

DIREKTIVE

DIREKTIVA KOMISIJE 2009/9/ES

z dne 10. februarja 2009

o spremembi Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini

(Besedilo velja za EGP)

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini ⁽¹⁾ in zlasti člena 88 Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Da se lahko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini da na trg Evropske skupnosti, mora pristojni organ izdati dovoljenje za promet z zdravilom. V ta namen se mora predložiti vloga, ki vključuje podrobne podatke in dokumente o rezultatih preskusov in preskušanj, opravljenih na zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

(2) V Prilogi I k Direktivi 2001/82/ES so določene natančne znanstvene in tehnične zahteve glede preskušanja, pri katerem se ocenjuje kakovost, varnost in učinkovitost zdravil za uporabo v veterinarski medicini. V Prilogi I so prav tako navedena navodila glede predložitve in vsebine vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

(3) Podrobne znanstvene in tehnične zahteve iz Priloge I k Direktivi 2001/82/ES je treba prilagoditi, da se upoštevajo znanstveni in tehnični napredek ter zlasti sklop novih zahtev, ki so posledica nove zakonodaje. Predložitev in vsebino vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je treba izboljšati za lažje ocenjevanje in boljšo uporabo nekaterih delov vloge, ki so skupni številnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

(4) Da se poenostavijo obstoječi postopki za oceno cepiv za uporabo v veterinarski medicini pri izdaji prvega dovoljenja za promet z zdravilom in pri vseh poznejših spremembah dovoljenja zaradi sprememb postopka izdelave in preskušanja posameznih antigenov, vključenih v kombinirana cepiva, je treba za cepiva s številnimi antigeni uvesti nov sistem na podlagi koncepta glavne datoteke o antigenu cepiva (VAMF).

(5) Da se pri izdaji dovoljenja za promet s cepivi proti virusom z različnimi antigeni zagotovi, da lahko Skupnost pri vdoru ali razširitvi kužnih živalskih boleznih hitro sprejme najučinkovitejše ukrepe, je treba uvesti koncept vloge za več sevov. To bo hkrati zagotovilo, da se dovoljenja za prometa z zdravilom izdajajo na podlagi objektivnih znanstvenih meril glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti.

(6) Ukrepi, predvideni s to direktivo, so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

Člen 1

Priloga I k Direktivi 2001/82/ES se nadomesti z besedilom iz Priloge k tej direktivi.

Člen 2

Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev s to direktivo, najpozneje 6. septembra 2009. Komisiji takoj sporočijo besedilo navedenih predpisov in korelacijsko tabelo med navedenimi predpisi in to direktivo.

Države članice se v sprejetih predpisih sklicujejo na to direktivo ali pa sklic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Način sklicevanja določijo države članice.

⁽¹⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 1.

Člen 3

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Člen 4

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 10. februarja 2009

Za Komisijo
Günter VERHEUGEN
Podpredsednik

PRILOGA

„PRILOGA I

KEMIJSKI, FARMACEVTSKI IN ANALITSKI STANDARDI, PRESKUSI VARNOSTI IN OSTANKOV, PREDKLINIČNI IN KLINIČNI PRESKUSI ZA PRESKUŠANJE ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

KAZALO

UVOD IN SPLOŠNA NAČELA	17
NASLOV I	
ZAHTEVE ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI	18
DEL 1: POVZETEK VLOGE	18
A. UPRAVNE INFORMACIJE	18
B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO	18
C. PODROBNI IN KRITIČNI POVZETKI	18
DEL 2: FARMACEVTSKE (FIZIKALNO-KEMIJSKE, BIOLOŠKE ALI MIKROBIOLOŠKE INFORMACIJE (KAKOVOST))	19
Temeljna načela in zahteve	19
A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA	20
1. Podrobni podatki o kakovostni sestavi	20
2. Običajna terminologija	20
3. Podrobni podatki o količinski sestavi	20
4. Farmaceutski razvoj	21
B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE	21
C. KONTROLA VHODNIH SNOVI	22
1. Splošne zahteve	22
1.1 Zdravilne učinkovine	22
1.1.1 Zdravilne učinkovine, navedene v farmakopejah	23
1.1.2 Zdravilne učinkovine, ki niso navedene v farmakopejah	24
1.1.3 Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost	24
1.2 Pomožne snovi	24
1.3 Sistem zapiranja vsebnika	25
1.3.1 Zdravilna učinkovina	25
1.3.2 Končno zdravilo	25
1.4 Snovi biološkega izvora	25
D. KONTROLNI PRESKUSI, KI SE IZVAJAJO V VMESNIH STOPNJAH POSTOPKA IZDELAVE	26

	E.	PRESKUSI KONČNEGA ZDRAVILA	26
	1.	Splošne lastnosti končnega zdravila	27
	2.	Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilnih učinkovin	27
	3.	Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi	28
	4.	Preskusi varnosti	28
	F.	PRESKUS STABILNOSTI	28
	1.	Zdravilne učinkovine	28
	2.	Končno zdravilo	28
	G.	DRUGE INFORMACIJE	29
DEL 3:		PRESKUSI VARNOSTI IN OSTANKOV	29
	A.	Preskusi varnosti	29
		POGLAVJE I: IZVAJANJE PRESKUSOV	29
	1.	Natančna identifikacija zdravila in njegovih zdravilnih učinkovin	29
	2.	Farmakologija	30
	2.1.	Farmakodinamika	30
	2.2.	Farmakokinetika	30
	3.	Toksikologija	30
	3.1.	Toksičnost enkratnih odmerkov	31
	3.2.	Toksičnost pri večkratnih odmerkih	31
	3.3.	Toleranca pri ciljni vrsti	32
	3.4.	Toksičnost za razmnoževanje, vključno s toksičnostjo za razvoj	32
	3.4.1.	<i>Študija učinkov na razmnoževanje</i>	32
	3.4.2.	<i>Študija razvojne toksičnosti</i>	32
	3.5.	Genotoksičnost	32
	3.6.	Rakotvornost	33
	3.7.	Izjeme	33
	4.	Druge zahteve	33
	4.1.	Posebne študije	33
	4.2.	Mikrobiološke lastnosti ostankov	33
	4.2.1.	<i>Mogoči učinki na črevesno floro človeka</i>	33
	4.2.2.	<i>Mogoči učinki na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi živil</i>	33
	4.3.	Ugotovitve pri ljudeh	33
	4.4.	Razvoj odpornosti	34
	5.	Varnost uporabnikov	34

	6.	Ocena tveganja za okolje	34
	6.1.	Ocena tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ne vsebujejo gensko spremenjenih organizmov ali niso iz njih sestavljena	34
	6.2.	Ocena tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljena	34
		POGLAVJE II: PREDLOŽITEV PODROBNIH PODATKOV IN DOKUMENTACIJE	34
	B.	Preskusi ostankov	35
		POGLAVJE I: IZVAJANJE PRESKUSOV	35
	1.	Uvod	35
	2.	Presnova in kinetika ostankov	36
	2.1.	Farmakokinetika (absorpcija, porazdelitev, presnova, izločanje)	36
	2.2.	Izločanje ostankov	36
	3.	Analitska metoda za ostanke	36
		POGLAVJE II: PREDLOŽITEV PODROBNIH PODATKOV IN DOKUMENTOV	37
	1.	Identifikacija zdravila	37
DEL 4:		PREDKLINIČNA IN KLINIČNA PRESKUŠANJA	38
		POGLAVJE I: PREDKLINIČNE ZAHTEVE	38
	A.	Farmakologija	38
	A.1.	Farmakodinamika	38
	A.2.	Razvoj odpornosti	38
	A.3.	Farmakokinetika	38
	B.	Toleranca pri ciljni živalski vrsti	39
		POGLAVJE II: KLINIČNE ZAHTEVE	39
	1.	Splošna načela	39
	2.	Izvajanje kliničnih preskušanj	40
		POGLAVJE III: PODROBNI PODATKI IN DOKUMENTI	40
	1.	Rezultati predkliničnih preskušanj	40
	2.	Rezultati kliničnih preskušanj	41
		NASLOV II	
		ZAHTEVE ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI	43
DEL 1:		POVZETEK VLOGE	43
	A.	UPRAVNE INFORMACIJE	43
	B.	POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO	43
	C.	PODROBNI IN KRITIČNI POVZETKI	43

DEL 2:	KEMIJSKE, FARMACEVTSKE IN BIOLOŠKE/MIKROBIOLOŠKE INFORMACIJE (KAKOVOST)	44
A.	PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA	44
1.	Podrobni podatki o kakovostni sestavi	44
2.	„Običajna terminologija“	44
3.	Podrobni podatki o količinski sestavi	45
4.	Razvoj zdravila	45
B.	OPIS POSTOPKA IZDELAVE	45
C.	IZDELAVA IN KONTROLA VHODNIH SNOVI	45
1.	Vhodne snovi, navedene v farmakopejah	46
2.	Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji	46
2.1.	Vhodne snovi biološkega izvora	46
2.2.	Vhodne snovi nebiološkega izvora	47
D.	KONTROLNI PRESKUSI MED POSTOPKOM IZDELAVE	47
E.	KONTROLNI PRESKUSI KONČNEGA ZDRAVILA	48
1.	Splošne lastnosti končnega zdravila	48
2.	Identifikacija zdravilnih učinkovin	48
3.	Titer ali potenca serije	48
4.	Identifikacija in določanje vsebnosti dodatkov	48
5.	Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi	48
6.	Preskusi varnosti	48
7.	Preskus sterilnosti in čistosti	48
8.	Rezidualna vlaga	49
9.	Inaktivacija	49
F.	KONSISTENTNOST MED SERIJAMI	49
G.	PRESKUSI STABILNOSTI	49
H.	DRUGE INFORMACIJE	49
DEL 3:	PRESKUSI VARNOSTI	49
A.	UVOD IN SPLOŠNE ZAHTEVE	49
B.	LABORATORIJSKI PRESKUSI	50
1.	Varnost dajanja enega odmerka	50
2.	Varnost enkratnega dajanja zdravila v prevelikem odmerku	50
3.	Varnost pri ponovljenem dajanju enega odmerka	50
4.	Pregled sposobnosti razmnoževanja	51
5.	Pregled imunoloških funkcij	51
6.	Posebne zahteve za živa cepiva	51
6.1.	Širjenje seva cepiva	51
6.2.	Razširitev v cepljeni živali	51

6.3.	Vračanje virulence oslabiljenega cepiva	51
6.4.	Biološke lastnosti seva cepiva	51
6.5.	Rekombinacija ali genomske preureditve sevov	51
7.	Varnost uporabnikov	51
8.	Študija ostankov	52
9.	Medsebojni vplivi	52
C.	TERENSKÉ ŠTUDIJE	52
D.	OCENA TVEGANJA ZA OKOLJE	52
E.	OCENA, POTREBNA ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, KI VSEBUJEJO GENSKO SPREMENJENE ORGANIZME ALI SO IZ NJIH SESTAVLJENA	53
DEL 4:	PRESKUSI UČINKOVITOSTI	53
	POGLAVJE I	53
	1. Splošna načela	53
	2. Izvedba preskušanj	53
	POGLAVJE II	53
	A. Splošne zahteve	53
	B. Laboratorijska preskušanja	54
	C. Terenska preskušanja	54
DEL 5:	PODROBNI PODATKI IN DOKUMENTI	55
	A. UVOD	55
	B. LABORATORIJSKE ŠTUDIJE	55
	C. TERENSKÉ ŠTUDIJE	56
DEL 6:	BIBLIOGRAFSKA SKLICEVANJA	57
NASLOV III		
	ZAHTEVE ZA POSEBNE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM	57
	1. Generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini	57
	2. Podobna biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini	57
	3. Dobro uveljavljena uporaba v veterinarski medicini	58
	4. Kombinacija zdravil za uporabo v veterinarski medicini	59
	5. Vloge s soglasjem	59
	6. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah	59
	7. Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom	59
NASLOV IV		
	ZAHTEVE ZA VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZA POSEBNA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI	59
	1. IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI	60
	2. HOMEOPATSKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI	60

UVOD IN SPLOŠNA NAČELA

- (1) Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12 in členom 13d, se predložijo v skladu z zahtevami iz te priloge ter ob upoštevanju navodil, ki jih je Komisija objavila v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*, zvezek 6 B, Obvestilo vlagateljem, Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, Predložitev in vsebina vloge.
- (2) Pri pripravi vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predlagatelji upoštevajo trenutno raven znanja na področju veterinarske medicine in znanstvene smernice glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih je objavila Evropska agencija za zdravila (Agencija), in druge farmacevtske smernice Skupnosti, ki jih je Komisija objavila v različnih zvezkih *Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*.
- (3) Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se v zvezi s (farmaceutskim) delom vloge o kakovosti (fizikalno-kemijski, biološki in mikrobiološki preskusi) uporabljajo vse ustrezne monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji *Evropske farmakopeje*. Za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini se za del vloge o kakovosti, varnosti in učinkovitosti uporabljajo vse monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji *Evropske farmakopeje*.
- (4) Postopek izdelave izpolnjuje zahteve iz Direktive Komisije 91/412/EGS ⁽¹⁾ o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter je v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, ki jih je Komisija objavila v zvezku 4 *Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*.
- (5) V vlogo se vključijo vse ugodne in neugodne informacije, ki so pomembne za oceno zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Še zlasti se predložijo vsi pomembni podatki za vsak nedokončan ali opuščen preskus ali preskušanje v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.
- (6) Farmakološki in toksikološki preskusi ter preskusi ostankov in varnosti se izvedejo v skladu z določbami dobre laboratorijske prakse (DLP) iz Direktive 2004/10/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽²⁾ in Direktive 2004/9/ES ⁽³⁾ Evropskega Parlamenta in Sveta.
- (7) Države članice zagotovijo, da se vsi poskusi na živalih izvajajo v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS ⁽⁴⁾.
- (8) Za spremljanje ocene razmerja med koristjo in tveganjem se pristojnemu organu predložijo vse nove informacije, ki niso v prvotni vlogi, ter vse informacije o farmakovigilanci. Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom se zahteva za kakršno koli spremembo dokumentacije odobrenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kakor so opredeljena v členu 1 Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003 ⁽⁵⁾ in členu 1 Uredbe Komisije (ES) št. 1085/2003 ⁽⁶⁾, predloži pristojnim organom v skladu z navedenima uredbama.
- (9) Vloga vključuje oceno tveganja za okolje v zvezi s sproščanjem zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) ali so iz njih sestavljena v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES ⁽⁷⁾ Evropskega parlamenta in Sveta. Informacije se predložijo v skladu z določbami Direktive 2001/18/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta ⁽⁸⁾ in ob upoštevanju dokumentov o smernicah, ki jih je objavila Komisija.

⁽¹⁾ UL L 228, 17.8.1991, str. 70.

⁽²⁾ UL L 50, 20.2.2004, str. 44.

⁽³⁾ UL L 50, 20.2.2004, str. 28.

⁽⁴⁾ UL L 358, 18.12.1986, str. 1.

⁽⁵⁾ UL L 159, 27.6.2003, str. 1.

⁽⁶⁾ UL L 159, 27.6.2003, str. 24.

⁽⁷⁾ UL L 106, 17.4.2001, str. 1.

⁽⁸⁾ UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

- (10) Pri vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, namenjenimi živalskim vrstam in indikacijam, ki predstavljajo manjše tržne sektorje, se lahko uporabi prožnejši pristop. V teh primerih je treba upoštevati ustrezne znanstvene smernice in/ali znanstvene predloge.

Ta priloga je razdeljena na štiri dele:

v naslovu I so opisane standardne zahteve za vloge za pridobitev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, razen imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

V naslovu II so opisane standardne zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

V naslovu III so opisane posebne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in posebne zahteve.

V naslovu IV so opisane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet s posebnimi vrstami zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

NASLOV I

ZAHTEVE ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Naslednje zahteve se uporabljajo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen kadar je drugače določeno v naslovu III.

DEL 1: POVZETEK VLOGE

A. UPRAVNE INFORMACIJE

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, na katerega se nanaša vloga, se identificira s svojim imenom, imeni zdravilnih učinkovin, jakostjo, farmacevtsko obliko, načinom in metodo dajanja (glej člen 12(3)(f) Direktive) ter opisom končnega pakiranja zdravila, vključno z ovojnino, oznakami in navodilom za uporabo (glej člen 12(3)(l) Direktive).

Predložijo se ime in naslov predlagatelja, ime in naslov izdelovalcev in obratov, vključenih v različne stopnje izdelave, preskušanja in sproščanja (vključno z izdelovalcem končnega zdravila ter izdelovalci zdravilnih učinkovin), ter, kadar je potrebno, ime in naslov uvoznika.

Predlagatelj navede število in naslove zvezkov dokumentacije, ki je priložena vlogi, ter kateri vzorci, če ti obstajajo, so priloženi.

K upravnim informacijam se priloži dokument, ki dokazuje, da izdelovalec ima dovoljenje za izdelavo zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, opredeljenih v členu 44, seznam držav, v katerih je bilo dovoljenje izdano, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14, kot so ga odobrile države članice, ter seznam držav, v katerih je bila vloga vložena ali zavrnjena.

B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Predlagatelj predlaga povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14 te direktive.

Predlagano besedilo oznake na stični in zunanji ovojnini ter navodilo za uporabo, kadar je zahtevano v skladu s členom 61, se pripravi v skladu z naslovom V te direktive. Poleg tega predlagatelj predloži enega ali več vzorcev ali osnutkov končnih pakiranj zdravila za uporabo v veterinarski medicini v vsaj enem uradnem jeziku Evropske unije; osnutek je lahko črno-bel in v elektronski obliki, kadar je bilo pridobljeno dovoljenje pristojnega organa.

C. PODROBNI IN KRITIČNI POVZETKI

V skladu s členom 12(3) se predložijo podrobni in kritični povzetki rezultatov farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) preskusov, preskusov varnosti in ostankov, predkliničnih in kliničnih preskušanj ter preskusov, ki ocenjujejo mogoča tveganja zdravila za uporabo v veterinarski medicini za okolje.

Vsak podroben in kritičen povzetek se pripravi ob upoštevanju trenutnih znanstvenih spoznanj ob predložitvi vloge. Povzetek vsebuje oceno raznih preskusov in preskušanj iz vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ter obravnava vse točke v zvezi z oceno kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini. V njem se navedejo podrobni rezultati predloženih preskusov in preskušanj ter natančna bibliografska sklicevanja.

Vsi pomembni podatki se povzamejo v dodatku, če je le mogoče v obliki tabel ali grafov. Podrobni in kritični povzetki ter dodatki vsebujejo natančna sklicevanja na informacije, ki jih vsebuje glavna dokumentacija.

Podrobni in kritični povzetki se podpišejo in datirajo ter priložijo se informacije o izobrazbi, usposabljanju ter poklicnih izkušnjah izvedenca. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med izvedencem in predlagateljem.

Kadar je zdravilna učinkovina vključena v zdravilo za uporabo v humani medicini, odobreno v skladu z zahtevami iz Priloge I k Direktivi 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽¹⁾, se lahko celoten povzetek o kakovosti zdravila iz modula 2 oddelka 2.3 navedene priloge nadomesti s povzetkom dokumentacije o zdravilni učinkovini ali zdravilu, kakor je primerno.

Kadar je pristojni organ javno objavil, da se lahko kemijske, farmacevtske in biološke/mikrobiološke informacije končnega zdravila vključijo v vlogo v obliki skupnega tehničnega dokumenta (STD), se lahko podroben in kritičen povzetek rezultatov farmacevtskih preskusov predloži v obliki celotnega povzetka o kakovosti zdravila.

Pri vlogi za zdravilo, ki je namenjeno živalskim vrstam ali indikacijam, ki predstavljajo manjše tržne sektorje, se lahko celoten povzetek o kakovosti zdravila uporabi brez predhodnega dovoljenja pristojnega organa.

DEL 2: FARMACEVTSKE (FIZIKALNO-KEMIJSKE, BIOLOŠKE ALI MIKROBIOLOŠKE INFORMACIJE (KAKOVOST))

Temeljna načela in zahteve

Podrobni podatki in dokumenti, ki se priložijo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s prvo alineo člena 12(3)(j), se predložijo v skladu s spodaj navedenimi zahtevami.

Za zdravilne učinkovine in končna zdravila za uporabo v veterinarski medicini se poleg farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) podatkov navedejo informacije o postopku izdelave, lastnostih in značilnostih, postopkih in zahtevah za nadzor kakovosti, stabilnosti ter opis sestave, razvoja in pakiranja zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Uporabljajo se vse monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji iz *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeje države članice.

Vsi postopki preskušanja izpolnjujejo merila za analizo in nadzor kakovosti vhodnih snovi in končnih zdravil ter upoštevajo uveljavljene smernice in zahteve. Predložijo se rezultati potrditvenih študij.

Vsi postopki preskušanja se opišejo natančno, da se lahko ponovijo v kontrolnih preskusih, ki jih lahko zahteva pristojni organ; ustrezno podrobno se opišejo kakršne koli posebne naprave in oprema, po možnosti s shemo. Dodajo se formule laboratorijskih reagentov in po potrebi metoda priprave. Pri postopkih preskušanja, vključenih v *Evropsko farmakopejo* ali farmakopejo države članice, se lahko ta opis nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

Kadar je ustrezno, se uporablja kemijska in biološka referenčna snov iz *Evropske farmakopeje*. Kadar se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, se opredelijo in podrobno opišejo.

⁽¹⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 67.

Kadar je zdravilna učinkovina vključena v zdravilo za uporabo v humani medicini, odobreno v skladu z zahtevami iz Priloge I k Direktivi 2001/83/ES, lahko kemijske, farmacevtske in biološke/mikrobiološke informacije iz modula 3 navedene direktive nadomestijo dokumentacijo o zdravilni učinkovini ali končnem zdravilu, kakor je primerno.

Kemijske, farmacevtske in biološke/mikrobiološke informacije o zdravilni učinkovini ali končnem zdravilu se lahko vključijo v dokumentacijo v obliki skupnega tehničnega dokumenta le, kadar je pristojni organ javno objavil to možnost.

Pri vlogi za zdravilo, ki je namenjeno živalskim vrstam ali indikacijam, ki predstavljajo manjše tržne sektorje, se lahko oblika skupnega tehničnega dokumenta uporabi brez predhodnega dovoljenja pristojnega organa.

A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA

1. Podrobni podatki o kakovostni sestavi

Podrobni podatki o kakovostni sestavi vseh sestavin zdravila pomenijo navedbo ali opis:

- zdravilnih učinkovin,
- sestavin pomožnih snovi, ne glede na lastnosti ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, dodatki, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami,
- sestavin, ki jih žival zaužije ali se kako drugače dajejo živalim, ki jih vsebuje zunanji del zdravil za uporabo v veterinarski medicini – kapsul, želatinskih kapsul.

Ti podrobni podatki se dopolnijo z vsemi ustreznimi podatki o zunanji ovojnini in po potrebi sekundarni ovojnini in, kadar je to primerno, načinu zapiranja ovojnine, ter podatki o pripomočkih, s katerimi se zdravilo uporablja ali daje in bodo priloženi zdravilu.

2. Običajna terminologija

„Običajna terminologija“, ki se uporablja pri opisovanju sestavin zdravil za uporabo v veterinarski medicini, pomeni ne glede na uporabo drugih določb člena 12(3)(c):

- pri sestavinah, ki so navedene v *Evropski farmakopeji* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v zadevni monografiji s sklicem na zadevno farmakopejo,
- pri drugih sestavinah mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali če tega ni, natančna znanstvena oznaka, pri sestavinah, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se opiše način priprave in navedejo sestavine, iz katerih so bile pripravljene in dopolnjene, ter, kadar je to potrebno, drugi ustrezní podatki,
- barvila s kodami iz Direktive Sveta 78/25/EGS ⁽¹⁾ se označijo s kodo ‚E‘.

3. Podrobni podatki o količinski sestavi

3.1 Za „podrobne podatke o količinski sestavi“ vseh zdravilnih učinkovin v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini je treba glede na zadevno farmacevtsko obliko za vsako zdravilno učinkovino navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali volumna.

⁽¹⁾ UL L 11, 14.1.1978, str. 18.

Enote biološke aktivnosti se uporabljajo za snovi, ki jih ni mogoče kemijsko opredeliti. Kadar je Svetovna zdravstvena organizacija opredelila mednarodno enoto biološke aktivnosti, se ta uporablja. Kadar mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da nedvoumno izražajo aktivnost učinkovin s pomočjo enot *Evropske farmakopeje*, kadar je to primerno.

Kadar koli je mogoče, se označi biološka aktivnost na enoto mase ali volumna. Ti podatki se dopolnijo:

- pri pripravkih z enkratnim odmerkom z maso ali z enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino v enem vsebniku, ob upoštevanju uporabnega volumna zdravila po rekonstituciji, kadar je primerno,
- pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo po kapljicah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino, ki jo vsebuje kapljica ali tako število kapljic, ki ustreza 1 ml ali 1 g pripravka,
- pri sirupih, emulzijah, granulatih ter drugih farmacevtskih oblikah, ki se dajejo v odmerjenih količinah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino na odmerjeno količino.

3.2 Za zdravilne učinkovine, ki so prisotne v obliki spojin ali derivatov, se količina izrazi s celotno maso, in če je potrebno ali ustrezno, z maso aktivnega dela ali delov molekule.

3.3 Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v kateri koli državi članici, se količina zdravilne učinkovine, ki je sol ali hidrat, sistematično izrazi z maso aktivnega dela ali delov molekule. Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki pozneje pridobijo dovoljenje za promet v državah članicah, se količinska sestava za isto zdravilno učinkovino izrazi na enak način.

4. Farmacevtski razvoj

Predloži se obrazložitev izbire sestave, sestavin, stične ovojnine, mogočih nadaljnjih ovojnin, zunanje ovojnine, če je ustrezno, predvidene funkcije pomožnih snovi v končnem zdravilu in postopka izdelave končnega zdravila. Obrazložitev se podpre z znanstvenimi podatki o farmacevtskem razvoju. Navede in obrazloži se presežek. Dokaže se, da mikrobiološke lastnosti (mikrobiološka čistost in protimikrobna aktivnost) in navodila za uporabo ustrezajo predvideni uporabi zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kakor je opredeljeno v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE

Navedejo se ime, naslov in odgovornost vsakega izdelovalca ter vsak predlagan obrat izdelave ali objekt, vključen v izdelavo in preskušanje.

Opis postopka izdelave, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z členom 12(3)(d), se pripravi tako, da podaja ustrezen strnjen pregled značilnosti uporabljenih postopkov.

V ta namen opis vsebuje najmanj:

- navedbo različnih stopenj izdelave tako, da se lahko pripravi ocena, ali bi uporabljeni postopek pri izdelavi farmacevtske oblike lahko povzročil neželeno spremembo sestavin,
- v primeru neprekinjene izdelave podrobne podatke o izvajanju varnostnih ukrepov, ki zagotavljajo homogenost končnega zdravila,

- dejansko proizvodno formulo, s podrobnimi podatki o količini vseh uporabljenih snovi, količini pomožnih snovi ali s približnimi navedki, če tako zahteva farmacevtska oblika, navedbo vsake snovi, ki se lahko med postopkom izdelave izgubi, ter navedbo in obrazložitev kakršnega koli presežka,
- navedbo stopenj izdelave, pri katerih se opravi vzorčenje za kontrolne preskuse med izdelavo, in uporabljenih omejitev, kadar drugi podatki v dokumentih, ki spremljajo vlogo, kažejo, da so takšni preskusi potrebni za nadzor kakovosti končnega zdravila,
- eksperimentalne študije, ki potrjujejo postopek izdelave, in po potrebi shemo postopka potrditve za serije obsega proizvodnje,
- pri sterilnih zdravilih, kadar se uporabljajo standardne sterilizacijske razmere, ki niso navedene v farmakopeji, podrobne podatke o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali postopkih asepse.

C. KONTROLA VHODNIH SNOVI

1. Splošne zahteve

V tem odstavku so ‚vhodne snovi‘ vse sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini in po potrebi sestavine njegovega vsebnika, vključno s sistemom zapiranja, kakor je navedeno v točki 1 oddelka A zgoraj.

V vlogi se navedejo specifikacije in informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi.

Rutinski preskusi, ki se izvajajo za vsako serijo vhodnih snovi, morajo biti taki, kot so bili navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo še preskusi, ki niso navedeni v farmakopeji, se predložijo dokazi, da vhodne snovi izpolnjujejo zahteve glede kakovosti iz navedene farmakopeje.

Kadar je Evropska direkcija za kakovost zdravil in zdravstva za vhodno snov, zdravilno učinkovino ali pomožno snov izdala certifikat o ustreznosti, je ta certifikat sklic na ustrezno monografijo *Evropske farmakopeje*.

Kadar se uporabi sklic na certifikat o ustreznosti, izdelovalec pisno zagotovi predlagatelju, da se postopek izdelave ni spremenil od izdaje certifikata o ustreznosti s strani Evropske direkcije za kakovost zdravil in zdravstva.

Za vhodne snovi se predloži certifikat o analizi, da se potrdi izpolnjevanje opredeljenih specifikacij.

1.1 Zdravilne učinkovine

Navedejo se ime, naslov in odgovornost vsakega izdelovalca in vsak predlagan obrat izdelave ali objekt, vključen v izdelavo in preskušanje.

Za dobro opredeljeno zdravilno učinkovino lahko proizvajalec zdravilne učinkovine ali predlagatelj uredi, da izdelovalec zdravilne učinkovine v ločenem dokumentu neposredno pristojnemu organu predloži naslednje informacije kot glavno datoteko o zdravilni učinkovini:

- (a) podroben opis postopka izdelave;
- (b) opis nadzora kakovosti med izdelavo;
- (c) opis postopka potrditve.

V tem primeru izdelovalec zagotovi predlagatelju vse potrebne podatke, ki bi lahko bili potrebni pri prevzemanju odgovornosti za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Izdelovalec predlagatelju pisno potrdi, da zagotavlja konsistentnost med serijami ter da ne bo spreminjal postopka izdelave ali specifikacij brez obvestila predlagatelja. Dokumenti in podrobni podatki, ki podpirajo vlogo za takšno spremembo, se predložijo pristojnim organom; navedeni dokumenti in podrobni podatki se predložijo predlagatelju, kadar zadevajo njegovo vlogo pri glavni datoteki o zdravilni učinkovini.

Kadar certifikat o ustreznosti zdravilne učinkovine ni na voljo, se predložijo informacije o načinu izdelave, nadzoru kakovosti, nečistočah ter dokazi o molekularni strukturi.

1. Informacije o postopku izdelave vključujejo opis postopka izdelave zdravilne učinkovine, ki je zaveza predlagatelja za izdelavo zdravilne učinkovine. Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za izdelavo zdravilnih učinkovin, ter opredeli, na kateri stopnji postopka se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se informacije o kakovosti in kontroli teh snovi. Navedejo se informacije, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ustrezne za predvideno uporabo.
2. Informacije o nadzoru kakovosti vključujejo preskuse (vključno s preskusi sprejemljivosti), izvedene pri vsaki pomembni stopnji, informacije o kakovosti in kontroli vmesnih stopenj ter študije postopka potrditve in/ali ocenjevanja, kakor je primerno. Vključujejo tudi podatke o potrditvi analitskih metod, ki se uporabljajo za zdravilno učinkovino, kakor je primerno.
3. V informacijah o nečistočah se navedejo predvidene nečistoče ter ravni in narava ugotovljenih nečistoč. Kadar je primerno, se navedejo tudi informacije o varnosti teh nečistoč.
4. Za biotehnoška zdravila za uporabo v veterinarski medicini se pri podatkih o molekularni strukturi navedejo shematična zaporedja aminokislin in relativna molekulska masa.

1.1.1 Zdravilne učinkovine, navedene v farmakopejah

Splošne in specifične monografije *Evropske farmakopeje* se uporabljajo za vse zdravilne učinkovine, ki so v njej objavljene.

Za sestavine, ki izpolnjujejo zahteve *Evropske farmakopeje* ali farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 12(3)(i). V tem primeru se lahko opis analitskih metod in postopkov nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo v vsakem ustreznem oddelku.

Kadar je specifikacija iz monografije *Evropske farmakopeje* ali nacionalne farmakopeje države članice nezadostna za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja zahtevajo ustrežnejše specifikacije, vključno z omejitvami specifičnih nečistoč, določenimi s potrjenimi postopki preskušanja.

Pristojni organi obvestijo organe, pristojne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom organom zadevne farmakopeje predloži podatke o domnevnih pomanjkljivostih ter o dodatnih uporabljenih specifikacijah.

Kadar je zdravilna učinkovina opisana v farmakopeji države članice, ne pa v monografiji *Evropske farmakopeje*, se uporablja farmakopeja države članice.

Kadar zdravilna učinkovina ni opisana niti v *Evropski farmakopeji* niti v farmakopeji države članice, se lahko sprejme skladnost z monografijo farmakopeje tretje države, če se dokaže njena ustreznost; v teh primerih predlagatelj predloži kopijo monografije, ter po potrebi njen prevod. Predložijo se podatki, ki dokazujejo, da je monografija ustrežna za kontrolo zdravilne učinkovine.

1.1.2 Zdravilne učinkovine, ki niso navedene v farmakopejah

Sestavine, ki niso navedene v farmakopeji, se opišejo v obliki monografije po naslednjih poglavjih:

- (a) ime sestavine, ki izpolnjuje zahteve iz točke 2 oddelka A, se lahko nadomesti z blagovnimi ali znanstvenimi sopomenkami;
- (b) opredelitev snovi, opisane v podobni obliki, kot jo uporablja *Evropska farmakopeja*, spremljajo vse potrebne obrazložitve, še posebno glede molekulske strukture. Kadar se snovi lahko opišejo le s postopkom izdelave, je opis dovolj podroben, da se lahko opredelijo konstantna sestava in konstantni učinki snovi;
- (c) metode identifikacije se lahko opišejo v obliki celotnih tehnik, ki se uporabljajo za izdelavo snovi, ter v obliki preskusov, ki jih je treba izvajati rutinsko;
- (d) preskusi čistosti se opišejo za vsako posamezno predvideno nečistočo, zlasti tiste, ki imajo lahko škodljiv učinek, in po potrebi tiste, ki bi v kombinaciji snovi, na katere se vloga nanaša, lahko imele neželen učinek na stabilnost zdravila ali popačile analitske rezultate;
- (e) preskusi in omejitve kontrolnih parametrov, pomembnih za končno zdravilo, kot sta velikost delca in sterilnost, se opišejo in po potrebi se potrjujejo metode;
- (f) pri kompleksnih snoveh rastlinskega ali živalskega izvora je treba razlikovati med primeri, kjer je zaradi farmakoloških učinkov potrebna kemijska, fizikalna ali biološka kontrola glavnih sestavin, in primeri, kjer snovi vsebujejo eno ali več skupin učinkovin s podobnim delovanjem, za katere se lahko sprejme enotna metoda določanja vsebnosti.

Navedeni podatki dokažejo, da so predlagani postopki preskušanja zadostni za nadzor kakovosti zdravilne učinkovine iz opredeljenega vira.

1.1.3 Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost

Kot del splošnega opisa zdravilnih učinkovin, če je od njih odvisna biološka uporabnost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se predložijo naslednji podatki o zdravilnih učinkovinah, ne glede na to, ali so opisane v farmakopejah ali ne:

- kristalinična oblika in koeficient raztapljanja,
- velikost delcev, kadar je po upraševanju to potrebno,
- stopnja vsebnosti vlage,
- porazdelitveni koeficient olje/voda,
- vrednosti pK/pH.

Prve tri alineje se ne uporabljajo pri snoveh, ki se uporabljajo samo v raztopinah.

1.2 Pomožne snovi

Splošne in specifične monografije *Evropske farmakopeje* se uporabljajo za vse snovi, ki so v njej objavljene.

Pomožne snovi izpolnjujejo zahteve ustrezne monografije *Evropske farmakopeje*. Kadar takšna monografija ne obstaja, se lahko uporabi sklic na farmakopejo države članice. Kadar takšen sklic na monografijo ne obstaja, se lahko uporabi sklic na farmakopejo tretje države. V tem primeru se dokaže ustreznost te monografije. Po potrebi zahteve monografije dopolnjujejo dodatni preskusi za kontrolo parametrov, kot so velikost delcev, sterilnost in topnost ostankov. Kadar ne obstaja monografija farmakopeje, se predlaga in utemelji specifikacija. Za zdravilno učinkovino se upoštevajo zahteve za specifikacije iz oddelka 1.1.2 (a do e). Predložijo se predlagane metode in podatki, ki podpirajo njihove potrditve.

Barvila, za katera se predlaga vključitev med zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izpolnjujejo zahteve iz Direktive Sveta 78/25/EGS, razen nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini za lokalno uporabo, kot so insekticidni ovratniki in ušesne znamke, pri katerih je upravičena uporaba drugih barvil.

Barvila izpolnjujejo merila čistosti iz Direktive Komisije 95/45/ES ⁽¹⁾.

Za nove pomožne snovi, tj. pomožne snovi, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo prvič ali je način dajanja nov, se predložijo podatki o postopku izdelave, opis lastnosti in kontrol ter sklicevanja na spremljajoče podatke o klinični in neklinični varnosti.

1.3 Sistem zapiranja vsebnika

1.3.1 Zdravilna učinkovina

Predložijo se informacije o sistemu zapiranja vsebnika za zdravilno učinkovino. Fizikalno stanje (tekoče, trdno) zdravilne učinkovine določa raven zahtevanih informacij.

1.3.2 Končno zdravilo

Predložijo se informacije o sistemu zapiranja vsebnika za končno zdravilo. Način dajanja zdravila za uporabo v veterinarski medicini in fizikalno stanje (tekoče, trdno) oblike odmerka določata raven zahtevanih informacij.

Ovojnine izpolnjujejo zahteve iz ustrezne monografije *Evropske farmakopeje*. Kadar takšna monografija ne obstaja, se lahko uporabi sklic na farmakopejo države članice. Kadar takšen sklic na monografijo ne obstaja, se lahko uporabi sklic na farmakopejo tretje države. V tem primeru se dokaže ustreznost te monografije.

Kadar ne obstaja monografija farmakopeje, se za ovojnine predlaga in utemelji specifikacija.

Predložijo se znanstveni podatki o izbiri in ustreznosti ovojnine.

Za nove ovojnine, ki pridejo v stik z zdravilom, se predložijo informacije o njihovi sestavi, izdelavi in varnosti.

Za vsak pripomoček za odmerjanje ali dajanje, ki se priloži zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, se predložijo specifikacije in po potrebi podatki o uporabnosti.

1.4 Snovi biološkega izvora

Kadar se pri izdelavi zdravil za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo izvorni materiali, kot so mikroorganizmi, tkiva rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo) človeškega ali živalskega izvora ali biotehnoško spremenjene celice, se opišejo in dokumentirajo izvor in zgodovina izvornih materialov.

Opis vhodnih snovi vsebuje strategijo izdelave, postopke čiščenja/inaktivacije, postopke potrditve ter vse kontrolne postopke med izdelavo, ki zagotavljajo kakovost, varnost in konsistentnost med serijami končnega zdravila.

Kadar se uporabljajo celične banke, se dokaže, da so lastnosti celic ostale nespremenjene v času prenosa v izdelavo in tudi pozneje.

Pri matičnih materialih, celičnih bankah, zbirkah serumov in po potrebi izvornih materialih, iz katerih se te snovi pridobivajo, se ugotavlja prisotnost naključnih snovi.

⁽¹⁾ UL L 226, 22.9.1995, str. 1.

Kadar se uporabljajo snovi živalskega ali človeškega izvora, se opišejo ukrepi, ki zagotavljajo odsotnost mogočih patogenih snovi.

Če se ni mogoče izogniti prisotnosti mogočih patogenih naključnih snovi, se material uporabi le, kadar nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, kar pa se potrdi.

Priloži se dokumentacija, ki dokazuje, da matični materiali, celične linije, serije serumov in drugi materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije, izpolnjujejo Navodila o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini ⁽¹⁾ in ustrezne monografije Evropske farmakopeje. Kot dokaz izpolnjevanja zahtev se lahko uporabi certifikat o ustreznosti, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil in zdravstva, s sklicem na ustrezno monografijo *Evropske farmakopeje*.

D. KONTROLNI PRESKUSI, KI SE IZVAJAJO V VMESNIH STOPNJAH POSTOPKA IZDELAVE

V vlogo se vključijo podrobni podatki v zvezi s kontrolnimi preskusi zdravila, ki se lahko izvajajo med katero koli vmesno stopnjo postopka izdelave, da se zagotovi konsistentnost tehničnih značilnosti in postopka izdelave.

Ti preskusi so ključnega pomena za preverjanje skladnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini s sestavo, ko predlagatelj izjemoma predlaga analitsko metodo za preskušanje končnega zdravila, ki ne vključuje določanja vsebnosti vseh zdravilnih učinkovin (ali vseh sestavin pomožnih snovi, za katere veljajo iste zahteve kot za zdravilne učinkovine).

Isto velja za končna zdravila, kadar so za nadzor kakovosti ključni kontrolni preskusi med stopnjami izdelave, zlasti če je učinkovina v bistvu opredeljena s postopkom izdelave.

Kadar se vmesno zdravilo lahko shrani pred nadaljnjo obdelavo ali primarnim sestavljanjem, se na podlagi podatkov iz študij stabilnosti določi rok uporabnosti.

E. PRESKUSI KONČNEGA ZDRAVILA

Za kontrolo končnega zdravila obsega serija končnega zdravila vse enote farmacevtske oblike, ki so izdelane iz iste začetne količine snovi in z istimi postopki izdelave in/ali sterilizacije, ali v primeru neprekinjenega postopka izdelave vse enote, ki so bile izdelane v določenem časovnem obdobju.

V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se navede seznam navedenih preskusov, ki se opravljajo rutinsko pri vsaki seriji končnega zdravila. Navede se pogostost preskusov, ki se ne opravljajo rutinsko. Navedejo se meje za sproščanje.

Vloga vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskutih končnega zdravila pri sproščanju. Predložijo se v skladu z naslednjimi zahtevami.

Določbe iz ustreznih monografij in splošnih poglavij *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeje države članice se uporabljajo za vsa zdravila, ki so tam navedena.

Če se uporabljajo postopki preskušanja ter mejne vrednosti, ki se razlikujejo od tistih, ki so navedene v ustreznih monografijah in splošnih poglavjih *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeji države članice, se utemeljijo s predložitvijo dokaza, da bi končno zdravilo, če bi bilo preskušano v skladu z navedenimi monografijami, ustrezalo zahtevam kakovosti iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko.

⁽¹⁾ UL C 24, 28.1.2004, str. 6.

1. Splošne lastnosti končnega zdravila

Nekateri preskusi splošnih lastnosti zdravila se vedno vključijo med preskuse končnega zdravila. Ti preskusi, kakor je primerno, zadevajo kontrolo povprečne mase in največjih odstopanj, mehanske, fizikalne ali mikrobiološke preskuse, organoleptične lastnosti in fizikalne lastnosti, kot so gostota, pH in lomni količnik. Pri vsakem posameznem primeru predlagatelj navede standarde in meje tolerance za vsako od teh lastnosti.

Kadar pogoji preskušanja, uporabljena oprema/instrumenti, kakor je ustrezno, in standardi niso opisani v *Evropski farmakopeji* ali farmakopeji države članice, se natančno opišejo; isto se uporablja v primerih, kadar se ne uporabljajo predpisane metode iz teh farmakopej.

Poleg tega se za trdne farmacevtske oblike za peroralno dajanje izvedejo *in vitro* študije o sproščanju in hitrosti raztapljanja zdravilnih učinkovin, razen če za to ni ustrezne utemeljitve. Navedene študije se prav tako izvedejo, ko se zdravilo daje na kak drug način, če pristojni organi zadevne države članice menijo, da je to potrebno.

2. Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilnih učinkovin

Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilnih učinkovin se izvede na reprezentativnem vzorcu proizvodne serije ali na več enotah odmerka, ki se analizirajo posamično.

Pri izdelavi največja dopustna meja odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem zdravilu ne sme presegati $\pm 5\%$, razen če je za to ustrezna utemeljitev.

Na podlagi preskusov stabilnosti izdelovalec do izteka predlaganega roka uporabnosti predloži ter utemelji največje dopustne meje odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem zdravilu.

V nekaterih primerih zlasti kompleksnih mešanic in kadar bi bila zaradi številnih zdravilnih učinkovin ali zaradi nizkih vsebnosti potrebna zapletena raziskava, težko izvedljiva za vsako serijo posebej, se lahko opusti določanje vsebnosti ene ali več zdravilnih učinkovin v končnem zdravilu, pod jasnim pogojem, da se taka določanja količine izvedejo na vmesnih stopnjah postopka izdelave. Ta poenostavljena metoda se ne sme razširiti na opredelitev zadevnih učinkovin. Dopolni se z metodo količinskega vrednotenja, kar pristojnemu organu omogoča, da preveri skladnost zdravila s specifikacijo potem, ko je bilo zdravilo že dano v promet.

Biološko določanje vsebnosti *in vivo* ter *in vitro* je obvezno, kadar fizikalno-kemijske metode ne morejo zagotoviti ustreznih informacij o kakovosti zdravila. Tako določanje vsebnosti, kadar koli je mogoče, vključuje referenčne snovi ter statistične analize, ki omogočajo izračunavanje mej zaupanja. Kadar se ti preskusi ne morejo izvesti na končnem zdravilu, se lahko opravijo na vmesni stopnji, čim pozneje v postopku izdelave.

Kadar pri izdelavi končnega zdravila pride do razpada, se navedejo največje dovoljene ravni posameznih in vseh razgradnih produktov neposredno po izdelavi.

Kadar podrobni podatki iz oddelka B kažejo, da je bil pri izdelavi zdravila uporabljen znaten presežek zdravilne učinkovine, ali kadar podatki stabilnosti kažejo, da se je vsebnost zdravilne učinkovine pri shranjevanju zmanjšala, opis kontrolnih preskusov končnega zdravila vsebuje, kadar je to ustrezno, kemijske in po potrebi toksikološko-farmakološke raziskave sprememb, do katerih je prišlo v tej snovi, in po možnosti še opis lastnosti in/ali določanje vsebnosti razpadnih produktov.

3. Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi

Za vsak posamezen protimikroben konzervans in vsako pomožno snov, ki lahko vpliva na biološko uporabnost zdravilne učinkovine, sta obvezna preskus identifikacije in preskus zgornje in spodnje meje, razen če biološko uporabnost potrjujejo drugi ustrezni preskusi. Preskus identifikacije in preskus zgornje in spodnje meje sta obvezna tudi za vse antioksidante in vse pomožne snovi, ki škodljivo vplivajo na fiziološke funkcije, za antioksidante pa je obvezen tudi preskus spodnje meje ob sproščanju.

4. Preskusi varnosti

Poleg toksikološko-farmakoloških preskusov, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, se povsod tam, kjer so taki preskusi obvezni kot rutinski, da se preveri kakovost zdravila, v analitske podatke vključijo tudi podrobni podatki o preskusih varnosti, kot so preskusi sterilnosti in bakterijskih endotoksinov.

F. PRESKUS STABILNOSTI

1. Zdravilne učinkovine

Določijo se obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja zdravilne učinkovine, razen kadar je zdravilna učinkovina opisana v monografiji *Evropske farmakopeje* in kadar je izdelovalec končnega zdravila v celoti ponovno preskusil zdravilno učinkovino, tik preden jo je uporabil pri izdelavi končnega zdravila.

Predložijo se podatki o stabilnosti, ki podpirajo določeno obdobje ponovnega preskušanja in pogoje shranjevanja. Skupaj s podrobnimi rezultati se predložijo vrsta izvedenih študij stabilnosti, uporabljeni protokoli, uporabljeni analitski postopki in njihova potrditev. Skupaj s povzetkom protokola se predloži zaveza o spremljanju stabilnosti.

Kadar pa je na voljo certifikat o ustreznosti zdravilne učinkovine iz predlaganega vira in so v njem določeni obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja, podatki o stabilnosti zdravilne učinkovine iz navedenega vira niso potrebni.

2. Končno zdravilo

Opisejo se raziskave, na podlagi katerih je bil določen rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja ter specifikacije po izteku roka uporabnosti, ki jih predlaga predlagatelj.

Skupaj s podrobnimi rezultati se predložijo vrsta izvedenih študij stabilnosti, uporabljeni protokoli, uporabljeni analitski postopki in njihova potrditev.

Kadar končno zdravilo zahteva rekonstitucijo ali razredčitev pred dajanjem zdravila, se zahtevajo podatki o predlaganem roku uporabnosti za rekonstituirano/razredčeno zdravilo, ki jih podpirajo ustrezni podatki o stabilnosti.

Za vsebnike z večkratnim odmerkom se po potrebi predložijo podatki o stabilnosti, ki upravičujejo rok uporabnosti za zdravilo potem, ko je bil zamašek prvič predrt, in določijo se specifikacije po odprtju.

Kadar je verjetno, da bodo v končnem zdravilu nastali razpadni produkti, predlagatelj to prijavi in navede metode identifikacije ter postopke preskušanja.

Sklepne ugotovitve vsebujejo rezultate analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti in po potrebi rok uporabnosti po odprtju v priporočenih pogojih shranjevanja ter specifikacije končnega zdravila ob izteku roka uporabnosti in po potrebi roka uporabnosti po odprtju v teh priporočenih pogojih shranjevanja.

Navedejo se najvišja dopustna meja posameznih in vseh razpadnih produktov ob izteku roka uporabnosti.

Študija o medsebojnih vplivih med zdravilom in vsebnikom se predloži, kadar koli obstaja možnost tveganja za takšne medsebojne vplive, zlasti pri pripravkih za vbrizgavanje.

Skupaj s povzetkom protokola se predloži zaveza o spremljanju stabilnosti.

G. DRUGE INFORMACIJE

V vlogo se lahko vključijo informacije o kakovosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso zajete v predhodnih oddelkih.

Za medicirane premikse (zdravila, namenjena vključitvi v medicirano krmo) se predložijo informacije o stopnjah vključitve, homogenosti krme, ustreznosti/primernosti krme, stabilnosti krme ter navodila za vključitev in predlagani rok uporabnosti krme. Predloži se tudi specifikacija medicirane krme, izdelane z uporabo teh premiksov v skladu s priloženimi navodili.

DEL 3: PRESKUSI VARNOSTI IN OSTANKOV

Podrobni podatki in dokumenti, ki so priloženi vlogi za pridobitev dovoljenja za promet v skladu z drugo in četrto alineo člena 12(3)(j), se predložijo v skladu s spodaj naštetimi zahtevami.

A. Preskusi varnosti

POGLAVJE I: IZVAJANJE PRESKUSOV

Dokumentacija o varnosti izkazuje:

- (a) mogočo toksičnost zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vse nevarne in neželene učinke, do katerih lahko pride pri predlaganih pogojih uporabe pri živalih; te je treba oceniti glede na resnost zadevnega patološkega stanja;
- (b) mogoče škodljive učinke ostankov zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi iz živil, ki se pridobivajo iz zdravljenih živali, za človeka ter težave, ki jih ti ostanki lahko povzročijo pri industrijski predelavi živil;
- (c) mogoča tveganja, ki so lahko posledica izpostavljenosti človeka zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali;
- (d) mogoča tveganja za okolje, ki so posledica uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Vsi rezultati so zanesljivi in splošno veljavni. Kadar to ustreza, se pri načrtovanju eksperimentalnih metod in pri oceni rezultatov uporabljajo matematični in statistični postopki. Poleg tega se predložijo informacije o terapevtskem potencialu zdravila ter o nevarnostih, povezanih z njegovo uporabo.

V nekaterih primerih je potrebno preskušanje presnovkov matične spojine, kadar ti presnovki predstavljajo ostanke.

Pomožna snov, ki se prvič uporablja na farmacevtskem področju, se obravnava kot zdravilna učinkovina.

1. Natančna identifikacija zdravila in njegovih zdravilnih učinkovin

- mednarodno nelastniško ime (INN),
- oznaka IUPAC,
- številka iz Chemical Abstract Service (številko CAS),
- terapevtska, farmakološka in kemijska klasifikacija,

- sopomenke in kratice,
- strukturna formula,
- molekulska formula,
- molekulska masa,
- stopnja nečistosti,
- kakovostna in količinska sestava nečistoč,
- opis fizikalnih lastnosti,
- točka tališča,
- točka vrelišča,
- parni tlak,
- topnost v vodi ter organskih topilih, izražena v g/l, z navedbo temperature,
- gostota,
- refrakcijski spektri, rotacija itd.,
- formulacija zdravila.

2. Farmakologija

Farmakološke študije so ključnega pomena za razumevanje mehanizmov, iz katerih izhajajo terapevtski učinki zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zato se farmakološke študije, ki so bile opravljene na poskusni in ciljni živalski vrsti, vključijo v del 4.

Vendar pa lahko farmakološke študije prav tako pomagajo pri razumevanju toksikoloških pojavov. Kadar ima zdravilo za uporabo v veterinarski medicini farmakološke učinke tudi brez toksičnega odziva ali v odmerkih, ki so nižji od tistih, pri katerih se izzove toksičnost, se ti farmakološki učinki upoštevajo pri oceni varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Zato se pred zbiranjem dokumentacije o varnosti pridobijo podatki o farmakoloških raziskavah na laboratorijskih živalih ter vsi ustrezni podatki, pridobljeni med kliničnimi študijami na ciljni živali.

2.1 Farmakodinamika

Predložijo se informacije o mehanizmu delovanja zdravilnih učinkovin in informacije o primarnih in sekundarnih farmakodinamičnih učinkih za pomoč pri razumevanju kakršnih koli neželenih učinkov pri študijah na živalih.

2.2 Farmakokinetika

Predložijo se podatki o razpadu zdravilne učinkovine in njenih presnovkov v uporabljeni vrsti pri toksikoloških študijah, ki zajemajo absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje (ADME). Podatki zajemajo ugotovitve glede odmerka/učinka v farmakoloških in toksikoloških študijah za določanje ustrezne izpostavljenosti. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki, pridobljenimi v študijah na ciljni vrsti, iz dela 4 poglavja I oddelka A.2, se vključi v del 4, da se določi pomembnost rezultatov toksikoloških študij za toksičnost ciljne vrste.

3. Toksikologija

Pri pripravi dokumentacije o toksičnosti se upoštevajo smernice, ki jih je objavila Agencija o splošnem pristopu k preskušanju, in smernice o posebnih študijah. Te smernice zajemajo:

1. osnovne preskuse, ki so potrebni pri vseh novih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se bodo uporabljali pri živalih za proizvodnjo živil, da se določi varnost kakršnih koli ostankov, navzočih v živilih za prehrano ljudi;
2. dodatne preskuse, ki so morda potrebni glede na posebno zaskrbljenost v zvezi s toksičnostjo, kot so struktura, razred in način delovanja zdravilnih učinkovin;
3. posebne preskuse, ki lahko pomagajo pri razlagi podatkov osnovnih ali dodatnih preskusov.

Študije se izvajajo z zdravilnimi učinkovinami in ne s formulacijo zdravila. Kadar so zahtevane študije o formuliranem zdravilu, je to posebej opredeljeno v spodnjem besedilu.

3.1 Toksičnost enkratnih odmerkov

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov se lahko uporabijo za napoved:

- mogočih učinkov akutnega prevelikega odmerjanja na ciljno vrsto,
- mogočih učinkov po nenamernem zaužitju pri človeku,
- odmerkov, ki se lahko koristno uporabijo v študijah o ponovljenih odmerkih.

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov morajo pokazati akutne toksične učinke snovi, čas njihovega nastopa ter čas nastopa remisije.

Študije, ki se izvedejo, se izberejo za zagotavljanje informacij o varnosti uporabnika, npr. če se pričakuje, da bo uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini znatno izpostavljen z vdihavanjem ali preko kože, se ti načini preučijo.

3.2 Toksičnost pri večkratnih odmerkih

Preskusi toksičnosti pri večkratnih odmerkih so namenjeni odkrivanju fizioloških in/ali patoloških sprememb, ki jih povzroča večkratno dajanje zdravilne učinkovine ali kombinacije zdravilnih učinkovin, ki se preučujejo, ter določanje povezav med spremembami in odmerki.

Pri farmakoloških aktivnih snoveh ali zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporabljajo izključno za uporabo pri živalih, ki niso namenjene za proizvodnjo živil, ponavadi zadostuje študija toksičnosti pri večkratnih odmerkih na eni eksperimentalni živalski vrsti. Ta študija se lahko nadomesti s študijo, ki se izvede na ciljni živali. Pogostost in način dajanja ter trajanje študije se izberejo glede na predlagane pogoje klinične uporabe. Raziskovalec poda razloge za obseg in trajanje poskusov ter izbrane odmerke.

Pri snoveh ali zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporabljajo pri živalih za proizvodnjo živil, se preskušanje z večkratnim odmerkom (90 dni) opravi pri vrsti glodavcev ali nečloveških, da se določijo ciljni organi in ciljna toksikološka mesta ter da se določijo ustrezne vrste in ravni odmerkov, ki se po potrebi uporabijo pri preskušanju kronične toksičnosti.

Raziskovalec poda svoje razloge za izbor živalskih vrst, pri čemer upošteva dostopno znanje o presnovi zdravila pri živalih in človeku. Preskušana snov se daje oralno. Raziskovalec jasno opredeli razloge za izbor metode, pogostost dajanja snovi in dolžino poskusa.

Največji odmerek se ponavadi izbere zato, da se ugotovijo škodljivi učinki. Pri najnižji stopnji odmerka se ne sme pokazati noben znak toksičnosti.

Ocena toksičnih učinkov temelji na opazovanju obnašanja, rasti, hematoloških in fizioloških preskusih, zlasti tistih, ki se nanašajo na organe izločanja, ter na obdukcijah poročilih ter spremljajočih histoloških podatkih. Izbor ter obseg preskusov za vsako skupino je odvisen od vrste živali ter trenutnih znanstvenih spoznanj.

Pri novih kombinacijah znanih snovi, ki so bile raziskane v skladu z določbami te direktive, lahko raziskovalec preskuse pri večkratnih odmerkih, razen če so preskusi toksičnosti izkazali potenciranje toksičnih učinkov ali nove toksične učinke, primerno spremeni in navede razloge za spremembe.

3.3 Toleranca pri ciljni vrsti

Predloži se povzetek kakršnih koli znakov netolerance, ugotovljenih med študijami s končno formulacijo na ciljni vrsti, ki so bile izvedene v skladu z zahtevami dela 4 poglavja I oddelka B. Navedejo se zadevne študije, odmerki, pri katerih se je pojavila netoleranca, vrsta ter pasma. Navedejo se tudi podrobni podatki o nepričakovanih fizioloških spremembah. Celotno poročilo o teh študijah se vključi v del 4.

3.4 Toksičnost za razmnoževanje, vključno s toksičnostjo za razvoj

3.4.1 Študija učinkov na razmnoževanje

Namen te študije je identificirati mogočo prizadetost sposobnosti razmnoževanja pri samcih ali samicah ali škodljive učinke na potomcih, ki so posledica dajanja zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi, ki je v postopku raziskave.

Pri farmakoloških aktivnih snoveh ali zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjeni za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, se izvede raziskava učinkov na razmnoževanje, in sicer v obliki večgeneracijskih študij za ugotavljanje kakršnih koli učinkov na razmnoževanje sesalcev. Ti vključujejo učinke na plodnost samcev in samic, parjenje, zanositev, vgnezenje, zmožnost donositve, skotitev, dojenje, preživetje, rast in razvoj potomcev od rojstva do odstavitve, spolno zrelost in nadaljnjo sposobnost razmnoževanja potomcev kot odraslih živali. Uporabijo se najmanj tri stopnje odmerkov. Največji odmerek je treba izbrati tako, da se pokažejo škodljivi učinki. Pri najnižji stopnji odmerka se ne sme pokazati noben znak toksičnosti.

3.4.2 Študija razvojne toksičnosti

Za farmakološke aktivne snovi ali zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjeni za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, se izvedejo preskusi razvojne toksičnosti. Ti preskusi se oblikujejo tako, da odkrijejo kakršne koli neželene učinke na breje samice in razvoj zarodka ali ploda zaradi izpostavitve samic od vgnezenja do dneva pred predvideno skotitvijo. Takšni neželjeni učinki vključujejo toksičnost, ki je višja od tiste, ugotovljene pri nebrehjih samicah, smrt zarodkov in plodov, spremenjeno rast ploda in strukturne spremembe ploda. Zahtevan je preskus razvojne toksičnosti pri podganah. Glede na rezultate je morda potrebno izvesti študijo na drugi vrsti v skladu z uveljavljenimi smernicami.

Za farmakološke aktivne snovi ali zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso namenjena za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, se izvede študija razvojne toksičnosti na vsaj eni vrsti, ki je lahko ciljna vrsta, če je proizvod namenjen za uporabo pri samicah, ki se bodo morda uporabljale za vzrejo. Vendar kadar bi uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini pomenila znatno izpostavitve uporabnikov, se izvede standardna študija razvojne toksičnosti.

3.5 Genotoksičnost

Preskusi genotoksičnosti se izvedejo z namenom, da se ugotovijo spremembe, ki jih snov lahko povzroča na genskem materialu celic. Za vsako snov, ki se namerava prvič vključiti med zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se morajo oceniti njene genotoksične značilnosti.

Ponavadi se na zdravilnih učinkovinah izvede standarden sklop *in vitro* in *in vivo* preskusov genotoksičnosti v skladu z uveljavljenimi smernicami. V nekaterih primerih je morda potrebno preskusiti tudi enega ali več presnovkov, ki se pojavljajo v živilih kot ostanki.

3.6 Rakotvornost

Pri odločitvi o tem, ali so preskusi rakotvornosti potrebni, se upoštevajo rezultati preskusov genotoksičnosti in razmerij med strukturo in dejavnostjo ter ugotovitve sistemskih preskusov toksičnosti, ki so morda pomembni za neoplastične lezije v dolgoročnih študijah.

Upošteva se kakršen koli mehanizem toksičnosti, ki je specifičen za vrsto, ter kakršne koli razlike v presnovi poskusne vrste, ciljne živalske vrste in ljudi.

Kadar so potrebni preskusi rakotvornosti, se na splošno izvedeta dvoletna študija na podganah in 18-mesečna študija na miših. Študije rakotvornosti se lahko z ustrežno znanstveno utemeljitvijo izvedejo na eni vrsti glodavcev, po možnosti na podgani.

3.7 Izjeme

Kadar je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno za lokalno uporabo, se preuči sistemska absorpcija pri ciljnih živalski vrsti. Če je dokazano, da je sistemska absorpcija zanemarljiva, se lahko izpustijo preskus toksičnosti pri večkratnih odmerkih, preskus toksičnosti za razmnoževanje ter preskus rakotvornosti, razen če:

- se pod predvidenimi pogoji predpisane uporabe lahko pričakuje, da žival zdravilo za uporabo v veterinarski medicini zaužije skozi usta, ali
- se pod predvidenimi pogoji predpisane uporabe lahko pričakuje, da je uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini zdravilu izpostavljen po poteh, ki ni kožna, ali
- zdravilna učinkovina ali presnovek lahko vstopi v živilo, pridobljeno iz zdravljenih živali.

4. Druge zahteve

4.1 Posebne študije

Za posebne skupine snovi ali če se v študijah z večkratnim odmerkom pri živalih pojavijo spremembe, ki nakazujejo npr. imunotoksičnost, nevrotoksičnost ali motnjo hormonske funkcije, so zahtevani nadaljnji preskusi, kot so študije občutljivosti ali preskusi pozne nevrotoksičnosti. Glede na naravo zdravila je morda treba izvesti dodatne študije za oceno mehanizma, ki povzroča toksični učinek ali lahko draži. Takšne študije se ponavadi izvedejo s končno formulacijo.

Pri načrtovanju takšnih študij ter oceni rezultatov se upoštevajo trenutna znanstvena spoznanja in uveljavljene smernice.

4.2 Mikrobiološke lastnosti ostankov

4.2.1 Mogoči učinki na črevesno floro človeka

V skladu z uveljavljenimi smericami se preuči mogoče mikrobiološko tveganje, ki ga za črevesno floro človeka predstavljajo ostanki protimikrobnih spojin.

4.2.2 Mogoči učinki na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi živil

V nekaterih primerih je morda treba izvesti preskuse za ugotovitev, ali mikrobiološki aktivni ostanki morda vplivajo na tehnološke postopke v industrijski predelavi živil.

4.3 Ugotovitve pri ljudeh

Predložijo se informacije o tem, ali se farmakološke aktivne snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo kot zdravila pri zdravljenju ljudi; če da, se pripravi poročilo o vseh ugotovljenih učinkih (vključno s neželenimi reakcijami) pri ljudeh ter o vzrokih učinkov, ki je lahko pomembno za oceno varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kjer je to ustrezno, in v katerega se vključijo rezultati iz objavljenih študij; kadar se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini same kot take ne uporabljajo ali se ne uporabljajo več kot zdravila pri zdravljenju ljudi, se navedejo razlogi.

4.4 Razvoj odpornosti

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini so potrebni podatki o mogočem razvoju odpornih bakterij, pomembnih za zdravje ljudi. Pri tem je zlasti pomemben mehanizem razvoja takšne odpornosti. Po potrebi se predlagajo ukrepi za omejitev razvoja odpornosti zaradi predvidene uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

V skladu z delom 4 se preuči odpornost, ki je pomembna za klinično uporabo zdravila. Po potrebi se navedejo sklicevanja na podatke iz dela 4.

5. Varnost uporabnikov

Ta oddelek vključuje razpravo o učinkih, ugotovljenih v predhodnih oddelkih, povezanih z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikuje ustrezno opozorilo uporabnikom in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

6. Ocena tveganja za okolje

6.1 Ocena tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ne vsebujejo gensko spremenjenih organizmov ali niso iz njih sestavljena

Ocena tveganja za okolje se izvede, da se ocenijo mogoči škodljivi učinki, ki jih ima lahko uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini na okolje, in določi tveganje takšnih učinkov. V oceni se navedejo vsi varstveni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takšnega tveganja.

Ta ocena se ponavadi izvede v dveh stopnjah. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podrobni podatki ocene se predložijo v skladu s sprejetimi smernicami. Vključujejo mogočo izpostavljenost okolja zdravilu in stopnjo tveganja zaradi kakršne koli takšne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih točk:

- ciljne živalske vrste in predlaganega načina uporabe,
- načina dajanja zdravila, še zlasti verjetnega obsega, v katerem bo zdravilo neposredno prišlo v okoljske sisteme,
- možnosti izločanja zdravila, njegovih zdravilnih učinkovin ali ustreznih presnovkov v okolje prek zdravljenih živali; obstojnosti v takih izločkih,
- odstranjevanja neuporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali drugih odpadkov.

V drugi stopnji se v skladu z uveljavljenimi smernicami izvedejo nadaljnje specifične raziskave o vplivu in učinkih zdravila na posebne ekosisteme. Upoštevajo se obseg izpostavitve okolja zdravilu in razpoložljive informacije o fizikalno/kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnosti zadevnih snovi, vključno z metaboliti v primeru ugotovljenega tveganja, ki so bile pridobljene pri izvajanju drugih preskusov in preskušanj, ki jih zahteva ta direktiva.

6.2 Ocena tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljena

Vlogi za pridobitev dovoljenja z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme ali je iz njih sestavljeno, se priložijo dokumenti, ki so zahtevani v skladu s členom 2 in delom C Direktive 2001/18/ES.

POGLAVJE II: PREDLOŽITEV PODROBNIH PODATKOV IN DOKUMENTACIJE

Dokumentacija o preskusih varnosti vključuje:

- navedbo vseh študij, vključenih v dokumentacijo,

- izjavo, ki potrjuje, da je predlagatelj vključil vse ugodne in neugodne podatke, ki jih pozna ob predložitvi,
- utemeljitev izpustitve kakršne koli vrste študije,
- obrazložitev vključitve nadomestne vrste študije,
- razpravo o tem, kako na celotno oceno tveganja vplivajo študije, ki so bile izvedene pred študijami, izvedenimi v skladu z dobro laboratorijsko prakso (DLP) v skladu z Direktivo 2004/10/ES.

Vsako poročilo o študiji vključuje:

- kopijo načrta študije (protokola),
- po potrebi izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse,
- opis uporabljenih metod, naprav in materialov,
- opis in utemeljitev sistema preskusa,
- podroben opis pridobljenih rezultatov, da lahko neodvisni ocenjevalec ali avtor kritično oceni rezultate,
- po potrebi statistično analizo rezultatov,
- razpravo o rezultatih s pripombami o ugotovljenih ali neugotovljenih ravneh učinka in o nenavadnih ugotovitvah,
- podroben opis ter temeljito razpravo o rezultatih študije o varnosti zdravilne učinkovine ter njeni pomembnosti za oceno mogočih tveganj, ki jih predstavljajo ostanki za ljudi.

B. *Preskusi ostankov*

POGLAVJE I: IZVAJANJE PRESKUSOV

1. Uvod

V tej prilogi se uporabljajo opredelitve iz Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 ⁽¹⁾.

Namen preučevanja izločanja ostankov iz užitnih tkiv ali jajc, mleka in meda, pridobljenih od zdravljenih živali, je ugotoviti, pod kakšnimi pogoji in v kakšni količini lahko ostanki ostanejo v živilih, proizvedenih od teh živali. Poleg tega je namen študij določiti karenco.

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, se v dokumentaciji o ostankih navede naslednje:

1. količina ostankov in kako dolgo ostanki zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali njihovi presnovki ostanejo v tkivih zdravljenih živali ali v mleku, jajcih in/ali medu, ki so pridobljeni iz take živali;
2. da je mogoče določiti realno karenco, ki jo je mogoče ugotoviti pod praktičnimi pogoji kmetovanja, da se tako prepreči tveganje za zdravje potrošnika živil, pridobljenih od zdravljenih živali, ali težave pri industrijski predelavi živil;
3. da so analitske metode, uporabljene pri študijah izločanja ostankov, zadostno potrjene, da lahko zagotovijo, da se predloženi podatki o ostankih lahko uporabijo za določanje karence.

⁽¹⁾ UL L 224, 18.8.1990, str. 1.

2. Presnova in kinetika ostankov

2.1 Farmakokinetika (absorpcija, porazdelitev, presnova, izločanje)

Povzetek farmakokinetičnih podatkov se predloži s sklicevanjem na farmakokinetične študije na ciljni vrsti, navedene v delu 4. Celotnega poročila o študiji ni treba predložiti.

Namen farmakokinetičnih študij ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini je ocena absorpcije, porazdelitve, presnove ter izločanja zdravila v ciljni vrsti.

Končno zdravilo ali formulacija, ki ima primerljive lastnosti glede biološke uporabnosti, se ciljni živalski vrsti daje v največjem priporočenem odmerku.

Glede na način dajanja zdravila se podrobno opiše obseg absorpcije zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Če se dokaže, da je sistemska absorpcija zdravil za lokalno uporabo zanemarljiva, nadaljnje študije o ostankih niso potrebne.

Opiše se porazdelitev zdravila za uporabo v veterinarski medicini v ciljni živali; upoštevajo se možnost vezave na plazemske beljakovine, prenos v mleko ali jajca ter kopičenje lipofilnih spojin.

Opišejo se poti izločanja zdravila iz ciljne živali. Navedejo se glavni presnovki in opišejo se njihove lastnosti.

2.2 Izločanje ostankov

Namen tovrstnih študij, ki merijo hitrost izločanja ostankov iz ciljne živali po zadnjem dajanju zdravila, je določitev karence.

S potrjeno analitsko metodo se z zadostno pogostostjo določi količina ostankov, prisotnih v preskusni živali potem, ko je prejela zadnji odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini; opišejo se tehnični postopki ter zanesljivost in občutljivost uporabljenih metod.

3. Analitska metoda za ostanke

Podrobno se opišejo analitske metode, uporabljene v študijah izločanja ostankov, in njihove potrditve.

Opišejo se naslednje lastnosti:

- specifičnost,
- natančnost,
- točnost,
- meja zaznavnosti,
- meja določljivosti,
- praktičnost in uporabnost pod normalnimi laboratorijskimi pogoji,
- dovezetnost za motnje,
- stabilnost nastalih ostankov.

Primernost predlaganih analitskih metod se oceni glede na trenutna znanstvena in tehnična spoznanja ob predložitvi vloge.

Analitska metoda se predloži v mednarodno dogovorjeni obliki.

POGLAVJE II: PREDLOŽITEV PODROBNIH PODATKOV IN DOKUMENTOV

1. Identifikacija zdravila

Predloži se identifikacija zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vključuje:

- sestavo,
- rezultate fizikalnih in kemijskih preskusov (potenca in čistost) za ustrezne serije,
- identifikacijo serije,
- povezanost s končnim zdravilom,
- specifično aktivnost ter radiočistost označenih snovi,
- lego označenih atomov v molekuli.

Dokumentacija o preskusih ostankov vključuje:

- navedbo vseh študij, vključenih v dokumentacijo,
- izjavo, ki potrjuje, da je predlagatelj vključil vse ugodne in neugodne podatke, ki jih pozna ob predložitvi,
- utemeljitev izpustitve kakršne koli vrste študije,
- obrazložitev vključitve nadomestne vrste študije,
- razpravo o tem, kako na celotno oceno tveganja vplivajo študije, ki so bile izvedene pred začetkom veljavnosti dobre laboratorijske prakse,
- predlog za karenci.

Vsako poročilo o študiji vključuje:

- kopijo načrta študije (protokola),
- po potrebi izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse,
- opis uporabljenih metod, naprav in materialov,
- podroben opis pridobljenih rezultatov, da lahko neodvisni ocenjevalec ali avtor kritično oceni rezultate,
- po potrebi statistično analizo rezultatov,
- razpravo o rezultatih,
- objektivno razpravo o dobljenih rezultatih in predlogih karence, ki so potrebni za zagotovitev, da v živilih, pridobljenih od zdravljenih živali, ni ostankov, ki bi lahko bili nevarni za potrošnike.

DEL 4: PREDKLINIČNA IN KLINIČNA PRESKUŠANJA

Podrobni podatki in dokumenti, ki so priloženi vlogam za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s tretjo alineo člena 12(3)(j), se predložijo v skladu s spodaj naštetimi zahtevami.

POGLAVJE I: PREDKLINIČNE ZAHTEVE

Predklinične študije so zahtevane za določitev farmakološke aktivnosti in tolerance zdravila.

A. Farmakologija

A.1 Farmakodinamika

Opredelijo se farmakodinamični učinki zdravilnih učinkovin v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

Ustrezno se opiše mehanizem delovanja ter farmakološki učinki, na katerih temelji priporočena praktična uporaba. Rezultati se izrazijo kvantitativno (na primer z uporabo krivulje učinek-odmerek, krivulje čas-učinek itd.) ter, kjer je to mogoče, v primerjavi s snovjo, katere aktivnost je dobro znana. Kadar se trdi, da je zdravilna učinkovina bolj učinkovita, se prikaže razlika in dokaže statistična značilnost.

Predloži se celotna farmakološka ocena zdravilne učinkovine, s posebnim poudarkom na mogočih sekundarnih farmakoloških učinkih. Na splošno se preučijo učinki na glavne funkcije organizma.

Preučijo se kakršen koli vpliv lastnosti zdravila (kot je način dajanja ali formulacija) na farmakološko aktivnost zdravilne učinkovine.

Preiskave se okrepijo, kadar se priporočeni odmerek približuje tistemu, ki bi lahko povzročil neželene učinke.

Eksperimentalne tehnike, razen če gre za standardne postopke, se opišejo natančno, da jih je mogoče ponoviti, in preiskovalec določi njihovo veljavnost. Eksperimentalni rezultati se jasno predstavijo ter se za določene vrste preskusov navede statistična značilnost.

Razen če so podani utemeljeni nasprotni razlogi, se preučijo kvantitativne spremembe odzivov, ki so posledica večkratnega dajanja zdravila.

Fiksne kombinacije se lahko razvijejo na podlagi farmakoloških temeljev ali kliničnih indikacij. V prvem primeru farmakodinamične in/ali farmakokinetične študije izkazujejo tiste medsebojne vplive, zaradi katerih bi lahko bila kombinacija klinično uporabna. V drugem primeru, kadar se ugotavlja znanstvena razlaga za farmacevtske kombinacije s kliničnimi eksperimenti, raziskava določi, ali bodo pričakovani učinki kombinacije lahko prikazani na živalih, in preveri se vsaj pomembnost neželenih učinkov. Če kombinacija vključuje novo zdravilno učinkovino, se ta zdravilna učinkovina predhodno natančno preučijo.

A.2 Razvoj odpornosti

Kadar so na voljo podatki o mogočem nastanku odpornih organizmov, ki so klinično pomembni, se priložijo k vlogi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Pri tem je zlasti pomemben mehanizem razvoja takšne odpornosti. Predlagatelj predlaga ukrepe za omejitev razvoja odpornosti zaradi predvidene uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Kadar je ustrezno, se navedejo sklicevanja na podatke iz dela 3.

A.3 Farmakokinetika

Pri oceni klinične varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini so zahtevani osnovni farmakokinetični podatki.

Cilji farmakokinetičnih študij na ciljni živalski vrsti se lahko razdelijo na tri glavna področja:

- (i) opisna farmakokinetika prispeva k določanju osnovnih parametrov;
- (ii) uporaba teh parametrov za raziskavo razmerij med režimom odmerjanja, plazemsko koncentracijo ter koncentracijo v tkivih ter farmakološkimi, terapevtskimi ali toksičnimi učinki;
- (iii) kadar je ustrezno, primerjava kinetike pri različnih ciljnih vrstah in ugotavljanje mogočih razlik v vrsti, ki vplivajo na varnost ciljne živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljni živali.

Pri ciljni živalski vrsti so študije farmakokinetike po pravilu potrebne za dopolnitev farmakodinamičnih študij za podporo določitvi učinkovitih režimov odmerjanja (način in mesto dajanja, odmerek, časovni interval med dajanji, število dajanj itd.). Dodatne farmakokinetične študije so včasih potrebne za določitev režimov odmerjanja v skladu z nekaterimi značilnostmi populacije.

Kadar se farmakokinetične študije predložijo v skladu z delom 3, se lahko navedejo sklicevanja na takšne študije.

Pri novih kombinacijah znanih snovi, ki so bile preučevane v skladu z določbami te direktive, se farmakokinetične študije fiksnih kombinacij ne zahtevajo, če se lahko utemelji, da dajanje zdravilnih učinkovin v fiksni kombinaciji ne spreminja njihovih farmakokinetičnih lastnosti.

Za določitev bioekvivalence se izvedejo ustrezne študije biološke uporabnosti:

- kadar se primerja reformulirano zdravilo za uporabo v veterinarski medicini z obstoječim,
- kadar so potrebne za primerjavo nove metode ali načina dajanja zdravila z obstoječim.

B. Toleranca pri ciljni živalski vrsti

Preuči se lokalna in sistemska toleranca zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljni živalski vrsti. Namen teh študij je opredeliti znake netolerance in določiti ustrezno mejo varnosti pri uporabi priporočenih načinov dajanja. To se lahko doseže s povečevanjem terapevtskega odmerka in/ali trajanja zdravljenja. Poročilo o preskušanju vključuje podrobne podatke o vseh predvidenih farmakoloških učinkih in vseh neželenih učinkih.

POGLAVJE II: KLINIČNE ZAHTEVE

1. Splošna načela

Namen kliničnih preskušanj je dokazati ali podkrepiti učinek zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri dajanju zdravila v priporočenih odmerkih in na priporočene načine ter določiti indikacije in kontraindikacije glede na vrsto, starost, pasmo in spol, navodila za uporabo ter neželene učinke.

Eksperimentalni podatki se potrdijo s podatki, pridobljenimi v normalnih pogojih na terenu.

Razen če je utemeljeno drugače, se klinična preskušanja izvedejo s kontrolnimi živalmi (kontrolirana klinična preskušanja). Pridobljene rezultate učinkovitosti je treba primerjati z rezultati, pridobljenimi na ciljni živalski vrsti, ki je prejela zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, odobreno v Skupnosti za enake indikacije uporabe pri ciljni živalski vrsti, ali placebo ali ni bila zdravljena. Poroča se o vseh pozitivnih ali negativnih rezultatih.

Razen če je utemeljeno drugače, se pri načrtovanju protokola, analizi in oceni kliničnih preskušanj uporabljajo uveljavljena statistična načela.

Pri zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, namenjenemu primarno za spodbujanje proizvodnosti, se pozornost nameni predvsem:

1. donosnosti živalskega proizvoda;
2. kakovosti živalskega proizvoda (organoleptična, hranilna, higienska in tehnološka kakovost);
3. hranilni učinkovitost ter rasti ciljne živalske vrste;
4. splošnemu zdravstvenemu stanju ciljne živalske vrste.

2. Izvajanje kliničnih preskušanj

Vsa veterinarska klinična preskušanja se izvajajo v skladu s podrobnimi protokoli preskušanja.

Razen če je utemeljeno drugače, se klinična terenska preskušanja izvajajo v skladu z uveljavljenimi načeli dobre laboratorijske prakse.

Pred začetkom vsakega terenskega preskušanja se pridobi in dokumentira soglasje lastnika živali, ki se uporabljajo v preskušanju. Še zlasti se lastnika živali pisno obvesti o posledicah sodelovanja v preskušanju glede poznejše oddaje zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz tako zdravljenih živali. Kopija tega obvestila, ki ga lastnik živali podpiše in datira, se vključi v dokumentacijo o preskušanju.

Razen če se terensko preskušanje izvaja s slepim preskusom, se za označevanje formulacij, namenjenih za uporabo v veterinarskih terenskih preskušanjih, uporabljajo določbe členov 55, 56 in 57. V vseh primerih je na nalepki jasen in neizbrisen napis ‚samo za veterinarsko terensko preskušanje‘.

POGLAVJE III: PODROBNI PODATKI IN DOKUMENTI

Dokumentacija o učinkovitosti vključuje vso predklinično in klinično dokumentacijo in/ali rezultate preskušanj, ugodne ali neugodne za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, da se omogoči objektivna celotna ocena tveganj/koristi zdravila.

1. Rezultati predkliničnih preskušanj

Kadar je mogoče, se podajo podrobni podatki o rezultatih:

- (a) preskusov, ki preučujejo farmakološka delovanja;
- (b) preskusov, ki preučujejo farmakodinamične mehanizme, ki podpirajo terapevtske učinke;
- (c) preskusov, ki preučujejo glaven farmakokinetični profil;
- (d) preskuse, ki preučujejo varnost ciljne živali;
- (e) preskuse, ki preučujejo odpornost.

Če se med preskusi pojavijo nepričakovani rezultati, jih je treba natančno opisati.

Poleg tega se predložijo naslednji podrobni podatki za vse predklinične študije:

- (a) povzetek;
- (b) podroben eksperimentalni protokol z opisom uporabljenih metod, opreme in materialov, podatke kot so vrsta, starost, teža, spol, število, pasma ali rod živali, identifikacija živali, odmerek, način ter načrt dajanja zdravila;

- (c) kadar je ustrezno, statistična analiza rezultatov;
- (d) objektivna razprava pridobljenih rezultatov s sklepom o učinkovitosti in varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Popolna ali delna opustitev teh podatkov se utemelji.

2. Rezultati kliničnih preskušanj

Vsak preiskovalec poda vse podrobne podatke pri individualnem zdravljenju kot ločeno individualno poročilo, pri skupinskem zdravljenju pa kot skupno poročilo.

Navedejo se naslednji podrobni podatki:

- (a) ime, naslov, funkcija in izobrazba pooblaščenega preiskovalca;
- (b) kraj in datum zdravljenja; ime in naslov lastnika živali;
- (c) podatki o protokolu kliničnega preskušanja z opisom uporabljenih metod, vključno z metodami naključnega izbora ter slepega preskušanja, podatki o načinu dajanja zdravila, časovnem razporedu dajanja zdravila, odmerkih, identifikaciji poskusnih živali, vrsti, pasmi ali rodu, starosti, teži, spolu, fiziološkem stanju;
- (d) metoda gospodarjenja z živalmi ter njihovega hranjenja z navedbo sestave krme ter lastnosti in količine kakršnih koli krmnih dodatkov;
- (e) zgodovina primera (čim bolj izčrpno), vključno s pojavom in potekom trenutne bolezni;
- (f) diagnoza ter sredstva, uporabljena za postavitev diagnoze;
- (g) klinični znaki, po možnosti v skladu z uveljavljenimi načeli;
- (h) natančen opis formulacije zdravila za uporabo v veterinarski medicini, uporabljenega v kliničnem preskušanju, ter fizikalnih in kemijskih rezultatov poskusa za ustrezne serije;
- (i) odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini, metoda, način in pogostost dajanja zdravila ter kakršni koli previdnostni ukrepi, ki so bili sprejeti med dajanjem zdravila (trajanje vbrizgavanja itd.);
- (j) trajanje zdravljenja ter čas opazovanja po zdravljenju;
- (k) vsi podatki o drugih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so bila uporabljena med preskušanjem, pred ali sočasno s preskušanim zdravilom, ter v slednjem primeru, podrobne podatke o kakršnih koli ugotovljenih medsebojnih vplivih;
- (l) vsi rezultati kliničnih preskušanj, ki v celoti opisujejo rezultate na podlagi meril učinkovitosti in končnih točk, opredeljenih v protokolu kliničnega preskusa, ter po potrebi rezultati statističnih analiz;
- (m) vsi podrobni podatki o kakršnih koli nenamernih učinkih, škodljivih ali ne, ter o vseh posledičnih ukrepih; če je mogoče, se razišče povezava med vzroki in posledicami;
- (n) po potrebi učinek na proizvodnost živali;

- (o) učinki na kakovost živil, pridobljenih iz zdravljenih živali, zlasti v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjena uporabi kot spodbujevalci proizvodnosti;
- (p) sklep o varnosti in učinkovitosti v vsakem posameznem primeru ali povzetek pogostosti ali drugih ustreznih parametrov, ki zadevajo specifično skupinsko zdravljenje.

Opustitev ene ali več postavk od (a) do (p) se utemelji.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da se originalni dokumenti, ki predstavljajo podlago za predložene podatke, hranijo vsaj pet let po tem, ko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ni več odobreno.

Pri vsakem kliničnem preskusu se klinične ugotovitve strnejo v povzetek preskusov in rezultatov, v katerem so navedeni predvsem:

- (a) število kontrolnih in preskusnih živali, zdravljenih posamezno ali skupinsko, razdeljenih glede na vrsto, pasmo ali rod, starost in spol;
- (b) število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušanj ter razlogi za izločitev;
- (c) za kontrolne živali podatki o tem, ali:
 - niso prejele ničesar ali
 - so prejele placebo ali
 - so prejele drugo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, odobreno v Skupnosti za uporabo za isto indikacijo pri isti ciljni živalski vrsti, ali
 - so prejele isto zdravilno učinkovino, ki se preskuša, v drugačni formulaciji ali na drugačen način;
- (d) pogostost ugotovljenih neželenih učinkov;
- (e) ugotovitve o vplivu na proizvodnost živali, kadar je ustrezno;
- (f) podatki o poskusnih živalih, pri katerih je tveganje povečano zaradi njihove starosti, načina gojenja ali hranjenja ali namena njihove uporabe, ali živalih, pri katerih fiziološko ali patološko stanje zahteva posebno obravnavo;
- (g) statistična analiza rezultatov.

Na koncu preiskovalec pripravi splošne sklepne ugotovitve o učinkovitosti in varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini pod predlaganimi pogoji uporabe in predloži kakršne koli informacije o indikacijah in kontraindikacijah, odmerkih, povprečnem trajanju zdravljenja, kadar je ustrezno, kakršnih koli ugotovljenih medsebojnih vplivih z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini ali krmnimi dodatki, ter o posebnih previdnostnih ukrepih, ki jih je treba upoštevati med zdravljenjem, ter kliničnih simptomih prevelikega odmerjanja, kadar so ugotovljeni.

Pri zdravilih s fiksno kombinacijo preiskovalec pripravi tudi sklepne ugotovitve o varnosti in učinkovitosti zdravila v primerjavi z ločenim dajanjem zdravilnih učinkovin, ki so vključene v zdravilo.

NASLOV II

ZAHTEVE ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Brez poseganja v posebne zahteve iz zakonodaje Skupnosti za nadzor in izkoreninjenje posebnih nalezljivih živalskih bolezni se naslednje zahteve uporabljajo za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen ko so zdravila namenjena uporabi pri nekaterih vrstah ali za posebne indikacije, opredeljene v naslovu III in ustreznih smernicah.

DEL 1: POVZETEK VLOGE

A. UPRAVNE INFORMACIJE

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je predmet vloge, se opredeli z lastnim imenom in imeni zdravilnih učinkovin, biološko aktivnostjo, potenco ali titrom, farmacevtsko obliko, načinom dajanja zdravila, kadar je ustrezno, ter opisom končnega pakiranja zdravila, ki vključuje ovojnino, oznake in navodila za uporabo. Topila se lahko pakirajo skupaj s stekleničko cepiva ali ločeno.

Informacije o toplilih, potrebne za pripravo končnega pripravka cepiva, se vključijo v vlogo. Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se šteje kot eno zdravilo, tudi če je potrebnih več topil za pripravo različnih pripravkov končnega zdravila, ki se lahko dajejo na različnega načine ali z različnimi metodami.

Predloži se ime in naslov predlagatelja, ime in naslov izdelovalca in obratov, vključenih v različne stopnje izdelave in kontrole (vključno z izdelovalcem končnega zdravila in izdelovalci zdravilnih učinkovin), in kadar je ustrezno, ime in naslov uvoznika.

Predlagatelj navede število in naslove zvezkov dokumentacije, ki je priložena vlogi, ter kateri vzorci, če ti obstajajo, so priloženi.

K upravnim informacijam se priložijo kopije dokumentov, ki dokazujejo, da ima izdelovalec dovoljenje za izdelavo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kakor to določa člen 44. Poleg tega se predloži seznam organizmov, ki so bili uporabljeni v obratu izdelave.

Predlagatelj predloži seznam držav, ki so mu izdale dovoljenje, in seznam držav, v katerih je bila vloga vložena ali zavrnjena.

B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Predlagatelj predlaga povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14.

Predlagano besedilo oznake na stični in zunanji ovojnini ter navodilo za uporabo, kadar je zahtevano v skladu s členom 61, se pripravi v skladu z naslovom V te direktive. Poleg tega predlagatelj predloži enega ali več vzorcev ali osnutkov končnih pakiranj zdravila za uporabo v veterinarski medicini v vsaj enem uradnem jeziku Evropske unije; osnutek je lahko črno-bel in v elektronski obliki, kadar je bilo pridobljeno soglasje pristojnega organa.

C. PODROBNI IN KRITIČNI POVZETKI

Vsak podroben in kritičen povzetek, kakor je opredeljen v drugem pododstavku člena 12(3), se pripravi ob upoštevanju znanstvenih spoznanj ob predložitvi vloge. Povzetek vsebuje oceno raznih preskusov in preskušanj iz vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ter obravnava vse točke v zvezi z oceno kakovosti, varnosti in učinkovitosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. V njem se navedejo podrobni rezultati predloženih preskusov in preskušanj ter natančna bibliografska sklicevanja.

Vsi pomembni podatki se povzamejo v dodatku k podrobnim in kritičnim povzetkom, če je to le mogoče v obliki tabel ali grafov. Podrobni in kritični povzetki vsebujejo natančna sklicevanja na informacije, ki jih vsebuje glavna dokumentacija.

Podrobni in kritični povzetki se podpišejo in datirajo ter se priložijo informacije o izobrazbi, usposabljanju ter poklicnih izkušnjah izvedenca. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med izvedencem in predlagateljem.

DEL 2: KEMIJSKE, FARMACEVTSKE IN BIOLOŠKE/MIKROBIOLOŠKE INFORMACIJE (KAKOVOST)

Vsi postopki preskušanja izpolnjujejo potrebna merila za analizo in nadzor kakovosti vhodnih snovi in končnih zdravil ter so potrjeni. Predložijo se rezultati potrjenih študij. Ustrezno podrobno se opišejo kakršne koli posebne naprave in oprema, po možnosti s shemo. Dodajo se formule laboratorijskih reagentov in, kadar je ustrezno, postopek izdelave.

Pri postopkih preskušanja, vključenih v *Evropsko farmakopejo* ali farmakopejo države članice, se lahko ta opis nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

Kadar je na voljo, se uporablja kemijska in biološka referenčna snov iz *Evropske farmakopeje*. Kadar se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, se opredelijo in podrobno opišejo.

A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA

1. Podrobni podatki o kakovostni sestavi

Podrobni podatki o kakovostni sestavi vseh sestavin imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pomenijo navedbo ali opis:

- zdravilnih učinkovin,
- sestavin dodatkov,
- sestavin pomožnih snovi ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno s konzervansi, stabilizatorji, emulgatorji, barvili, snovmi za izboljšanje okusa, aromami, označevalci itd.,
- sestavin farmacevtske oblike, ki se daje živalim.

Ti podrobni podatki se dopolnijo s kakršnimi koli ustreznimi podatki o vsebniku, in kadar je ustrezno, načinu zapiranja vsebnika, s podatki o pripomočkih, s katerimi se bo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporabljalo ali dajalo in ki se bodo dostavili skupaj z zdravilom. Če pripomoček ni priložen imunološkemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, se priložijo ustrezne informacije o pripomočku, kadar je to primerno za oceno zdravila.

2. 'Običajna terminologija'

'Običajna terminologija', ki se uporablja pri opisovanju sestavin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, pomeni ne glede na uporabo drugih določb člena 12(3)(c):

- pri snoveh, ki so navedene v *Evropski farmakopeji* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v zadevni monografiji, ki bo obvezen za vse takšne snovi, s sklicem na zadevno farmakopejo,
- pri drugih snoveh mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja neko drugo nelastniško ime, ali, kadar ti imeni ne obstajata, natančna znanstvena oznaka; pri snoveh, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki,
- barvila s kodami iz Direktive 78/25/EGS se označijo s kodo 'E'.

3. Podrobni podatki o količinski sestavi

Za „podrobne podatke o količinski sestavi“ zdravilnih učinkovin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini je treba, če je to le mogoče, opredeliti število organizmov, vsebnost specifičnih beljakovin, maso, število mednarodnih enot (IE) ali enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali volumna, pri dodatkih in pomožnih snoveh pa maso ali volumen, ob upoštevanju podatkov iz oddelka B.

Kadar je določena mednarodna enota biološke aktivnosti, se uporabi.

Enote biološke aktivnosti, za katere ne obstajajo objavljeni podatki, se izrazijo na način, da zagotavljajo nedvoumno informacijo o aktivnosti sestavin, npr. z navedbo imunološkega učinka, na podlagi katerega se določa odmerki.

4. Razvoj zdravila

Predloži se obrazložitev glede sestave, sestavin in vsebnika, ki jo podpirajo znanstveni podatki o razvoju zdravila. Navede in obrazloži se presežek.

B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE

Opis postopka izdelave, ki je priložen vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(d), se pripravi tako, da ustrezno opisuje naravo uporabljenih postopkov.

V ta namen opis vsebuje najmanj:

- različne stopnje izdelave (vključno s postopki izdelave antigena in postopki čiščenja), tako da je mogoče oceniti ponovljivost postopka izdelave in tveganje neželenih učinkov na končna zdravila, kot je na primer mikrobiološka onesnaženost; prikaže se postopek potrditve ključnih stopenj postopka izdelave in postopek potrditve celotnega postopka izdelave ob upoštevanju rezultatov 3 zaporednih serij, dobljenih pri opisani metodi,
- v primeru neprekinjene izdelave vse podrobne podatke o sprejetih previdnostnih ukrepih za zagotavljanje homogenosti in konsistentnosti med serijami končnega zdravila,
- seznam vseh snovi, uporabljenih v ustreznih stopnjah, vključno s tistimi, ki jih med izdelavo ni mogoče reciklirati,
- podatke o mešanju in podrobne podatke o količini vseh uporabljenih snovi,
- navedbo stopenj izdelave, v katerih se opravi vzorčenje za kontrolne preskuse med izdelavo.

C. IZDELAVA IN KONTROLA VHODNIH SNOVI

V tem odstavku so „vhodne snovi“ vse sestavine, uporabljene pri izdelavi imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Gojišče za celične kulture, ki je sestavljeno iz številnih sestavin in se uporablja pri izdelavi zdravilne učinkovine, se šteje kot ena vhodna snov. Kakovostna in količinska sestava katerega koli gojišča za celične kulture se predloži, kadar organi menijo, da je ta informacija pomembna za kakovost končnega zdravila in za tveganja, ki jih lahko predstavlja. Če se pri pripravi gojišča za celične kulture uporabijo snovi živalskega izvora, se navedejo uporabljene živalske vrste in tkiva.

Vloga vključuje specifikacije, informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi, in rezultate serije za vse sestavine ter se predloži v skladu z naslednjimi določbami.

1. Vhodne snovi, navedene v farmakopejah

Monografije *Evropske farmakopeje* se uporabljajo za vse vhodni snovi, ki so v njej navedene.

Za druge snovi lahko vsaka država članica zahteva, da se upošteva njena nacionalna farmakopeja, kadar gre za zdravila, ki se izdelujejo na njenem ozemlju.

Za sestavine, ki izpolnjujejo zahteve *Evropske farmakopeje* ali farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 12(3)(i). V tem primeru se lahko opis analitskih metod nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

Barvilo v vseh primerih izpolnjuje zahteve iz Direktive 78/25/EGS.

Rutinski preskusi, ki se izvajajo za vsako serijo vhodnih snovi, morajo biti taki, kot so bili navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo še drugi preskusi, ki niso navedeni v farmakopeji, se morajo predložiti dokazi, da vhodne snovi izpolnjujejo zahteve glede kakovosti iz navedene farmakopeje.

Kadar so specifikacija ali druge določbe iz monografije *Evropske farmakopeje* ali farmakopeje države članice nezadostne za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustreznejše specifikacije. Domnevna nezadostnost se sporoči organom, pristojnim za zadevno farmakopejo.

Kadar vhodna snov ni opisana niti v *Evropski farmakopeji* niti v farmakopeji države članice, se lahko sprejme skladnost z monografijo farmakopeje tretje države; v takih primerih predlagatelj predloži kopijo monografije, po potrebi potrditev postopkov preskušanj, ki jih monografija navaja, ter, kadar je to potrebno, prevod.

Kadar se uporabljajo vhodne snovi živalske izvora, so v skladu z ustreznimi monografijami, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji *Evropske farmakopeje*. Preskusi in kontrole, ki se izvajajo, morajo biti primerni za vhodno snov.

Predlagatelj predloži dokumentacijo, ki dokazuje, da vhodne snovi in izdelava zdravila za uporabo v veterinarski medicini izpolnjuje zahteve iz *Navodil o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini* ter zahteve iz ustreznih monografij *Evropske farmakopeje*. Kot dokaz izpolnjevanja zahtev se lahko uporabi certifikat o ustreznosti, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil in zdravstva, s sklicem na ustrezno monografijo *Evropske farmakopeje*.

2. Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji

2.1 Vhodne snovi biološkega izvora

Opišejo se v obliki monografije.

Kadar koli je mogoče, temelji izdelava cepiva na sistemu matične serije ter na vzpostavljenih celičnih serijah. Pri izdelavi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, sestavljenih iz serumov, se navedejo izvor ter splošno zdravstveno in imunološko stanje proizvodne živali, uporabljajo pa se opredeljeni zbirni izvornih snovi.

Opiše in dokumentira se izvor vhodnih snovi, vključno z zemljepisno regijo, in njihova zgodovina. Pri gensko pridobljenih vhodnih snoveh ta informacija vsebuje podrobne podatke, kot so opis začetnih celic ali sevov, priprava ekspresijskega vektorja (ime, izvor, funkcija replikona, ojačevalec promotorna ter drugi regulacijski elementi), kontrola zaporedja učinkovito vrinjene DNK ali RNK, oligonukleotidno zaporedje plazmidnega vektorja v celicah, uporabljeni plazmid za kotransfekcijo, dodani ali izbrisani geni, biološke lastnosti končno spremenjenih celic ter izraženi geni, število kopij in genska stabilnost.

Pri matičnem materialu, vključno s celičnimi linijami ter surovim serumom za proizvodnjo anti-seruma, se preskusi istovetnost in prisotnost naključnih snovi.

Predložijo se informacije o vseh snoveh biološkega izvora, uporabljenih pri kateri koli stopnji postopka izdelave. Te informacije vključujejo:

- podatke o izvoru snovi,
- podatke o predelavi, čiščenju, inaktivaciji, potrditvi teh postopkov ter kontrol med izdelavo,
- podatke o kakršnih koli preskusih onesnaženosti, opravljenih na vsaki seriji snovi.

Če se ugotovi ali sumi na prisotnost naključnih snovi, se ustrezeni material zavrže ali uporabi v izjemnih okoliščinah le, kadar nadaljnja predelava zdravila zagotavlja, da se te snovi lahko odstranijo in/ali inaktivirajo; odstranitev in/ali inaktivacija takšnih naključnih snovi se dokaže.

Pri uporabi celičnih linij se dokaže, da se lastnosti celic niso spremenile vse do najvišje ravni prenosa med postopkom izdelave.

Pri živih oslabljenih cepivih je treba podati dokaz o stabilnih lastnosti oslabljenega matičnega materiala.

Priloži se dokumentacija, ki dokazuje, da matični materiali, celične linije, serije serumov in drugi materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije, izpolnjujejo Navodila o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini in ustrezne monografije Evropske farmakopeje. Kot dokaz izpolnjevanja zahtev se lahko uporabi certifikat o ustreznosti, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil in zdravstva, s sklicem na ustrezno monografijo *Evropske farmakopeje*.

Na zahtevo se zagotovijo vzorci biološke vhodne snovi ali reagentov, uporabljenih v postopkih preskušanja, da se pristojnemu organu omogoči preverjanje preskusov.

2.2 Vhodne snovi nebiološkega izvora

Opis v obliki monografije vključuje:

- ime vhodne snovi, ki izpolnjuje zahteve iz točke 2 dela A, se dopolni s kakršno koli blagovno ali znanstveno sopomenko,
- opis vhodne snovi v podobni obliki, kakor jo *Evropska farmakopeja* uporablja za opis snovi,
- funkcija vhodne snovi,
- metode identifikacije,
- navedejo se vsi posebni previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni med shranjevanjem vhodne snovi, in po potrebi rok uporabnosti.

D. KONTROLNI PRESKUSI MED POSTOPKOM IZDELAVE

1. Vloga vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskusih, ki se izvedejo na vmesnih zdravilih za potrditev konsistentnosti postopka izdelave končnega zdravila.
2. Pri inaktiviranih ali detoksificiranih cepivih se inaktivacija ali detoksifikacija preskusi med vsakim postopkom izdelave neposredno po postopku inaktivacije ali detoksifikacije in po nevtralizaciji, če do nje pride, vendar pred naslednjim postopkom izdelave.

E. KONTROLNI PRESKUSI KONČNEGA ZDRAVILA

Za vse preskuse se za oceno kakovosti pripravijo dovolj podrobni opisi metod, ki se uporabijo pri analizi končnega zdravila.

Vloga vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskusih končnega zdravila. Kadar obstajajo ustrezne monografije in če se uporabljajo postopki preskušanja ter mejne vrednosti, ki niso navedeni v monografiji *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeji države članice, je treba predložiti dokaz, da bi končno zdravilo, če bi se preskus izvajal v skladu z navedenimi monografijami, lahko ustrezal zahtevam iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko. V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se navedejo preskusi, ki se izvajajo na reprezentativnih vzorcih za vsako serijo končnega zdravila. Navede se pogostost preskusov, ki se ne izvajajo na vsaki seriji. Navedejo se meje za sproščanje.

Kadar je na voljo, se uporablja kemijska in biološka referenčna snov iz *Evropske farmakopeje*. Kadar se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, se opredelijo in podrobno opišejo.

1. Splošne lastnosti končnega zdravila

Preskusih splošnih lastnosti se, kadar je mogoče, nanašajo na povprečno maso in največja odstopanja, mehanske, fizikalne ali kemijske preskuse ter fizikalne lastnosti, kot so gostota, pH, viskoznost itd. Pri vsakem posameznem primeru predlagatelj za vsako lastnost navede specifikacije z ustreznimi mejami zaupanja.

2. Identifikacija zdravilnih učinkovin

Kadar je treba, se izvede specifičen preskus identifikacije.

3. Titer ali potenca serije

Določanje količine zdravilne učinkovine se izvede za vsako serijo, da se dokaže, da je v vsaki seriji ustrezna potenca ali titer in se tako zagotovi njena varnost in učinkovitost.

4. Identifikacija in določanje vsebnosti dodatkov

Če so postopki preskušanja na voljo, se potrdi količina in lastnosti dodatkov ter njihovih sestavin v končnem zdravilu.

5. Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi

Če je treba, se opravi vsaj preskus identifikacije pomožnih snovi.

Pri konzervansih je obvezen preskus zgornje in spodnje mejne vrednosti. Preskus zgornje mejne vrednosti je obvezen za katero koli drugo pomožno snov, ki bi lahko povzročila neželene učinke.

6. Preskusi varnosti

Poleg rezultatov preskusov, ki se predložijo v skladu z delom 3 tega naslova (Preskusi varnosti), se predložijo podrobni podatki o preskusih varnosti serije. Prednostno so to študije o prevelikem odmerjanju, ki se izvedejo na najmanj eni od najbolj občutljivih ciljnih vrst ter vsaj za tisti priporočeni način dajanja zdravila, ki predstavlja največje tveganje. Rutinsko izvajanje preskusa varnosti serije se lahko opusti zaradi boljšega počutja živali, ko je bilo pregledanih zadostno število zaporednih proizvodnih serij in ko je bilo ugotovljeno, da so te serije v skladu s preskusom.

7. Preskus sterilnosti in čistosti

Izvedejo se ustrezni preskusi, da se dokaže odsotnost ključnih snovi ali drugih snovi glede na naravo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter metode in pogoje izdelave. Če se pri vsaki seriji rutinsko izvaja manj preskusov, kot jih zahteva ustrezna *Evropska farmakopeja*, so ti preskusi v skladu z monografijo. Predloži se dokaz, da bi imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izpolnjevalo zahteve, če bi bilo v celoti preskušeno v skladu z monografijo.

8. Rezidualna vlaga

Pri vsaki seriji lipofiliziranega zdravila se določi rezidualna vlaga.

9. Inaktivacija

Za inaktivirana cepiva se izvede preskus potrditve inaktivacije zdravila v končnem vsebniku, razen če je bil izveden v poznejših stopnjah izdelave.

F. KONSISTENTNOST MED SERIJAMI

Za zagotovitev konsistentnosti kakovosti zdravila med serijami in za dokaz izpolnjevanja specifikacij se predloži celoten protokol o treh zaporednih serijah z rezultati vseh preskusov, opravljenih med izdelavo ali na končnem zdravilu.

G. PRESKUSI STABILNOSTI

Podrobni podatki in dokumentacija, ki so priloženi vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(f) in (i), se predložijo v skladu z naslednjimi zahtevami.

Opišejo se preskusi za potrditev predlaganega roka uporabnosti. Ti preskusi se vedno izvajajo v dejanskem času; izvedejo se na zadostnem številu serij, pripravljenih v skladu z opisanim postopkom izdelave, ter na zdravilih v končnih vsebnikih; vključujejo preskuse biološke in fizikalno-kemijske stabilnosti.

V sklepnih ugotovitvah se navedejo rezultati analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti pod vsemi predlaganimi pogoji shranjevanja.

Kadar se zdravila dajejo s krmo, se po potrebi predložijo informacije o roku uporabnosti zdravila v različnih stopnjah mešanja, kadar se vmešavajo v skladu s priporočenimi navodili.

Kadar je treba končno zdravilo pred uporabo rekonstituirati ali se daje v pitni vodi, so zahtevani podatki o predlaganem roku uporabnosti za zdravilo, rekonstituirano v skladu s priporočili. Predložijo se podatki, ki podpirajo predlagani rok uporabnosti za rekonstituirano zdravilo.

Podatki o stabilnosti, pridobljeni na kombiniranih zdravilih, se lahko uporabijo kot predhodni podatki za izvedena zdravila, ki vsebujejo eno ali več istih sestavin.

Predlagani rok uporabnosti po odprtju se utemelji.

Dokaže se učinkovitost kakršnega koli sistema konzerviranja.

Informacije o učinkovitosti konzervansov v drugih podobnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih predloži isti izdelovalec, morda zadoščajo.

H. DRUGE INFORMACIJE

V dokumentacijo se lahko vključijo informacije o kakovosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso zajete v predhodnih oddelkih.

DEL 3: PRESKUSI VARNOSTI

A. UVOD IN SPLOŠNE ZAHTEVE

Preskusi varnosti obravnavajo mogoča tveganja zaradi uporabe imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pod predlaganimi pogoji uporabe pri živalih: tveganja se ocenijo glede na mogoče koristi zdravila.

Kadar imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini vsebujejo žive organizme, zlasti tiste, ki bi se lahko razširili prek cepljenih živali, se ocenijo mogoča tveganja za necepljene živali iste vrste ali za druge morebitno izpostavljene vrste.

Študije varnosti se izvedejo na ciljni vrsti. Odmerek, ki se uporabi, je količina zdravila, ki je priporočena za uporabo, serija, ki se uporabi pri preskušanju varnosti, pa je ena od serij, pripravljenih v skladu s postopkom izdelave, opisanim v delu 2 vloge.

Kadar imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini vsebuje živ organizem, je odmerek, ki se uporabi v laboratorijskih preskusih, opisanih v oddelkih B.1 in B.2, količina zdravila, ki vsebuje najvišji titer. Koncentracija antigena se po potrebi prilagodi, da se doseže zahtevan odmerek. Pri inaktiviranih cepivih je odmerek, ki se uporabi, količina, ki je priporočena za uporabo z najvišjim antigenom, razen če je drugače utemeljeno.

Dokumentacija o varnosti se uporabi za oceno mogočih tveganj, ki so lahko posledica izpostavitve človeka zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali.

B. LABORATORIJSKI PRESKUSI

1. Varnost dajanja enega odmerka

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se daje v priporočenem odmerku ter na predlagan način za vsako živalsko vrsto in kategorijo, ki ji je zdravilo namenjeno, vključno z živalmi z najnižjo starostjo. Živali se opazujejo ter pregledujejo na znake sistemskih in lokalnih reakcij. Kadar je ustrezno, vključujejo te študije podrobne post-mortem makroskopske in mikroskopske preiskave mesta vbizgavanja. Zabeležijo se tudi druga objektivna merila, kot so rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

Živali se opazujejo in pregledujejo, dokler se reakcije ne pričakujejo več, vendar mora biti v vseh primerih doba opazovanja in pregledovanja najmanj 14 dni po dajanju zdravila.

Ta študija je lahko del študije z večkratnimi odmerki iz točke 3 ali se opusti, če rezultati študije prevelikega odmerjanja iz točke 2 niso pokazali znakov ali simptomov sistemskih ali lokalnih reakcij.

2. Varnost enkratnega dajanja zdravila v prevelikem odmerku

Preskušanje prevelikega odmerjanja je zahtevano le za živa imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Preveliki odmerek imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se daje na priporočen način živalim iz najbolj občutljivih kategorij ciljne vrste, razen če je utemeljen izbor najbolj občutljivih poti izmed različnih podobnih poti. Kadar se imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini vbizgavajo, se pri določanju odmerkov in načinov dajanja upoštevajo najvišji volumni, ki se lahko dajo na katerem koli mestu vbizgavanja. Živali se opazujejo in pregledujejo na znake sistemskih ali lokalnih reakcij najmanj 14 dni po dajanju zdravila. Zabeležijo se tudi druga merila, kot so rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

Kadar je ustrezno, vključujejo te študije podrobne post-mortem makroskopske in mikroskopske preiskave mesta vbizgavanja, če to ni bilo storjeno pri točki 1.

3. Varnost pri ponovljenem dajanju enega odmerka

Kadar se imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini daje večkrat kot del osnovne sheme cepljenja, se izvede študija ponovljenega dajanja enega odmerka, da se ugotovijo kakršni koli neželeni učinki, ki jih je povzročilo takšno dajanje. Ti preskusi se izvedejo pri najbolj občutljivih kategorijah ciljne vrste (kot so nekatere pasme in starostne skupine), zdravilo pa se daje na priporočen način.

Živali se opazujejo in pregledujejo na znake sistemskih ali lokalnih reakcij najmanj 14 dni po zadnjem dnevu dajanja zdravila. Zabeležijo se tudi druga objektivna merila, kot so rektalna temperatura in meritve proizvodnosti.

4. Pregled sposobnosti razmnoževanja

Pregled sposobnosti razmnoževanja se izvede, kadar podatki nakazujejo, da bi lahko vhodna snov, iz katere se zdravilo izdeluje, predstavljala mogoč dejavnik tveganja. Sposobnost razmnoževanja samcev ter brejih in nebrejih samic se preuči tako, da se uporabi priporočen odmerek in najbolj občutljiv način dajanja zdravila. Poleg tega se preučijo škodljivi učinki na potomstvo, kot tudi teratogeni in abortivni učinki.

Te študije so lahko del študij varnosti iz točk 1, 2 in 3 ali terenskih študij iz oddelka C.

5. Pregled imunoloških funkcij

Kadar bi imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko imelo neželen učinek na imunski odziv cepljene živali ali njenega potomstva, se izvedejo ustrezni preskusi imunoloških funkcij.

6. Posebne zahteve za živa cepiva

6.1 Širjenje seva cepiva

Preuči se širjenje seva cepiva iz cepljene na necepljene ciljne živali, in sicer z uporabo priporočenega načina dajanja, pri katerem bi najverjetneje prišlo do širjenja. Poleg tega je morda treba preučiti razširitev na neciljne živalske vrste, ki bi lahko bile zelo dovzetne za živi sev cepiva.

6.2 Razširitev v cepljeni živali

Blato, urin, mleko, jajca, izločki iz nosu in ust ter druge izločki se preskusijo na prisotnost organizmov, kakor je ustrezno. Poleg tega se lahko zahtevajo študije razširitve seva cepiva v telesu, s posebno pozornostjo na predilekcijskih mestih za razmnoževanje organizmov. Pri živih cepivih za zoonoze v smislu Direktive 2003/99/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽¹⁾, ki se uporabljajo pri živalih za proizvodnjo živil, te študije zlasti upoštevajo obstojnost organizmov na mestu vbrizgavanja.

6.3 Vračanje virulence oslabljenega cepiva

Vračanje virulence se preuči z matično kulturo. Če matična kultura ni na voljo v zadostni količini, se pregleda matična snov iz najnižje ravni prenosa, ki se uporablja pri izdelavi. Uporaba drugega prenosa se utemelji. Začetno cepljenje se izvede z načinom dajanja zdravila, pri katerem bi najverjetneje prišlo do vračanje virulence. Pri petih skupinah ciljnih živalih se opravijo zaporedni prenosi, razen če je utemeljeno, da se opravi več prenosov, ali je organizem prej zapustil preskusne živali. Kadar se organizem ne razmnožuje ustrezno, se v ciljni vrsti opravi najvišje možno število prenosov.

6.4 Biološke lastnosti seva cepiva

Morda so potrebni še drugi preskusi za določanje čim natančnejših bioloških lastnosti seva cepiva (npr. nevrotropizem).

6.5 Rekombinacija ali genomske preureditve sevov

Obrazloži se verjetnost rekombinacije ali genomske preureditve z divjimi ali drugimi sevi.

7. Varnost uporabnikov

Ta oddelek vključuje razpravo o učinkih, ugotovljenih pri predhodnih oddelkih, povezanih z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikuje ustrezno opozorilo uporabnikom in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

⁽¹⁾ UL L 325, 12.12.2003, str. 31.

8. Študija ostankov

Pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini se študija ostankov ponavadi ne izvaja. Vendar kadar se pri izdelavi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo dodatki in/ali konzervansi, se upošteva možnost, da so ostanki še vedno v živilih. Po potrebi se preučijo učinki takšnih ostankov.

Pripravi se predlog karence za zdravilo, njegova ustreznost pa se obrazloži v povezavi z drugimi opravljenimi študijami o ostankih.

9. Medsebojni vplivi

Če je v povzetku značilnosti zdravila izjava o ustreznosti drugih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se preuči varnost skupnega delovanja. Opišejo se vsi znani medsebojni vplivi z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

C. TERENSKÉ ŠTUDIJE

Rezultati laboratorijskih študij se predložijo skupaj s podatki iz terenskih študij z uporabo serij v skladu s postopki izdelave, opisanimi v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilo, razen če ni drugače utemeljeno. Pri istih terenskih študijah se lahko preučujeta varnost in učinkovitost.

D. OCENA TVEGANJA ZA OKOLJE

Namen ocene tveganja za okolja je oceniti mogoče škodljive učinke, ki jih lahko povzroči uporaba zdravila na okolje, ter določiti previdnostne ukrepe, potrebne za zmanjšanje takega tveganja.

Ta ocena se ponavadi izvede v dveh stopnjah. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podatki iz ocene se predložijo v skladu z uveljavljenimi smernicami. V oceni se navede mogoča izpostavljenost okolja zdravilu in stopnja tveganja zaradi kakršne koli takšne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih točk:

- ciljne živalske vrste in predlaganega načina uporabe,
- načina dajanja zdravila, še zlasti obseg mogočega prehajanja zdravila v okoljske sisteme,
- mogoče izločanje zdravila in njegovih zdravilnih učinkovin iz zdravljenih živalih v okolje ter obstojnost teh izločkov,
- odlaganje neuporabljenih ali odpadnih zdravil.

Pri živih sevih cepiva, ki so morda zoonotska, se oceni tveganje za ljudi.

Kadar sklepne ugotovitve prve stopnje nakazujejo mogočo izpostavljenost okolja zdravilu, predlagatelj izvede še drugo stopnjo ter oceni mogoča tveganja zdravila za uporabo v veterinarski medicini za okolje. Kadar je potrebno, se izvedejo nadaljnje študije o vplivih zdravila (zemlja, voda, zrak, vodni sistemi, neciljni organizmi).

E. OCENA, POTREBNA ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, KI VSEBUJEJO GENSKO SPREMENJENE ORGANIZME ALI SO IZ NJIH SESTAVLJENA

Vlogi za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme ali je iz njih sestavljeno, se priloži dokumentacija, ki je zahtevana v skladu s členom 2 in delom C Direktive 2001/18/ES.

DEL 4: PRESKUSI UČINKOVITOSTI

POGLAVJE I

1. Splošna načela

Namen preskušanj, ki jih opisuje ta del, je dokazati ali potrditi učinkovitost imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Vse trditve predlagatelja glede lastnosti, učinkov ter uporabe zdravila se podprejo z rezultati posebnih preskušanj, ki se priložijo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

2. Izvedba preskušanj

Vsi preskusi učinkovitosti se izvedejo ob doslednem upoštevanju podrobnega protokola preskušanja, ki se pripravi v pisni obliki pred začetkom preskušanja. Dobro počutje poskusnih živali je pod veterinarskim nadzorom ter se v celoti upošteva pri pripravi katerega koli protokola preskušanja ter skozi celotno izvajanje preskušanja.

Zahtevajo se predhodni sistematični pisni postopki za organizacijo, izvajanje, zbiranje podatkov, dokumentacijo ter preverjanje preskusov učinkovitosti.

Terenska preskušanja se izvajajo v skladu z uveljavljenimi načeli dobre laboratorijske prakse, razen če je utemeljeno drugače.

Pred začetkom vsakega terenskega preskušanja se pridobi in dokumentira soglasje lastnika živali, ki se uporabljajo v preskušanju. Še zlasti se lastnika živali pisno obvesti o posledicah sodelovanja v preskušanju glede poznejše oddaje zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz tako zdravljenih živali. Kopija tega obvestila, ki ga lastnik živali podpiše in datira, se vključi v dokumentacijo o preskušanju.

Razen če se preskušanje izvaja s slepim preskusom, se za označevanje formulacij, namenjenih za uporabo v veterinarskih terenskih preskušanjih, uporabljajo določbe členov 55, 56 in 57. V vseh primerih je na nalepki jasen in neizbrisen napis ‚samo za veterinarsko terensko preskušanje‘.

POGLAVJE II

A. Splošne zahteve

1. Izbor antigenov ali sevov cepiva se utemelji na podlagi epizootoloških podatkov.
2. Preskusi učinkovitosti, izvedeni v laboratoriju, so kontrolni preskusi, ki vključujejo nezdravljene kontrolne živali, razen če to ni utemeljeno zaradi dobrega počutja živali in se učinkovitost lahko drugače dokaže.

Na splošno se ta laboratorijska preskušanja podprejo s preskušnji, izvedenimi v terenskih razmerah, vključno z nezdravljenimi kontrolnimi živalmi.

Vsa preskušanja se opišejo dovolj podrobno, da se lahko ponovijo v kontrolnih preskušanjih, ki se izvedejo na zahtevo pristojnih organov. Preiskovalec dokaže veljavnost vseh uporabljenih tehnik.

Poroča se o vseh ugotovljenih ugodnih ali neugodnih rezultatih.

3. Učinkovitost imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se dokaže za vsako kategorijo ciljne živalske vrste, za katero se priporoča cepljenje, in to za vsak priporočen način dajanja zdravila in ob uporabi predlagane sheme dajanja zdravila. Vpliv pasivno pridobljenih protiteles in maternalnih protiteles na učinkovitost cepiva se po potrebi ustrezno oceni. Začetek in trajanje imunosti se določi in podpre s podatki iz preskušanj, razen če je utemeljeno drugače.
4. Dokaže se učinkovitost vsake sestavine večvalentega in kombiniranega imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Če je zdravilo priporočeno za dajanje v kombinaciji ali istočasno z nekim drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, se dokaže, da sta kompatibilna.
5. Kadar koli je zdravilo del sheme cepljenja, ki jo priporoča predlagatelj, se dokaže sprožilni ali poživilni učinek ali kako zdravilo prispeva k učinkovitosti sheme v celoti.
6. Odmerek, ki se uporabi, je količina zdravila, ki je priporočena za uporabo, serija, ki se uporabi pri preskušanju učinkovitosti, pa je ena od serij, pripravljenih v skladu s postopkom izdelave, opisanim v delu 2 vloge.
7. Če je v povzetku značilnosti zdravila izjava o ustreznosti drugih imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se preuči učinkovitost skupnega delovanja. Opišejo se vsi drugi znani medsebojni vplivi z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini. Hkratna ali simultana uporaba se lahko odobri, če je podprta z ustreznimi študijami.
8. Pri diagnostičnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo živalim, predlagatelj navede način razlage reakcij na zdravilo.
9. Za cepiva, ki so namenjena razlikovanju med cepljenimi in okuženimi živalmi (markirna cepiva), se predložijo zadostni podatki o diagnostičnih preskusih, kadar je trditev o učinkovitosti podprta z *in vitro* diagnostičnimi preskusi, da se ustrezno ocenijo trditve o markirnih lastnostih.

B. Laboratorijska preskušanja

1. Učinkovitost se praviloma dokaže pod dobro kontroliranimi laboratorijskimi pogoji s stimulacijo po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljni živali pod priporočenimi pogoji uporabe. V kolikor je mogoče, so pogoji stimulacije podobni naravnim pogojem za okužbo. Predložijo se podatki o stimulacijskem sevu in njegovi pomembnosti.

Pri živih cepivih se uporabijo serije z najnižjim titrom ali potenco, razen če je utemeljeno drugače. Pri drugih zdravilih se uporabijo serije z najnižjo vsebnostjo zdravilne učinkovine, razen če je utemeljeno drugače.

2. Če je mogoče, se opredeli in dokumentira imunski mehanizem (celično/humoralni, lokalno/sistemski imunoglobulinski razredi), ki se sproži po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljni živali na priporočen način.

C. Terenska preskušanja

1. Rezultati laboratorijskih preskušanj se dopolnijo s podatki terenskih preskušanj z uporabo serij, značilnih za postopek izdelave, opisan v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilo, razen če ni drugače utemeljeno. Pri isti terenski študiji se lahko preučujeta varnost in učinkovitost.
2. Kadar laboratorijska preskušanja ne dokazujejo učinkovitosti, je lahko sprejemljiva tudi samo izvedba terenskih preskušanj.

DEL 5: PODROBNI PODATKI IN DOKUMENTI

A. UVOD

Dokumentacija o študijah varnosti in učinkovitosti vsebuje uvod, v katerem je opredeljen predmet študije in so predstavljeni preskusi, izvedeni v skladu z deloma 3 in 4, ter povzetek in natančna sklicevanja na objavljeno literaturo. Ta povzetek vsebuje objektivno razpravo o vseh ugotovljenih rezultatih in vodi v sklepno ugotovitev o varnosti in učinkovitosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Opustitev katerega koli preskusa ali preskušanja se navede in obrazloži.

B. LABORATORIJSKE ŠTUDIJE

Za vse študije se predloži naslednje:

1. povzetek;
2. ime organa, ki je študije izvajal;
3. podroben protokol poskusa z opisom uporabljenih metod, opreme in materialov, podatke, kot so živalska vrsta ali pasma, kategorija živali, izvor živali, identifikacija in številka živali, pogoji, pod katerimi so živali bile vzrejene in krmljene (med drugim se navede, ali so bile proste določenih patogenih organizmov in/ali protiteles, vrsta in količina krmnih dodatkov, ki jih je vsebovala krma), odmere, način dajanja zdravila, shema dajanja zdravila ter datumi dajanja zdravila ter opis in obrazložitev uporabljenih statističnih metod;
4. za kontrolne živali podatek, ali so dobile placebo ali niso prejele ničesar;
5. za zdravljene živali in kadar je ustrezno, ali so prejele preskusno zdravilo ali drugo zdravilo, odobreno v Skupnosti;
6. vse splošne in posamezne ugotovitve ter ugodni in neugodni ugotovljeni rezultati (s povprečji in standardnimi odstopanji). Podatki se natančno opišejo, da se lahko rezultati kritično ocenijo neodvisno od razlage avtorja. Neobdelani podatki se predložijo v obliki tabele. Rezultate lahko spremljajo razlage in ilustracije v obliki kopij zapisov, fotomikrografov itd.;
7. lastnosti, pogostost in trajanje ugotovljenih neželenih učinkov;
8. število živali, predčasno izločenih iz študij, ter razlogi za takšno izločitev;
9. statistična analiza rezultatov, kadar to zahteva program preskušanja, in razlike v podatkih;
10. pojav in potek morebitne bolezni, ki se je medtem pojavila;
11. vsi podatki o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (razen tistih, ki se jih preskuša), ki jih je bilo treba dajati med potekom študije;
12. objektivna razprava o ugotovljenih rezultatih, na podlagi katere je mogoč sklep o varnosti in učinkovitosti zdravila.

C. TERENSKÉ ŠTUDIJE

Podrobni podatki o terenskih študijah so dovolj podrobni, da je možna objektivna ocena. Podatki vključujejo naslednje:

1. povzetek;
2. ime, naslov, funkcijo in izobrazbo pooblaščenega preiskovalca;
3. kraj in datum dajanja zdravila, identifikacijsko številko, s katero se lahko ugotovi ime in naslov lastnika živali;
4. podatke o protokolu preskušanja z opisom uporabljenih metod, opreme in materialov, podatke o načinu dajanja zdravila, shemi dajanja zdravila, odmerku, kategorijah živali, trajanju opazovanja, serološki odziv ter druge preiskave, izvedene na živalih po dajanju zdravila;
5. za kontrolne živali podatek, ali so dobile placebo ali niso prejele ničesar;
6. identifikacijo zdravljenih in kontrolnih živalih (skupinsko ali individualno, kakor je ustrezno), kot so vrsta, pasma ali rod, starost, teža, spol, fiziološko stanje;
7. kratek opis metode reje in krmljenja z navedbo lastnosti in količin dodatkov v krmi;
8. vse podrobne podatke o ugotovitvah, delovanju ter rezultatih (z navedbo povprečij in standardnih odstopanj); navedejo se posamezni podatki, kadar so bili preskusi in meritve opravljeni na posameznih živalih;
9. vse ugotovitve in ugodni ali neugodni rezultati študij z izčrpnim poročilom o ugotovitvah in rezultatih objektivnih preskusov aktivnosti, potrebnih za oceno zdravila; uporabljene tehnike se morajo specificirati ter pojasniti pomen razhajanj pri rezultatih;
10. učinke na proizvodnost živali;
11. število živali, predčasno izločenih iz študij, ter razloge za takšno izločitev;
12. lastnosti, pogostost in trajanje ugotovljenih neželenih učinkov;
13. pojav in potek morebitne bolezni, ki se je medtem pojavila;
14. vse podatke o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (razen tistih, ki se jih preskuša), ki so bila dana živali pred ali hkrati s preskušanim zdravilom ali med dobo opazovanja; podatke o kakršnih koli ugotovljenih medsebojnih vplivih;
15. objektivno razpravo o ugotovljenih rezultatih, na podlagi katere je mogoč sklep o varnosti in učinkovitosti zdravila.

DEL 6: BIBLIOGRAFSKA SKLICEVANJA

Bibliografska sklicevanja, navedena v povzetku, opredeljenem v delu 1, se podrobno navedejo, in predložijo se kopije.

NASLOV III

ZAHTEVJE ZA POSEBNE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**1. Generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

Vloge, predložene na podlagi člena 13 (generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini), vsebujejo podatke iz delov 1 in 2 naslova I te priloge, oceno tveganja za okolje, podatke, ki dokazujejo, da ima zdravilo isto kakovostno in količinsko sestavo zdravilnih učinkovin in isto farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo, ter podatke, ki dokazujejo, da je zdravilo bioekvivalentno referenčnemu zdravilu. Če je referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini biološko zdravilo, se upoštevajo zahteve iz oddelka 2 za podobna biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini se pri podrobnih in kritičnih povzetkih o varnosti in učinkovitosti opišejo zlasti naslednji elementi:

- razlogi za trditev o bistveni podobnosti,
- povzetek nečistoč, prisotnih v serijah zdravilnih učinkovin, in nečistoč v končnem zdravilu (ter, kadar je to ustrezno, razgradnih produktov, ki nastajajo med shranjevanjem), kakor se predlagajo za uporabo v zdravilu, ki bo dano na trg, skupaj z oceno teh nečistoč,
- ocena bioekvivalenčnih študij ali utemeljitev, zakaj niso bile opravljene študije ob upoštevanju uveljavljenih smernic,
- po potrebi predlagatelj predloži dodatne podatke za dokaz enakovrednosti lastnosti glede varnosti in učinkovitosti različnih soli, estrov ali derivatov odobrene zdravilne učinkovine; navedeni podatki vključujejo dokaz, da farmakokinetične ali farmakodinamične lastnosti in/ali toksičnost terapevtske molekule ni spremenjena, kar lahko vpliva na profil varnosti/učinkovitosti.

Vsako trditev v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki ni znana ali povzeta iz lastnosti zdravila in/ali terapevtske skupine, je treba obravnavati v pregledih/povzetkih neklinične/klinične dokumentacije in utemeljiti z objavljeno literaturo in/ali dodatnimi študijami.

Za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se bodo dajala intramuskularno, subkutano ali transdermalno, se predložijo naslednji dodatni podatki:

- dokaz enakega ali različnega izločanja ostankov z mesta dajanja, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami izločanja ostankov,
- dokaz o toleranci pri ciljnih živali na mestu dajanja, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami izločanja ostankov.

2. Podobna biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Kadar biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je podobno referenčnemu biološkemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, v skladu s členom 13(4) ne izpolnjuje pogojev za opredelitev generičnega zdravila, se predložijo dodatne informacije poleg informacij iz delov 1 in 2 (farmacevtski, kemijski in biološki podatki) in podatki o bioekvivalenci in biološki uporabnosti. V teh primerih se posredujejo dodatni podatki zlasti glede varnosti in učinkovitosti zdravila.

- Vrsta in količina dodatnih podatkov (tj. toksikoloških in drugih varnostnih študij in ustreznih kliničnih študij) se določi za vsak primer posebej v skladu z ustreznimi znanstvenimi smernicami.
- Zaradi različnih bioloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini pristojni organ ob upoštevanju posebnih lastnosti vsakega posameznega biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini določi študije, ki so potrebne v skladu z deloma 3 in 4.

Splošna načela, ki se uporabljajo, se obravnavajo v smernici, ki jo ob upoštevanju lastnosti zadevnega biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini objavi Agencija. Če ima referenčno biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini več kot eno indikacijo, se učinkovitost in varnost zdravila, za katera se trdi, da sta podobni, utemeljita ali, če je potrebno, dokažeta ločeno za vsako od navedenih indikacij.

3. Dobro uveljavljena uporaba v veterinarski medicini

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, katerih uporaba zdravilnih učinkovin je dobro uveljavljena v veterinarski medicini v skladu s členom 13a in ki so priznane učinkovita in sprejemljivo varna, se uporabljajo naslednja posebna pravila.

Predlagatelj predloži dela 1 in 2, kakor je opisano v naslovu I te priloge.

Pri delih 3 in 4 se v podrobni znanstveni bibliografiji navedejo vse raziskave, povezane z varnostjo in učinkovitostjo.

Za dokazovanje dobro uveljavljene uporabe v veterinarski medicini se uporabljajo naslednja posebna pravila:

3.1 dejavniki, ki se upoštevajo pri ugotavljanju dobro uveljavljene uporabe v veterinarski medicini sestavin zdravila za uporabo v veterinarski medicini, so naslednji:

- (a) časovno obdobje, v katerem se učinkovina že uporablja,
- (b) količine zdravilne učinkovine, ki se uporabljajo,
- (c) stopnja znanstvenega zanimanja za uporabo zdravilne učinkovine (ki se odraža v objavljeni znanstveni literaturi),
- (d) povezanost znanstvenih ocen.

Za ugotavljanje dobro uveljavljene uporabe različnih snovi so morda potrebna različna časovna obdobja. V vsakem primeru pa časovno obdobje, potrebno za ugotavljanje dobro uveljavljene uporabe sestavine zdravila v veterinarski medicini, ne sme biti krajše od desetih let od prve sistematične in dokumentirane uporabe navedene snovi kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini v Skupnosti.

3.2 Dokumentacija, ki jo predloži predlagatelj, vključuje celotno oceno varnosti in učinkovitosti zdravila za predlagano indikacijo pri ciljni vrsti, pri čemer se nanaša na predlagani način dajanja in režim odmerjanja. Mora vključevati ali se nanašati na pregled ustrezne literature, pri čemer se upoštevajo študije pred in po dajanju na trg ter objavljena znanstvena literatura glede epidemioloških študij in zlasti primerjalnih epidemioloških študij. Predloži se ugodna in neugodna dokumentacija. Glede na določbe o 'dobro uveljavljeni uporabi v veterinarski medicini' je zlasti treba pojasniti, da se lahko poleg podatkov o preskusih in preskušanih kot veljaven dokaz o varnosti in učinkovitosti zdravila uporabi sklic na bibliografije (študije po dajanju na trg, epidemiološke študije itd.), če je v vlogi zadovoljivo pojasnjena in utemeljena uporaba teh virov informacij.

- 3.3 Posebna pozornost je treba posvetiti kakršnim koli manjkajočim informacijam in predložiti je treba utemeljitev, zakaj prikaz sprejemljive stopnje varnosti in/ali učinkovitosti zadošča, čeprav nekatere študije manjkajo.
- 3.4 V podrobnih in kritičnih povzetkih o varnosti in učinkovitost je treba obrazložiti pomembnost vseh predloženih podatkov o zdravilu, ki se razlikuje od zdravila, namenjenega za dajanje na trg. Presoditi je treba, ali se preiskovano zdravilo lahko šteje kot podobno zdravilo, za katerega je že bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kljub obstoječim razlikam.
- 3.5 Izkušnje z drugimi zdravili po dajanju na trg, ki vsebujejo enake sestavine, so zlasti pomembne, zato vlagatelji to še posebej poudarijo.

4. Kombinacija zdravil za uporabo v veterinarski medicini

V vlogah za kombinacije zdravil za uporabo v veterinarski medicini, predloženih na podlagi člena 13b, se predloži dokumentacija z deli 1, 2, 3 in 4. Študije o varnosti in učinkovitosti vsake zdravilne učinkovine se ne predložijo. Vendar je mogoče vključiti informacije o posameznih snoveh v vlogo za fiksno kombinacijo. Predložitev podatkov o vsaki posamezni zdravilni učinkovini, skupaj z zahtevanimi študijami varnosti za uporabnike, študijami o izločanju ostankov in kliničnimi študijami o fiksni kombinaciji zdravila, se lahko obravnava kot ustrezna utemeljitev za manjkajoče podatke o kombinaciji zdravila, in sicer zaradi dobrega počutja živali in nepotrebnega preskušanja na živalih, razen če se zaradi domnevnega medsebojnega vpliva lahko poveča toksičnost. Kadar je to primerno, se predložijo informacije o mestih izdelave in oceni varnosti naključnih snovi.

5. Vloge s soglasjem

Vloge, predložene na podlagi člena 13c, vključujejo podatke iz dela 1 naslova 1 te priloge, če je imetnik dovoljenja za promet z originalnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini dal predlagatelju soglasje, da se lahko sklicuje na vsebino delov 2, 3 in 4 dokumentacije navedenega zdravila. V tem primeru ni treba predložiti podrobnih in kritičnih povzetkov kakovosti, varnosti in učinkovitosti.

6. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah

Dovoljenje za promet z zdravilom se lahko izda, če predlagatelj izpolni nekatere posebne zahteve in uvede posebne postopke glede varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar dokaže, da ne more predložiti izčrpnih podatkov o učinkovitosti in varnosti pri normalnih pogojih uporabe, kakor je določeno v členu 26(3) te direktive.

Pri določitvi osnovnih zahtev za vse vloge, navedene v tem oddelku, je treba upoštevati smernice, ki jih sprejme Agencija.

7. Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so vloge, v katerih so v delih 3 in/ali 4 dokumentacije navedene študije varnosti in učinkovitosti, ki jih je opravil predlagatelj, ter bibliografska sklicevanja. Vsi drugi deli so pripravljene v skladu s strukturo, opisano v delu I naslova I te priloge. Pristojni organ za vsak primer posebej sprejme predlagano strukturo, ki jo predloži predlagatelj.

NASLOV IV

ZAHTEV ZA VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZA POSEBNA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

V tem delu so določene posebne zahteve za zdravila za uporabo v veterinarski medicini glede na zdravilne učinkovine, ki jih vsebujejo.

1. IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

A. GLAVNA DATOTEKA O ANTIGENU CEPIVA

Koncept glavne datoteke o antigenu cepiva se uvede za posebna imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini in brez poseganja v določbe oddelka C dela 2 naslova II o zdravilnih učinkovinah.

V tej prilogi pomeni glavna datoteka o antigenu cepiva samostojen del vloge za pridobitev dovoljenja za promet s cepivom, ki vsebuje vse pomembne podatke o kakovosti vsake posamezne zdravilne učinkovine, ki je del zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Samostojni del je lahko skupen enemu ali več enovalentnim in/ali kombiniranim cepivom, ki ga predloži isti predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Agencija sprejme znanstvene smernice za predložitev in oceno glavne datoteke o antigenu cepiva. Pri predložitvi in oceni glavne datoteke o antigenu cepiva se upošteva smernica, ki jo je Komisija objavila v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*, zvezek 6B, Obvestilo predlagateljem.

B. DOKUMENTACIJA ZA VEČ SEVOV

Koncept dokumentacije za več sevov se uvede za nekatera imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini (slinavka in parkljevka, aviarna influenza, bolezen modrikastega jezika) in brez poseganja v določbe oddelka C dela 2 naslova II o zdravilnih učinkovinah.

Dokumentacija za več sevov je ena dokumentacija, ki vsebuje ustrezne podatke o posebni in natančni znanstveni oceni različnih vrst sevov/kombinacij sevov, na podlagi katere se lahko izda dovoljenje z promet s cepivi proti virusom z različnimi antigeni.

Agencija sprejme znanstvene smernice za predložitev in oceno dokumentacije za več sevov. Pri predložitvi in oceni dokumentacije za več sevov se upošteva smernica, ki jo je Komisija objavila v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*, zvezek 6B, Obvestilo predlagateljem.

2. HOMEOPATSKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

V tem oddelku so določene posebne zahteve o uporabi delov 2 in 3 naslova I za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, opredeljena v členu 1(8).

Del 2

Določbe iz dela 2 se uporabljajo za dokumente, predložene v skladu s členom 18 pri poenostavljeni registraciji homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 17(1), in za dokumente za pridobitev dovoljenja za druga homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 19(1) z naslednjimi spremembami.

(a) Terminologija

Latinsko ime homeopatske surovine, opisane v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, je v skladu z latinskim naslovom v *Evropski farmakopeji* ali, kadar ta ne obstaja, uradni farmakopeji države članice. Kadar je primerno, se navedejo tradicionalna imena, ki se uporabljajo v posameznih državah članicah.

(b) Kontrola vhodnih snovi

Podrobni podatki in dokumenti o vhodnih snoveh, tj. o vseh uporabljenih snoveh, vključno s surovinami in intermediiati do končnih razredčin, ki bodo vključene v končno homeopatsko zdravilo, ki so priloženi vlogi, se dopolnijo z dodatnimi podatki o homeopatski surovini.

Splošne zahteve za kakovost se uporabljajo za vse vhodne snovi in surovine ter za vmesne stopnje postopka izdelave do končne razredčine, ki se vključi v končno homeopatsko zdravilo. Kadar je prisotna toksična sestavina, jo je treba kontrolirati v končni razredčini, če je mogoče. Vendar če to ni mogoče zaradi visoke razredčitve, se toksična sestavina praviloma kontrolira na začetnih stopnjah. V celoti se mora opisati vsaka stopnja postopka izdelave od vhodnih snovi do končne razredčine, ki se vključi v končno zdravilo.

Če so vključene razredčine, se te stopnje razredčitve pripravijo v skladu s homeopatskimi metodami izdelave, določenimi v ustrezni monografiji *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, uradni farmakopeji države članice.

(c) *Kontrolni preskusi končnega zdravila*

Splošne zahteve za kakovost se uporabljajo za končna homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Predlagatelj vsako izjemo natančno utemelji.

Izvede se identifikacija in določitev vseh toksikološko pomembnih sestavin. Če je mogoče utemeljiti, da identifikacija in/ali določitev vseh toksikološko pomembnih sestavin ni mogoča, npr. zaradi njihove razredčitve v končnem zdravilu, se kakovost dokaže s popolno potrditvijo postopka izdelave in razredčitve.

(d) *Preskusi stabilnosti*

Dokaže se stabilnost končnega zdravila. Podatke o stabilnosti homeopatskih surovin se ponavadi lahko prenese na razredčine/potence, pridobljene iz surovin. Če identifikacija ali določitev zdravilne učinkovine ni mogoča zaradi stopnje razredčitve, se lahko upoštevajo podatki o stabilnosti farmacevtske oblike.

Del 3

Določbe iz dela 3 se brez poseganja v določbe Uredbe (EGS) št. 2377/90 uporabljajo za poenostavljeno registracijo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 17(1) te direktive s posebno specifikacijo za snovi, vključene v homeopatske surovine za dajanje živalim za proizvodnjo živil.

Če katere koli informacije manjkajo, je treba utemeljiti, npr. predložiti se mora utemeljitev, zakaj je mogoče dokazati sprejemljivo stopnjo varnosti, čeprav nekatere študije manjkajo.“
