zložky príslušného imunologického veterinárneho lieku použité počas jeho výroby. Kultivačné médiá, ktoré sa skladajú z niekoľkých zložiek, používané na výrobu účinnej látky sa považujú za jednu vstupnú surovinu. Kvalitatívne a kvantitatívne zložky akéhokoľvek kultivačného média sa však musia predložiť, pokiaľ sa príslušné orgány domnievajú, že takéto informácie sú relevantné pre kvalitu konečného produktu a akéhokoľvek prípadné riziká. V prípade, že sa na prípravu kultivačných médií používajú suroviny živočíšneho pôvodu, musia sa zahrnúť použité živočíšne druhy a tkanivá.

Do dokumentácie sa zahrnú špecifikácie, informácie o skúškach, ktoré sa majú vykonať s cieľom kontroly kvality všetkých šarží surovín a výsledky týkajúce sa šarží všetkých zložiek a predložia sa v súlade s nasledujúcimi ustanoveniami.

1. Vstupné suroviny uvedené v liekopise

Na všetky vstupné suroviny uvedené v Európskom liekopise sa musia vzťahovať monografie uvedené v tomto liekopise.

V prípade iných látok môže každý členský štát pre lieky vyrábané na jeho území vyžadovať dodržiavanie svojho vlastného národného liekopisu.

Zložky, ktoré spĺňajú podmienky Európskeho liekopisu alebo liekopisu niektorého z členských štátov, sa považujú za zložky, ktoré dostatočne spĺňajú ustanovenia článku 12 ods. 3 písm. i). V takomto prípade možno opis analytických postupov nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

Farbivá musia v každom prípade spĺňať požiadavky smernice 78/25/EHS.

Rutinne skúšky vykonané na každej šarži vstupných surovín sa vykonávajú podľa toho, ako sú uvedené v žiadosti o registráciu. Ak sa použijú skúšky iné ako tie, ktoré sú uvedené v príslušnom liekopise, musí sa predložiť dôkaz o tom, že vstupné suroviny spĺňajú požiadavky na kvalitu daného liekopisu.

V prípadoch, keď špecifikácia alebo iné ustanovenia uvedené v monografii Európskeho liekopisu alebo liekopisu členského štátu môžu byť z hľadiska zabezpečenia kvality danej látky nepostačujúce, môžu príslušné orgány požiadať žiadateľa o vhodnejšie špecifikácie. Príslušné orgány informujú orgány zodpovedné za predmetný liekopis o údajných nepostačujúcich špecifikáciách.

V prípadoch, keď vstupné suroviny nie sú opísané ani v Európskom liekopise, ani v liekopise členského štátu, môže sa uznať aj zhoda s liekopisnou monografiou tretej krajiny; v takých prípadoch žiadateľ predloží kópiu monografie v prípade potreby doloženú validáciou skúšobných postupov obsiahnutých v monografii a prípadne jej preklad.

Ak sa používajú vstupné suroviny živočíšneho pôvodu, musia byť v súlade s príslušnými monografiami vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu. Vykonané skúšania a kontroly musia byť s ohľadom na vstupné suroviny primerané.

Žiadateľ poskytne dokumentáciu na preukázanie skutočnosti, že vstupné suroviny a výroba veterinárneho lieku sú v súlade s požiadavkami Oznámenia o pokynoch pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom veterinárnych liekov, ako aj s požiadavkami príslušnej monografie Európskeho liekopisu. Na preukázanie súladu sa môžu použiť certifikáty vhodnosti vydané Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liečiv a zdravotnej starostlivosti s odkazom na príslušnú monografiu Európskeho liekopisu.

2. Vstupné suroviny neuvedené v liekopise

2.1. Vstupné suroviny biologického pôvodu

Opis sa uvádza v podobe monografie.

Výroba vakcín musí byť, kedykoľvek je to možné, založená na systéme kmeňových východiskových kultúr a zavedených bunkových bánk. Pri výrobe imunologických veterinárnych liekov zložených zo sér sa uvádza pôvod, všeobecný zdravotný stav a imunologický stav produkujúcich zvierat a používajú sa určené súbory surovín.

Opíše a zdokumentuje sa pôvod vrátane geografickej oblasti a história vstupných surovín. V prípade geneticky upravených vstupných surovín musí byť súčasťou takýchto informácií napríklad opis východiskových buniek alebo kmeňov, skladba expresného vektora (názov, pôvod, funkcia replikónu, zosilňovača promótoru a ostatných regulačných prvkov), kontrola účinne vlozenej sekvencie DNA alebo RNA, oligonukleotidové sekvencie plazmidového vektora v bunkách, plazmid používaný na kotransfekciu, vsunuté alebo deletované gény, biologické vlastnosti hotového konštruktu a exprimovaných génov, číslo kópie a genetická stabilita.

Východiskové kultúry, vrátane bunkových bánk a surového séra na výrobu antiséra, sa testujú na totožnosť a prítomnosť cudzích mikroorganizmov.

Uvedú sa informácie o všetkých látkach biologického pôvodu použitých na ktoromkoľvek stupni výrobného procesu. Tieto informácie musia zahŕňať:

- údaje o zdroji surovín,
- údaje o akomkoľvek vykonanom spracovaní, purifikácii alebo inaktivácii, spolu s údajmi o validácii týchto procesov a kontrolách počas výroby,
- údaje o akýchkoľvek skúšaních znečistenia vykonaných pre každú šaržu danej látky.

Ak sa zistí prítomnosť cudzích mikroorganizmov alebo existuje podozrenie na ich prítomnosť, príslušná surovina sa vyradí alebo sa použije za veľmi výnimočných okolností výhradne vtedy, keď ďalšie spracovanie lieku zaručuje ich odstránenie a/alebo inaktiváciu; odstránenie a/alebo inaktiváciu takýchto cudzích mikroorganizmov je nutné preukázať.

Pri použití bunkových bánk sa musí preukázať, že vlastnosti buniek zostali nezmenené až do najvyššej pasážovej úrovne používanej v priebehu výroby.

Pri živých atenuovaných vakcínach je nutné uviesť dôkaz stability parametrov atenuácie príslušnej východiskovej kultúry.

Poskytne sa dokumentácia na preukázanie skutočnosti, že východiskové kultúry, bunkové banky, šarže sér a iný materiál pochádzajúci zo živočíšnych druhov náchylných na prenos TSE (prenosná spongiformná encefalopatia) sú v súlade s Oznámením o pokynoch pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom veterinárnych liekov, ako aj s príslušnou monografiou Európskeho liekopisu. Na preukázanie súladu sa môžu použiť certifikáty vhodnosti vydané Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liečiv a zdravotnej starostlivosti s odkazom na príslušnú monografiu Európskeho liekopisu.

V prípade potreby sa príslušným orgánom odovzdajú vzorky biologických surovín alebo činidiel používaných v rámci skúšobných postupov, aby príslušné orgány mohli zariadiť vykonanie kontroly skúšaní.

2.2. Vstupné suroviny nebiologického pôvodu

Opis sa uvádza v podobe monografie pod nasledujúcimi záhlaviami:

- názov vstupnej suroviny spĺňajúci požiadavky bodu 2 oddielu A sa dopĺňa akýmkoľvek obchodnými alebo vedeckými synonymami,
- opis vstupnej suroviny uvedený vo forme podobnej forme použitej v opisnej položke Európskeho liekopisu,
- funkcia vstupnej suroviny,
- spôsoby určovania jej totožnosti,
- uvádzajú sa akékoľvek zvláštne preventívne opatrenia, ktoré môžu byť potrebné počas uskladnenia vstupnej suroviny a, ak je to potrebné, jej čas použiteľnosti.

D. KONTROLNÉ SKÚŠKY V PRIEBEHU VÝROBNÉHO PROCESU

1. Do dokumentácie sa zahrnú podrobnosti týkajúce sa kontrolných skúšok, ktoré sa vykonávajú na medziproduktoch s cieľom overiť konzistentnosť výrobného procesu a konečného produktu.
2. V prípade inaktivovaných a detoxikovaných vakcín sa inaktivácia a detoxikácia skúša počas každého výrobného cyklu, čo najskôr po ukončení procesu inaktivácie a detoxikácie a po neutralizácii v prípade, že nastane, avšak pred ďalším výrobným krokom.

E. KONTROLNÉ SKÚŠKY NA KONEČNOM PRODUKTE

Pri všetkých skúškach je nutné uviesť opis techník analyzovania konečného produktu s dostatočnou presnosťou pre hodnotenie kvality.

Do dokumentácie sa zahrnú podrobnosti týkajúce sa kontrolných skúšok hotového lieku. V prípade, že existujú vhodné monografie, je nutné pri použití iných skúšobných postupov a limitov, ako sú postupy a limity uvedené v monografiách Európskeho liekopisu, alebo v prípade, že v ňom nie sú uvedené, v liekopise členského štátu predložiť dôkaz, že príslušný konečný produkt, ak by bol podrobený skúšaniam podľa týchto monografií, by splnil požiadavky na kvalitu daného liekopisu pre príslušnú liekovú formu. V žiadosti o registráciu sa uvedú tie skúšky, ktoré sa vykonávajú na reprezentatívnych vzorkách každej šarže konečného produktu. Uvedie sa frekvencia skúšok, ktoré sa nevykonávajú pre každú šaržu. Prepúšťacie limity musia byť uvedené.

Prípadne sa použije chemický a biologický referenčný materiál z Európskeho liekopisu. V prípade, že sa použijú iné referenčné materiály a normy, je potrebné ich určiť a podrobne opísať.

1. Všeobecné charakteristické vlastnosti konečného produktu

Skúšky všeobecných vlastností sa týkajú, kde je to možné, kontroly priemerných hmotností a maximálnych odchýlok, mechanických, fyzikálnych alebo chemických skúšok, fyzikálnych vlastností, ako je hustota, pH, viskozita atď. Žiadateľ v každom jednotlivom prípade uvedie pre každú z týchto vlastností špecifikácie s vhodnými intervalmi spoľahlivosti.

2. Totožnosť účinnej(-ých) látky (látok)

V prípade potreby sa vykoná špecifická skúška s cieľom určenia totožnosti danej látky.

3. Titer šarže alebo účinnosť

Pre každú šaržu sa vykoná kvantifikácia účinnej látky, aby sa preukázalo, že každá šarža obsahuje zodpovedajúcu účinnosť alebo titer na zabezpečenie jej bezpečnosti a účinnosti.

4. Totožnosť a skúšanie adjuvansov

V miere, v ktorej sú k dispozícii príslušné skúšobné postupy, sa pri konečnom produkte overuje množstvo a vlastnosti adjuvansu a jeho zložiek.

5. Totožnosť a skúšanie pomocných zložiek

V miere, v ktorej je to potrebné, sa príslušná pomocná(-é) zložka (zložky) musí(-ia) podrobiť aspoň skúškam totožnosti.

Pokiaľ ide o konzervačné látky, sú testy na stanovenie horného a dolného limitu povinné. Stanovenie horného limitu je povinné pre akúkoľvek inú pomocnú látku, ktorá môže spôsobiť nežiaducu reakciu.

6. Skúšky bezpečnosti

Okrem výsledkov skúšok predložených v súlade s časťou 3 tejto hlavy (skúšky bezpečnosti) sa predkladajú aj údaje týkajúce sa skúšok bezpečnosti šarží. Pri týchto skúškach by prednostne malo ísť o štúdie predávkovania vykonané aspoň pre jeden z najcitlivejších cieľových druhov a aspoň pre tú odporúčanú cestu podania, ktorá predstavuje najväčšie riziko. Rutinné používanie skúšok bezpečnosti šarže sa môže vynechať v záujme dobrých životných podmienok zvierat, pokiaľ sa vyrobil dostatočný počet po sebe nasledujúcich výrobných šarží, ktoré vyhoveli uvedeným skúškam.

7. Sterilita a skúška na čistotu

V závislosti od povahy príslušného imunologického veterinárneho lieku, spôsobu a podmienkach jeho výroby sa musia vykonať vhodné skúšky preukazujúce neprítomnosť kontaminácie cudzími organizmami alebo inými látkami. Ak sa každú šaržu rutinne vykonáva menej skúšok, ako sa požaduje podľa Európskeho liekopisu, vykonané skúšky budú zásadné pre súlad s monografiou. Je potrebné poskytnúť dôkaz o tom, že imunologický veterinárny liek by spĺňal požiadavky, ak by sa v plnom rozsahu skúšal podľa danej monografie.

8. Zvyšková vlhkosť

Každá šarža akéhokoľvek lyofilizovaného lieku sa musí podrobiť skúške zvyškovej vlhkosti.

9. Inaktivácia

Pokiaľ ide o inaktivované vakcíny, vykoná sa na produkte v konečnom obale skúška na overenie inaktivácie okrem prípadov, ak už sa táto skúška vykonala v posledných stupňoch výrobného procesu.

F. ROVNORODOSŤ JEDNOTLIVÝCH ŠARŽÍ

S cieľom zabezpečiť, aby bola kvalita lieku rovnorodá v rámci jednotlivých šarží a preukázať súlad so špecifikáciami, je potrebné predložiť kompletný protokol troch po sebe nasledujúcich šarží, ktorý obsahuje výsledky všetkých skúšok vykonaných v priebehu výroby a na konečnom produkte.

G. SKÚŠKY STABILITY

Údaje a dokumenty pripojené k žiadosti o registráciu podľa článku 12 ods. 3 písm. f) a i) sa predkladajú v súlade s nasledujúcimi požiadavkami.

Uvede sa opis skúšok vykonaných s cieľom podporiť čas použiteľnosti navrhovanú žiadateľom. V prípade týchto skúšok musí ísť vždy o štúdie vykonávané v reálnom čase; vykonávajú sa pre dostatočne veľký počet šarží vyrobených podľa opísaného výrobného procesu a pre lieky uchovávané v konečnom(-ých) obale (obaloch); súčasťou týchto skúšok sú skúšky biologickej a fyzikálno-chemickej stability.

Záver musí obsahovať výsledky analýz, ktoré opodstatňujú navrhovaný čas použiteľnosti za všetkých odporúčaných podmienok uchovávania.

V prípade liekov podávaných v krmivách je podľa potreby taktiež nutné uviesť informácie o čase použiteľnosti príslušného lieku v jednotlivých fázach jeho miešania za predpokladu, že liek sa primiešava podľa odporúčaných pokynov.

Ak si konečný produkt pred podaním vyžaduje rekonštitúciu alebo sa podáva v pitnej vode, sú povinné aj údaje o navrhovanom čase použiteľnosti pre liek rekonštituovaný podľa odporúčaní. Uvádzajú sa aj údaje podporujúce navrhovaný čas použiteľnosti daného rekonštituovaného lieku.

Údaje o stabilite získané z kombinovaného lieku sa môžu použiť ako predbežné údaje pre odvodené lieky obsahujúce jednu alebo viac rovnakých zložiek.

Navrhovaný čas použiteľnosti je potrebné zdôvodniť.

Je nutné predviesť účinnosť akéhokoľvek konzervačného systému.

Informácie o účinnosti konzervačných látok v prípade iných podobných imunologických veterinárnych liekov od rovnakého výrobcu môžu byť postačujúce.

H. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Informácie týkajúce sa kvality imunologického veterinárneho lieku, ktoré nie sú zaradené do predchádzajúcich oddielov, sa môžu zahrnúť do dokumentácie.

ČASŤ 3: SKÚŠANIE BEZPEČNOSTI

A. ÚVOD A VŠEOBECNÉ POŽIADAVKY

Skúšanie bezpečnosti musí odhaliť možné riziká príslušného imunologického veterinárneho lieku, ktoré sa môžu za navrhovaných podmienok používania u zvierat vyskytnúť, tieto riziká sa hodnotia vo vzťahu k možným prínosom daného lieku.

Ak sa imunologické veterinárne lieky skladajú zo živých organizmov, najmä tých, ktoré by mohli byť vylučované vakcinovanými zvieratami, hodnotí sa možné riziko ohrozenia nevakcinovaných zvierat rovnakého alebo akéhokoľvek iného druhu, ktoré týmto organizmom môžu byť vystavené.

Štúdie bezpečnosti sa vykonávajú na cieľových druhoch zvierat. Dávka, ktorá sa má použiť, musí zodpovedať množstvu lieku odporúčanému na použitie a šarža použitá na skúšanie bezpečnosti sa odoberie zo šarže alebo šarží vyrobených v súlade s výrobným procesom opísaným v časti 2 žiadosti.

V prípade, že imunologický veterinárny liek obsahuje živé organizmy, dávka, ktorá sa má použiť pri laboratórnych skúškach opísaných v oddieloch B.1 a B.2, predstavuje množstvo lieku obsahujúceho maximálny titer. V prípade potreby sa môže koncentrácia antigénu upraviť, aby sa tak dosiahla požadovaná dávka. Pri inaktivovaných vakcínach zodpovedá použitá dávka množstvu odporúčanému na použitie zahŕňajúce maximálny obsah antigénu okrem odôvodnených prípadov.

Dokumentácia o bezpečnosti sa použije na hodnotenie potenciálnych rizík, ktoré môžu vyplývať z vystavenia ľudí veterinárnemu lieku, napríklad počas jeho podávania zvieratú.

B. LABORATÓRNE POKUSY

1. Bezpečnosť podania jednej dávky

Príslušný imunologický veterinárny liek sa podá v odporúčanej dávke každou odporúčanou cestou podania zvieratám každého druhu a kategórie, pre ktoré je určený, vrátane zvierat s minimálnym vekom umožňujúcim podanie. Na zvieratách sa pozorujú a posudzujú príznaky systémových a lokálnych reakcií. Kde je to vhodné, tieto štúdie musia obsahovať podrobné postmortálne makroskopické a mikroskopické vyšetrenie miesta vpichu injekcie. Zaznamenajú sa aj ostatné objektívne kritériá, ako napríklad rektálna teplota a miera úžitkovosti.

Zvieratá sa pozorujú a posudzujú, až pokiaľ už nemožno očakávať žiadne reakcie, avšak trvanie doby pozorovania a posúdenia musí v každom prípade trvať aspoň 14 dní po podaní daného lieku.

Táto štúdia môže byť súčasťou štúdie týkajúcej sa podania opakovanej dávky požadovanej podľa bodu 3 alebo sa môže vynechať, ak výsledky štúdie týkajúcej sa predávkovania podľa bodu 2 neodhalili žiadne príznaky systémových a lokálnych reakcií.

2. Bezpečnosť podania jednej dávky, ktorá spôsobí predávkovanie

Skúšanie predávkovania sa požaduje iba pri živých imunologických veterinárnych liekoch.

Zvieratám najcitlivejších kategórií cieľových druhov sa každým z odporúčaným spôsobom podania podá taká dávka príslušného imunologického veterinárneho lieku, ktorá spôsobí predávkovanie, okrem prípadov, keď je výber najcitlivejšieho z niekoľkých spôsobov podaní odôvodnený. V prípade podania imunologického veterinárneho lieku injekčnou cestou sa dávky a spôsob (spôsoby) vyberú s prihliadnutím na maximálny objem, ktorý je možné podať na akomkoľvek jednom mieste vpichu. Na zvieratách sa pozorujú a posudzujú príznaky systémových a lokálnych reakcií počas aspoň 14 dní po podaní daného lieku. Zaznamenajú sa aj ostatné kritériá, ako napríklad rektálna teplota a miera úžitkovosti.

Kde je to vhodné, tieto štúdie musia obsahovať podrobné postmortálne makroskopické a mikroskopické vyšetrenie miesta vpichu injekcie, ak sa už vyšetrenie nevykonalo v súlade s bodom 1.

3. Bezpečnosť opakovaného podania jednej dávky

V prípade, že sa imunologický veterinárny liek podáva viac ako jedenkrát ako súčasť základného vakcinačného programu, požaduje sa štúdia o opakovanom podávaní jednej dávky s cieľom zistiť akékoľvek nežiaduce účinky vyvolané takýmto podaním. Tieto skúšky sa vykonávajú na najcitlivejších kategóriách cieľových druhov zvierat (napr. určité plemeno, veková skupina) za použitia každého odporúčaného spôsobu podania.

Na zvieratách sa pozorujú a posudzujú príznaky systémových a lokálnych reakcií aspoň 14 dní po podaní daného lieku. Zaznamenajú sa aj ostatné objektívne kritériá, ako napríklad rektálna teplota a miera úžitkovosti.

4. Posúdenie rozmnožovacej výkonnosti

Posúdenie rozmnožovacej výkonnosti je nutné zvážiť, keď údaje naznačujú, že vstupné suroviny, z ktorých je vyrobený príslušný liek, môžu v tomto ohľade predstavovať rizikový faktor. Za použitia odporúčanej dávky a najcitlivejším spôsobom podania sa skúma rozmnožovacia výkonnosť samcov a negravidných a gravidných samíc. Okrem toho sa skúmajú škodlivé účinky na potomstvo, ako aj účinky spôsobujúce vznik vývojových defektov a účinky vyvolávajúce prerušenie gravidity.

Tieto štúdie môžu byť súčasťou štúdií bezpečnosti opísaných v bodoch 1, 2, 3 alebo terénnych štúdií stanovených v oddiele C.

5. Posúdenie imunologických funkcií

V prípadoch, keď imunologický veterinárny liek môže nežiaducim spôsobom ovplyvniť imunitnú reakciu vakcinovaného zvierata alebo jeho potomstva, sa vykonajú vhodné skúšania imunologických funkcií.

6. Osobitné požiadavky na živé vakcíny

6.1. Šírenie vakcinačného kmeňa

Preskúma sa šírenie kmeňa vakcíny z vakcinovaných zvierat na nevakcinované, pričom sa použije taký odporúčaný spôsob podania, ktorý čo najpravdepodobnejšie spôsobí takéto šírenie. Okrem toho môže byť nutné preskúmať ich šírenie na necieľové živočíšne druhy, ktoré môžu byť voči kmeňom živej vakcíny veľmi vnímavé.

6.2. Rozširovanie vo vakcinovanom zvierati

Výkaly, moč, mlieko, vajcia, orálne a nazálne a iné sekréty sa podľa vhodnosti podrobia vyšetrovaniu na prítomnosť príslušného organizmu. Okrem toho môžu byť požadované aj štúdie rozširovania vakcinačného kmeňa v tele s osobitným zreteľom na predilekčné miesta pre replikáciu daného organizmu. V prípade živých vakcín pre zoonotické ochorenia v zmysle smernice Európskeho parlamentu a Rady 2003/99/ES⁽¹⁾, ktoré sa majú použiť pre zvieratá určené na produkciu potravín, sa v týchto štúdiách musí zohľadniť najmä zotrvávanie organizmu v mieste vpichu.

6.3. Reverzia virulencie atenuovaných vakcín

Reverzia virulencie sa zisťuje na východiskovej kultúre. Ak východisková kultúra nie je k dispozícii v dostatočnom množstve, preskúma sa najnižšia pasáž pre výrobu. Použitie inej pasáže sa musí odôvodniť. Prvotná vakcinácia sa vykoná prostredníctvom takého spôsobu podania, ktorý bude mať čo najpravdepodobnejšie za následok návrat k virulencii. Vykoná sa za sebou nasledujúce pasážovanie u cieľových druhov na piatich skupinách zvierat okrem prípadov, keď existujú dôvody na vykonanie viacerých pasáží alebo keď organizmus zmizne z testovaného zvierata skôr. Ak sa organizmus nereplikuje adekvátnym spôsobom, vykoná sa toľko pasáží, koľko je možné u cieľového zvierata uskutočniť.

6.4. Biologické vlastnosti vakcinačného kmeňa

Aby sa čo najpresnejšie určili vrodene biologické vlastnosti príslušného kmeňa vakcíny (napr. neurotropizmus), môže byť potrebné vykonať aj iné skúšky.

6.5. Rekombinácia alebo výmena genomických segmentov kmeňov

Rozoberie sa pravdepodobnosť rekombinácie alebo výmeny genomických segmentov s terénnymi alebo ostatnými kmeňmi.

7. Bezpečnosť používateľa

Tento oddiel zahŕňa diskusie o účinkoch zistených v predchádzajúcich oddieloch, ktoré uvádza do súvislosti s typom a rozsahom vystavenia ľudí príslušnému lieku, s cieľom sformulovať vhodné upozornenia pre používateľa a ďalšie opatrenia v oblasti riadenia rizika.

(1) Ú. v. EÚ L 325, 12.12.2003, s. 31.

8. Štúdia rezíduí

Pri imunologických veterinárnych liekoch nie je zvyčajne potrebné vykonávať štúdiu rezíduí. Ak sa však pri výrobe imunologických veterinárnych liekov používajú adjuvansy a/alebo konzervačné látky, mala by sa zväziť možnosť pretrvania rezíduí v potravinách. Ak je to potrebné, preskúmajú sa účinky takýchto rezíduí.

Navrhne sa ochranná lehota a rozoberie sa jej primeranosť v súvislosti s akýmkoľvek vykonanými štúdiami rezíduí.

9. Interakcie

Ak sa v súhrne charakteristických vlastností lieku nachádza vyhlásenie o kompatibilite s inými imunologickými veterinárnymi liekmi, preskúma sa bezpečnosť tohto spojenia. Opíšu sa akékoľvek známe interakcie s inými veterinárnymi liekmi.

C. TERÉNNÉ ŠTÚDIE

Okrem odôvodnených prípadov sa k výsledkom laboratórnych štúdií priložia aj údaje z terénnych štúdií, pričom sa použijú šarže vyrobené podľa výrobných postupov opísaných v žiadosti o registráciu. V týchto terénnych štúdiách sa zároveň môžu skúmať bezpečnosť aj účinnosť.

D. HODNOTENIE ENVIRONMENTÁLNEHO RIZIKA

Účelom štúdie hodnotenia environmentálneho rizika je posúdenie možných škodlivých účinkov, ktoré môže mať použitie lieku na životné prostredie, a stanovenie akýchkoľvek preventívnych opatrení potrebných na zníženie takýchto rizík.

Takéto hodnotenie sa zvyčajne vykonáva v dvoch fázach. Vždy sa vykoná prvá fáza hodnotenia. Podrobné údaje hodnotenia sa poskytnú v súlade so zavedenými usmerneniami. V hodnotení sa uvedie možné vystavenie životného prostredia produktu a úroveň rizika spojená s akýmkoľvek takýmto vystavením, a to najmä pri zohľadnení týchto bodov:

- cieľových živočíšnych druhov a navrhovaného vzoru použitia,
- spôsobu podania, najmä možného rozsahu, v ktorom sa príslušný liek dostane priamo do environmentálnych systémov,
- možného vylúčenia daného lieku, jeho účinných látok zvierateľom do životného prostredia, pretrvania vo výkaloch,
- likvidácie nepoužitých liekov alebo jeho odpadových materiálov.

V prípade kmeňov živých vakcín, ktoré môžu mať zoonotický charakter, sa posúdi riziko pre človeka.

Ak závery vyvedené z prvej fázy naznačujú možné vystavenie životného prostredia danému lieku, žiadateľ pokračuje druhou fázou a vyhodnotí možné riziko (riziká), ktoré môže príslušný veterinárny liek predstavovať pre životné prostredie. Ak je to potrebné, vykonajú sa ďalšie skúmania o dosahu lieku na životné prostredie (pôdu, vodu, ovzdušie, vodné systémy, organizmy iné ako cieľové organizmy).

E. HODNOTENIE POŽADOVANÉ PRI VETERINÁRNYCH LIEKOCH, KTORÉ OBSAHUJÚ GENETICKY MODIFIKOVANÉ ORGANIZMY ALEBO Z NICH POZOSTÁVAJÚ

V prípade veterinárneho lieku, ktorý obsahuje geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostáva, sa k žiadosti pripoja dokumenty požadované podľa článku 2 a časti C smernice 2001/18/ES.

ČASŤ 4: SKÚŠANIE ÚČINNOSTI

KAPITOLA I

1. Všeobecné zásady

Účelom pokusov opísaných v tejto časti je preukázať alebo potvrdiť účinnosť daného imunologického veterinárneho lieku. Všetky tvrdenia žiadateľa o vlastnostiach, účinkoch a používaní príslušného lieku musia byť plne podporené výsledkami špecifických pokusov uvedenými v žiadosti o registráciu.

2. Vykonávanie pokusov

Pri vykonávaní všetkých skúšok účinnosti sa v plnej miere prihliada na podrobný protokol o pokuse, ktorý sa písomne zaznamená ešte pred začatím daného pokusu. Dodržiavanie zásad dobrých podmienok pokusných zvierat podlieha veterinárnemu dohľadu, pričom sa na ne v plnej miere prihliada už pri vypracovávaní protokolu akéhokoľvek pokusu a počas vykonávania samotného pokusu.

Požadujú sa vopred stanovené systematické písomné postupy týkajúce sa organizácie, vykonávania, zberu údajov, dokumentácie a overovania pokusov účinnosti.

Pokusy v teréne sa vykonávajú v súlade so zavedenými zásadami správnej klinickej praxe okrem opodstatnených prípadov.

Pred začatím akéhokoľvek pokusu v teréne sa po informovanom súhlase musí získať a zdokladovať súhlas vlastníka zvierat, ktoré sa majú v rámci skúšania použiť. Vlastníkovi je nutné písomne oznámiť najmä tie dôsledky vyplývajúce z účasti zvierat na skúšaní, ktoré majú vplyv na následné odstránenie liečených zvierat alebo na produkciu potravín z týchto zvierat. Súčasťou dokumentácie skúšania musí byť kópia tohto oznámenia, podpísaná a datovaná vlastníkom zvierat.

Pokiaľ sa skúšanie v teréne nevykonáva ako slepé, na označovanie formulácií určených na použitie počas príslušných veterinárnych skúšaní v teréne sa analogicky vzťahujú ustanovenia článkov 55, 56 a 57. Obal však v každom prípade musí obsahovať zreteľný a nezmazateľný odkaz „určené výhradne na veterinárne skúšanie v teréne“.

KAPITOLA II

A. Všeobecné požiadavky

1. Výber antigénov alebo kmeňov očkovacích látok musí byť opodstatnený na základe epizootických údajov.
2. Skúšky účinnosti vykonané v laboratóriu musia byť vykonané formou kontrolovaných pokusov s využitím neliečených kontrolných zvierat okrem prípadov, keď to z dôvodu zabezpečenia dobrých životných podmienok nie je možné a účinnosť možno preukázať iným spôsobom.

Vo všeobecnosti sa tieto laboratórne pokusy podporujú pokusmi vykonanými za podmienok existujúcich v teréne s využitím neliečených kontrolných zvierat.

Všetky skúšobné postupy sa opíšu dostatočne podrobne tak, aby ich bolo možné zopakovať v rámci kontrolných pokusov vykonávaných na požiadanie príslušného orgánu. Výskumník je povinný predviesť platnosť všetkých použitých techník.

Uvádzajú sa všetky dosiahnuté výsledky, či už priaznivé alebo nepriaznivé.

3. Účinnosť akéhokoľvek imunologického veterinárneho lieku sa preukazuje pre každú kategóriu cieľového živočíšneho druhu, pre ktorý sa odporúča očkovanie daným liekom, každou odporúčanou cestou podania a za použitia odporúčaného harmonogramu podávania. V prípade potreby sa adekvátne vyhodnotí vplyv pasívne nadobudnutých alebo materských protilátok na účinnosť akejkoľvek vakcíny. S výnimkou odôvodnených prípadov sa nástup a trvanie imunity stanoví a podporí údajmi získanými zo skúšaní.
4. Preukáže sa účinok každej zo zložiek polyvalentných a kombinovaných imunologických veterinárnych liekov. Ak sa odporúča podávanie daného lieku v kombinácii alebo súčasne s iným veterinárnym liekom, musí sa preukázať ich kompatibilita.
5. Ak akýkoľvek liek predstavuje súčasť vakcinačného programu odporúčaného žiadateľom, preukazuje sa indukčný (priming) alebo podporný (booster) účinok alebo príspevok imunologického veterinárneho lieku k účinnosti očkovacieho programu ako celku.
6. Použitá dávka musí zodpovedať množstvu lieku odporúčanému na použitie a šarža použitá na skúšanie účinnosti sa odoberie zo šarže alebo šarží vyrobených v súlade s výrobným postupom opísaným v časti 2 žiadosti.
7. Ak sa v súhrne charakteristických vlastností lieku nachádza vyhlásenie o zlučiteľnosti s inými imunologickými veterinárnymi liekmi, preskúma sa účinnosť tohto spojenia. Opíšu sa akékoľvek známe interakcie s inými veterinárnymi liekmi. Súbežné alebo súčasné použitie sa môže povoliť, ak je podporené vhodnými štúdiami.
8. V prípade diagnostických imunologických veterinárnych liekov podávaných zvieratám žiadateľ uvedie spôsob, akým sa majú reakcie na príslušný liek interpretovať.
9. V prípade vakcín určených na umožnenie rozlíšenia očkovaných a nakazených zvierat (markerové vakcíny), pre ktoré sa tvrdenie o účinnosti opiera o diagnostické testy *in vitro*, sa poskytnú dostatočné údaje o diagnostických testoch s cieľom umožniť adekvátne hodnotenie tvrdení týkajúcich sa markerových vlastností.

B. Laboratórne pokusy

1. Preukazovanie účinnosti sa v zásade vykonáva za dobre kontrolovaných laboratórnych podmienok experimentálnou infekciou (challenge) po podaní príslušného imunologického veterinárneho lieku cieľovému zvieratú pri dodržaní odporúčaných podmienok používania. Do najvyššej možnej miery musia podmienky, za ktorých sa vyvolala experimentálna infekcia, podobať prirodzeným podmienkam infekcie. Poskytnú sa údaje o vyvolávacom kmeni a jeho relevantnosti.

Pokiaľ ide o živé vakcíny, použijú sa šarže s obsahom minimálneho titra alebo účinnosti okrem odôvodnených prípadov. Pokiaľ ide o iné lieky, použijú sa šarže s minimálnym obsahom účinnej látky okrem odôvodnených prípadov.

2. Ak je to možné, uvedie a zdokumentuje sa imunitný mechanizmus (sprostredkovaný bunkami/humorálny, lokálne/celkové triedy imunoglobulínu) vyvolaný po podaní príslušného imunologického veterinárneho lieku cieľovým zvieratám odporúčanou cestou podania.

C. Terénne pokusy

1. Okrem odôvodnených prípadov sa k výsledkom laboratórnych pokusov priložia aj údaje z terénnych pokusov, pričom sa použijú šarže vyrobené podľa výrobných postupov opísaných v žiadosti o registráciu. V tejto štúdii v teréne sa zároveň môžu skúmať bezpečnosť aj účinnosť.

2. Ak účinnosť nemožno podporiť laboratórnymi pokusmi, je možné akceptovať vykonanie len pokusov v teréne.

ČASŤ 5: ÚDAJE A DOKUMENTY

A. ÚVOD

Dokumentácia o bezpečnosti a účinnosti musí obsahovať úvod vymedzujúci predmet a uvádzajúci pokusy, ktoré boli vykonané v súlade s časťami 3 a 4, ako aj súhrn, spolu s odkazmi na uverejnenú literatúru. Tento súhrn musí zahŕňať objektívny rozbor všetkých dosiahnutých výsledkov a musí viesť k záveru o bezpečnosti a účinnosti príslušného imunologického veterinárneho lieku. Uvedie a rozoberie sa vynechanie akýchkoľvek uvedených skúšok alebo pokusov.

B. LABORATÓRNE POKUSY

Pri všetkých štúdiách sa uvádzajú nasledujúce údaje:

1. súhrn;
2. názov orgánu, ktorý štúdie vykonal;
3. podrobný protokol pokusu uvádzajúci opis použitých metód, zariadení a materiálov, údaje o druhoch a plemenách zvierat, kategóriách zvierat, ich pôvod, ich totožnosť a počet a podmienky, za ktorých boli chované a kŕmené (uvádzajúc okrem iného, či vykazovali prítomnosť akýchkoľvek špecifických patogénov a/alebo špecifických protilátok, povahu a množstvo akýchkoľvek prísad obsiahnutých v krmive), dávkovanie, cestu podania, plán a dátumy podania a opis a odôvodnenie použitých štatistických metód;
4. v prípade kontrolných zvierat, či im bolo podané placebo alebo či neboli liečené;
5. v prípade liečených zvierat a v prípade potreby, či im bol podaný skúšaný liek alebo iný produkt povolený v Spoločenstve;
6. všetky dosiahnuté všeobecné a individuálne pozorovania a výsledky (spolu s priemernými hodnotami a štandardnými odchýlkami) bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nepriaznivé. Údaje musia byť opísané dostatočne podrobne na to, aby ich bolo možné kriticky vyhodnotiť nezávisle od ich interpretácie autorom. Prvotné nespracované údaje môžu byť predložené vo forme tabuliek. Výsledky môžu byť vysvetlené a znázornené sprievodnými reprodukciami záznamov, mikrofotografiami atď.;
7. povaha, frekvencia a trvanie pozorovaných vedľajších účinkov;
8. počet zvierat vyradených predčasne z pokusov a dôvody takýchto vyradení;
9. štatistická analýza výsledkov, ak si ju príslušný program skúšaní vyžaduje, spolu s odchýlkou údajov;
10. výskyt a priebeh akýchkoľvek pridružených chorôb;
11. všetky údaje o veterinárnych liekoch (iných ako tých, ktoré sú predmetom štúdie), ktoré bolo nutné podať počas štúdie;
12. objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, ktorý vedie k záverom o bezpečnosti a účinnosti príslušného lieku.

C. TERÉNNE POKUSY

Údaje týkajúce sa terénnych štúdií musia byť dostatočne podrobné, aby umožňovali objektívne posúdenie. Musia obsahovať:

1. súhrn;
2. meno, adresu, funkciu a odbornú spôsobilosť zodpovedného výskumníka;
3. miesto a dátum podania, identifikačný kód, ktorý odkazuje na meno a adresu vlastníka zvierat;
4. údaje zo skúšobného protokolu opisujúce použité metódy, zariadenia a materiály, údaje ako cesta podania, harmonogram podávania, dávku, kategóriu zvierat, trvanie pozorovania, sérologickú reakciu a iné skúmania zvierat po podaní daného lieku;
5. v prípade kontrolných zvierat, či im bolo podané placebo alebo či neboli liečené;
6. určenie totožnosti liečených a kontrolných zvierat (hromadne alebo jednotlivo, podľa vhodnosti), ako napríklad druhy, plemená, línie, vek, hmotnosť, pohlavie, fyziologický stav;
7. stručný opis metódy chovu a kŕmenia, pričom sa uvádza typ a množstvo akýchkoľvek prísad obsiahnutých v krmivách;
8. všetky údaje o pozorovaniach, výkonnosti a výsledkoch (spolu s priemernými hodnotami a štandardnými odchýlkami), ak boli vykonané skúšky a merania jednotlivých zvierat, príslušné údaje sa zodpovedajúco označia;
9. všetky pozorovania a výsledky štúdií, či už priaznivé alebo nepriaznivé, spolu s úplným vyhlásením o pozorovaniach a výsledkami objektívnych skúšaní účinnosti potrebnými na posúdenie príslušného lieku, musia sa uviesť použité techniky, ako aj vysvetlenie dôležitosti akýchkoľvek odchýlok výsledkov;
10. účinky na úžitkovosť zvierat;
11. počet zvierat vyradených predčasne z pokusov a dôvody takýchto vyradení;
12. povahu, frekvenciu a trvanie pozorovaných vedľajších účinkov;
13. výskyt a priebeh akýchkoľvek pridružených chorôb;
14. všetky údaje o veterinárnych liekoch (iných ako tých, ktoré sú predmetom štúdie) podaných počas skúšania, buď pred, alebo súčasne so skúšaným liekom, alebo počas doby pozorovania, údaje o akýchkoľvek pozorovaných interakciách;
15. objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, ktorý vedie k záverom o bezpečnosti a účinnosti príslušného lieku.

ČASŤ 6: BIBLIOGRAFICKÉ ODKAZY

Podrobne sa uvedú bibliografické odkazy citované v súhrne uvedenom v časti 1 a poskytnú sa ich kópie.

HLAVA III**POŽIADAVKY NA OSOBITNÉ ŽIADOSTI O REGISTRÁCIU****1. Generické veterinárne lieky**

Žiadosti založené na článku 13 (generické veterinárne lieky) musia obsahovať údaje uvedené v častiach 1 a 2 hlavy I tejto prílohy spolu s hodnotením environmentálneho rizika a údajmi preukazujúcimi, že liek má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie účinných látok a rovnakú liekovú formu ako referenčný liek a údaje, ktoré dokazujú jeho bioekvivalenciu s referenčným liekom. Ak je referenčným veterinárnym liekom biologický liek, musia byť splnené požiadavky oddielu 2 týkajúce sa podobných biologických veterinárnych liekov.

Pri generických veterinárnych liekoch sa podrobné a kritické súhrny bezpečnosti a účinnosti zameriavajú najmä na tieto prvky:

- dôvody na uplatňovanie podobnosti podstaty,
- súhrn nečistôt v šaržiach účinnej(-ých) látky (látok), ako aj nečistoty v hotovom lieku (a keď počas skladovania vznikajú príslušné rozkladné produkty) tak, ako je navrhovaný na použitie v lieku určenom na umiestnenie na trh s hodnotením týchto nečistôt,
- hodnotenie štúdií bioekvivalencie alebo odôvodnenie, prečo štúdie neboli vykonané s odkazom na zavedené usmernenia,
- podľa vhodnosti žiadateľ poskytne dodatočné údaje s cieľom preukázať rovnocennosť vlastností bezpečnosti a účinnosti jednotlivých solí, esterov alebo iných derivátov povolenej účinnej látky, tieto údaje zahŕňajú dôkazy o tom, že nedošlo k žiadnej zmene vo farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostiach liečivej zložky a/alebo v toxicite, ktoré by mohli ovplyvniť profil bezpečnosti alebo účinnosti.

Každé tvrdenie v súhrne charakteristických vlastností lieku o neznámych alebo usudzovaných vlastnostiach lieku a/alebo jeho terapeutickej skupiny by sa malo rozobrať v neklinických/klinických prehľadoch/súhrnoch a podložiť uverejnenou literatúrou a/alebo doplnujúcimi štúdiami.

Pokiaľ ide o generické veterinárne lieky určené na podávanie intramuskulárnou, podkožnou cestou alebo podávaním cez kožu, je potrebné predložiť tieto údaje:

- dôkazy preukazujúce zhodné alebo odlišné odbúravanie rezíduí z miesta podania, ktoré môžu byť doložené vhodnými štúdiami o odbúravaní rezíduí,
- dôkazy o preukázaní tolerancie u cieľových druhov v mieste podania, ktoré môžu byť doložené vhodnými štúdiami tolerancie u cieľových druhov.

2. Podobné biologické veterinárne lieky

V súlade s článkom 13 ods. 4, ak biologický veterinárny liek, ktorý je podobný referenčnému biologickému veterinárnemu lieku, nespĺňa požiadavky v rámci vymedzenia generického lieku, je potrebné poskytnúť informácie, ktoré sa neobmedzujú na časti 1 a 2 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), spoločne s údajmi o bioekvivalencii a biodostupnosti. V takýchto prípadoch sa poskytnú dodatočné údaje, najmä pokiaľ ide o bezpečnosť a účinnosť lieku.

- Druh a rozsah dodatočných údajov (napr. toxikologické a iné štúdie bezpečnosti a vhodné klinické štúdie) sa určí od prípadu k prípadu na základe súladu s príslušnými vedeckými usmerneniami.
- Vzhľadom na rozmanitosť biologických veterinárnych liekov príslušný orgán určí potrebné štúdie uvedené v častiach 3 a 4 pri zohľadnení osobitných charakteristík každého individuálneho biologického veterinárneho lieku.

Všeobecné zásady, ktoré sa majú uplatniť, sú uvedené v pokynoch, ktoré prijme agentúra, pričom sa zohľadnia vlastnosti daného biologického veterinárneho lieku. V prípade, že má referenčný biologický veterinárny liek viac ako jednu indikáciu, musí sa preukázať účinnosť a bezpečnosť biologického veterinárneho lieku, o ktorom sa tvrdí, že je podobný, alebo ak je to potrebné, preukáže sa každá jednotlivá uvádzaná indikácia.

3. Osvedčené veterinárne použitie

Na veterinárne lieky, ktorých účinná(-é) látka (látky) má (majú) 'osvedčené veterinárne použitie' podľa článku 13a s uznanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti, sa uplatňujú nasledujúce osobitné pravidlá.

Žiadateľ predloží časti 1 a 2 podľa opisu v hlave I tejto prílohy.

V častiach 3 a 4 sa uvedie podrobná vedecká bibliografia týkajúca sa všetkých aspektov bezpečnosti a účinnosti.

Na preukázanie osvedčeného veterinárneho použitia sa uplatnia tieto osobitné pravidlá:

3.1. Zohľadnia sa nasledujúce faktory s cieľom preukázať osvedčené veterinárne použitie zložiek veterinárneho lieku:

- a) čas používania účinnej látky;
- b) kvantitatívne hľadiská použitia účinnej látky;
- c) miera vedeckého záujmu o použitie účinnej látky (preukázaná v uverejnenej vedeckej literatúre);
- d) súlad vedeckých hodnotení.

Pre rôzne látky môžu byť na stanovenie osvedčeného použitia preto potrebné rôzne dlhé časové obdobia. V každom prípade však časové obdobie požadované na stanovenie osvedčeného veterinárneho použitia zložky lieku nesmie byť kratšie ako desať rokov od prvého systematického a zdokumentovaného použitia tejto látky ako veterinárneho lieku v Spoločenstve.

3.2. Dokumentácia, ktorú žiadateľ predloží, pokryje všetky aspekty hodnotenia bezpečnosti a/alebo účinnosti lieku pre navrhované indikácie u cieľových druhov prostredníctvom navrhovanej cesty podania a harmonogramu dávkovania. Dokumentácia musí obsahovať alebo odkazovať na prehľad príslušnej literatúry pri zohľadnení štúdií pred a po umiestnení na trh a uverejnenej vedeckej literatúry prezentujúcej skúsenosti vo forme epidemiologických štúdií a najmä porovnávacích epidemiologických štúdií. Odovzdá sa kompletná dokumentácia, priaznivá aj nepriaznivá. So zreteľom na ustanovenia týkajúce sa osvedčeného lekárskeho použitia je hlavne potrebné objasniť, že bibliografický odkaz na iné zdroje dôkazu (štúdie po umiestnení na trh, epidemiologické štúdie atď.) a nielen údaje týkajúce sa skúšaní a pokusov sa môžu považovať za platné overenie bezpečnosti a účinnosti lieku, ak žiadosť uspokojivo vysvetľuje a odôvodňuje použitie týchto zdrojov informácií.

- 3.3. Osobitná pozornosť sa venuje každej chýbajúcej informácii a musí sa uviesť zdôvodnenie, prečo je možné podporiť preukázanie prijateľnej úrovne bezpečnosti a/alebo účinnosti, aj keď chýbajú niektoré štúdie.
- 3.4. V podrobných a kritických súhrnoch bezpečnosti a účinnosti sa musí vysvetliť relevantnosť akýchkoľvek preložených údajov, ktoré sa týkajú iného lieku, ako je liek určený na umiestnenie na trh. Je potrebné poskytnúť posudok, či sa môže skúmaný liek napriek existujúcim rozdielom považovať za podobný lieku, pre ktorý sa podala žiadosť o registráciu.
- 3.5. Skúsenosti získané po uvedení iných liekov obsahujúcich tie isté zložky na trh sú osobitne dôležité a žiadateľ musí klásť zvláštny dôraz na takúto otázku.

4. Kombinované veterinárne lieky

Pokiaľ ide o žiadosť na základe článku 13b, je pre kombinované veterinárne lieky potrebné predložiť dokumentáciu obsahujúcu časti 1, 2, 3 a 4. Nie je potrebné poskytnúť štúdie bezpečnosti a účinnosti pre každú účinnú látku. Je však možné do dokumentácie pre pevne stanovené kombinácie zahrnúť informácie o jednotlivých látkach. Predloženie údajov o každej jednotlivéj účinnej látke spolu s požadovanými štúdiami bezpečnosti používateľa, štúdiami odbúravania rezíduí a klinickými štúdiami týkajúcimi sa lieku s pevne stanovenou kombináciou sa môže považovať za dostatočné odôvodnenie na vynechanie údajov o kombinovanom lieku z dôvodu dobrých životných podmienok zvierat a nadbytočného skúšania na zvieratách, okrem prípadov podozrenia na interakciu, ktorá by mohla viesť k zvýšenej toxicite. Ak je to možné, poskytnú sa informácie týkajúce sa miest výroby a hodnotenie bezpečnosti cudzích činidiel.

5. Žiadosti s informovaným súhlasom

Žiadosti na základe článku 13c musia obsahovať údaje opísané v časti 1 hlavy I tejto prílohy za predpokladu, že držiteľ povolenia pôvodného veterinárneho lieku udelil žiadateľovi súhlas, aby vykonal odkaz na obsah častí 2, 3 a 4 dokumentácie týkajúcej sa tohto lieku. V tomto prípade nie je potrebné predložiť podrobné a kritické zhrnutia týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti.

6. Dokumentácia pri žiadostiach za výnimočných okolností

Registrácia sa môže vykonať za splnenia určitých osobitných povinností, keď sa od žiadateľa požaduje zaviesť osobitné postupy, najmä pokiaľ ide o bezpečnosť a účinnosť veterinárneho lieku, v prípade, že žiadateľ môže preukázať, že nie je schopný predložiť úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za bežných podmienok použitia, tak ako je stanovené v článku 26 ods. 3 tejto smernice.

Určenie zásadných požiadaviek pre všetky žiadosti uvedené v tomto oddiele je predmetom pokynov, ktoré prijme agentúra.

7. Kombinované žiadosti o registráciu

Kombinované žiadosti o registráciu sú žiadosti, v ktorých časť (časti) 3 a/alebo 4 dokumentácie pozostáva (pozostávajú) zo štúdií bezpečnosti a účinnosti, ktoré vykonal žiadateľ, ako aj z bibliografických odkazov. Všetky ostatné časti majú mať štruktúru v súlade s opisom v časti 1 hlavy I tejto prílohy. Príslušné orgány postupujú pri prijímaní navrhnutého formátu odovzdaného žiadateľom od prípadu k prípadu.

HLAVA IV

POŽIADAVKY NA ŽIADOSTI O REGISTRÁCIU PRE URČITÉ VETERINÁRNE LIEKY

V tejto časti sa stanovujú osobitné požiadavky pre stanovené veterinárne lieky týkajúce sa povahy účinných látok, ktoré sa v nich nachádzajú.

1. IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY

A. ZÁKLADNÁ DOKUMENTÁCIA K ANTIGÉNU VAKCÍNY

Pre určité imunologické veterinárne lieky a odchylné od ustanovení hlavy II časti 2 oddielu C o účinných látkach sa zavádza koncept základnej dokumentácie k antigénu vakcíny.

Na účely tejto prílohy sa pod základnou dokumentáciou k antigénu vakcíny rozumie samostatná časť dokumentácie k žiadosti o registráciu, ktorá obsahuje všetky podstatné informácie týkajúce sa každej účinnej látky, ktorá je súčasťou tohto veterinárneho lieku. Táto samostatná časť môže byť spoločná pre jednu alebo viac jednozložkových a/alebo zložených vakcín uvádzaných tým istým žiadateľom alebo držiteľom rozhodnutia o registrácii.

Agentúra prijme vedecké usmernenia týkajúce sa predloženia a hodnotenia základnej dokumentácie k antigénu vakcíny. Postup predloženia a hodnotenia základnej dokumentácie k antigénu vakcíny sa riadi usmerneniami, ktoré uverejnila Komisia v Pravidlách týkajúcich sa liekov v Európskej únii, zväzok 6 B, Pokyny pre žiadateľov.

B. DOKUMENTÁCIA PRE VIAC KMEŇOV

Pre určité imunologické veterinárne lieky (slintačka a krívačka, vtáčia chrípka a katarálna horúčka oviec) a odchylné od ustanovení hlavy II časti 2 oddielu C o účinných látkach sa zavádza koncept dokumentácie týkajúcej sa viacerých kmeňov.

Pod dokumentáciou pre viac kmeňov sa rozumie jedna dokumentácia, ktorá obsahuje podstatné informácie týkajúce sa jedinečného a dôkladného vedeckého hodnotenia rôznych možností použitia kmeňov alebo kombinácie kmeňov, na základe ktorého je možné registrovať vakcíny proti antigénne variabilným vírusom.

Agentúra prijme vedecké pokyny týkajúce sa predloženia a hodnotenia dokumentácie týkajúcej sa viacerých kmeňov. Postup predloženia a hodnotenia dokumentácie týkajúcej sa viacerých kmeňov sa riadi usmerneniami, ktoré uverejnila Komisia v Pravidlách týkajúcich sa liekov v Európskej únii, zväzok 6 B, Pokyny pre žiadateľov.

2. HOMEOPATICKÉ VETERINÁRNE LIEKY

V tomto oddiele sa stanovujú osobitné ustanovenia uplatňovania hlavy I častí 2 a 3 pre homeopatické veterinárne lieky, ako je uvedené v článku 1 ods. 8.

Časť 2

Ustanovenia časti 2 sa uplatňujú na dokumenty predložené v súlade s článkom 18 pri zjednodušenej registrácii homeopatických veterinárnych liekov uvedených v článku 17 ods. 1, ako aj pre dokumenty na povolenie ostatných homeopatických veterinárnych liekov uvedených v článku 19 ods. 1 s nasledujúcimi úpravami.

a) Terminológia

Latinský názov homeopatického základu opísaného v dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh musí byť v súlade s latinským názvom Európskeho liekopisu alebo, ak tam názov nie je, v súlade s úradným liekopisom členského štátu. Poskytnite sa príslušný tradičný(-é) názov (názvy) používaný(-é) v každom členskom štáte.

b) Kontrola vstupných surovín

Údaje a dokumenty o surovinách, t. j. o všetkých použitých materiáloch vrátane surovín a medziproduktov až po konečné zriedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom homeopatickom veterinárnom lieku, priložené k žiadosti, sa doplnia o dodatočné údaje o homeopatickom základe.

Všeobecné požiadavky na kvalitu platia pre všetky materiály a suroviny, ako aj pre medzistupne výrobného postupu až po konečné zriedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom homeopatickom lieku. Ak je prítomná toxická zložka, mala by sa podľa možnosti kontrolovať v konečnom zriedení. Ak to však z dôvodu vysokého stupňa zriedenia nie je možné, toxická zložka sa bežne kontroluje v skorších stupňoch. Každý stupeň výrobného postupu sa musí úplne opísať, od surovín až po konečné zriedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom lieku.

V prípade uplatnenia zriedení by tieto stupne zriedenia mali byť uskutočnené v súlade s homeopatickými výrobnými metódami ustanovenými v príslušnej monografii Európskeho liekopisu alebo, ak tam nie sú opísané, v súlade s úradným liekopisom členského štátu.

c) Kontrolné skúšky konečného lieku

Na hotové homeopatické veterinárne lieky sa uplatňujú všeobecné požiadavky na kvalitu. Akúkoľvek výnimku musí žiadateľ riadne odôvodniť.

Uskutoční sa identifikácia a stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek. Ak sa dá odôvodniť skutočnosť, že identifikácia a/alebo stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek nie je možné, napríklad pre ich zriedenie v hotovom lieku, kvalita sa preukáže celkovou validáciou postupu výroby a zriedenia.

d) Skúšanie stability

Je potrebné preukázať stálosť hotového lieku. Údaje o stálosti homeopatického základu sú vo všeobecnosti prenosné aj na lieky z neho získané zriedením/rozotrením. Ak identifikácia alebo stanovenie účinnej látky nie sú možné pre vysoký stupeň zriedenia, môžu sa posúdiť údaje o stálosti liekovej formy.

Časť 3

Ustanovenia časti 3 sa uplatňujú na zjednodušenú registráciu homeopatických veterinárnych liekov uvedených v článku 17 ods. 1 tejto smernice s nasledujúcimi špecifikáciami bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia nariadenia (EHS) č. 2377/90 pre látky zahrnuté do homeopatického základu určené na podávanie zvieratám určeným na produkciu potravín.

Akúkoľvek chýbajúca informácia sa musí odôvodniť, t. j. musí sa zdôvodniť, prečo môže byť uznané preukázanie prijateľnej miery bezpečnosti, aj keď niektoré štúdie chýbajú.“
