Tento dokument slouží výhradně k informačním účelům a nemá žádný právní účinek. Orgány a instituce Evropské unie nenesou za jeho obsah žádnou odpovědnost. Závazná znění příslušných právních předpisů, včetně jejich právních východisek a odůvodnění, jsou zveřejněna v Úředním věstníku Evropské unie a jsou k dispozici v databázi EUR-Lex. Tato úřední znění jsou přímo dostupná přes odkazy uvedené v tomto dokumentu

►B

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2019/6

ze dne 11. prosince 2018

o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES

(Text s významem pro EHP)

(Úř. věst. L 4, 7.1.2019, s. 43)

Ve znění:

		Úřední věstník		
		Č.	Strana	Datum
►M1	Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2021/805 ze dne 8. března 2021	L 180	3	21.5.2021
►M2	Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2023/183 ze dne 23. listopadu 2022	L 26	7	30.1.2023

▼B

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2019/6

ze dne 11. prosince 2018

o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES

(Text s významem pro EHP)

KAPITOLA I

PŘEDMĚT, OBLAST PŮSOBNOSTI A DEFINICE

Článek 1

Předmět

Toto nařízení stanovuje pravidla pro uvádění veterinárních léčivých přípravků na trh a pro jejich výrobu, dovoz, vývoz, výdej, distribuci, farmakovigilanci, kontrolu a používání.

Článek 2

Oblast působnosti

1. Toto nařízení se použije na veterinární léčivé přípravky, které jsou zhotoveny průmyslově nebo vyrobeny metodou zahrnující průmyslový proces a jsou určeny k uvedení na trh.

2. Kromě přípravků uvedených v odstavci 1 tohoto článku, se články 94 a 95 použijí také na léčivé látky používané jako výchozí suroviny pro veterinární léčivé přípravky.

3. Kromě přípravků uvedených v odstavci 1 tohoto článku se články 94, 105, 108, 117, 120, 123 a 134 použijí také na inaktivované imunologické veterinární léčivé přípravky, které jsou vyrobeny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v rámci epizootologické jednotky a které jsou použity pro léčbu tohoto zvířete nebo zvířat v téže epizootologické jednotce nebo pro léčbu zvířete nebo zvířat v jednotce s potvrzenou epizootologickou vazbou.

4. Odchylně od odstavce 1 a 2 tohoto článku se na veterinární léčivé přípravky registrované podle čl. 5 odst. 6 použijí pouze články 55, 56, 94, 117, 119, 123, 134 a oddíl 5 kapitoly IV.

5. Odchylně od odstavce 1 tohoto článku se na homeopatické veterinární léčivé přípravky, které jsou registrovány podle článku 86, nepoužijí články 5 až 15, 17 až 33, 35 až 54, 57 až 72, 82 až 84, 95, 98, 106, 107, 110, 112 až 116, 128, 130 a 136.

6. Kromě přípravků uvedených v odstavci 1 tohoto článku se kapitola VII použije také na:

a) látky, které mají anabolické, protiinfekční, protiparazitární, protizánětlivé, hormonální, omamné nebo psychotropní vlastnosti a které mohou být použity u zvířat;

b) veterinární léčivé přípravky zhotovené v souladu s předpisem veterinárního lékaře pro jednotlivé zvíře nebo malou skupinu zvířat (tzv. individuálně připravené léčivé přípravky“) v lékárně nebo osobou, která je k tomu oprávněna podle vnitrostátních právních předpisů;

▼B

c) veterinární léčivé přípravky připravené v lékárně v souladu s lékopisnými předpisy, které jsou určené k přímému výdeji konečnému uživateli (tzv. „hromadně připravené léčivé přípravky“). Pokud jsou tyto hromadně připravené veterinární léčivé přípravky určeny pro zvířata určená k produkci potravin, vztahuje se na ně předpis veterinárního lékaře.

7. Toto nařízení se nepoužije na:

a) veterinární léčivé přípravky obsahující autologní nebo allogenní buňky nebo tkáně, které neprošly průmyslovým procesem;

b) veterinární léčivé přípravky založené na radioaktivních izotopech;

c) doplňkové látky do krmiv vymezené v čl. 2 odst. 2 písm. a) nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1831/2003 ([1]);

d) veterinární léčivé přípravky určené pro výzkum a vývoj;

e) medikovaná krmiva a meziprodukty vymezené v čl. 3 odst. 2 písm. a) a b) nařízení (EU) 2019/4.

8. Tímto nařízením, s výjimkou centralizovaných postupů registrace, nejsou dotčena vnitrostátní ustanovení týkající se poplatků.

9. Žádné z ustanovení tohoto nařízení nesmí bránit členským státům v tom, aby na svém území zavedly nebo zachovaly jakékoli kontrolní opatření, které považují s ohledem na omamné a psychotropní látky za vhodné.

Článek 3

Kolize norem

1. Pokud veterinární léčivý přípravek uvedený v čl. 2 odst. 1 tohoto nařízení spadá rovněž do oblasti působnosti nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 528/2012 ([2]) nebo nařízení č. 1831/2003 a existuje rozpor mezi tímto nařízením a nařízením (EU) č. 528/2012 nebo nařízením (ES) č. 1831/2003, použije se toto nařízení.

2. Pro účely odstavce 1 tohoto článku může Komise prostřednictvím prováděcích aktů přijmout rozhodnutí o tom, zda určitý přípravek nebo skupina přípravků mají být považovány za veterinární léčivý přípravek. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

Článek 4

Definice

Pro účely tohoto nařízení se rozumí:

([1]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1831/2003 ze dne 22. září 2003 o doplňkových látkách používaných ve výživě zvířat (Úř. věst. L 268, 18.10.2003, s. 29).

([2]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 528/2012 ze dne 22. května 2012 o dodávání biocidních přípravků na trh a jejich používání (Úř. věst. L 167, 27.6.2012, s. 1).

▼B

1) „veterinárním léčivým přípravkem“ jakákoli látka nebo kombinace látek, která splňuje alespoň jednu z těchto podmínek:

   a) je prezentována s vlastnostmi léčit nebo mít preventivní účinek v případě onemocnění zvířat;

   b) účelem jejího použití u zvířat nebo jejího podávání zvířatům je obnova, úprava či změna fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku;

   c) účelem jejího použití u zvířat je stanovení lékařské diagnózy;

   d) účelem jejího použití je eutanázie;

2) „látkou“ jakýkoli materiál tohoto původu:

   a) lidského,

   b) živočišného,

   c) rostlinného,

   d) chemického;

3) „léčivou látkou“ jakákoli látka nebo směs látek, jež mají být použity k výrobě veterinárního léčivého přípravku a které se po použití při výrobě stanou účinnou složkou tohoto přípravku;

4) „pomocnou látkou“ jakákoli jiná složka veterinárního léčivého přípravku než léčivá látka nebo léčivé látky nebo obalový materiál;

5) „imunologickým veterinárním léčivým přípravkem“ veterinární léčivý přípravek, který je určen k podávání zvířatům za účelem navození aktivní nebo pasivní imunity nebo za účelem diagnostikování stavu imunity;

6) „biologickým veterinárním léčivým přípravkem“ veterinární léčivý přípravek, jehož účinnou látkou je biologická látka;

7) „biologickou látkou“ látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a ke stanovení její jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a poznatků o výrobním procesu a jeho kontrole;

8) „referenčním veterinárním léčivým přípravkem“ veterinární léčivý přípravek registrovaný v souladu s články 44, 47, 49, 52, 53 nebo 54, jak je uvedeno v čl. 5 odst. 1, na základě žádosti podané podle článku 8;

9) „generickým veterinárním léčivým přípravkem“ veterinární léčivý přípravek, který má totéž kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek a tutéž lékovou formu jako referenční veterinární léčivý přípravek a u nějž byla prokázána bioekvivalence s referenčním veterinárním léčivým přípravkem;

10) „homeopatickým veterinárním léčivým přípravkem“ veterinární léčivý přípravek zhotovený ze základních homeopatických látek podle homeopatického výrobního postupu popsaného v Evropském lékopisu nebo, není-li v něm uveden, v některém lékopisu úředně používaném v členských státech;

▼B

11) „rezistencí vůči antimikrobikům“ schopnost mikroorganismů přežít nebo růst v přítomnosti takové koncentrace antimikrobní látky, která je obvykle dostatečná k zabránění rozmnožování nebo pro usmrcení mikroorganismů téhož druhu;

12) „antimikrobikem“ jakákoli látka s přímým účinkem na mikroorganismy používaná k léčbě či prevenci infekcí nebo infekčních onemocnění, včetně antibiotik, antivirotik, antimykotik a antiprotozoik;

13) „antiparazitikem“ látka, která zabíjí nebo přerušuje vývoj parazitů a jež se používá za účelem léčby nebo prevence infekcí, infestace nebo nemocí, které jsou způsobeny nebo přenášeny parazity, včetně látek s repelentním účinkem;

14) „antibiotikem“ se rozumí jakákoli látka s přímým účinkem na bakterie, která je používaná k léčbě či prevenci infekcí nebo infekčních onemocnění;

15) „metafylaxí“ podávání léčivého přípravku skupině zvířat poté, co byla stanovena klinická diagnóza nákazy v rámci skupiny, s cílem léčit klinicky nemocná zvířata a potlačit šíření nákazy na zvířata, která jsou s nimi v úzkém kontaktu a u nichž hrozí riziko nákazy a která již mohou být (subklinicky) nakažena;

16) „profylaxí“ podávání léčivého přípravku zvířeti nebo skupině zvířat předtím, než se objeví klinické příznaky nákazy, s cílem předcházet vzniku onemocnění či infekcí;

17) „klinickým hodnocením“ studie, jejímž cílem je v terénních podmínkách zkoumat bezpečnost nebo účinnost veterinárního léčivého přípravku v běžných podmínkách chovu zvířat nebo jako součást běžné veterinární praxe pro účely získání registrace nebo změny registrace;

18) „předklinickou studií“ studie, na kterou se nevztahuje definice klinického hodnocení a jejímž cílem je zkoumat bezpečnost nebo účinnost, případně obojí, veterinárního léčivého přípravku pro účely získání registrace nebo změny registrace;

19) „poměrem přínosů a rizik“ hodnocení kladných účinků veterinárního léčivého přípravku ve vztahu k těmto rizikům spojeným s používáním daného přípravku:

    a) jakémukoli riziku souvisejícímu s jakostí, bezpečností a účinností veterinárního léčivého přípravku, pokud jde o zdraví zvířat nebo lidské zdraví;

    b) jakémukoli riziku nežádoucích vlivů na životní prostředí;

    c) jakémukoli riziku souvisejícímu s rozvojem rezistence;

20) „běžným názvem“ mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací (WHO) pro danou látku, nebo pokud neexistuje, obecně používaný název;

21) „názvem veterinárního léčivého přípravku“ buď smyšlený název, jenž nepovede k záměně s běžným názvem, nebo běžný či vědecký název doplněný ochrannou známkou nebo názvem držitele rozhodnutí o registraci;

▼B

22) „silou“ obsah léčivých látek ve veterinárním léčivém přípravku vyjádřený kvantitativně na jednotku dávky, jednotku objemu nebo jednotku hmotnosti podle lékové formy;

23) „příslušným orgánem“ orgán určený členským státem v souladu s článkem 137;

24) „označením na obalu“ informace uvedená na vnitřním obalu nebo na vnějším obalu;

25) „vnitřním obalem“ obal či jiná forma balení, které jsou v přímém kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem;

26) „vnějším obalem“ se rozumí obal, do nějž se vkládá vnitřní obal;

27) „příbalovou informací“ leták u veterinárního léčivého přípravku, který obsahuje informace, které mají zajistit jeho bezpečné a účinné použití;

28) „povolením k přístupu“ původní dokument podepsaný vlastníkem údajů nebo jeho zástupcem, v němž je uvedeno, že dané údaje mohou ve prospěch žadatele pro účely tohoto nařízení použít příslušné orgány, Evropská agentura pro léčivé přípravky zřízená nařízením (ES) č. 726/2004 (dále jen „agentura“) nebo Komise;

29) „omezeným trhem“ trh pro jeden z těchto typů léčivých přípravků:

a) veterinární léčivé přípravky pro léčbu nebo prevenci onemocnění, které se vyskytují vzácně nebo v omezených zeměpisných oblastech;

b) veterinární léčivé přípravky pro jiné druhy zvířat než skot, ovce chované pro maso, prasata, kur domácí, psy a kočky;

30) „farmakovigilancí“ věda a činnost související s odhalováním, posuzováním, pochopením a prevencí podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků nebo veškerých dalších problémů týkajících se léčivých přípravků;

31) „základním dokumentem farmakovigilančního systému“ podrobný popis farmakovigilančního systému používaného držitelem rozhodnutí o registraci u jednoho nebo více registrovaných veterinárních léčivých přípravků;

32) „kontrolou“ veškeré úkoly vykonávané příslušným orgánem za účelem ověření souladu s tímto nařízením;

33) „předpisem veterinárního lékaře“ dokument vystavený veterinárním lékařem pro veterinární léčivý přípravek nebo humánní léčivý přípravek k použití u zvířat;

34) „ochrannou lhůtou“ minimální doba mezi posledním podáním veterinárního léčivého přípravku zvířeti a produkcí potravin z tohoto zvířete, která je za běžných podmínek použití nezbytná k tomu, aby bylo zajištěno, že tyto potraviny nebudou obsahovat rezidua v množstvích, která ohrožují veřejné zdraví;

35) „uvedením na trh“ první dodání veterinárního léčivého přípravku na celý trh Unie, nebo případně na trh jednoho nebo více členských států;

▼B

36) „velkoobchodní distribucí“ veškerá činnost zahrnující opatřování, skladování, dodávání nebo vývoz veterinárních léčivých přípravků, ať už za účelem zisku či nikoli, kromě maloobchodních dodávek veterinárních léčivých přípravků veřejnosti;

37) „vodními druhy“ druhy uvedené v čl. 4 bodu 3 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 2016/429 ([3]);

38) „zvířaty určenými k produkci potravin“ zvířata určená k produkci potravin vymezená v čl. 2 písm. b) nařízení (ES) č. 470/2009;

39) „změnou“ změna podmínek registrace veterinárního léčivého přípravku podle článku 36;

40) „reklamou na veterinární léčivé přípravky“ jakékoli vyobrazení v souvislosti s veterinárními léčivými přípravky, s cílem propagovat výdej, distribuci, prodej, předepisování nebo používání veterinárních léčivých přípravků, včetně poskytování vzorků a sponzorství;

41) „procesem řízení signálu“ postup při provádění aktivního dohledu nad farmakovigilančními údaji týkajícími se veterinárních léčivých přípravků, jehož cílem je posoudit farmakovigilanční údaje a zjistit, zda nedošlo k nějaké změně v poměru přínosů a rizik příslušných veterinárních léčivých přípravků, za účelem zjištění rizika pro zdraví zvířat nebo veřejné zdraví nebo ochranu životního prostředí;

42) „potenciálním závažným rizikem pro lidské zdraví, zdraví zvířat nebo pro životní prostředí“ situace, kdy existuje výrazně vyšší pravděpodobnost, že by závažné riziko vyplývající z používání veterinárního léčivého přípravku mohlo mít vliv na lidské zdraví, zdraví zvířat nebo životní prostředí;

43) „veterinárním léčivým přípravkem určeným pro nové léčebné postupy“:

   a) veterinární léčivý přípravek speciálně určený ke genové terapii, pro regenerativní léčbu, tkáňové inženýrství, léčbu krevními deriváty, bakteriofágovou terapii;

   b) veterinární léčivý přípravek vycházející z nanotechnologií;

   c) jakákoli jiná terapie, která se považuje za zcela novou oblast veterinární medicíny;

44) „epizootologickou jednotkou“ epizootologická jednotka vymezená v čl. 4 bodu 39 nařízení (ES) č. 2016/429.

([3]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/429 ze dne 9. března 2016 o nákazách zvířat a o změně a zrušení některých aktů v oblasti zdraví zvířat („právní rámec pro zdraví zvířat“) (Úř. věst. L 84, 31.3.2016, s. 1).

▼B

KAPITOLA II

REGISTRACE – OBECNÁ USTANOVENÍ A PRAVIDLA TÝKAJÍCÍ SE ŽÁDOSTÍ

Oddíl 1

Obecná ustanovení

Článek 5

Registrace

1. Veterinární léčivý přípravek se uvede na trh pouze tehdy, pokud příslušný orgán nebo Komise udělil registraci danému přípravku v souladu s články 44, 47, 49, 52, 53 nebo 54.

2. Registrace veterinárního léčivého přípravku má neomezenou dobu platnosti.

3. Rozhodnutí o udělení, zamítnutí, pozastavení, zrušení nebo změně registrace se zveřejňují.

4. Registrace veterinárního léčivého přípravku se uděluje pouze žadateli usazenému v Unii. Požadavek na usazení v Unii platí také pro držitele rozhodnutí o registraci.

5. Registraci lze veterinárnímu léčivému přípravku určenému pro jedno nebo více druhů zvířat určených k produkci potravin udělit, pouze pokud je příslušná farmakologicky účinná látka povolena v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009 a se všemi akty pro příslušné živočišné druhy, které vycházejí z uvedeného nařízení.

6. V případě veterinárních léčivých přípravků určených pro zvířata chované výlučně v zájmových chovech: vodní živočichy, okrasné ryby, okrasné ptáky, poštovní holuby, terarijní zvířata, malé hlodavce, fretky a králíky mohou členské státy udělit výjimky z tohoto článku, pokud výdej těchto veterinárních léčivých přípravků není vázán na předpis veterinárního lékaře a pokud daný členský stát zavedl veškerá nezbytná opatření k tomu, aby zabránil nepovolenému používání těchto veterinárních léčivých přípravků u jiných zvířat.

Článek 6

Předkládání žádostí o registraci

1. Žádosti o registraci se předkládají příslušnému orgánu, pokud se týkají udělení registrace v souladu s kterýmkoli z těchto postupů:

a) vnitrostátním postupem stanoveným v článcích 46 a 47;

b) decentralizovaným postupem stanoveným v článcích 48 a 49;

c) postupem vzájemného uznávání stanoveným v článcích 51 a 52;

d) postupem následného opakovaného uplatnění vzájemného uznávání stanoveným v článku 53.

2. Žádosti o registraci se předkládají agentuře, pokud se týkají udělení registrace v souladu s centralizovaným postupem pro registrace stanoveným v článcích 42 až 45.

▼B

3. Žádosti uvedené v odst. 1 a 2 se předkládají elektronicky, přičemž se použijí formáty, které poskytla agentura.

4. Za správnost předložených informací a předložené dokumentace týkajících se žádosti odpovídá žadatel.

5. Do 15 dnů od obdržení žádosti oznámí příslušný orgán, případně agentura žadateli, zda byly předloženy všechny informace a veškerá dokumentace požadované podle článku 8 a zdali je žádost platná.

6. Pokud se příslušný orgán, případně agentura domnívá, že žádost je neúplná, informuje o tom žadatele a stanoví lhůtu pro předložení chybějících informací a chybějící dokumentace. Jestliže žadatel nepředloží chybějící informace a chybějící dokumentaci ve stanovené lhůtě, považuje se žádost za staženou.

7. Jestliže žadatel nepředloží úplný překlad požadované dokumentace ve lhůtě šesti měsíců od chvíle, kdy obdržel informace uvedené v čl. 49 odst. 7, čl. 52 odst. 8 nebo čl. 53 odst. 2, považuje se žádost za staženou.

Článek 7

Jazyky

1. Pokud není ze strany daného členského státu stanoveno jinak, jedná se v případě jazyka nebo jazyků použitých v souhrnu údajů o přípravku, na označení na obalu a v příbalové informaci o úřední jazyk nebo jazyky členského státu, v němž je veterinární léčivý přípravek dodáván na trh.

2. Veterinární léčivé přípravky mohou být označeny v několika jazycích.

Oddíl 2

Požadavky na dokumentaci

Článek 8

Údaje, které je nutné předložit spolu se žádostí

1. Žádost o registraci musí obsahovat:

a) informace stanovené v příloze I;

b) registrační dokumentaci nutnou k prokázání jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku v souladu s požadavky stanovenými v příloze II;

c) souhrn základního dokumentu farmakovigilančního systému.

2. Pokud se žádost týká antimikrobního veterinárního léčivého přípravku, musí být kromě informací, registrační dokumentace a souhrnu uvedených v odstavci 1 předloženy i tyto náležitosti:

▼B

a) dokumentace týkající se přímého nebo nepřímého rizika pro veřejné zdraví nebo zdraví zvířat nebo životní prostředí v souvislosti s používáním daného antimikrobního veterinárního léčivého přípravku u zvířat;

b) informace o opatřeních ke zmírnění rizik pro omezení rozvoje rezistence vůči antimikrobikům v souvislosti s používáním veterinárního léčivého přípravku.

3. Pokud se žádost týká veterinárního léčivého přípravku, který je určen pro zvířata určená k produkci potravin a který obsahuje farmakologicky účinné látky, jež nejsou v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009 a s veškerými akty přijatými na jeho základě pro dotčený druh zvířat povoleny, musí být kromě informací, registrační dokumentace a souhrnu uvedených v odstavci 1 tohoto článku předložen doklad osvědčující, že agentuře byla předložena platná žádost o stanovení maximálních limitů reziduí v souladu s uvedeným nařízením.

4. Odstavec 3 tohoto článku se nepoužije na veterinární léčivé přípravky určené pro koňovité, která byla v jednotném celoživotním identifikačním dokladu uvedeném v čl. 114 odst. 1 písm. c) nařízení (EU) 2016/429 a ve všech aktech přijatých na jeho základě prohlášena za zvířata, jež nejsou určena k poražení pro lidskou spotřebu, přičemž léčivé látky obsažené v uvedených veterinárních léčivých přípravcích nejsou v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009 a s veškerými akty přijatými na jeho základě povoleny.

5. Pokud se žádost týká veterinárního léčivého přípravku, který obsahuje geneticky modifikované organismy ve smyslu článku 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ([4]) nebo z nich sestává, musí být žádost kromě informací, registrační dokumentace a souhrnu uvedených v odstavci 1 tohoto článku doplněna o:

a) kopii písemného souhlasu příslušných orgánů se záměrným uvolněním geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí pro účely výzkumu a vývoje, jak je stanoveno v části B směrnice 2001/18/ES;

b) úplnou registrační dokumentací obsahující informace vyžadované přílohami III a IV směrnice 2001/18/ES;

c) hodnocení rizik pro životní prostředí v souladu se zásadami stanovenými v příloze II směrnice 2001/18/ES; a

d) výsledky veškerých šetření provedených pro účely výzkumu nebo vývoje.

6. Pokud se žádost předkládá v souladu s vnitrostátním postupem stanoveným v článcích 46 a 47, musí žadatel předložit kromě informací, registrační dokumentace a souhrnu uvedených v odstavci 1 tohoto článku také prohlášení, ve kterém uvede, že nepředložil žádost o registraci stejného veterinárního léčivého přípravku v jiném členském státě nebo v Unii, případně že mu v jiném členském státě nebo v Unii nebyla tato registrace udělena.

([4]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí a o zrušení směrnice Rady 90/220/EHS (Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1).

▼B

Oddíl 3

Klinická hodnocení

Článek 9

Klinická hodnocení

1. Žádost o schválení klinického hodnocení se v souladu s příslušnými vnitrostátními právními předpisy předkládá příslušnému orgánu členského státu, v němž se má klinické hodnocení provést

2. Schválení klinického hodnocení se udělí pod podmínkou, že zvířata určená k produkci potravin použitá při klinickém hodnocení nebo produkty z těchto zvířat nevstupují do potravinového řetězce, pokud příslušný orgán nestanovil příslušnou ochrannou lhůtu.

3. Příslušný orgán vydá rozhodnutí o schválení nebo zamítnutí klinického hodnocení do 60 dnů od obdržení platné žádosti.

4. Klinická hodnocení se provádějí s řádným zohledněním mezinárodních pokynů pro správnou klinickou praxi v oblasti mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních léčivých přípravků (VICH).

5. Údaje pocházející z klinických hodnocení se předloží společně se žádostí o registraci pro účely předložení dokumentace uvedené v čl. 8 odst. 1 písm. b).

6. Údaje pocházející z klinických hodnocení prováděných mimo Unii mohou být brány v úvahu při posuzování žádosti o registraci pouze v případě, že uvedená hodnocení byla navržena, provedena a zaznamenána v souladu s mezinárodními pokyny pro správnou klinickou praxi (VICH).

Oddíl 4

Označení na obalu a příbalová informace

Článek 10

Označení na vnitřním obalu veterinárních léčivých přípravků

1. Vnitřní obal veterinárního léčivého přípravku musí obsahovat tyto informace a v souladu s čl. 11 odst. 4 žádné jiné:

a) název veterinárního léčivého přípravku a dále jeho sílu a lékovou formu;

b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah léčivých látek v jednotce dávky nebo podle podávané dávky v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů;

c) číslo šarže, jemuž předchází slovo „Lot“;

d) jméno nebo obchodní firmu či logo držitele rozhodnutí o registraci;

e) cílové druhy zvířat;

f) datum konce doby použitelnosti ve formátu „mm/rrrr“, jemuž předchází zkratka „Exp.“;

g) v případě potřeby zvláštní opatření pro uchovávání;

▼B

h) způsob podání; a

i) případně ochrannou lhůtu, i pokud je nulová.

2. Informace uvedené v odstavci 1 tohoto článku musejí být zobrazeny jako snadno čitelné, jasně srozumitelné znaky nebo zkratky či piktogramy společné pro celou Unii, jak je uvedeno v souladu s čl. 17 odst. 2.

3. Bez ohledu na odstavec 1 může členský stát rozhodnout, že kromě informací požadovaných podle odstavce 1 je nutné na vnitřním obalu veterinárního léčivého přípravku dodávaného na trh na jeho území uvést i identifikační kód.

Článek 11

Označení na vnějším obalu veterinárních léčivých přípravků

1. Vnější obal veterinárního léčivého přípravku musí obsahovat tyto informace a žádné jiné:

a) informace uvedené v čl. 10 odst. 1;

b) obsah vyjádřený jako hmotnost, objem nebo počet vnitřních balení veterinárního léčivého přípravku;

c) upozornění, že veterinární léčivý přípravek musí být uchováván mimo dohled a dosah dětí;

d) upozornění, že veterinární léčivý přípravek je určen „pouze pro zvířata“;

e) doporučení přečíst si příbalovou informaci, aniž je dotčen čl. 14 odst. 4;

f) v případě homeopatických veterinárních léčivých přípravků slova „homeopatický veterinární léčivý přípravek“;

g) v případě veterinárních léčivých přípravků, jejichž výdej není vázán na předpis veterinárního lékaře, jejich indikace;

h) registrační číslo.

2. Členský stát může rozhodnout, že kromě informací požadovaných podle odstavce 1 je nutné na vnějším obalu veterinárního léčivého přípravku dodávaného na trh na jeho území uvést i identifikační kód. Tento kód lze použít jako náhradu za registrační číslo uvedené v odst. 1 písm. h).

3. Informace uvedené v odstavci 1 tohoto článku musejí být zobrazeny jako snadno čitelné, jasně srozumitelné znaky nebo zkratky či piktogramy společné pro celou Unii, jak je uvedeno v souladu s čl. 17 odst. 2.

4. Pokud vnější obal neexistuje, všechny informace uvedené v odstavcích 1 a 2 musejí být uvedeny na vnitřním obalu.

Článek 12

Označení na malých vnitřních baleních veterinárních léčivých přípravků

1. Odchylně od článku 10 obsahují vnitřní balení, která jsou příliš malá na to, aby obsahovala informace stanovené v uvedeném článku v čitelné formě, tyto informace a žádné jiné:

a) název veterinárního léčivého přípravku;

▼B

b) kvantitativní údaje týkající se léčivých látek;

c) číslo šarže, jemuž předchází slovo „Lot“

d) datum konce doby použitelnosti ve formátu údaj „mm/rrrr“, jemuž předchází zkratka „Exp.“.

2. Vnitřní balení uvedená v odstavci 1 tohoto článku mají vnější obal, který obsahuje informace uvedené v čl. 11 odst. 1, 2 a 3.

Článek 13

Další informace na vnitřním nebo vnějším obalu veterinárních léčivých přípravků

Odchylně od čl. 10 odst. 1, čl. 11 odst. 1 a čl. 12 odst. 1 mohou členské státy na svém území a na žádost žadatele, umožnit žadateli, aby na vnitřním nebo vnějším obalu veterinárního léčivého přípravku uváděl další užitečné informace, které jsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku a které nejsou reklamou na veterinární léčivé přípravky.

Článek 14

Příbalová informace u veterinárních léčivých přípravků

1. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby příbalová informace pro každý veterinární léčivý přípravek byla snadno dostupná. Tato příbalová informace obsahuje alespoň tyto informace:

a) jméno nebo obchodní firmu a trvalé bydliště nebo sídlo držitele rozhodnutí o registraci a výrobce a případně zástupce držitele rozhodnutí o registraci;

b) název veterinárního léčivého přípravku a dále jeho sílu a lékovou formu;

c) kvalitativní a kvantitativní složení léčivé látky nebo léčivých látek;

d) cílové druhy zvířat, dávkování pro každý druh, způsob a cestu podání a v případě potřeby i informace o správném podávání;

e) indikace pro použití;

f) kontraindikace a nežádoucí účinky;

g) případně ochrannou lhůtu, i pokud je nulová.

h) v případě potřeby zvláštní opatření pro uchovávání;

i) informace důležité pro bezpečnost nebo ochranu zdraví, včetně veškerých zvláštních opatření týkajících se použití, a jakákoli jiná varování;

j) informace o systémech sběru uvedených v článku 117, které jsou platné pro příslušné veterinární léčivé přípravky;

k) registrační číslo;

l) kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci, případně na jeho zástupce, pro hlášení podezření na nežádoucí účinky;

m) klasifikaci veterinárního léčivého přípravku uvedenou v článku 34.

▼B

2. Příbalová informace může obsahovat doplňující informace týkající se distribuce a držení nebo jakýchkoli nezbytných preventivních opatření v souladu s registrací za předpokladu, že tyto informace nejsou propagační povahy. Tyto doplňující informace musí být v příbalové informaci zřetelně odděleny od informací podle odstavce 1.

3. Příbalová informace musí být formulována a sestavena tak, aby byla čitelná, jasná a srozumitelná široké veřejnosti. Členské státy mohou rozhodnout o tom, zda bude k dispozici v papírové nebo elektronické podobě, nebo případně v obou těchto formách.

4. Odchylně od odstavce 1 lze informace požadované podle tohoto článku poskytovat eventuálně na obalu veterinárního léčivého přípravku.

Článek 15

Obecné požadavky týkající informací o přípravku

Informace uvedené v článku 10 až 14 musejí být v souladu se souhrnem údajů o přípravku, jak je uvedeno v článku 35.

Článek 16

Příbalová informace u registrovaných homeopatických veterinárních léčivých přípravků

Odchylně od čl. 14 odst. 1 obsahuje příbalová informace u homeopatických veterinárních léčivých přípravků registrovaných v souladu s článkem 86 alespoň tyto informace:

a) vědecký název základní látky či základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s použitím symbolů Evropského lékopisu, nebo, není-li k dispozici, lékopisů úředně používaných v členských státech;

b) jméno nebo obchodní firmu a trvalé bydliště nebo sídlo držitele rozhodnutí o registraci, případně výrobce;

c) způsob podání a pokud je nezbytné i cestu podání;

d) lékovou formu;

e) jsou-li definovány zvláštní opatření pro uchovávání;

f) cílové druhy zvířat, případně dávkování pro každý tento druh;

g) zvláštní upozornění, pokud je pro homeopatický veterinární léčivý přípravek nezbytné;

h) registrační číslo;

i) ochrannou lhůtu, je-li definována;

j) slova „homeopatický veterinární léčivý přípravek“.

▼B

Článek 17

Prováděcí pravomoci týkající se tohoto oddílu

1. Komise stanoví v případě potřeby prostřednictvím prováděcích aktů jednotná pravidla pro identifikační kód uvedený v čl. 10 odst. 3 a čl. 11 odst. 2. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

2. Komise přijme prostřednictvím prováděcích aktů seznam zkratek a piktogramů společných pro celou Unii, které se musí používat pro účely čl. 10 odst. 2 a čl. 11 odst. 3. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

3. Komise prostřednictvím prováděcích aktů vytvoří jednotná pravidla pro vnitřní obaly malé velikosti uvedené v článku 12. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

Oddíl 5

Zvláštní požadavky na dokumentaci u generických veterinárních léčivých přípravků, hybridních veterinárních léčivých přípravků a veterinárních léčivých přípravků s kombinací léčivých látek u žádostí založených na informovaném souhlasu a literárních údajích

Článek 18

Generické veterinární léčivé přípravky

1. Odchylně od čl. 8 odst. 1 písm. b) se nepožaduje, aby žádost o registraci generického veterinárního léčivého přípravku obsahovala dokumentaci týkající se bezpečnosti a účinnosti, pokud jsou splněny všechny tyto podmínky:

a) ve studiích biologické dostupnosti byla prokázána bioekvivalence generického veterinárního léčivého přípravku s referenčním veterinárním léčivým přípravkem nebo bylo zdůvodněno, proč se takové studie neprováděly;

b) žádost splňuje požadavky stanovené v příloze II;

c) žadatel prokáže, že se žádost týká generického veterinárního léčivého přípravku k referenčnímu veterinárnímu léčivému přípravku, v jehož případě doba ochrany registrační dokumentace stanovená v článcích 39 a 40 již uplynula nebo má uplynout dříve než za dva roky.

2. Pokud se léčivá látka generického veterinárního léčivého přípravku skládá z jiných solí, esterů, etherů, izomerů, směsí izomerů, komplexů nebo derivátů než léčivá látka, která byla použita v referenčním veterinárním léčivém přípravku, považuje se za tutéž léčivou látku, jako je léčivá látka použitá v referenčním veterinárním léčivém přípravku, pokud se významně neodlišuje vlastnostmi týkajícími se bezpečnosti

▼B

nebo účinnosti. Jestliže se významně odlišuje, pokud jde o tyto vlastnosti, musí žadatel předložit doplňující informace, aby prokázal bezpečnost nebo účinnost těchto různých solí, esterů nebo derivátů registrované léčivé látky referenčního veterinárního léčivého přípravku.

3. Různé perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním jsou považovány za jednu a tutéž lékovou formu.

4. Pokud referenční veterinární léčivý přípravek není registrován v členském státě, ve kterém se předkládá žádost týkající se generického veterinárního léčivého přípravku, nebo se žádost předkládá v souladu s čl. 42 odst. 4 a referenční veterinární léčivý přípravek je registrován v některém členském státě, žadatel ve své žádosti uvede členský stát, v němž byl referenční veterinární léčivý přípravek registrován.

5. Příslušný orgán, nebo případně agentura mohou požadovat informace o referenčním veterinárním léčivém přípravku od příslušného orgánu členského státu, v němž je tento přípravek registrován. Tyto informace se předávají žadateli do 30 dnů od obdržení žádosti.

6. Souhrn údajů o přípravku u generického veterinárního léčivého přípravku musí být v zásadě podobný se souhrnem údajů o přípravku u referenčního veterinárního léčivého přípravku. Tento požadavek se však nepoužije pro ty části souhrnu údajů o přípravku u referenčního veterinárního léčivého přípravku, které odkazují na indikace nebo lékové formy, jež jsou v okamžiku, kdy je generický veterinární léčivý přípravek registrován, stále chráněny patentovým právem.

7. Příslušný orgán, nebo případně agentura mohou požádat žadatele, aby předložil údaje o bezpečnosti ohledně možných rizik, která generický veterinární léčivý přípravek představuje pro životní prostředí v případě, že registrace referenčního veterinárního léčivého přípravku byla udělena před 1. říjnem 2005.

Článek 19

Hybridní veterinární léčivé přípravky

1. Odchylně od čl. 18 odst. 1 se požadují výsledky příslušných předklinických studií nebo klinických hodnocení, pokud veterinární léčivý přípravek nemá všechny vlastnosti generického veterinárního léčivého přípravku, protože nastane jedna nebo více z těchto situací:

▼B

a) u generického veterinárního léčivého přípravku došlo ve srovnání s referenčním veterinárním léčivým přípravkem ke změnám léčivé látky nebo léčivých látek, indikací pro použití, síly, lékové formy nebo způsobu podání;

b) k prokázání bioekvivalence s referenčním veterinárním léčivým přípravkem nelze použít studie biologické dostupnosti; nebo

c) existují rozdíly týkající se surovin nebo výrobních postupů mezi biologickým veterinárním léčivým přípravkem a referenčním biologickým veterinárním léčivým přípravkem.

2. Předklinické studie nebo klinická hodnocení hybridního veterinárního léčivého přípravku mohou být provedeny se šaržemi referenčního veterinárního léčivého přípravku registrovaného v Unii nebo ve třetí zemi.

Žadatel prokáže, že referenční veterinárních léčivých přípravek registrovaný ve třetí zemi byl zaregistrován v souladu s požadavky, které odpovídají požadavkům stanoveným v Unii pro referenční veterinární léčivý přípravek, a jsou si natolik podobné, že je možné je v klinických hodnoceních vzájemně nahradit.

Článek 20

Veterinární léčivé přípravky s kombinací léčivých látek

Odchylně od čl. 8 odst. 1 písm. b) se v případě veterinárních léčivých přípravků obsahujících léčivé látky, které jsou použity v registrovaných veterinárních léčivých přípravcích, nepožaduje, aby byly předkládány údaje o bezpečnosti a účinnosti týkající se každé jednotlivé léčivé látky.

Článek 21

Žádost založená na informovaném souhlasu

Odchylně od čl. 8 odst. 1 písm. b) není žadatel o registraci veterinárního léčivého přípravku povinen předložit registrační dokumentaci týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti, pokud tento žadatel doloží ve formě povolení k přístupu, že je oprávněn použít. tuto dokumentaci předloženou ohledně již registrovaného veterinárního léčivého přípravku.

Článek 22

Žádost založená na literárních údajích

1. Odchylně od čl. 8 odst. 1 písm. b) není žadatel povinen předložit dokumentaci týkající se bezpečnosti a účinnosti, pokud tento žadatel doloží, že léčivé látky veterinárního léčivého přípravku mají dobře zavedené veterinární použití v Unii po dobu nejméně 10 let, že je prokázána jejich účinnost a že mají přijatelnou úroveň bezpečnosti.

2. Tato žádost musí splňovat požadavky stanovené v příloze II.

▼B

Oddíl 6

Registrace pro omezený trh a registrace za výjimečných okolností

Článek 23

Žádosti pro omezený trh

1. Odchylně od čl. 8 odst. 1 písm. b) není žadatel povinen předložit úplnou dokumentaci týkající se bezpečnosti nebo účinnosti požadovanou v souladu s přílohou II, pokud jsou splněny všechny následující podmínky:

a) přínos spojený s dostupností veterinárního léčivého přípravku na trhu pro zdraví zvířat nebo pro veřejné zdraví je větší než rizika plynoucí ze skutečnosti, že určitá dokumentace nebyla poskytnuta;

b) žadatel předložil důkazy, že daný veterinární léčivý přípravek je určen pro omezený trh.

2. Pokud byla udělena registrace veterinárnímu léčivému přípravku v souladu s tímto článkem, v souhrnu údajů o přípravku musí být jasně uvedeno, že bylo provedeno pouze omezené hodnocení bezpečnosti nebo účinnosti vzhledem k nedostatku úplných údajů o bezpečnosti nebo účinnosti.

Článek 24

Platnost registrace pro omezený trh a postup při prodloužení její platnosti

1. Odchylně od čl. 5 odst. 2 je registrace pro omezený trh platná po dobu pěti let.

2. Před uplynutím pětileté doby platnosti registrace uvedené v odstavci 1 tohoto článku se registrace pro omezený trh udělená v souladu s článkem 23 opětovně posoudí na žádost držitele tohoto rozhodnutí o registraci. Tato žádost musí obsahovat aktualizované vyhodnocení přínosů a rizik.

3. Držitel rozhodnutí o registraci pro omezený trh podá žádost o opětovné posouzení registrace příslušnému orgánu, který registraci udělil, nebo případně agentuře, nejméně 6 měsíců před uplynutím pětileté doby platnosti registrace uvedené v odstavci 1 tohoto článku. Žádost o opětovné posouzení slouží k prokázání skutečnosti, že podmínky uvedené v čl. 23 odst. 1 jsou i nadále plněny.

4. Pokud byla předložena žádost o opětovné posouzení registrace, zůstává registrace pro omezený trh nadále v platnosti, dokud příslušný orgán, případně Komise nepřijme rozhodnutí o žádosti.

5. Příslušný orgán, případně agentura provede hodnocení žádostí o opětovné posouzení registrace a žádost o prodloužení platnosti registrace.

Na základě tohoto posouzení, v případě, že je poměr přínosů a rizik i nadále příznivý, příslušný orgán, nebo případně Komise, prodlouží dobu platnosti registrace o dalších pět let.

▼B

6. Příslušný orgán, případně Komise může veterinárnímu léčivému přípravku registrovanému pro omezený trh kdykoli udělit registraci platnou na neomezenou dobu, pokud držitel rozhodnutí o registraci pro omezený trh předloží chybějící údaje o bezpečnosti nebo účinnosti uvedené v čl. 23 odst. 1.

Článek 25

Žádosti za výjimečných okolností

Odchylně od čl. 8 odst. 1 písm. b) za výjimečných okolností souvisejících se zdravím zvířat nebo veřejným zdravím může žadatel předložit žádost, která nesplňuje veškeré požadavky daného písmena, pokud přínos okamžité dostupnosti daného veterinárního léčivého přípravku na trhu z hlediska zdraví zvířat nebo veřejného zdraví převáží nad rizikem plynoucím ze skutečnosti, že určitá dokumentace týkající se jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti nebyla předložena. V tomto případě je žadatel povinen prokázat, že z objektivních důvodů, které lze ověřit, není schopen poskytnout dokumentaci týkající se určité jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti požadovanou v souladu s přílohou II.

Článek 26

Podmínky registrace za výjimečných okolností

1. Za výjimečných okolností uvedených v článku 25 lze registraci udělit, pokud držitel rozhodnutí o registraci splní jeden nebo více těchto požadavků:

a) požadavek zavést podmínky nebo omezení, zejména s ohledem na bezpečnost veterinárního léčivého přípravku;

b) požadavek oznámit příslušným orgánům, případně agentuře jakýkoli nežádoucí účinek v souvislosti s používáním veterinárního léčivého přípravku;

c) požadavek na provedení poregistračních studií.

2. Pokud byla veterinárnímu léčivému přípravku udělena registrace v souladu s tímto článku, musí být v souhrnu údajů o přípravku jasně uvedeno, že vzhledem k nedostatku úplných údajů o jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti bylo provedeno pouze omezené hodnocení jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti.

Článek 27

Platnost registrace za výjimečných okolností a postup při jejím opětovném posouzení

1. Odchylně od čl. 5 odst. 2 je registrace za výjimečných okolností platná po dobu jednoho roku.

2. Před uplynutím jednoroční doby platnosti registrace uvedené v odstavci 1 tohoto článku se registrace udělená v souladu s článkem 25 a 26 na žádost držitele tohoto rozhodnutí o registraci opětovně posoudí. Tato žádost musí obsahovat aktualizované vyhodnocení přínosů a rizik.

▼B

3. Držitel rozhodnutí o registrace za výjimečných okolností podá žádost o opětovné posouzení registrace příslušnému orgánu, který registraci udělil, nebo případně agentuře nejméně tři měsíce před uplynutím jednoroční doby platnosti registrace uvedené v odstavci 1 tohoto článku. Žádost o opětovné posouzení slouží pouze k prokázání skutečnosti, že výjimečné okolnosti týkající se zdraví zvířat nebo veřejného zdraví i nadále trvají.

4. Pokud byla předložena žádost o opětovné posouzení registrace, zůstává registrace za výjimečných okolností nadále v platnosti, dokud příslušný orgán, nebo případně Komise nepřijme rozhodnutí o žádosti.

5. Příslušný orgán, nebo případně agentura provede hodnocení žádosti.

Na základě tohoto hodnocení, v případě, že poměr přínosů a rizik zůstává i nadále příznivý, příslušný orgán nebo případně Komise prodlouží dobu platnosti registrace o další rok.

6. Příslušný orgán, případně Komise může veterinárnímu léčivému přípravku registrovanému podle článku 25 a 26 kdykoli udělit registraci platnou na neomezenou dobu, pokud držitel rozhodnutí o registraci předloží chybějící údaje o jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti uvedené v článku 25.

Oddíl 7

Posuzování žádostí a základ pro udělování registrací

Článek 28

Posuzování žádostí

1. Příslušný orgán, nebo případně agentura, kterým byla předložena žádost v souladu s článkem 6, musí:

a) ověřit, že předložené údaje splňují požadavky stanovené v článku 8;

b) provést hodnocení veterinárního léčivého přípravku, pokud jde o poskytnutou dokumentaci týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti;

c) dospět k určitému závěru, pokud jde o poměr přínosů a rizik v případě veterinárního léčivého přípravku.

2. Během posuzování žádostí o registraci veterinárních léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy nebo z nich sestávajících, jak je uvedeno v čl. 8 odst. 5 tohoto nařízení, vede agentura nezbytné konzultace s orgány, které Unie nebo členské státy zřídily v souladu se směrnicí 2001/18/ES.

▼B

Článek 29

Žádosti adresované laboratořím v průběhu posuzování žádostí

1. Příslušný orgán, případně agentura posuzující žádost může požádat žadatele, aby referenční laboratoři Evropské unie, úřední laboratoři pro kontrolu léčiv nebo laboratoři určené k tomuto účelu členským státem poskytl vzorky, které jsou nezbytné k tomu, aby:

a) ke zkoušení veterinárního léčivého přípravku, jeho výchozích surovin a v případě potřeby jeho meziproduktů nebo jiných složek aby bylo zaručeno, že kontrolní metody použité výrobcem a popsané v dokumentaci k žádosti jsou uspokojivé;

b) k ověření, v případě veterinárních léčivých přípravků určených pro zvířata určená k produkci potravin, že analytická detekční metoda navržená žadatelem pro účely zkoušení vylučování (deplece) reziduí, je uspokojivá a vhodná pro zjišťování přítomnosti koncentrací reziduí, zejména těch, které přesahují maximální limit reziduí farmakologicky účinné látky stanovený Komisí v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009, a pro účely úředních kontrol zvířat a produktů živočišného původu v souladu s nařízením (EU) 2017/625.

2. Lhůty stanovené v článcích 44, 47, 49, 52 a 53 se pozastaví do doby, než budou poskytnuty vzorky vyžádané v souladu s odstavcem 1 tohoto článku.

Článek 30

Informace o výrobcích ze třetích zemí

Příslušný orgán, nebo případně agentura, kterým byla předložena žádost v souladu s článkem 6, ověří na základě postupu stanoveného v článku 88, 89 a 90, že výrobci veterinárních léčivých přípravků ze třetích zemí jsou schopni vyrábět daný veterinární léčivý přípravek nebo provádět kontrolní zkoušky podle metod popsaných v dokumentaci předložené na podporu žádosti v souladu s čl. 8 odst. 1. Příslušný orgán, případně agentura mohou dotyčný příslušný orgán požádat o předložení informací, které by doložily, že výrobci veterinárních léčivých přípravků jsou schopni provozovat činnosti uvedené v tomto článku.

Článek 31

Dodatečné informace od žadatele

Příslušný orgán, nebo případně agentura, kterým byla předložena žádost v souladu s článkem 6, informuje žadatele v případě, že dokumentace předložená na podporu žádosti je nedostatečná. Příslušný orgán, nebo případně agentura požádají žadatele, aby předložil dodatečné informace ve stanovené lhůtě. V takovém případě se lhůty stanovené v článcích 44, 47, 49, 52 a 53 pozastaví do doby, než budou předloženy dodatečné informace.

▼B

Článek 32

Stažení žádosti

1. Žadatel může stáhnout žádost o registraci předloženou příslušnému orgánu, nebo případně agentuře kdykoliv před přijetím rozhodnutí podle článku 44, 47, 49, 52 nebo 53.

2. Pokud žadatel stáhne žádost o registraci předloženou příslušnému orgánu, nebo případně agentuře před dokončením posouzení žádosti, jak je uvedeno v článku 28, sdělí své důvody příslušnému orgánu, nebo případně agentuře, kterým předložil žádost v souladu s článkem 6.

3. Příslušný orgán, nebo případně agentura zveřejní informace o tom, že žádost byla stažena, spolu se zprávou, případně stanoviskem, pokud již byly vypracovány, poté, co byly odstraněny veškeré důvěrné informace obchodní povahy.

Článek 33

Výsledek posouzení

1. Příslušný orgán, nebo případně agentura při posuzování žádosti podle článku 28 vyhotoví zprávu o hodnocení nebo stanovisko. V případě příznivého posouzení tato zpráva o hodnocení nebo stanovisko musí obsahovat následující:

a) souhrn údajů o přípravku obsahující informace stanovené v článku 35;

b) podrobnosti o veškerých podmínkách nebo omezeních, které mají být uloženy, pokud jde o výdej nebo bezpečné a účinné používání daného veterinárního léčivého přípravku, včetně klasifikace veterinárního léčivého přípravku v souladu s článkem 34;

c) znění označení na obalu a příbalové informace uvedené v článcích 10 až 14.

2. V případě nepříznivého hodnocení musí zpráva o hodnocení nebo stanovisko uvedené v odstavci 1 obsahovat odůvodnění závěrů.

Článek 34

Klasifikace veterinárních léčivých přípravků

1. Příslušný orgán, nebo případně Komise udělující registraci podle čl. 5 odst. 1 klasifikuje tyto veterinární léčivé přípravky, jako přípravky jejichž výdej je vázán na předpis veterinárního lékaře:

a) veterinární léčivé přípravky, které obsahují omamné či psychotropní látky nebo látky, které jsou běžně používány při nezákonné výrobě těchto látek, včetně přípravků, na něž se vztahuje Jednotná úmluva Organizace spojených národů o omamných látkách z roku 1961 ve znění protokolu z roku 1972, Úmluva Organizace spojených národů o psychotropních látkách z roku 1971, Úmluva Organizace spojených národů proti nedovolenému obchodu s omamnými a psychotropními látkami z roku 1988 nebo právní předpisy EU vztahující se na prekursory drog;

▼B

b) veterinární léčivé přípravky pro zvířata určená k produkci potravin;

c) antimikrobní veterinární léčivé přípravky;

d) veterinární léčivé přípravky určené pro léčbu patologických procesů, které vyžadují přesné předchozí stanovení diagnózy nebo jejichž použití může vyvolat účinky, které znesnadňují následná diagnostická nebo léčebná opatření nebo jsou jejich překážkou;

e) veterinární léčivé přípravky používané k eutanázii zvířat;

f) veterinární léčivé přípravky obsahující léčivou látku, která je v Unii registrována na dobu kratší než pět let;

g) imunologické veterinární léčivé přípravky;

h) veterinární léčivé přípravky obsahující léčivé látky s hormonálním nebo tyreostatickým účinkem nebo beta- sympatomimetika, aniž je dotčena směrnice Rady 96/22/ES ([5]).

2. Příslušný orgán, nebo případně Komise může bez ohledu na odstavec 1 tohoto článku klasifikovat veterinární léčivý přípravek jako přípravek, jehož výdej je vázán na předpis veterinárního lékaře, pokud je v souladu s vnitrostátními právními předpisy klasifikován jako omamná látka nebo pokud jsou v souhrnu údajů o přípravku obsažena zvláštní opatření podle článku 35.

3. Odchylně od odstavce 1 může příslušný orgán, nebo případně Komise s výjimkou veterinárních léčivých přípravků uvedených v odstavci 1 písm. a), c), e) a h) klasifikovat veterinární léčivý přípravek jako přípravek, jehož výdej není vázán na předpis veterinárního lékaře, pokud jsou splněny všechny tyto podmínky:

a) podávání daného veterinárního léčivého přípravku se omezuje na lékové formy, které nevyžadují žádné zvláštní znalosti nebo schopnosti při jejich používání;

b) veterinární léčivý přípravek nepředstavuje přímé či nepřímé riziko pro ošetřené zvíře nebo zvířata či pro jiná zvířata, osobu, která ho podává ani pro životní prostředí, a to ani při nesprávném podávání;

c) souhrn údajů o veterinárním léčivém přípravku neobsahuje žádná upozornění ohledně možných závažných nežádoucích účinků vyplývajících z jeho správného používání;

d) dotčený veterinární léčivý přípravek ani žádný jiný přípravek obsahující tutéž léčivou látku nebyl v minulosti předmětem častého hlášení nežádoucích účinků;

e) souhrn údajů o přípravku neuvádí kontraindikace spojené s užíváním dotčeného přípravku v kombinaci s jinými běžně používanými veterinárními léčivými přípravky, které jsou dostupné bez předpisu veterinárního lékaře;

([5]) Směrnice Rady 96/22/ES ze dne 29. dubna 1996 o zákazu používání některých látek s hormonálním nebo tyreostatickým účinkem a beta-sympatomimetik v chovech zvířat a o zrušení směrnic 81/602/EHS, 88/146/EHS a 88/299/EHS (Úř. věst. L 125, 23.5.1996, s. 3).

▼B

f) veterinární léčivý přípravek nepředstavuje žádné riziko pro veřejné zdraví, pokud jde o rezidua v potravinách získaných z ošetřených zvířat, a to ani při jeho nesprávném používání;

g) veterinární léčivý přípravek nepředstavuje žádné riziko pro veřejné zdraví či zdraví zvířat, pokud jde o rozvoj rezistence vůči látkám, a to ani při nesprávném používání tohoto přípravku obsahujícího uvedené látky.

Článek 35

Souhrn údajů o přípravku

1. Souhrn údajů o přípravku uvedený v čl. 33 odst. 1 písm. a) musí obsahovat následující informace v pořadí uvedeném níže:

a) název veterinárního léčivého přípravku a dále jeho sílu a lékovou formu a případně seznam názvů veterinárního léčivého přípravku, jak byly registrovány v různých členských státech;

b) kvalitativní a kvantitativní složení léčivé látky nebo léčivých látek a kvalitativní složení pomocných látek a dalších složek s uvedením jejich běžného názvu nebo popisu jejich chemického složení a jejich kvantitativního složení, pokud je tato informace nezbytná pro řádné podání veterinárního léčivého přípravku;

c) klinické informace:

i) cílové druhy zvířat;

ii) indikace pro použití pro každý cílový druh zvířete;

iii) kontraindikace;

iv) zvláštní upozornění;

v) zvláštní opatření pro použití včetně zejména zvláštních opatření pro bezpečné použití u cílových druhů zvířat, zvláštní opatření pro osobu, která podává veterinární léčivý přípravek zvířatům, a zvláštní opatření pro ochranu životního prostředí;

vi) četnost a závažnost nežádoucích účinků;

vii) použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky;

viii) interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce;

ix) způsob podání a dávkování;

x) příznaky předávkování a případně postupy ošetření v akutních případech a antidota v případě předávkování;

xi) zvláštní omezení pro použití;

▼B

xii) zvláštní podmínky pro použití, včetně omezení používání antimikrobik a antiparazitárních veterinárních léčivých přípravků, za účelem snížena rizika rozvoje rezistence;

xiii) případně ochranné lhůty, i pokud je nulová;

d) farmakologické informace:

i) anatomicko-terapeuticko-chemický veterinární kód (dále jen „ATCvet kód“);

ii) farmakodynamika;

iii) farmakokinetika.

V případě imunologického veterinárního léčivého nahradí body i), ii) a iii) imunologické informace;

e) farmaceutické údaje:

i) hlavní inkompatibility;

ii) doba použitelnosti, v příslušných případech po rekonstituci léčivého přípravku nebo po prvním otevření vnitřního obalu;

iii) zvláštní opatření pro uchovávání;

iv) druh a složení vnitřního obalu;

v) požadavek použít systémy zpětného odběru pro veterinární léčivé přípravky za účelem bezpečného odstraňování nepoužitých veterinárních léčivých přípravků nebo odpadů pocházejících z použití těchto přípravků a případně další bezpečnostní opatření týkající se odstraňování nebezpečných odpadů z nepoužitých veterinárních léčivých přípravků nebo odpadů pocházejících z použití těchto přípravků;

f) jméno držitele rozhodnutí o registraci;

g) registrační číslo nebo registrační čísla;

h) datum první registrace;

i) datum poslední aktualizace souhrnu údajů o přípravku;

j) případně, u veterinárních léčivých přípravků uvedených v článku 23 nebo 25, sdělení:

i) „registrace udělena pro omezený trh nebo za výjimečných okolností, a posouzení se proto zakládá na přizpůsobených požadavcích na dokumentaci“; nebo

ii) „registrace udělena za výjimečných okolností, a posouzení se proto zakládá na přizpůsobených požadavcích na dokumentaci“;

k) informace o systémech sběru uvedených v článku 117, které jsou platné pro příslušný veterinární léčivý přípravek;

l) klasifikaci veterinárního léčivého přípravku uvedenou v článku 34 za každý členský stát, v němž tento přípravek získal registraci.

▼B

2. V případě generických veterinárních léčivých přípravků mohou být vynechány ty části souhrnu údajů o referenčním veterinárním léčivém přípravku, které odkazují na indikace nebo lékové formy, které jsou v okamžiku, kdy je generický veterinární léčivý přípravek uváděn na trh, stále chráněny patentovým právem v některém členském státě.

Článek 36

Rozhodnutí o udělení registrace

1. Rozhodnutí uvedená v čl. 5 odst. 1, kterými se udělují registrace, se přijímají na základě dokumentů vypracovaných v souladu s článkem 33 odst. 1 a stanoví veškeré podmínky spojené s uvedením veterinárního léčivého přípravku na trh a souhrnem údajů o přípravku (dále jen „registrace“).

2. V případě, že se žádost týká antimikrobního veterinárního léčivého přípravku, může příslušný orgán, nebo případně Komise požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci provedl poregistrační studie za účelem zajištění, že poměr přínosů a rizik zůstane příznivý s ohledem na možný vývoj rezistence vůči antimikrobikům.

Článek 37

Rozhodnutí o zamítnutí registrace

1. Rozhodnutí uvedená v čl. 5 odst. 1, kterými se zamítají registrace, se přijímají na základě dokumentů vypracovaných v souladu s čl. 33 odst. 1 a jsou řádně odůvodněná a obsahují důvody zamítavého rozhodnutí.

2. Registrace se zamítne, pokud je splněna některá z následujících podmínek:

a) žádost nesplňuje požadavky obsažené v této kapitole;

b) poměr přínosů a rizik veterinárního léčivého přípravku je nepříznivý;

c) žadatel neposkytl dostatečné informace o jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti veterinárního léčivého přípravku;

d) veterinární léčivý přípravek je antimikrobním veterinárním léčivým přípravkem určeným pro použití jako stimulátor užitkovosti k podpoře růstu ošetřených zvířat nebo ke zvýšení produkce ošetřených zvířat;

e) navržená ochranná lhůta není dostatečně dlouhá k zajištění bezpečnosti potravin, nebo je nedostatečně odůvodněná;

f) riziko pro veřejné zdraví v případě rozvoje rezistence vůči antimikrobikům nebo antiparazitikům převažuje nad přínosy veterinárního léčivého přípravku pro zdraví zvířat;

▼B

g) žadatel nepředložil dostatečný důkaz účinnosti s ohledem na cílové druhy;

h) kvalitativní nebo kvantitativní složení veterinárního léčivého přípravku neodpovídá složení uvedenému v žádosti;

i) nejsou dostatečně zohledněny otázky ohrožení veřejného zdraví, zdraví zvířat nebo stavu životního prostředí; nebo

j) Léčivá látka obsažená ve veterinárním léčivém přípravku splňuje kritéria, aby byla považována za perzistentní, bioakumulativní a toxickou, nebo za vysoce perzistentní a vysoce biokumulativní a veterinární léčivý přípravek je určen pro použití u zvířat určených k produkci potravin, jestliže se neprokáže, že léčivá látka je nezbytná pro prevenci či kontrolu závažného rizika pro zdraví zvířat.

3. Registrace antimikrobního veterinárního léčivého přípravku se zamítne, jestliže je antimikrobikum vyhrazeno k léčbě určitých infekcí u lidí ve smyslu odstavce 5.

4. Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 147, jimž doplní toto nařízení stanovením kritérií pro určení antimikrobik, která mají být vyhrazena k léčbě určitých infekcí u lidí s cílem zachovat účinnost těchto antimikrobik.

5. Komise stanoví prostřednictvím prováděcích aktů antimikrobika nebo skupiny antimikrobik, které jsou vyhrazeny k léčbě určitých infekcí u lidí. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

6. Komise při přijímání aktů uvedených v odstavcích 4 a 5 zohlední vědecké poznatky agentury, EFSA a dalších příslušných agentur Unie.

Oddíl 8

Ochrana registrační dokumentace

Článek 38

Ochrana registrační dokumentace

1. Aniž jsou dotčeny požadavky a povinnosti stanovené ve směrnici 2010/63/EU, nesmí se jiní žadatelé o registraci nebo o změnu registrace veterinárního léčivého přípravku odvolávat na registrační dokumentaci týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti původně předloženou za účelem získání registrace nebo změny registrace, pokud nejsou splněny tyto požadavky:

a) již uplynula doba ochrany registrační dokumentace stanovená v článcích 39 a 40 tohoto nařízení, nebo tato doba uplyne za méně než dva roky;

b) žadatelé získali písemné povolení k přístupu k uvedené dokumentaci.

2. Ochrana registrační dokumentace stanovená v odstavci 1 (dále jen „ochrana registrační dokumentace“) se použije rovněž v členských státech, v nichž dotčený veterinární léčivý přípravek není registrován nebo již není registrován.

▼B

3. Registrace nebo změna registrace, která se liší od registrace dříve udělené témuž držiteli rozhodnutí o registraci, pouze pokud jde o cílové druhy zvířat, síly, lékové formy, cesty podání nebo obchodní úpravy balení, se pro účely použití pravidel ochrany technické dokumentace považuje za tutéž registraci, jako je registrace původně udělená témuž držiteli rozhodnutí o registraci.

Článek 39

Doba ochrany registrační dokumentace

1. Doba ochrany registrační dokumentace činí:

a) 10 let pro veterinární léčivé přípravky pro skot, ovce chované pro maso, prasata, kura domácího, psy a kočky;

b) 14 let pro antimikrobní veterinární léčivé přípravky pro skot, ovce chované pro maso, prasata, kura domácího, psy a kočky, které obsahují antimikrobní léčivou látku, jež ke dni předložení žádosti nebyla léčivou látku, jež ke dni předložení žádosti nebyla účinnou látkou ve veterinárním léčivém přípravku registrovaném v Unii;

c) 18 let pro veterinární léčivé přípravky pro včely;

d) 14 let pro veterinární léčivé přípravky pro jiné druhy zvířat než druhy uvedené v písmenech a) a c).

2. Tato ochrana registrační dokumentace se použije ode dne, kdy byla v souladu s čl. 5 odst. 1 udělena registrace veterinárního léčivého přípravku.

Článek 40

Prodloužení a stanovení dodatečné doby ochrany registrační dokumentace

1. Pokud byl veterinární léčivý přípravek poprvé registrován pro více než jeden druh zvířat uvedených v čl. 39 odst. 1 písm. a) nebo b), nebo pokud je v souladu s článkem 67 schválena změna, kterou se registrace rozšiřuje na další druhy uvedené v čl. 39 odst. 1 písm. a) nebo b), doba ochrany stanovená v článku 39 se prodlouží o jeden rok pro každý další cílový druh za předpokladu, že v případě změny byla žádost předložena nejméně tři roky před uplynutím doby ochrany stanovené v čl. 39 odst. 1 písm. a) nebo b).

2. Pokud byl veterinární léčivý přípravek poprvé registrován pro více než jeden druh zvířat uvedených v čl. 39 odst. 1 písm. d), nebo pokud je v souladu s článkem 67 schválena změna, kterou se registrace rozšiřuje na další druhy zvířat neuvedené v čl. 39 odst. 1 písm. a), doba ochrany stanovená v článku 39 se prodlouží o čtyři roky za předpokladu, že v případě změny byla žádost předložena nejméně tři roky před uplynutím doby ochrany stanovené v čl. 39 odst. 1 písm. d).

3. Doba ochrany registrační dokumentace první registrace stanovená v článku 39 a prodloužená o jakoukoli dodatečnou dobu ochrany z důvodu jakýchkoli změn nebo nových registrací patřících k téže registraci nesmí přesáhnout 18 let.

▼B

4. Pokud žadatel o registraci veterinárního léčivého přípravku nebo o změnu registrace předloží během předkládání žádosti také žádost o stanovení maximálních limitů reziduí v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009 spolu se studiemi bezpečnosti a reziduí i předklinickými studiemi a klinickými hodnoceními, jiní žadatelé se nesmí odvolávat na výsledky uvedených studií a hodnocení po dobu pěti let od udělení registrace, pro kterou byla provedena. Zákaz používat uvedené výsledky se neuplatní, pokud jiní žadatelé získali písemné povolení k přístupu, pokud jde o uvedené studie a hodnocení.

5. Jestliže změna registrace schválená v souladu s článkem 67 zahrnuje změnu lékové formy, cesty podání nebo dávkování, jež podle posouzení agentury či příslušných orgánů uvedených v článku 66 prokázala:

a) snížení rezistence vůči antimikrobikům nebo antiparazitikům; nebo

b) zlepšení poměru přínosů a rizik veterinárního léčivého přípravku,

vztahuje se na výsledky dotčených předklinických studií či klinických hodnocení čtyřletá doba ochrany.

Zákaz používat uvedené výsledky se neuplatní, pokud jiní žadatelé získali písemné povolení k přístupu, pokud jde o uvedené studie a hodnocení.

Článek 41

Patentová práva

Provádění nezbytných zkoušek, studií a hodnocení za účelem žádosti o registraci v souladu s článkem 18 se nepovažují za porušení patentových práv nebo práv z dodatkových ochranných osvědčení pro veterinární léčivé přípravky a humánní léčivé přípravky.

KAPITOLA III

POSTUPY PRO UDĚLOVÁNÍ REGISTRACÍ

Oddíl 1

Registrace platné v celé Unii („centralizované registrace“)

Článek 42

Oblast působnosti centralizovaného postupu registrace

1. Centralizované registrace jsou platné v celé Unii.

▼B

2. Centralizovaný postup registrace se použije na tyto veterinární léčivé přípravky:

a) veterinární léčivé přípravky vyvinuté jedním z těchto biotechnologických procesů:

i) rekombinantní DNA technologií;

ii) kontrolovanou expresí genů kódujících biologicky aktivní proteiny u prokaryont a eukaryont, včetně transformovaných savčích buněk;

iii) metodami hybridomu a monoklonálních protilátek;

b) veterinární léčivé přípravky určené v první řadě k použití jako stimulátory užitkovosti k podpoře růstu ošetřených zvířat nebo ke zvýšení produkce ošetřených zvířat;

c) veterinární léčivé přípravky obsahující léčivou látku, která nebyla k datu předložení žádosti registrována jako veterinární léčivý přípravek v Unii;

d) biologické veterinární léčivé přípravky, které obsahují připravené allogenní tkáně nebo buňky nebo z nich sestávají;

e) veterinární léčivé přípravky určené pro nové léčebné postupy.

3. Ustanovení odst. 2 písm. d) a e) se nepoužijí na veterinární léčivé přípravky, které sestávají výlučně z krevních složek.

4. Pro jiné veterinární léčivé přípravky než přípravky, které jsou uvedeny v odstavci 2, lze udělit centralizovanou registraci, pokud pro daný veterinární léčivý přípravek nebyla v Unii udělena žádná jiná registrace

Článek 43

Žádost o centralizovanou registraci

1. Žádost o centralizovanou registraci se předkládá agentuře. Žádost musí být předložena spolu s poplatkem za posouzení žádosti splatným agentuře.

2. Žádost o centralizovanou registraci veterinárního léčivého přípravku musí uvádět jednotný název pro veterinární léčivý přípravek, který má být používán v celé Unii.

Článek 44

Postup pro centralizovanou registraci

1. Agentura žádost uvedenou v článku 43 posoudí. Agentura vyhotoví jako výsledek svého posouzení stanovisko obsahující informace uvedené v článku 33.

2. Agentura vydá stanovisko uvedené v odstavci 1 do 210 dnů od obdržení platné žádosti. Ve výjimečných případech, kdy se vyžadují konkrétní odborné znalosti, může být tato lhůta prodloužena nejvýše o 90 dnů.

▼B

3. Pokud je předložena žádost o registraci týkající se veterinárních léčivých přípravků, které jsou zvlášť významné zejména z hlediska zdraví zvířat a terapeutických inovací, může žadatel požádat o zrychlený postup posuzování. Tato žádost musí být řádně odůvodněna. Vyhoví-li agentura této žádosti, lhůta 210 dnů se zkrátí na 150 dnů.

4. Agentura zašle stanovisko žadateli. Do 15 dnů od obdržení stanoviska může žadatel agentuře písemně oznámit, že hodlá požádat o jeho přezkum. V tomto případě se použije článek 45.

5. Jestliže žadatel písemné oznámení podle odstavce 4 nepředloží, agentura bez zbytečného odkladu zašle své stanovisko Komisi.

6. Komise si může vyžádat vysvětlení ze strany agentury, pokud jde o obsah stanoviska, a v takovém případě musí agentura do 90 dnů na tuto žádost odpovědět.

7. Žadatel předloží agentuře náležité překlady souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace v souladu s článkem 7 ve lhůtě stanovené agenturou, nejpozději však k datu, kdy je návrh rozhodnutí postoupen příslušným orgánům podle odstavce 8 tohoto článku.

8. Do 15 dnů od obdržení stanoviska agentury, připraví Komise návrh rozhodnutí, které má v souvislosti s danou žádostí přijato. Pokud návrh rozhodnutí předpokládá udělení registrace, musí obsahovat stanovisko agentury vyhotovené podle odstavce 1. Pokud návrh rozhodnutí není v souladu se stanoviskem agentury, připojí Komise podrobné vysvětlení zdůvodňující rozdíly. Komise zašle návrh rozhodnutí příslušným orgánům členských států a žadateli.

9. Komise přijme prostřednictvím prováděcích aktů rozhodnutí ohledně udělení nebo zamítnutí centralizované registrace v souladu s ustanoveními tohoto oddílu a na základě stanoviska agentury. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

10. Agentura stanovisko zveřejní poté, co byly odstraněny veškeré důvěrné informace obchodní povahy.

Článek 45

Přezkum stanoviska agentury

1. Pokud žadatel požádá o přezkum stanoviska agentury podle čl. 44 odst. 4, žadatel zašle agentuře podrobné odůvodnění své žádosti do 60 dnů po obdržení stanoviska.

2. Agentura přezkoumá své stanovisko do 90 dnů od obdržení podrobného odůvodnění žádosti. Ke stanovisku se připojí dosažené závěry a jejich odůvodnění, přičemž tvoří jeho nedílnou součást.

3. Do 15 dnů od ukončení přezkumu svého stanoviska jej zašle agentura Komisi a žadateli.

▼B

4. V návaznosti na postup stanovený v odstavci 3 tohoto článku se použije ustanovení čl. 44 odst. 6 až 10.

Oddíl 2

Registrace platné v jednom členském státě („vnitrostátní registrace“)

Článek 46

Působnost vnitrostátní registrace

1. Žádost o vnitrostátní registraci se předkládá příslušnému orgánu v členském státě, pro který je o registraci žádáno. Příslušný orgán uděluje vnitrostátní registraci v souladu s tímto oddílem a použitelnými vnitrostátními předpisy. Vnitrostátní registrace je platná pouze v členském státě příslušného orgánu, který ji udělil.

2. Vnitrostátní registrace se neudělí pro veterinární léčivé přípravky, které spadají do oblasti působnosti čl. 42 odst. 2, nebo pro které byla udělena vnitrostátní registrace či pro které je žádost o vnitrostátní registraci projednávána v jiném členském státě v době podání žádosti.

Článek 47

Postup pro vnitrostátní registraci

1. Postup pro udělení nebo zamítnutí vnitrostátní registrace veterinárního léčivého přípravku musí být dokončen ve lhůtě 210 dnů ode dne předložení platné žádosti.

2. Příslušný orgán vyhotoví zprávu o hodnocení, která bude obsahovat informace uvedené v článku 33.

3. Příslušný orgán zveřejní zprávu o hodnocení poté, co byly odstraněny veškeré důvěrné informace obchodní povahy.

Oddíl 3

Registrace platné v několika členských státech („decentralizované registrace“)

Článek 48

Působnost decentralizované registrace

1. Decentralizované registrace udělují příslušné orgány v členských státech, v nichž žadatel žádá o udělení registrace (dále jen „dotčené členské státy“) v souladu s tímto oddílem. Tyto decentralizované registrace jsou platné v uvedených členských státech.

▼B

2. Decentralizované registrace se neudělí pro veterinární léčivé přípravky, pro něž byla udělena vnitrostátní registrace, nebo v jejichž případě se žádost o udělení registrace projednává v době předložení žádosti o decentralizovanou registraci, nebo které spadají do oblasti působnosti čl. 42 odst. 2.

Článek 49

Postup pro decentralizovanou registraci

1. Žádost o decentralizovanou registraci se předkládá příslušnému orgánu členského státu zvoleného žadatelem, aby vyhotovil hodnotící zprávu a jednal v souladu s tímto oddílem (dále jen „referenční členský stát“), jakož i příslušným orgánům ostatních dotčených členských států.

2. Žádost musí obsahovat seznam dotčených členských států.

3. Pokud žadatel uvede, že jeden či více členských států již nelze považovat za dotčené členské státy, příslušné orgány těchto členských států poskytnou příslušnému orgánu referenčního členského státu a příslušným orgánům ostatních dotčených členských států veškeré informace, které považují ve vztahu ke stažení žádosti za významné.

4. Do 120 dnů od obdržení platné žádosti vyhotoví příslušný orgán referenčního členského státu hodnotící zprávu, která bude obsahovat informace uvedené v článku 33, a předá ji příslušným orgánům dotčených členských států a žadateli.

5. Do 90 dnů od obdržení hodnotící zprávy uvedené v odstavci 4 ji příslušné orgány dotčených členských států zhodnotí a informují příslušný orgán referenčního členského státu o tom, zda mají vůči této zprávě jakékoli námitky ohledně toho, že by veterinární léčivý přípravek mohl představovat potenciální závažné riziko pro lidské zdraví, zdraví zvířat nebo pro životní prostředí. Hodnotící zprávu vzniklou na základě tohoto posouzení předá příslušný orgán referenčního členského státu příslušným orgánům dotčených členských států a žadateli.

6. Na žádost příslušného orgánu referenčního členského státu nebo příslušného orgánu některého z dotčených členských států, je svolána koordinační skupina s cílem přezkoumat hodnotící zprávu ve lhůtě uvedené v odstavci 5.

7. Pokud je hodnotící zpráva příznivá a žádný příslušný orgán proti ní nevznesl u příslušného orgánu referenčního členského státu námitku podle odstavce 5, příslušný orgán referenčního členského státu zaznamená, že došlo k dohodě, uzavře postup a bez zbytečného odkladu o tom informuje žadatele a příslušné orgány všech členských států. Příslušné orgány dotčených členských států udělí registraci v souladu s hodnotící zprávou do 30 dnů od okamžiku, kdy obdrží jak informaci o dosažení dohody od příslušného orgánu referenčního členského státu, tak od žadatele úplný překlad souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací.

▼B

8. Pokud je hodnotící zpráva nepříznivá a žádné příslušné orgány dotčených členských států proti ní nevznesly u příslušného orgánu referenčního členského státu námitku podle odstavce 5, příslušný orgán referenčního členského státu zaznamená, že došlo k zamítnutí udělení registrace, uzavře postup a bez zbytečného odkladu o tom informuje žadatele a příslušné orgány všech členských států.

9. Jestliže příslušný orgán dotčeného členského státu vznese u příslušného orgánu referenčního členského státu námitku vůči hodnotící zprávě podle odstavce 5 tohoto článku, použije se postup uvedený v článku 54.

10. Pokud v jakékoli fázi postupu pro decentralizovanou registraci uplatní příslušný orgán dotčeného členského státu důvody uvedené v čl. 110 odst. 1 pro zákaz veterinárního léčivého přípravku, tento stát se nadále nepovažuje za dotčený členský stát.

11. Příslušný orgán referenčního členského státu zveřejní zprávu o hodnocení poté, co byly odstraněny veškeré důvěrné informace obchodní povahy.

Článek 50

Žádost o přezkoumání hodnotící zprávy, kterou podává žadatel

1. Do 15 dnů od obdržení hodnotící zprávy uvedené v čl. 49 odst. 5 může žadatel podat u příslušného orgánu referenčního členského státu písemné oznámení s žádostí o přezkoumání hodnotící zprávy. V takovém případě zašle žadatel příslušnému orgánu referenčního členského státu podrobné odůvodnění žádosti do 60 dnů po obdržení hodnotící zprávy. Příslušný orgán referenčního členského státu neprodleně tuto žádost předá spolu s podrobným odůvodněním koordinační skupině.

2. Koordinační skupina hodnotící zprávu přezkoumá do 60 dnů od obdržení podrobného odůvodnění žádosti o přezkum zprávy o hodnocení. K hodnotící zprávě se připojí závěry odsouhlasené koordinační skupinou včetně odůvodnění těchto závěrů, které tvoří její nedílnou součást.

3. Příslušný orgán referenčního členského státu předá hodnotící zprávu žadateli do 15 dnů od provedení jejího přezkoumání.

4. V návaznosti na postup stanovený v odstavci 3 tohoto článku se použije ustanovení čl. 49 odst. 7, 8, 10 a 11.

Oddíl 4

Vzájemné uznávání národních registrací

Článek 51

Působnost vzájemného uznávání národních registrací

Národní registrace veterinárního léčivého přípravku udělená v souladu s článkem 47 se uznává v ostatních členských státech v souladu s postupem stanoveným v článku 52.

▼B

Článek 52

Postup vzájemného uznávání národních registrací

1. Žádost o vzájemné uznání národních registrace se předkládá příslušnému orgánu členského státu, který udělil národní registraci v souladu s článkem 47 (dále jen „referenční členský stát“), a příslušným orgánům členských států, ve kterých žadatel žádá o udělení registrace (dále jen „dotčené členské státy“).

2. V žádosti o vzájemné uznávání musí být uvedeny dotčené členské státy.

3. Mezi rozhodnutím o udělení národní registrace a předložením žádosti o vzájemné uznání této vnitrostátní registrace musí uplynout alespoň šest měsíců.

4. Pokud žadatel uvede, že jeden či více členských států již nelze považovat za dotčené členské státy, příslušné orgány těchto členských států poskytnou příslušnému orgánu referenčního členského státu a příslušným orgánům ostatních dotčených členských států veškeré informace, které považují za významné v souvislosti se stažením žádosti.

5. Do 90 dnů od obdržení platné žádosti o vzájemné uznávání vyhotoví příslušný orgán referenčního členského státu aktualizovanou hodnotící zprávu veterinárního léčivého přípravku, která bude obsahovat informace uvedené v článku 33, a předá ji příslušným orgánům dotčených členských států a žadateli.

6. Do 90 dnů od obdržení aktualizované hodnotící zprávy uvedené v odstavci 5 ji příslušné orgány dotčených členských států zhodnotí a informují příslušný orgán referenčního členského státu o tom, zda mají vůči této zprávě jakékoli námitky ohledně toho, že by veterinární léčivý přípravek mohl představovat potenciální závažné riziko pro lidské zdraví, zdraví zvířat nebo pro životní prostředí. Hodnotící zprávu vzniklou na základě tohoto zhodnocení předá příslušný orgán referenčního členského státu příslušným orgánům dotčených členských států a žadateli.

7. Na žádost příslušného orgánu referenčního členského státu nebo příslušného orgánu jakéhokoliv z členských států je svolána koordinační skupina s cílem přezkoumat aktualizovanou hodnotící zprávu ve lhůtě uvedené v odstavci 6.

8. Pokud žádný příslušný orgán jakéhokoli dotčeného členského státu proti aktualizované hodnotící zprávě nevznesl u příslušného orgánu referenčního členského státu námitku podle odstavce 6, příslušný orgán referenčního členského státu zaznamená, že došlo k dohodě, uzavře postup a bez zbytečného odkladu o tom informuje žadatele a příslušné orgány všech členských států. Příslušné orgány dotčených členských států udělí registraci v souladu s aktualizovanou hodnotící zprávou do 30 dnů od okamžiku, kdy obdrží jak informaci o dosažení dohody od příslušného orgánu referenčního členského státu, tak od žadatele úplný překlad souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací.

▼B

9. Jestliže příslušný orgán dotčeného členského státu vznese u příslušného orgánu referenčního členského státu námitku k aktualizované hodnotící zprávě podle odstavce 6 tohoto článku, použije se postup uvedený v odstavci 54.

10. Pokud v jakékoli fázi postupu vzájemného uznávání uplatní příslušný orgán dotčeného členského státu důvody uvedené v čl. 110 odst. 1 pro zákaz veterinárního léčivého přípravku, tento stát se nadále nepovažuje za dotčený členský stát.

11. Příslušný orgán referenčního členského státu zveřejní hodnotící zprávu poté, co byly odstraněny veškeré důvěrné informace obchodní povahy.

Oddíl 5

Opakované uplatnění postupu vzájemného uznávání a decentralizovaném postupu registrace

Článek 53

Opakované uplatnění registrace dalšími dotčenými členskými státy

1. Po dokončení decentralizovaného postupu stanoveného v článku 49 nebo postupu vzájemného uznávání stanoveného v článku 52, na jehož základě je registrace udělena, může držitel rozhodnutí o registraci předložit žádost o registraci veterinárního léčivého přípravku příslušným orgánům dalších dotčených členských států a příslušnému orgánu referenčního členského státu uvedenému v článku 49, nebo případně v článku 52, a to v souladu s postupem stanoveným v tomto článku. Kromě údajů uvedených v článku 8 žádost obsahuje:

a) seznam všech rozhodnutí, kterými se uděluje, pozastavuje, nebo ruší registrace, která se týká veterinárního léčivého přípravku;

b) informace o změnách provedených od udělení registrace decentralizovaným postupem stanoveným v čl. 49 odst. 7 nebo postupem vzájemného uznávání stanoveným v čl. 52 odst. 8;

c) souhrnnou zprávu týkající se farmakovigilančních údajů.

2. Příslušný orgán referenčního členského státu uvedený v článku 49 nebo případně v článku 52 předá do 60 dnů příslušným orgánům dalších dotčených členských států rozhodnutí udělit registraci, uvědomí je o jejích veškerých změnách a v uvedené lhůtě vypracuje a podle příslušného postupu připraví a předá aktualizovanou hodnotící zprávu týkající se této registrace a jejích změn a informuje o tom žadatele.

3. Příslušný orgán každého dalšího dotčeného členského státu udělí registraci v souladu s aktualizovanou hodnotící zprávou uvedenou v odstavci 2 do 60 dnů od obdržení jak údajů uvedených v odstavci 1, tak úplného překladu souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací..

▼B

4. Odchylně od odstavce 3 tohoto článku, pokud shledá příslušný orgán dalšího dotčeného členského státu důvod pro zamítnutí registrace vzhledem k tomu, že by veterinární léčivý přípravek mohl představovat potenciální závažné riziko pro lidské zdraví, zdraví zvířat nebo pro životní prostředí, vznese nejpozději do 60 dnů od obdržení údajů a informací uvedených v odstavci 1 a aktualizované hodnotící zprávy uvedené v odstavci 2 tohoto článku své námitky u příslušného orgánu referenčního členského státu uvedeného v článku 49 nebo případně článku 52, a u příslušných orgánů dotčených členských států uvedených v těchto odstavcích a žadateli a předá jim podrobné vyjádření ke svým důvodům.

5. V případě, že námitky vznese příslušný orgán dalšího dotčeného členského státu podle odstavce 4, příslušný orgán referenčního členského státu učiní veškeré vhodné kroky za účelem dosažení dohody ohledně vznesených námitek. Příslušné orgány referenčního členského státu a dalších dotčených členských států vyvinou veškeré úsilí, aby dosáhly dohody o opatřeních, která je třeba přijmout.

6. Příslušný orgán referenčního členského státu umožní žadateli vyjádřit ústně nebo písemně jeho stanovisko týkající se námitek vznesených příslušným orgánem dalšího dotčeného členského státu.

7. Jestliže je v návaznosti na kroky učiněné příslušným orgánem referenčního členského státu dosaženo dohody mezi příslušnými orgány referenčního členského státu a členských států, které již registraci udělily, a příslušnými orgány dalších dotčených členských států, udělí příslušné orgány dalších dotčených členských států registraci v souladu s odstavcem 3.

8. Pokud příslušný orgán referenčního členského státu nebyl schopen dosáhnout dohody s příslušnými orgány dotčených členských států a dalších dotčených členských států nejpozději do 60 dnů ode dne, kdy byly vzneseny námitky uvedené v odstavci 4 tohoto článku, předá žádost spolu s aktualizovanou hodnotící zprávou uvedenou v odstavci 2 tohoto článku a námitkami příslušných orgánů dalších dotčených členských států koordinační skupině v souladu s postupem přezkoumání stanoveným v článku 54.

Oddíl 6

Postup přezkoumání

Článek 54

Postup přezkoumání

1. Pokud příslušný orgán dotčeného členského státu vznese v souladu s čl. 49 odst. 5, čl. 52 odst. 6, čl. 53 odst. 8 nebo čl. 66 odst. 8 námitku k hodnotící zprávě nebo aktualizované hodnotící zprávě uvedenou v těchto článcích, poskytne příslušnému orgánu referenčního členského

▼B

státu, příslušným orgánům dotčených členských států a žadateli nebo držiteli registrace podrobné vyjádření k důvodům, které ho k této námitce vedly. Příslušný orgán referenčního členského státu neprodleně předloží sporné body koordinační skupině.

2. Příslušný orgán referenčního členského státu učiní do 90 dnů od obdržení námitek veškeré vhodné kroky za účelem dosažení dohody ohledně vznesené námitky.

3. Příslušný orgán referenčního členského státu umožní žadateli či držiteli rozhodnutí o registraci vyjádřit ústně nebo písemně stanovisko týkající se vznesené námitky.

4. Jestliže bylo dosaženo dohody mezi příslušnými orgány uvedenými v čl. 49 odst. 1, čl. 52 odst. 1, čl. 53 odst. 1a čl. 66 odst. 1, příslušný orgán referenčního členského státu postup uzavře a informuje o tom žadatele nebo držitele registrace. Příslušné orgány dotčených členských států registraci udělí, nebo změní.

5. Pokud příslušné orgány uvedené v čl. 49 odst. 1, čl. 52 odst. 1, čl. 53 odst. 1 a čl. 66 odst. 1 dosáhnou na základě konsenzu dohody o zamítnutí udělení registrace či odmítnutí změny, příslušný orgán referenčního členského státu postup uzavře, informuje o tom žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci a řádně uvede důvody tohoto zamítnutí nebo odmítnutí. Příslušné orgány dotčených členských států zamítnou udělení registrace, nebo odmítnou její změny.

6. Jestliže dohody mezi příslušnými orgány uvedenými v čl. 49 odst. 1, čl. 52 odst. 1, čl. 53 odst. 1 a čl. 66 odst. 1 nelze dosáhnout na základě konsenzu, předloží koordinační skupina Komisi zprávu o hodnocení uvedenou v čl. 49 odst. 5, čl. 52 odst. 6, čl. 53 odst. 2 a čl. 66 odst. 3 spolu s informacemi o sporných bodech nejpozději do 90 dní ode dne, kdy byla vznesena námitka uvedená v odstavci 1 tohoto článku.

7. Do 30 dnů od obdržení hodnotící zprávy a informací uvedených v odstavci 6 Komise vyhotoví návrh rozhodnutí o dotyčné žádosti. Komise návrh rozhodnutí zašle příslušným orgánům a žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci.

8. Komise si může vyžádat vysvětlení od příslušných orgánů nebo agentury. V takovém případě se lhůta stanovená v odstavci 7 pozastaví do doby, než toto vysvětlení bude předloženo.

▼B

9. Za účelem postupu dělby práce v souvislosti se změnami, které vyžadují hodnocení v souladu s článkem 66, se odkazy tohoto článku na příslušný orgán referenčního členského státu považují za odkazy na příslušný orgán dohodnutý v souladu s ustanovením čl. 65 odst. 3, přičemž odkazy na dotčené členské státy se považují za odkazy na příslušné členské státy.

10. Komise prostřednictvím prováděcích aktů na základě svého návrhu přijme rozhodnutí o udělení, změně, zamítnutí nebo zrušení registraci nebo o odmítnutí její změny. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

KAPITOLA IV

POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ

Oddíl 1

Databáze Unie pro přípravky

Článek 55

Databáze Unie pro veterinární léčivé přípravky

1. Agentura zřídí a ve spolupráci s členskými státy spravuje databázi Unie pro veterinární léčivé přípravky (dále jen „databáze přípravků“).

2. Databáze přípravků obsahuje alespoň tyto informace o:

a) veterinárních léčivých přípravcích registrovaných v Unii ze strany Komise a příslušných orgánů:

   i) název veterinárního léčivého přípravku;

   ii) léčivá nebo účinné látky a síla veterinárního léčivého přípravku;

   iii) souhrn údajů o přípravku;

   iv) příbalová informace;

   v) hodnotící zpráva;

   vi) seznam výrobních míst veterinárního léčivého přípravku; a

   vii) datum uvedení veterinárního léčivého přípravku na trh v členském státě;

b) homeopatických veterinárních léčivých přípravcích registrovaných v Unii příslušnými orgány v souladu s kapitolou V

   i) název homeopatického veterinárního léčivého přípravku;

   ii) příbalová informace; a

   iii) seznamy výrobních míst registrovaných homeopatických veterinárních léčivých přípravků;

c) veterinárních léčivých přípravcích povolených pro použití v některém členském státě v souladu s čl. 5 odst. 6.

▼B

d) ročním objemu prodeje a informacích o dostupnosti každého veterinárního léčivého přípravku.

3. Komise přijme prostřednictvím prováděcích aktů nezbytná opatření a praktické kroky, které stanoví:

a) technické specifikace databáze přípravků včetně mechanismu pro elektronickou výměnu údajů pro účely výměny informací se stávajícími vnitrostátními systémy a formátu elektronického předkládání údajů;

b) praktická opatření k provozu databáze přípravků, zejména s cílem zajistit ochranu důvěrných informací obchodní povahy a zabezpečení výměny informací;

c) podrobné vymezení informací, které mají být začleněny, aktualizovány a sdílení v databázi přípravků, a subjektů k tomu oprávněných;

d) pohotovostní opatření, která se použijí v případě, že je některá z funkcí databáze přípravků nedostupná;

e) v případě nutnosti údaje, které mají být navíc doplněny do databáze přípravků k informacím uvedeným v odstavci 2 tohoto článku.

Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

Článek 56

Přístup do databáze přípravků

1. Příslušné orgány, agentura a Komise mají plný přístup k informacím v databázi přípravků.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci mají plný přístup k informacím v databázi přípravků, které se týkají jejich vlastních registrací.

3. Veřejnost má přístup k informacím v databázi přípravků bez možnosti v ní uvedené informace měnit, pokud jde o seznam veterinárních léčivých přípravků, souhrny údajů o přípravku, příbalové informace a hodnotící zprávy poté, co příslušný orgán odstraní veškeré důvěrné informace obchodní povahy.

Oddíl 2

Shromažďování údajů členskými státy a povinnosti držitelů registrace

Článek 57

Shromažďování údajů o antimikrobních léčivých přípravcích používaných u zvířat

1. Členské státy shromažďují příslušné a srovnatelné údaje o objemu prodeje a o používaní antimikrobních léčivých přípravků používaných

▼B

u zvířat zejména s cílem umožnit přímé či nepřímé vyhodnocení používání těchto přípravků u zvířat určených k produkci potravin na úrovni zemědělských podniků v souladu s tímto článkem a v rámci lhůt stanovených v odstavci 5.

2. Členské státy zašlou shromážděné údaje o objemu prodeje a používání antimikrobních veterinárních léčivých přípravků používaných u zvířat s ohledem na cílový druh zvířete a typ přípravku agentuře v souladu s odstavcem 5 a v rámci lhůt stanovených v odstavci 5. Agentura spolupracuje s členskými státy a dalšími agenturami Unie za účelem analýzy těchto údajů a zveřejní výroční zprávu. Agentura zohlední tyto údaje při přijímání veškerých příslušných pokynů a doporučení.

3. Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 147, jimiž doplní tento článek, pokud jde o stanovení požadavků týkajících se:

a) druhů antimikrobních léčivých přípravků používaných u zvířat, u nichž se musí shromažďovat údaje;

b) prokazování kvality, které členské státy a agentura zavedou s cílem zajistit kvalitu a porovnatelnost údajů; a

c) pravidel pro metody shromažďování údajů o používání antimikrobních léčivých přípravků používaných u zvířat a také pro metodu předávání těchto údajů agentuře.

4. Komise prostřednictvím prováděcích aktů stanoví formát údajů, které mají být shromažďovány v souladu s tímto článkem. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

5. Členské státy mohou uplatnit postupný přístup, pokud jde o povinnosti stanovené v tomto článku, aby:

a) do dvou let ode dne 28. ledna 2022 byly shromážděny údaje alespoň ohledně druhů a kategorií zahrnutých do prováděcího rozhodnutí Komise 2013/652/EU ([6]) ve znění 11. prosince 2018;

b) do pěti let ode dne 28. ledna 2022 byly shromážděny údaje ohledně všech druhů zvířat určených k produkci potravin;

c) do osmi let ode dne 28. ledna 2022 byly shromážděny údaje ohledně ostatních zvířat, která jsou chována nebo držena v zajetí.

6. Ustanovení odst. 5 písm. c) se nesmí vykládat tak, aby z toho vyplývala povinnost shromažďovat údaje od fyzických osob chovajících zvířat v zájmovém chovu.

Článek 58

Povinnosti držitelů rozhodnutí o registraci

1. Držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za uvedení svých veterinárních léčivých přípravků na trh. Určení zástupce nezprošťuje držitele rozhodnutí o registraci právní odpovědnosti.

([6]) Prováděcí rozhodnutí Komise 2013/652/EU ze dne 12. listopadu 2013 o sledování a ohlašování antimikrobiální rezistence zoonotických a komenzálních bakterií (Úř. věst. L 303, 14.11.2013, s. 26).

▼B

2. Držitel rozhodnutí o registraci v rámci svých povinností zajistí odpovídající a nepřetržité dodávky svých veterinárních léčivých přípravků.

3. Po udělení registrace přihlíží držitel rozhodnutí o registraci, pokud jde o metody výroby a kontroly uvedené v žádosti o registraci, k vědeckému a technickému pokroku a zavede veškeré změny, které mohou být vyžadovány k tomu, aby bylo možné veterinární léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat prostřednictvím obecně uznávaných vědeckých metod. Zavedení takových změn podléhá postupům stanoveným v oddíle 3 této kapitoly.

4. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace byly aktualizovány v souladu se stávajícími vědeckými poznatky.

5. Držitel rozhodnutí o registraci neuvede generické a hybridní veterinární léčivé přípravky na unijní trh, dokud neuplyne doba ochrany registrační dokumentace pro referenční veterinární léčivý přípravek, jak je stanoveno v článcích 39 a 40.

6. Držitel rozhodnutí o registraci zaznamená v databázi přípravků data uvedení svých registrovaných veterinárních léčivých přípravku na trh a informace o dostupnosti každého veterinárního léčivého přípravku v každém příslušném členském státě a případně data jakéhokoli pozastavení nebo zrušení daných registrací.

7. Na žádost příslušných orgánů jim držitel rozhodnutí o registraci poskytne dostatečné množství vzorků, které umožní provést kontroly jeho veterinárních léčivých přípravků uvedených na unijní trh.

8. Na žádost příslušného orgánu poskytne držitel rozhodnutí o registraci odborné znalosti s cílem usnadnit provádění analytické metody pro detekci reziduí veterinárních léčivých přípravků v referenční laboratoři Evropské unie určené podle nařízení (EU) 2017/625.

9. Na žádost příslušného orgánu nebo agentury předloží držitel rozhodnutí o registraci ve lhůtě stanovené v této žádosti údaje prokazující, že poměr přínosů a rizik zůstává příznivý.

10. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně informuje příslušný orgán, který registraci udělil, nebo případně Komisi o jakémkoli zákazu nebo omezení uloženém příslušným orgánem nebo orgánem třetí země a oznámí rovněž jakékoli jiné nové informace, které by mohly ovlivnit vyhodnocení přínosů a rizik daného veterinárního léčivého přípravku, včetně výsledku procesu správy signálů provedeného v souladu s článkem 81.

11. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne příslušnému orgánu, Komisi nebo případně agentuře ve stanovené lhůtě veškeré údaje, které má k dispozici, týkající se objemu prodeje daného veterinárního léčivého přípravku.

12. Držitel rozhodnutí o registraci zaznamená v databázi přípravků roční objem prodeje každého svého veterinárního léčivého přípravku.

▼B

13. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně vyrozumí příslušný orgán, který registraci udělil, nebo případně Komisi o jakémkoli opatření, které držitel rozhodnutí zamýšlí přijmout za účelem ukončení uvádění veterinárního léčivého přípravku na trh před tím, než toto opatření zahájí, za současného uvedení důvodů pro toto opatření.

Článek 59

Malé a střední podniky

Členské státy přijmou v souladu se svými vnitrostátními právními předpisy odpovídající opatření s cílem poskytnout malým a středním podnikům poradenství týkající se plnění požadavků tohoto nařízení.

Oddíl 3

Změny registrací

Článek 60

Změny

1. Komise prostřednictvím prováděcích aktů stanoví seznam změn, které nevyžadují posouzení. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

2. Při přijímání uvedených prováděcích aktů uvedených v odstavci 1 vezme Komise v úvahu tato kritéria:

a) potřebu vědeckého posouzení změn, aby bylo možné určit riziko pro veřejné zdraví, zdraví zvířat nebo pro životní prostředí;

b) skutečnost, zda změny mají dopad na jakost, bezpečnost nebo účinnost veterinárního léčivého přípravku;

c) skutečnost, zda změny nepředstavují více než drobnou změnu souhrnu údajů o přípravku;

d) skutečnost, zda jsou změny administrativní povahy.

Článek 61

Změny, které nevyžadují posouzení

1. Pokud je změna uvedena na seznamu stanoveném podle čl. 60 odst. 1, zaznamená držitel rozhodnutí o registraci změnu případně včetně souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace v jazycích uvedených v článku 7, v databázi přípravků do 30. dnů po provedení této změny.

2. Příslušné orgány, nebo v případě veterinárního léčivého přípravku registrovaného centralizovaným postupem registrace Komise prostřednictvím prováděcích aktů změní rozhodnutí, kterým se uděluje registrace, v souladu s danou změnou zaznamenanou v souladu s odstavcem 1 tohoto článku. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

▼B

3. Příslušný orgán referenčního členského státu, nebo v případě změny vnitrostátní registrace příslušný orgán dotčeného státu, či případně Komise vyrozumí držitele rozhodnutí o registraci a příslušné orgány příslušných členských států o tom, zda byla změna schválena či odmítnuta, a to tak, že tuto informaci zaznamená v databázi přípravku.

Článek 62

Žádost o změny, které vyžadují posouzení

1. Pokud změna není uvedena na seznamu stanoveném podle čl. 60 odst. 1, držitel rozhodnutí o registraci předloží žádost o změnu, která vyžaduje posouzení, příslušnému orgánu, který registraci udělil, nebo případně agentuře. Žádosti se předkládají elektronicky.

2. Žádost uvedená v odstavci 1 musí obsahovat:

a) popis změny;

b) údaje uvedené v článku 8, odpovídající dané změně;

c) podrobnosti o registracích, kterých se žádost týká;

d) pokud jsou důsledkem této změny následné změny téže registrace, popis těchto následných změn;

e) pokud se změna týká registrací udělených na základě postupu vzájemného uznávání nebo decentralizovaného postupu, seznam členských států, které uvedené registrace udělily.

Článek 63

Následné změny informací o přípravku

Pokud změna vyžaduje následné změny souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace, považují se tyto změny pro účely posouzení žádosti o změnu za součást uvedené změny.

Článek 64

Seskupování změn

Při žádosti o několik změn, jež se nevyskytují na seznamu stanoveném v souladu s čl. 60 odst. 1 a týkají se téže registrace, nebo o jednu změnu, jež se na uvedeném seznamu nevyskytuje a týká se několika různých registrací, může držitel rozhodnutí o registraci předložit jednu žádost pro všechny změny.

▼B

Článek 65

Postup dělby práce

1. Při žádosti o jednu nebo více změn, jež jsou ve všech příslušných členských státech stejné, nevyskytují se na seznamu stanoveném v souladu s čl. 60 odst. 1 a týkají se několika registrací, které jsou v držení téhož držitele rozhodnutí o registraci a které byly uděleny různými příslušnými orgány nebo Komisí, předloží dotyčný držitel rozhodnutí o registraci stejnou žádost všem příslušným orgánům ve všech příslušných členských státech, a pokud je zahrnuta změna veterinárního léčivého přípravku registrovaného centralizovaným postupem, agentuře.

2. Pokud je jakákoli z registrací uvedených v odstavci 1 tohoto článku udělena centralizovaným postupem, agentura žádost posoudí v souladu s postupem stanoveným v článku 66.

3. Pokud žádná z registrací uvedených v odstavci 1 tohoto článku není udělena centralizovaným postupem, dohodne se koordinační skupina pro posouzení žádosti v souladu s postupem stanoveným v článku 66 na příslušném orgánu, který vybere z příslušných orgánů, jež udělily registrace.

4. Komise může prostřednictvím prováděcích aktů přijmout nezbytná opatření týkající se fungování postupu dělby práce. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

Článek 66

Postup pro změny, které vyžadují posouzení

1. Pokud žádost o změnu splňuje požadavky stanovené v článku 62, příslušný orgán, agentura, příslušný orgán dohodnutý v souladu s čl. 65 odst. 3, nebo případně příslušný orgán referenčního členského státu potvrdí ve lhůtě 15 dnů přijetí platné žádosti.

2. Pokud žádost není úplná, příslušný orgán, agentura, příslušný orgán dohodnutý v souladu s čl. 65 odst. 3, nebo případně příslušný orgán referenčního členského státu požádá držitele rozhodnutí o registraci, aby v přiměřené lhůtě poskytl chybějící informace a dokumentaci.

3. Příslušný orgán, agentura, příslušný orgán dohodnutý v souladu s čl. 65 odst. 3 nebo případně příslušný orgán referenčního členského státu posoudí žádost a vyhotoví ke změně hodnotící zprávu nebo stanovisko v souladu s článkem 33. Tato hodnotící zpráva nebo toto stanovisko musí být vydáno do 60 dnů od obdržení platné žádosti. V případě, že posouzení žádosti vyžaduje více času kvůli své složitosti, může dotyčný příslušný orgán nebo agentura tuto lhůtu prodloužit na 90 dnů. V tomto případě o tom dotyčný příslušný orgán nebo agentura informuje držitele rozhodnutí o registraci.

▼B

4. Během doby uvedené v odstavci 3 může dotyčný příslušný orgán nebo agentura požádat držitele rozhodnutí o registraci, aby ve stanovené lhůtě poskytl doplňující informace. Postup se pozastaví, dokud nejsou doplňující informace poskytnuty.

5. Pokud stanovisko uvedené v odstavci 3 vyhotoví agentura, zašle jej Komisi a držiteli rozhodnutí o registraci.

6. Pokud stanovisko podle odstavce 3 tohoto článku v souladu s čl. 65 odst. 2 vyhotoví agentura, zašle jej všem příslušným orgánům příslušných členských států, Komisi a držiteli rozhodnutí o registraci.

7. Pokud hodnotící zprávu podle odstavce 3 tohoto článku v souladu s čl. 65 odst. 3 vyhotoví příslušný orgán dohodnutý v souladu s čl. 65 odst. 3 nebo ji vyhotoví příslušný orgán referenčního členského státu, zašle ji příslušným orgánům ve všech příslušných členských státech a držiteli rozhodnutí o registraci.

8. Pokud příslušný orgán nesouhlasí s hodnotící zprávou, kterou obdržel podle odstavce 7 tohoto článku, použije se postup přezkoumání stanovený v článku 54.

9. V závislosti na výsledku postupu stanoveného v odstavci 8 se stanovisko nebo hodnotící zpráva uvedené v odstavci 3 neprodleně zašle držiteli rozhodnutí o registraci.

10. Do 15 dnů od obdržení stanoviska nebo hodnotící zprávy může držitel rozhodnutí o registraci podat písemnou žádost příslušnému orgánu, agentuře, příslušnému orgánu dohodnutému v souladu s čl. 65 odst. 3, nebo případně příslušnému orgánu referenčního členského státu k opětovnému přezkoumání stanoviska nebo hodnotící zprávy. Podrobné odůvodnění žádosti o přezkum musí být předáno příslušnému orgánu, agentuře, příslušnému orgánu dohodnutému v souladu s čl. 65 odst. 3 nebo příslušnému orgánu referenčního členského státu ve lhůtě 60 dnů od obdržení stanoviska nebo hodnotící zprávy.

11. Do 60 dnů od obdržení odůvodnění žádosti o opětovný postup přezkoumání příslušný orgán, agentura, příslušný orgán dohodnutý v souladu s čl. 65 odst. 3, nebo případně příslušný orgán referenčního členského státu přezkoumá ty body stanoviska nebo hodnotící zprávy, které držitel rozhodnutí o registraci uvedl v žádosti o přezkum, a zaujme přehodnocené stanovisko nebo přijme přehodnocenou hodnotící zprávu. K přezkoumanému stanovisku nebo hodnotící zprávě se připojí odůvodnění dosažených závěrů.

Článek 67

Opatření k uzavření postupu pro změny, které vyžadují posouzení

1. Do 30 dnů po ukončení postupu stanoveného v článku 66 a po obdržení úplných překladů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace od držitele rozhodnutí o registraci, příslušný orgán, Komise nebo příslušné orgány členských států uvedených na seznamu v souladu s čl. 62 odst. 2 písm. e) změní registraci

▼B

nebo odmítnou změnu v souladu se stanoviskem nebo zprávou o hodnocení uvedenými v článku 66 a informují držitele rozhodnutí o registraci o důvodech odmítnutí.

2. V případě centralizované registrace vyhotoví Komise návrh rozhodnutí, které má být přijato ohledně dané změny. Pokud návrh rozhodnutí není v souladu se stanoviskem agentury, poskytne Komise podrobné vysvětlení zdůvodňující, proč se stanoviskem agentury neřídí. Komise prostřednictvím prováděcích aktů přijme rozhodnutí o změně registrace nebo o odmítnutí změny. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

3. Příslušný orgán, nebo případně Komise neprodleně oznámí držiteli rozhodnutí o registraci změnu registrace.

4. Příslušný orgán, Komise, agentura, nebo případně příslušné orgány členských států uvedených na seznamu v souladu s čl. 62 odst. 2 písm. e) aktualizují odpovídajícím způsobem databázi přípravků.

Článek 68

Provádění změn, které vyžadují posouzení

1. Držitel rozhodnutí o registraci může uskutečnit změny vyžadující posouzení pouze poté, co v souladu s posouzenou změnou, příslušný orgán, nebo případně Komise, změní rozhodnutí o registraci, stanoví lhůtu pro zavedení změny a oznámí změnu držiteli rozhodnutí o registraci v souladu s čl. 67 odst. 3.

2. Pokud to požaduje příslušný orgán nebo Komise, držitel rozhodnutí o registraci neprodleně předloží veškeré informace týkající se uskutečnění změny registrace.

Oddíl 4

Harmonizace souhrnů údajů o přípravku u přípravků registrovaných na národní úrovni

Článek 69

Oblast působnosti harmonizace souhrnů údajů o přípravku pro veterinární léčivé přípravky

Harmonizovaný souhrn údajů o přípravku se vypracuje v souladu s postupem stanoveným v článcích 70 a 71 pro:

▼B

a) referenční veterinární léčivé přípravky, které mají totéž kvalitativní a kvantitativní složení léčivých látek a tutéž lékovou formu a pro něž byla udělena národní registrace v různých členských státech podle článku 47 témuž držiteli rozhodnutí o registraci;

b) generické a hybridní veterinární léčivé přípravky.

Článek 70

Postup harmonizace souhrnů údajů o přípravku pro referenční veterinární léčivé přípravky

1. Příslušné orgány každoročně koordinační skupině předloží seznam referenčních veterinárních léčivých přípravků a jejich souhrn údajů o přípravku, kterým byla udělena registrace v souladu s článkem 47, pokud by podle příslušného orgánu měly podléhat postupu harmonizace jejich souhrnů údajů o přípravku.

2. Držitel rozhodnutí o registraci může požádat o postup harmonizace souhrnů údajů o přípravku pro referenční veterinární léčivý přípravek tak, že předloží koordinační skupině seznam různých názvů tohoto veterinárního léčivého přípravku a různé souhrny údajů o přípravku, pro něž byla udělena registrace v souladu s článkem 47 v různých členských státech.

3. Koordinační skupina s ohledem na seznamy předložené členskými státy v souladu s odstavcem 1 nebo na jakoukoli žádost, kterou obdrží od držitele rozhodnutí o registraci v souladu s odstavcem 2, každoročně vypracuje a zveřejní seznam referenčních veterinárních léčivých přípravků, které podléhají harmonizaci souhrnů údajů o přípravku, a určí referenční členský stát pro každý dotčený referenční veterinární léčivý přípravek.

4. Při vypracování seznamu referenčních veterinárních léčivých přípravků, které podléhají harmonizaci souhrnů údajů o přípravku, může koordinační skupina rozhodnout o stanovení priorit ve své práci na harmonizaci souhrnů údajů o přípravku s ohledem na doporučení agentury o třídě nebo skupině referenčních veterinárních léčivých přípravků, které musí být harmonizovány za účelem ochrany pro lidského zdraví, zdraví zvířat nebo ochrany životní prostředí, včetně zmírňujících opatření, jež mají zabránit rizikům pro životní prostředí.

5. Na žádost příslušného orgánu referenčního členského státu uvedeného v odstavci 3 tohoto článku poskytne držitel rozhodnutí o registraci koordinační skupině souhrn specifikující rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku, svým návrhem na harmonizovaný souhrn údajů o přípravku, příbalovou informací a označením na obalu v souladu s článkem 7, který bude podpořen příslušnými stávajícími údaji předloženými v souladu s článkem 8, a které jsou relevantní pro daný návrh na harmonizaci.

▼B

6. Do 180 dnů od obdržení informací uvedených v odstavci 5 přezkoumá příslušný orgán referenčního členského státu po konzultaci s držitelem rozhodnutí o registraci dokumenty předložené v souladu s odstavcem 5, vyhotoví zprávu a předloží ji koordinační skupině a držiteli rozhodnutí o registraci.

7. Pokud se po obdržení zprávy koordinační skupina dohodne na základě konsensu na harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku, zaznamená příslušný orgán referenčního členského státu, že došlo k dohodě, uzavře postup, informuje o tom držitele rozhodnutí o registraci a předá témuž držiteli rozhodnutí o registraci harmonizovaný souhrn údajů o přípravku.

8. Držitel rozhodnutí o registraci předloží příslušným orgánům každého příslušného členského státu nezbytné překlady souhrnu údajů o přípravku, příbalových informací a označení na obalu v souladu s článkem 7, a to ve lhůtě stanovené koordinační skupinou.

9. Následně po dohodě podle odstavce 7 doplní/aktualizují příslušné orgány v každém příslušném členském státě registraci v souladu s uvedenou dohodou do 30 dnů od obdržení překladů uvedených v odstavci 8.

10. Před zahájením postupu stanoveného v odstavci 11 podnikne příslušný orgán referenčního členského státu veškeré vhodné kroky za účelem dosažení dohody v rámci koordinační skupiny.

11. V případě, že dohoda není dosažena pro nedosažení konsensu, se po úsilí uvedeném v odstavci 10 tohoto článku za účelem stanovení harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku vhodně použije postup přezkoumání v zájmu Unie podle článků 83 a 84.

12. V zájmu zachování dosažené úrovně harmonizace dosaženého souhrnu údajů o přípravku se veškeré budoucí změny dotčených registrací řídí postupem vzájemného uznávání.

Článek 71

Postup harmonizace souhrnů údajů o přípravku pro generické a hybridní veterinární léčivé přípravky

1. Pokud byl ukončen postup uvedený v článku 70 a bylo dosaženo dohody na harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku ohledně referenčního veterinárního léčivého přípravku, musí držitelé registrace generických veterinárních léčivých přípravků do 60 dnů od rozhodnutí příslušných orgánů v každém členském státě a v souladu s čl. 62 požádat o harmonizaci následujících oddílů souhrnu údajů o přípravku pro dotčené generické veterinární léčivé přípravky:

a) cílových druhů;

b) klinických informací uvedených v čl. 35 odst. 1 písm. c);

c) ochranné lhůty.

▼B

2. Odchylně od odstavce 1 se v případě registrace hybridního veterinárního léčivého přípravku, kterou podporují doplňkové předklinické studie nebo klinická hodnocení, příslušné oddíly souhrnu údajů o přípravku uvedené v odstavci 1 nepovažují za podléhající harmonizaci.

3. Držitelé rozhodnutí o registraci generických a hybridních veterinárních léčivých přípravků zajistí, aby souhrny údajů o jejich přípravcích byly v zásadě podobné souhrnům údajů o referenčních veterinárních léčivých přípravcích.

Článek 72

Dokumentace týkající se bezpečnosti pro životní prostředí a hodnocení rizik některých veterinárních léčivých přípravků pro životní prostředí

Seznam uvedený v čl. 70 odst. 1 nesmí obsahovat žádný referenční veterinární léčivý přípravek registrovaný před 1. říjnem 2005, který je označen jako potenciálně škodlivý pro životní prostředí a nebyl předmětem hodnocení rizik pro životní prostředí.

Pokud byl referenční veterinární léčivý přípravek registrován před 1. říjnem 2005 a byl označen jako potenciálně škodlivý pro životní prostředí a nebyl předmětem hodnocení rizik pro životní prostředí, požádá příslušný orgán držitele rozhodnutí o registraci, aby aktualizoval příslušnou dokumentaci týkající se bezpečnosti pro životní prostředí uvedenou v čl. 8 odst. 1 písm. b) s přihlédnutím k postupu přezkoumání uvedenému ve článku 156 a případně k hodnocení rizik pro životní prostředí u generických veterinárních léčivých přípravků těchto referenčních léčivých přípravků.

Oddíl 5

Farmakovigilance

Článek 73

Farmakovigilanční systém Unie

1. Členské státy, Komise, agentura a držitelé rozhodnutí o registraci spolupracují při zřizování a spravování farmakovigilančního systému Unie s cílem provádět farmakovigilanční úkoly, pokud jde o bezpečnost a účinnost registrovaných veterinárních léčivých přípravků, za účelem zajištění průběžného posuzování jejich poměru přínosů a rizik.

2. Příslušné orgány, agentura a držitelé rozhodnutí o registraci přijmou nezbytná opatření k tomu, aby zpřístupnily prostředky k hlášení a podporovali hlášení následujících podezření na nežádoucí účinky:

a) jakákoli reakce u zvířete na veterinární léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená;

b) jakákoli zaznamenaná nedostatečná účinnost veterinárního léčivého přípravku po jeho podání zvířeti, ať je či není v souladu se souhrnem údajů o přípravku;

▼B

c) jakékoli mimořádné události v životním prostředí zaznamenané po podání veterinárního léčivého přípravku zvířeti;

d) jakákoli nepříznivá reakce u člověka vystaveného veterinárnímu léčivému přípravku;

e) jakékoli zjištění přítomnosti farmakologicky účinné látky nebo indikátorového rezidua v produktu živočišného původu překračující maximální limity reziduí stanovené v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009, při dodržení ochranné lhůty;

f) jakékoli podezření na přenos infekčního agens veterinárním léčivým přípravkem;

g) jakákoli reakce u zvířete na humánní léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená.

Článek 74

Farmakovigilanční databáze Unie

1. Agentura ve spolupráci s členskými státy zřídí a spravuje farmakovigilanční databázi Unie za účelem hlášení a zaznamenávání podezření na nežádoucí účinky uvedené v čl. 73 odst. 2 (dále jen „farmakovigilanční databáze“), která rovněž obsahuje informace o kvalifikované osobě odpovědné za farmakovigilanci ve smyslu čl. 77 odst. 8 referenční čísla základního dokumentu farmakovigilančního systému, výsledky a výstupy procesu řízení signálu a výsledky inspekcí v rámci farmakovigilance podle článku 126.

2. Farmakovigilanční databáze a databáze přípravků uvedená v článku 55 jsou propojeny.

3. Agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí vypracuje funkční specifikace farmakovigilanční databáze.

4. Agentura zajistí, aby hlášené informace byly uloženy do farmakovigilanční databáze a zpřístupněny v souladu s článkem 75.

5. Systém farmakovigilanční databáze se zřizuje jako síť pro zpracování údajů, jež umožní předávání údajů mezi členskými státy, Komisí, agenturou a držiteli rozhodnutí o registraci, aby bylo zajištěno, že v případě varování souvisejícího s farmakovigilančními údaji budou moci být zváženy možnosti řízení rizik a veškerá vhodná opatření podle článků 129, 130 a 134.

Článek 75

Přístup do farmakovigilanční databáze

1. Příslušné orgány mají plný přístup do farmakovigilanční databáze.

▼B

2. Držitelé rozhodnutí o registraci mají přístup do farmakovigilanční databáze, pokud jde o údaje týkající se veterinárních léčivých přípravků, pro než jsou držiteli rozhodnutí o registraci, a další údaje, které nemají důvěrnou povahu a které se týkají veterinárních léčivých přípravků, pro něž nejsou držiteli rozhodnutí o registraci, v míře nezbytné k tomu, aby mohli plnit své povinnosti v rámci farmakovigilance uvedené v článku 77, 78 a 81.

3. Veřejnost má přístup do farmakovigilanční databáze bez možnosti informace zde uvedené měnit, pokud jde o tyto informace:

a) počet, a nejpozději dva roky od 28. ledna 2022 výskyt podezření na nežádoucí účinky hlášených každý rok, rozdělených podle jednotlivých veterinárních léčivých přípravků druhů zvířat a typu podezření na nežádoucí účinek;

b) výsledky a výstupy procesu řízení signálu podle čl. 81 odst. 1 prováděného držitelem registrace pro daný veterinární léčivý přípravek nebo skupinu veterinárních léčivých přípravků.

Článek 76

Hlášení a zaznamenávání podezření na nežádoucí účinky

1. Příslušné orgány zaznamenají do farmakovigilanční databáze všechna podezření na nežádoucí účinky, které jim byly hlášeny a ke kterým došlo na území jejich členského státu, do 30 dnů od obdržení zprávy o podezření na nežádoucí účinek.

2. Držitelé rozhodnutí o registraci zaznamenají do farmakovigilanční databáze všechna podezření na nežádoucí účinky, které jim byly hlášeny a ke kterým došlo v Unii nebo ve třetí zemi nebo byly zveřejněny ve vědecké literatuře, pokud jde o jejich registrované veterinární léčivé přípravky, do 30 dnů od obdržení zprávy o podezření na nežádoucí účinek.

3. Agentura může požádat držitele rozhodnutí o registraci pro veterinární léčivé přípravky registrované centralizovaným postupem nebo pro přípravky registrované na národní úrovni, aby v případě, kdy spadají do oblasti působnosti postupu přezkoumání v zájmu Unie podle článku 82, shromažďovali zvláštní farmakovigilanční údaje, které doplňují údaje uvedené v čl. 73 odst. 2, a aby prováděli poregistrační studie bezpečnosti. Agentura musí pro tuto žádost uvést podrobné důvody, stanovit přiměřenou lhůtu a uvědomit o tom příslušné orgány.

4. Příslušné orgány mohou požádat držitele rozhodnutí o registraci pro veterinární léčivé přípravky registrované na národní úrovni, aby shromažďovali zvláštní farmakovigilanční údaje, které doplňují údaje uvedené v čl. 73 odst. 2, a aby prováděli poregistrační studie bezpečnosti. Příslušný orgán musí pro tuto žádost uvést podrobné důvody, stanovit přiměřenou lhůtu a uvědomit o tom ostatní příslušné orgány a agenturu.

▼B

Článek 77

Povinnosti držitele rozhodnutí o registraci v rámci farmakovigilance

1. Držitelé rozhodnutí o registraci zřídí a spravuje systém pro shromažďování, porovnávání a vyhodnocování informací o podezření na nežádoucí účinky týkající se jejich registrovaných veterinárních léčivých přípravků, který jim umožní plnit jejich povinnosti v rámci farmakovigilance (dále jen „farmakovigilanční systém“).

2. Držitel rozhodnutí o registraci musí mít vypracovaný jeden nebo více základních dokumentů farmakovigilančního systému, které podrobně popisují farmakovigilanční systém pro jeho registrované veterinární léčivé přípravky. Pro každý registrovaný veterinární léčivý přípravek nemá držitel rozhodnutí o registraci více než jeden základní dokument farmakovigilančního systému.

3. Držitel rozhodnutí o registraci určí místního nebo regionálního zástupce za účelem přijímání zpráv o podezření na nežádoucí účinky, který je schopen komunikovat v jazycích příslušných členských států.

4. Držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za farmakovigilanci veterinárního léčivého přípravku, pro nějž je držitelem registrace, vhodnými prostředky průběžně hodnotí poměr přínosů a rizik tohoto veterinárního léčivého přípravku a v případě potřeby přijme vhodná opatření.

5. Držitel rozhodnutí o registraci dodržuje správnou farmakovigilanční praxi pro veterinární léčivé přípravky.

6. Komise prostřednictvím prováděcích aktů přijme nezbytná opatření týkající se správné farmakovigilanční praxe pro veterinární léčivé přípravky a také formátu a obsahu základního dokumentu farmakovigilančního systému a jeho shrnutí. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

7. Pokud byly úkoly v oblasti farmakovigilance držitelem rozhodnutí o registraci smluvně zadány třetí straně, tato ujednání musí být podrobně uvedena v základním dokumentu farmakovigilančního systému.

8. Držitel rozhodnutí o registraci určí jednu nebo více kvalifikovaných osob odpovědných za farmakovigilanci pro plnění úkolů stanovených v článku 78. Uvedené kvalifikované osoby musí mít bydliště a plnit své úkoly v Unii a musí mít odpovídající kvalifikaci a musí být trvale k dispozici držiteli rozhodnutí o registraci. Pouze jedna kvalifikovaná osoba je určena pro každý základní dokument farmakovigilančního systému.

9. Úkoly stanovené v článku 78 kvalifikované osobě uvedené v odstavci 8 tohoto článku mohou být zadány třetí straně za podmínek stanovených v uvedeném odstavci. V takových případech se tato ujednání podrobně uvedou ve smlouvě a zahrnou se do základního dokumentu farmakovigilančního systému.

▼B

10. V případě potřeby předloží držitel rozhodnutí o registraci na základě posouzení farmakovigilančních údajů bezodkladně žádost o změny registrace v souladu s článkem 62.

11. Držitel rozhodnutí o registraci nesmí zveřejnit oznámení o farmakovigilančních informacích ve vztahu ke svým veterinárním léčivým přípravkům bez předchozího nebo současného oznámení svého úmyslu příslušnému orgánu, který udělil registraci, nebo případně agentuře.

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen zajistit, aby takové oznámení bylo veřejnosti prezentováno objektivně a aby nebylo zavádějící.

Článek 78

Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci

1. Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci uvedená v čl. 77 odst. 8, zajistí, aby byly plněny tyto úkoly:

a) vypracovat a spravovat základní dokument farmakovigilančního systému;

b) přidělovat referenční čísla základnímu dokumentu farmakovigilančního systému a zasílat příslušné referenční číslo pro každý přípravek do farmakovigilanční databáze;

c) oznamovat příslušným orgánům a případně agentuře místo, kde kvalifikovaná osoba působí;

d) zřídit a spravovat systém, který zajistí, že všechna podezření na nežádoucí účinky, na které byl držitel rozhodnutí o registraci upozorněn, se shromažďují a zaznamenávají tak, aby byly dostupné alespoň na jednom místě v Unii;

e) vyplnit zprávy o podezření na nežádoucí účinky uvedené v čl. 76 odst. 2, případně je vyhodnotit a zaznamenat je do farmakovigilanční databáze;

f) zajišťovat, aby každá žádost příslušných orgánů nebo agentury o poskytnutí doplňujících informací nezbytných pro hodnocení poměru přínosů a rizik veterinárního léčivého přípravku byla úplně a neprodleně zodpovězena;

g) poskytovat příslušným orgánům nebo, případně agentuře jakékoli další relevantní informace, které umožní zjistit změny v poměru rizika a prospěšnosti veterinárního léčivého přípravku, včetně příslušných informací o poregistračních studiích bezpečnosti;

h) provádět proces řízení signálu uvedený v čl. 81 a zajišťovat, aby byla zavedena veškerá opatření pro plnění povinností uvedených v čl. 77 odst. 4;

i) monitorovat farmakovigilanční systém a zajistit, aby byl v případě potřeby vypracován a proveden odpovídající plán preventivních či nápravných opatření a pokud je to nutné zajistit změny základního dokumentu farmakovigilančního systému;

▼B

j) zajišťovat, aby se všem pracovníkům držitele rozhodnutí o registraci, kteří se podílejí na výkonu činností v oblasti farmakovigilance, dostávalo průběžného odborného školení;

k) sdělovat jakékoli regulační opatření přijaté ve třetí zemi a související s farmakovigilančními údaji příslušným orgánům a agentuře do 21 dnů od obdržení takové informace.

2. Kvalifikovaná osoba uvedená v čl. 77 odst. 8 je kontaktní osobou pro držitele rozhodnutí o registraci, pokud jde o inspekce v rámci farmakovigilance.

Článek 79

Povinnosti příslušných orgánů a agentury v rámci farmakovigilance

1. Příslušné orgány stanoví nezbytné postupy pro hodnocení výsledků a výstupů procesu řízení signálu zaznamenaných ve farmakovigilanční databázi v souladu s čl. 81 odst. 2, jakož i pro podezření na nežádoucí účinky, která jim byla hlášena, zváží možnosti pro řízení rizik a přijmou veškerá vhodná opatření uvedená v článcích 129, 130 a 134, která se týkají registrací.

2. Příslušné orgány mohou stanovit zvláštní požadavky pro veterinární lékaře a jiné zdravotnické pracovníky, pokud jde o hlášení podezření na nežádoucí účinky. Agentura může pořádat setkání nebo vytvořit síť pro skupiny veterinárních lékařů nebo jiných zdravotnických pracovníků, pokud existuje konkrétní potřeba shromažďovat, ověřovat nebo analyzovat zvláštní farmakovigilanční údaje.

3. Příslušné orgány a agentura zveřejňují veškeré důležité informace o nežádoucích účincích v souvislosti s používáním veterinárního léčivého přípravku. Činí tak včas prostřednictvím jakýchkoli veřejně dostupných komunikačních prostředků s předchozím nebo současným oznámením držiteli rozhodnutí o registraci.

4. Příslušné orgány ověřují prostřednictvím kontrol a inspekcí uvedených v článku 123 a 126, že držitelé rozhodnutí o registraci splňují požadavky týkající se farmakovigilance stanovené v tomto oddílu.

5. Agentura stanoví nezbytné postupy k hodnocení podezření na nežádoucí účinky centrálně registrovaných veterinárních léčivých přípravků, které jí jsou hlášené, a doporučuje opatření pro řízení rizik Komisi. Komise přijme veškerá vhodná opatření uvedená v článcích 129, 130 a 134, která se týkají registrací.

6. Příslušný orgán, nebo případně agentura mohou kdykoli požádat držitele rozhodnutí o registraci, aby předložil kopii základního dokumentu farmakovigilančního systému. Držitel rozhodnutí o registraci tuto kopii poskytne do sedmi dnů od obdržení žádosti.

▼B

Článek 80

Pověření úkoly příslušného orgánu

1. Příslušný orgán může jakýmkoli z úkolů, které mu náleží podle článku 79, pověřit příslušný orgán jiného členského státu, pokud s tím tento členský stát písemně souhlasí.

2. Příslušný orgán udělující pověření písemně uvědomí o pověření uvedeném v odstavci 1 Komisi, agenturu a ostatní příslušné orgány a tuto informaci zveřejní.

Článek 81

Proces řízení signálu

1. Držitelé rozhodnutí o registraci v případě potřeby realizují proces řízení signálu pro své veterinární léčivé přípravky, přičemž vezmou v úvahu údaje o prodeji a další relevantní farmakovigilanční údaje, o nichž lze důvodně předpokládat, že jim jsou známy a které mohou být užitečné pro proces řízení signálu. Tyto údaje mohou zahrnovat vědecké informace získané z přezkumů vědecké literatury.

2. Pokud výsledek procesu řízení signálu zjistí změnu poměru přínosů a rizik nebo nové riziko, držitelé rozhodnutí o registraci to neprodleně a nejpozději do 30 dnů oznámí příslušným orgánům nebo případně agentuře a přijmou nezbytná opatření v souladu s čl. 77 odst. 10.

Všechny výsledky a výstupy procesu řízení signálu včetně závěru o poměru přínosů a rizik a případně odkazů na příslušnou vědeckou literaturu musí držitel rozhodnutí o registraci nejméně jednou ročně zaznamenávat do farmakovigilanční databáze.

V případě veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 42 odst. 2 písm. c) musí držitel rozhodnutí o registraci do farmakovigilanční databáze zaznamenávat veškeré výsledky a výstupy procesu řízení signálu včetně závěru o poměru přínosů a rizik a případně odkazů na příslušnou vědeckou literaturu v intervalech stanovených v registraci.

3. Příslušné orgány a agentura mohou rozhodnout o provedení cíleného procesu řízení signálu pro daný veterinární léčivý přípravek nebo skupinu veterinárních léčivých přípravků.

4. Pro účely odstavce 3 se agentura a koordinační skupina dělí o úkoly týkající se cíleného procesu řízení signálu a společně vyberou pro každý veterinární léčivý přípravek nebo skupinu veterinárních léčivých přípravků příslušný orgán nebo agenturu jako orgán odpovědný za tento cílený proces řízení signálu (dále jen „vedoucí orgán“).

▼B

5. Při výběru vedoucího orgánu agentura a koordinační skupina zohlední spravedlivé rozdělení úkolů a zabrání zdvojení práce.

6. Pokud se příslušné orgány, nebo případně Komise domnívají, že je nutné přijmout následná opatření, přijmou vhodná opatření uvedená v článcích 129, 130 a 134.

Oddíl 6

Přezkoumání v zájmu Unie

Článek 82

Působnost přezkoumání v zájmu Unie

1. V případech, které se týkají zájmu Unie, a zejména zájmu v oblasti veřejného zdraví nebo zdraví zvířat nebo životního prostředí související s jakostí, bezpečností nebo účinností veterinárních léčivých přípravků, může držitel rozhodnutí o registraci, jeden nebo více příslušných orgánů jednoho nebo více členských států nebo Komise předložit tuto záležitost agentuře k uplatnění postupu stanoveného v článku 83. Tato záležitost musí být jasně vymezena.

2. Držitel rozhodnutí o registraci, dotčený příslušný orgán nebo Komise o tom informují ostatní dotčené strany.

3. Příslušné orgány členských států a držitelé rozhodnutí o registraci předloží agentuře na její žádost veškeré dostupné informace týkající se přezkoumání v zájmu Unie.

4. Agentura může omezit přezkoumání v zájmu Unie na určité specifické části registrace.

Článek 83

Postup přezkoumání

1. Agentura zveřejní informace o přezkoumání v souladu s článkem 82 na svých internetových stránkách a vyzve zúčastněné strany, aby předložily své připomínky.

2. Agentura požádá výbor uvedený ve článku 139, aby předloženou záležitost projednal. Výbor vydá odůvodněné stanovisko do 120 dnů ode dne, kdy mu byla záležitost postoupena. Toto období může být výborem prodlouženo o další období až 60 dnů, s přihlédnutím k názorům dotčených držitelů rozhodnutí o registraci.

3. Před vydáním stanoviska poskytne výbor dotčeným držitelům rozhodnutí o registraci příležitost podat vysvětlení ve stanovené lhůtě. Výbor může lhůtu uvedenou v odstavci 2 pozastavit, aby dotčení držitelé rozhodnutí o registraci mohli vypracovat vysvětlení.

4. K posouzení této záležitosti jmenuje výbor jednoho ze svých členů zpravodajem. Výbor může určit nezávislé odborníky, aby poskytli poradenství ohledně konkrétních otázek. Při jmenování těchto odborníků vymezí výbor jejich úkoly a určí lhůtu pro jejich splnění.

▼B

5. Do 15 dnů od přijetí stanoviska výborem předá agentura stanovisko výboru členským státům, Komisi a dotčeným držitelům rozhodnutí o registraci společně s hodnotící zprávou k veterinárnímu léčivému přípravku a s odůvodněním závěrů výboru.

6. Do 15 dnů od obdržení stanoviska výboru může držitel rozhodnutí o registraci písemně oznámit agentuře svůj úmysl požádat o opětovné přezkoumání tohoto stanoviska. V takovém případě držitel rozhodnutí o registraci zašle agentuře podrobné odůvodnění žádosti o opětovné přezkoumání do 60 dnů od obdržení stanoviska.

7. Výbor přezkoumá své stanovisko do 60 dnů od obdržení odůvodnění žádosti uvedeného v odstavci 6. Důvody pro dosažené závěry se připojí ke zprávě o hodnocení uvedené v odstavci 5.

Článek 84

Rozhodnutí v návaznosti na přezkoumání v zájmu Unie

1. Do 15 dnů po obdržení stanoviska uvedeného v čl. 83 odst. 5 a podle postupů uvedených v čl. 83 odst. 6 a 7 vyhotoví Komise návrh rozhodnutí. Pokud návrh rozhodnutí není v souladu se stanoviskem agentury, poskytne Komise v příloze k návrhu rozhodnutí také podrobné vysvětlení zdůvodňující rozdíly.

2. Komise zašle návrh rozhodnutí členským státům.

3. Komise přijme prostřednictvím prováděcích aktů rozhodnutí o přezkoumání v zájmu Unie. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2. Není-li v oznámení o přezkoumání v souladu s článkem 82 uvedeno jinak, rozhodnutí Komise se použije na veterinární léčivé přípravky, jichž se přezkoumání týká.

4. Pokud byl veterinární léčivý přípravek, jehož se přezkoumání týká, registrován podle vnitrostátního postupu, postupu vzájemného uznávání nebo decentralizovaného postupu, rozhodnutí Komise podle odstavce 3 je určeno všem členským státům a pro informaci se sdělí dotčeným držitelům rozhodnutí o registraci.

5. Příslušné orgány a dotčení držitelé rozhodnutí o registraci přijmou jakékoli nezbytné opatření týkající se registrací dotčených veterinárních léčivých přípravků pro dosažení souladu s rozhodnutím Komise uvedeným v odstavci 3 tohoto článku do 30 dnů od jeho oznámení, pokud nebyla v daném rozhodnutí stanovena jiná lhůta. Tato opatření případně zahrnují požadavek, aby držitel rozhodnutí o registraci podal žádost o změnu podle čl. 62 odst. 1.

6. V případě veterinárních léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem, jichž se přezkoumání týká, Komise zašle rozhodnutí uvedené v odstavci 3 držiteli rozhodnutí o registraci a rovněž jej sdělí členským státům.

7. Veterinární léčivé přípravky registrované na národní úrovni, které byly předmětem postupu přezkoumání, se nadále převádějí do postupu vzájemného uznávání.

▼B

KAPITOLA V

HOMEOPATICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Článek 85

Homeopatické veterinární léčivé přípravky

1. Homeopatické veterinární léčivé přípravky, které splňují podmínky stanovené v článku 86, se registrují v souladu s článkem 87.

2. Na homeopatické veterinární léčivé přípravky, které nesplňují podmínky stanovené v článku 86, se použije článek 5.

Článek 86

Registrace homeopatických veterinárních léčivých přípravků

1. Předmětem registračního postupu je homeopatický veterinární léčivý přípravek, který splňuje veškeré následující podmínky:

a) je podáván způsobem popsaným v Evropském lékopise, nebo není-li zde uveden, v lékopisech úředně používaných v členských státech;

b) má dostatečný stupeň ředění, který zaručuje jeho bezpečnost, a neobsahuje více než jeden díl matečné tinktury v 10 000 dílech;

c) v jeho označení na obalu ani v žádné informaci, která se ho týká, není uvedena žádná léčebná indikace.

2. Členské státy mohou stanovit postupy pro registraci homeopatických veterinárních léčivých přípravků nad rámec těch, které jsou uvedeny v této kapitole.

Článek 87

Žádost a postup pro registraci homeopatických veterinárních léčivých přípravků

1. Součástí žádosti o registraci homeopatického veterinárního léčivého přípravku musí být tyto náležitosti:

a) vědecký název nebo jiný název základní homeopatické látky nebo látek uvedený v lékopise, spolu s uvedením způsobu podání, lékové formy a stupně ředění, jež mají být registrovány;

b) dokumentace popisující získávání a kontrolu základní homeopatické látky nebo základních homeopatických látek a odůvodňující jejich homeopatické použití na základě vhodných bibliografických podkladů; v případě homeopatických veterinárních léčivých přípravků obsahujících biologické látky popis přijatých opatření k zajištění nepřítomnosti patogenů;

c) výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potenciace;

d) povolení výroby pro dané homeopatické veterinární léčivé přípravky;

▼B

e) kopie všech rozhodnutí o registraci získaných pro tentýž homeopatický veterinární léčivý přípravek v ostatních členských státech;

f) text, který má být uveden v příbalových informacích, na vnějším obalu a na vnitřním obalu homeopatických veterinárních léčivých přípravků, které mají být registrovány;

g) údaje týkající se stability homeopatického veterinárního léčivého přípravku;

h) v případě homeopatických veterinárních léčivých přípravků, které jsou určeny pro druhy zvířat určené k produkci potravin, musí být léčivými látkami farmakologicky účinné látky povolené v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009 a všemi akty přijatými na jeho základě.

2. Žádost o registraci se může týkat několika homeopatických veterinárních léčivých přípravků téže lékové formy odvozených od téže základní homeopatické látky nebo látek.

3. Příslušný orgán může stanovit podmínky, za kterých může být registrovaný homeopatický veterinární léčivý přípravek dostupný.

4. Postup registrace homeopatického veterinárního léčivého přípravku se uzavře do 90 dnů ode dne předložení platné žádosti.

5. Držitel rozhodnutí o registraci homeopatických veterinárních léčivých přípravků má stejné povinnosti jako držitel rozhodnutí o registraci v souladu s čl. 2 odst. 5.

6. Registrace homeopatického veterinárního léčivého přípravku se uděluje pouze žadateli usazenému v Unii. Požadavek na usazení v Unii platí také pro držitele rozhodnutí o registraci.

KAPITOLA VI

VÝROBA, DOVOZ A VÝVOZ

Článek 88

Povolení k výrobě

1. Povolení k výrobě se vyžaduje k provádění kterékoli z těchto činností:

a) výroba veterinárních léčivých přípravků, i když jsou určeny jen na vývoz;

b) účast na kterékoli části procesu výroby veterinárního léčivého přípravku nebo uvedení veterinárního léčivého přípravku do konečného stavu, včetně účasti na zpracovávání, sestavování, balení a přebalování, označování a přeoznačování na obalu, uchovávání, sterilizaci, zkoušení nebo uvolňování nebo k výdeji v rámci tohoto procesu; nebo

c) dovoz veterinárních léčivých přípravků.

2. Aniž je dotčen odstavec 1 tohoto článku, členské státy mohou rozhodnout, že povolení k výrobě se nepožaduje pro přípravu dělení a změny v balení nebo obchodní úpravě balení veterinárních léčivých přípravků, pokud jsou tyto postupy prováděny pouze za účelem maloobchodního prodeje přímo veřejnosti v souladu s články 103 a 104.

▼B

3. Použije-li se odstavec 2, musí být příbalová informace uvedena v každé rozdělené části a musí být jasně uvedeno číslo šarže a datum konce použitelnosti.

4. Příslušné orgány zaznamenají povolení k výrobě, která udělily, do databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci zřízenou v souladu s článkem 91.

5. Povolení k výrobě jsou platná v celé Unii.

Článek 89

Žádost o povolení k výrobě

1. Žádosti o povolení k výrobě se předkládají příslušnému orgánu v členském státě, ve kterém se nachází místo výroby.

2. Žádost o povolení k výrobě musí obsahovat alespoň tyto informace:

a) veterinární léčivé přípravky, které mají být vyráběny či dováženy;

b) jméno nebo obchodní firma a trvalé bydliště nebo sídlo žadatele;

c) lékové formy, které mají být vyráběny či dováženy;

d) podrobnosti o místě výroby, kde mají být veterinární léčivé přípravky vyráběny nebo dováženy;

e) prohlášení o tom, že žadatel splňuje požadavky stanovené v článcích 93 a 97.

Článek 90

Postup pro udělení povolení k výrobě

1. Před udělením povolení k výrobě provede příslušný orgán inspekci v místě výroby.

2. Příslušný orgán může požadovat, aby žadatel kromě informací uvedených v žádosti podle článku 89 předložil další informace. Pokud příslušný orgán využije tohoto práva, lhůta uvedená v odstavci 4 tohoto článku se pozastaví nebo zruší, dokud žadatel nepředloží požadované doplňující údaje.

3. Povolení k výrobě platí pouze na místo výroby a lékové formy uvedené v žádosti podle článku 89.

4. Členské státy stanoví postupy pro udělení nebo zamítnutí povolení k výrobě. Tyto postupy nesmí trvat déle než 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán obdržel žádost o povolení k výrobě.

5. Povolení k výrobě lze udělit podmíněně, s výhradou požadavku, aby žadatel ve stanovené lhůtě přijal určitá opatření nebo zavedl specifické postupy. Pokud povolení k výrobě bylo uděleno podmíněně, může být pozastaveno nebo zrušeno, pokud tyto požadavky nejsou splněny.

▼B

Článek 91

Databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci

1. Agentura zřídí a spravuje databázi Unie pro výrobu, dovoz a velkoobchodní distribuci (dále jen „databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci“).

2. Databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci obsahuje informace o tom, že příslušné orgány udělily, pozastavily nebo zrušily povolení k výrobě, povolení k velkoobchodní distribuci, osvědčení o správné výrobní praxi a registraci výrobců, dovozců a distributorů léčivých látek.

3. Příslušné orgány zaznamenají do databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci informace o povoleních k výrobě a velkoobchodní distribuci a osvědčeních udělených v souladu s články 90, 94 a 100, jakož i informace o dovozcích, výrobcích a distributorech léčivých látek registrovaných podle článku 95.

4. Agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí vypracuje funkční specifikace databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci včetně formátu pro elektronické předávání údajů.

5. Agentura zajistí, aby informace hlášené do databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci byly shromažďovány a zpřístupňovány a aby informace byly sdíleny.

6. Příslušné orgány mají plný přístup do databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci.

7. Široká veřejnost má přístup k informacím v databázi pro výrobu a velkoobchodní distribuci bez možnosti informace v ní uvedené měnit.

Článek 92

Změny povolení k výrobě na vyžádání

1. Jestliže držitel povolení k výrobě žádá o změnu daného povolení k výrobě, nesmí postup posuzování takové žádosti trvat déle než 30 dnů ode dne, kdy příslušný orgán žádost obdržel. V odůvodněných případech, včetně případů, kdy je nutné provedení inspekce, může příslušný orgán tuto lhůtu prodloužit na 90 dnů.

2. Žádost uvedená v odstavci 1 musí obsahovat popis požadované změny.

3. Během doby uvedené v odstavci 1 může příslušný orgán požádat držitele povolení k výrobě, aby ve stanovené lhůtě poskytl doplňující informace, a může se rozhodnout provést inspekci. Postup se pozastaví, dokud nejsou doplňující informace poskytnuty.

4. Příslušný orgán zhodnotí žádost uvedenou v odstavci 1, informuje držitele povolení k výrobě o výsledku hodnocení a případně změní povolení k výrobě a aktualizuje databázi pro výrobu a velkoobchodní distribuci.

▼B

Článek 93

Povinnosti držitele povolení k výrobě

1. Držitel povolení k výrobě musí:

a) mít k dispozici vhodné a dostatečné prostory, technické vybavení a zkušební zařízení pro činnosti uvedené v povolení k výrobě;

b) mít k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby uvedené v článku 97 a zajistit, že uvedená kvalifikovaná osoba pracuje v souladu s tímto článkem;

c) umožnit kvalifikované osobě uvedené v článku 97 vykonávat její povinnosti, zejména tím, že jí poskytne přístup k veškerým nezbytným dokumentům a do všech nezbytných prostor, a tím, že jí dá k dispozici veškeré potřebné technické vybavení a zkušební zařízení;

d) oznámit alespoň 30 dní předem příslušnému orgánu nahrazení kvalifikované osoby uvedené v článku 97, nebo pokud není předběžné oznámení možné, jelikož její nahrazení je neočekávané, okamžitě o tom informovat příslušný orgán;

e) mít k dispozici pracovníky, kteří splňují požadavky právních předpisů platných v příslušném členském státě týkající se výroby a kontrol;

f) umožnit zástupcům příslušného orgánu kdykoli přístup do svých prostor;

g) vést podrobné záznamy o veškerých veterinárních léčivých přípravcích, které držitel povolení výroby dodává v souladu s článkem 96, a uchovávat vzorky každé šarže;

h) dodávat veterinární léčivé přípravky pouze velkoobchodním distributorům veterinárních léčivých přípravků;

i) neprodleně informovat příslušný orgán a držitele rozhodnutí o registraci, dozví-li se držitel povolení k výrobě o veterinárních léčivých přípravcích spadajících do působnosti jeho povolení výroby, že jsou padělané nebo u nich existuje podezření, že jsou padělané, bez ohledu na to, zda byly tyto veterinární léčivé přípravky distribuovány legálním dodavatelským řetězcem či nelegálními cestami, včetně nelegálního prodeje prostřednictvím služeb informační společnosti;

j) dodržovat správnou výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky a používat jako výchozí suroviny jen léčivé látky, které byly vyrobeny v souladu se správnou výrobní praxí pro léčivé látky a distribuovány v souladu se správnou distribuční praxí pro léčivé látky;

k) ověřovat, že každý výrobce, distributor a dovozce v Unii, od nichž držitel povolení k výrobě získává léčivé látky, je registrován u příslušného orgánu členského státu, v němž jsou výrobce, distributor a dovozce usazeni, v souladu s článkem 95;

l) provádět audity na základě posouzení rizika u výrobců, distributorů a dovozců, od nichž držitel povolení výroby získává léčivé látky.

▼B

2. Komise prostřednictvím prováděcích aktů přijme opatření týkající se správné výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky a léčivé látky používané jako výchozí suroviny podle odst. 1 písm. j) tohoto článku. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

Článek 94

Osvědčení o správné výrobní praxi

1. Do 90 dnů po inspekci výrobce vydá příslušný orgán pro dotčené místo výroby osvědčení o správné výrobní praxi výrobce, pokud inspekce prokáže, že daný výrobce splňuje požadavky stanovené v tomto nařízení a v prováděcím aktu uvedeném v čl. 93 odst. 2.

2. Jestliže inspekce podle odstavce 1 tohoto článku vede k závěru, že výrobce nedodržuje správnou výrobní praxi, zapíše se tato informace do databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci uvedenou v článku 91.

3. Závěry přijaté po inspekci u výrobce jsou platné v celé Unii.

4. Aniž je dotčena jakákoli případná dohoda mezi Unií a některou třetí zemí, může příslušný orgán, Komise nebo agentura může požadovat, aby se výrobce usazený ve třetí zemi podrobil inspekci uvedené v odstavci 1.

5. Dovozci veterinárních léčivých přípravků před dodáním těchto přípravků do Unie zajistí, že výrobce usazený ve třetí zemi je držitelem osvědčení o správné výrobní praxi vydaného příslušným orgánem nebo rovnocenného potvrzení v případě, že třetí země je stranou dohody uzavřené mezi Unií a danou třetí zemí.

Článek 95

Dovozci, výrobci a distributoři léčivých látek usazení v Unii

1. Dovozci, výrobci a distributoři léčivých látek, jež jsou používány jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích, kteří jsou usazeni v Unii, registrují svou činnost u příslušného orgánu členského státu, v němž jsou usazeni, a dodržují správnou výrobní praxi nebo případně správnou distribuční praxi.

2. Registrační formulář pro registrování činnosti u příslušného orgánu musí obsahovat alespoň tyto informace:

a) jméno nebo obchodní firmu a trvalé bydliště nebo sídlo,

b) léčivé látky, které mají být dováženy, vyráběny nebo distribuovány,

c) podrobnosti o prostorách a technickém vybavení.

▼B

3. Dovozci, výrobci a distributoři účinných látek uvedení v odstavci 1 předloží registrační formulář příslušnému orgánu nejméně 60 dnů před zamýšleným zahájením činnosti. Dovozci, výrobci a distributoři léčivých látek, kteří jsou v provozu před 28. lednem 2022 , předloží registrační formulář příslušnému orgánu do 29. března 2022.

4. Příslušný orgán může na základě vyhodnocení rizik rozhodnout o provedení inspekce. Pokud příslušný orgán oznámí do 60 dnů ode dne obdržení registračního formuláře, že bude provedena inspekce, činnost nezačne, dokud příslušný orgán neoznámí, že může být zahájena. V takovém případě příslušný orgán provede inspekci a sdělí dovozcům, výrobcům a distributorům účinných látek uvedeným v odstavci 1 výsledky inspekce do 60 dnů od oznámení svého záměru ji provést. Pokud příslušný orgán neoznámí do 60 dnů ode dne obdržení registračního formuláře, že bude provedena inspekce, činnost může být zahájena.

5. Dovozci, výrobci a distributoři účinných látek uvedení v odstavci 1 každoročně příslušnému orgánu sdělí nastalé změny týkajících se údajů poskytnutých v registračním formuláři. Veškeré změny, které mohou mít vliv na jakost či bezpečnost léčivých látek, které jsou vyráběny, dováženy či distribuovány, se oznamují neprodleně.

6. Příslušné orgány vloží informace poskytnuté v souladu s odstavcem 2 tohoto článku a s článkem 132 do databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci uvedené v článku 91.

7. Tímto článkem není dotčen článek 94.

8. Komise prostřednictvím prováděcích aktů přijme opatření pro správnou distribuční praxi léčivých látek používaných jako výchozí suroviny ve veterinárních léčivých přípravcích. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

Článek 96

Vedení záznamů

1. Držitel povolení k výrobě zaznamenává tyto informace pro všechny veterinární léčivé přípravků, jež dodává:

a) datum transakce;

b) název veterinárního léčivého přípravku a případně číslo registrace a dále případně lékovou formu a sílu;

c) dodané množství;

d) jméno nebo obchodní firmu a trvalé bydliště nebo sídlo příjemce;

e) číslo šarže;

f) datum konce doby použitelnosti.

▼B

2. Záznamy uvedené v odstavci 1 se uchovávají k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu jednoho roku od uplynutí použitelnosti šarže, nebo po dobu alespoň pěti let od provedení záznamu podle toho, která doba uplyne později.

Článek 97

Kvalifikovaná osoba odpovědná za výrobu a uvolňování šarží

1. Držitel povolení výroby musí mít trvale k dispozici služby nejméně jedné kvalifikované osoby, která splňuje podmínky stanovené v tomto článku a která je odpovědná zejména za plnění povinností vymezených v tomto článku;

2. Kvalifikovaná osoba uvedená v odstavci 1 musí být držitelem vysokoškolského titulu v jednom či několika následujících vědních oborů: farmacie, lékařství, veterinární lékařství, chemie, farmaceutická chemie a technologie nebo biologie.

3. Kvalifikovaná osoba uvedená v odstavci 1 musí mít alespoň dvouletou praktickou zkušenost v jednom nebo více podnicích, které mají povolení výroby léčivých přípravků, v oboru zajištění jakosti léčivých přípravků, kvalitativní analýzy léčivých přípravků, kvantitativní analýzy léčivých látek a kontrol nezbytných k zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků.

Délka praktické zkušenosti požadovaná v odstavci 1 může být zkrácena o jeden rok, pokud vysokoškolské studium trvá alespoň pět let, a o rok a půl, pokud vysokoškolské studium trvá alespoň šest let.

4. Držitel povolení k výrobě, který je fyzickou osobou, může převzít odpovědnost podle odstavce 1, pokud osobně splňuje podmínky uvedené v odstavcích 2 a 3.

5. Příslušný orgán může stanovit vhodné správní postupy pro ověření toho, že kvalifikovaná osoba uvedená v odstavci 1 splňuje podmínky uvedené v článcích 2 a 3.

6. Kvalifikovaná osoba uvedená v odstavci 1 zajistí, aby každá šarže veterinárních léčivých přípravků byla vyrobena v souladu se zásadami správné výrobní praxe a zkoušena v souladu s požadavky registrace. Tato kvalifikovaná osoba o tom vypracuje kontrolní zprávu. Tato kontrolní zpráva je platná v celé Unii.

7. Pokud byly veterinární léčivé přípravky dovezeny, kvalifikovaná osoba uvedená v odstavci 1 zajistí, aby každá dovezená výrobní šarže byla v Unii podrobena úplné kvalitativní a kvantitativní analýze přinejmenším všech léčivých látek a všem ostatním zkouškám nezbytným k zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků v souladu s požadavky registrace a aby byla daná šarže vyrobena v souladu se zásadami správné výrobní praxe.

▼B

8. Kvalifikovaná osoba uvedená v odstavci 1 vede záznamy pro každou uvolněnou výrobní šarži. Tyto záznamy musí být průběžně aktualizovány podle prováděných činností a musí zůstat k dispozici příslušnému orgánu po dobu jednoho roku od uplynutí použitelnosti šarže, nebo po dobu pěti let od provedení záznamu, podle toho, která doba uplyne později.

9. Pokud se veterinární léčivé přípravky vyráběné v Unii vyvážejí a poté dovážejí zpět do Unie ze třetí země, použije se odstavec 6.

10. Pokud se veterinární léčivé přípravky dovážejí ze třetích zemí, s nimiž má Unie dohodu týkající se používání standardů správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům stanoveným v souladu s čl. 93 odst. 2, a je prokázáno, že ve vyvážející zemi byly provedeny zkoušky uvedené v odstavci 6 tohoto článku, může kvalifikovaná osoba vypracovat kontrolní zprávu uvedenou v odstavci 6 tohoto článku, aniž by byly provedeny nezbytné zkoušky uvedené v odstavci 7 tohoto článku, pokud příslušný orgán členského státu dovozu nerozhodne jinak.

Článek 98

Osvědčení veterinárních léčivých přípravků

1. Na žádost výrobce nebo vývozce veterinárních léčivých přípravků nebo orgánů dovážející třetí země osvědčí příslušný orgán nebo agentura, že:

a) výrobce je držitelem povolení k výrobě;

b) výrobce je držitelem osvědčení správné výrobní praxe uvedeného v článku 94; nebo

c) danému veterinárnímu léčivému přípravku byla udělena registrace v tomto členském státě, nebo v případě žádosti podané agentuře, byla udělena registrace centralizovaným postupem.

2. Při vydávání takových osvědčení zohlední příslušný orgán, nebo případně agentura příslušná obvyklá správní opatření, pokud jde o obsah a formát takových osvědčení.

KAPITOLA VII

VÝDEJ A POUŽÍVÁNÍ

Oddíl 1

Velkoobchodní distribuce

Článek 99

Povolení k velkoobchodní distribuci

1. Velkoobchodní distribuce veterinárních léčivých přípravků podléhá povolení k velkoobchodní distribuci.

2. Držitelé povolení k velkoobchodní distribuci musí být usazeni v Unii.

▼B

3. Povolení k velkoobchodní distribuci jsou platná v celé Unii.

4. Členské státy mohou rozhodnout, že se na dodávky malých množství veterinárních léčivých přípravků ze strany jednoho maloobchodníka druhému maloobchodníkovi ve stejném členském státě nevztahuje požadavek mít povolení k velkoobchodní distribuci.

5. Odchylně od odstavce 1 se po držiteli povolení k výrobě nepožaduje držet povolení k velkoobchodní distribuci pro veterinární léčivé přípravky, na něž se vztahuje povolení k výrobě.

6. Komise prostřednictvím prováděcích aktů přijme opatření pro správnou distribuční praxi veterinárních léčivých přípravků. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

Článek 100

Žádost a postup pro povolování velkoobchodní distribuce

1. Žádost o povolení k velkoobchodní distribuci se předloží příslušnému orgánu členského státu, ve kterém je umístěno místo, či jsou umístěna místa velkoobchodního distributora.

2. Žadatel musí v žádosti prokázat, že jsou splněny následující požadavky:

a) žadatel má k dispozici technicky způsobilé pracovníky, a zejména alespoň jednu osobu určenou jako odpovědnou osobu, která splňuje podmínky podle vnitrostátních právních předpisů;

b) žadatel má vhodné a dostatečné prostory, které splňují požadavky stanovené příslušným členským státem ohledně uchovávání veterinárních léčivých přípravků a manipulaci s nimi;

c) žadatel má plán zajišťující účinné provedení jakéhokoli zákazu uvádění do oběhu nebo stažení z oběhu, které nařídí příslušné orgány nebo Komise nebo které se provádí ve spolupráci s výrobcem nebo s držitelem rozhodnutí o registraci daného veterinárního léčivého přípravku;

d) žadatel má odpovídající systém vedení záznamů, který zajišťuje dodržování požadavků uvedených v článku 101;

e) žadatel vydal v této souvislosti prohlášení o tom, že splňuje požadavky stanovené v článku 101.

3. Členské státy stanoví postupy pro udělení, zamítnutí, pozastavení, zrušení nebo změnu povolení k velkoobchodní distribuci.

4. Postupy stanovené v odstavci 3 nesmí trvat déle než 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán případně obdržel žádost v souladu s vnitrostátními právními předpisy.

5. Příslušný orgán:

a) informuje žadatele o výsledku hodnocení;

▼B

b) udělí, zamítne nebo změní povolení k velkoobchodní distribuci; a

c) uloží příslušné informace o povolení do databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci uvedené v článku 91.

Článek 101

Povinnosti velkoobchodních distributorů

1. Velkoobchodní distributoři obdrží veterinární léčivé přípravky pouze od držitelů povolení k výrobě nebo od dalších držitelů povolení k velkoobchodní distribuci.

2. Velkoobchodní distributor dodává veterinární léčivé přípravky pouze osobám, které mají povolení provozovat maloobchodní činnost v členském státě v souladu s čl. 103 odst. 1, jiným velkoobchodním distributorům veterinárních léčivých přípravků a dalším osobám nebo subjektům v souladu s vnitrostátními právními předpisy.

3. Držitel povolení k velkoobchodní distribuci musí mít trvalek dispozici služby nejméně jedné osoby odpovědné za velkoobchodní distribuci.

4. V mezích své odpovědnosti zajišťují velkoobchodní distributoři náležité a nepřetržité zásobování veterinárními léčivými přípravky osob, které mají povolení dodávat tyto přípravky v souladu s čl. 103 odst. 1 tak, aby byly zajištěny potřeby týkající se zdraví zvířat příslušného členského státu;

5. Velkoobchodní distributor postupuje v souladu se správnou distribuční praxí pro veterinární léčivé přípravky uvedenou v čl. 99 odst. 6.

6. Velkoobchodní distributoři okamžitě informují příslušný orgán, a případně držitele rozhodnutí o registraci, o veterinárním léčivém přípravku, který obdrželi nebo jenž jim byl nabídnut a u nějž zjistí nebo u kterého existuje podezření, že se jedná o padělek.

7. Velkoobchodní distributor vede podrobné záznamy, které obsahují alespoň tyto informace o každé transakci:

a) datum transakce;

b) název veterinárního léčivého přípravku včetně případně lékové formy a síly;

c) číslo šarže;

d) datum konce doby použitelnosti veterinárního léčivého přípravku;

e) přijaté nebo dodané množství s uvedením velikosti a počtu balení;

▼B

f) jméno nebo obchodní firma a trvalé bydliště nebo sídlo dodavatele v případě nákupu nebo příjemce v případě prodeje.

8. Držitel povolení k velkoobchodní distribuci musí alespoň jednou ročně provést podrobný audit zásob a porovnat záznamy o přijatých a dodaných veterinárních léčivých přípravcích s veterinárními léčivými přípravky, které jsou aktuálně na skladě. Všechny nesrovnalosti musí být zaznamenány. Tyto záznamy se uchovají k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu pěti let.

Článek 102

Paralelní obchod s veterinárními léčivými přípravky

1. Za účelem paralelního obchodu s veterinárními léčivými přípravky zajistí velkoobchodní distributor, aby veterinární léčivý přípravek, jenž hodlá obdržet z jednoho členského státu (členský stát původu) a distribuovat v jiném členském státě (členský stát určení), měl společný původ s veterinárním léčivým přípravkem již povoleným v členském státě určení. Veterinární léčivé přípravky jsou považovány za mající společný původ, splňují-li všechny následující podmínky:

a) mají totéž kvalitativní a kvantitativní složení účinných a pomocných látek;

b) mají tutéž lékovou formu;

c) mají tytéž klinické informace a případně ochrannou lhůtu; a

d) byly vyrobeny stejným výrobcem nebo výrobcem pracujícím na základě licence podle stejné receptury.

2. Veterinární léčivý přípravek získaný v členském státě původu musí splňovat požadavky na označení na obalu a jazykové požadavky členského státu určení.

3. Příslušné orgány stanoví správní postupy pro paralelní obchod s veterinárními léčivými přípravky a správní postup pro schvalování paralelního obchodu s těmito přípravky.

4. Příslušné orgány členského státu určení zveřejní v databázi přípravků uvedené v článku 55, seznam veterinárních léčivých přípravků, jež jsou paralelně obchodovány v tomto členském státě.

5. Velkoobchodní distributor, který není držitelem rozhodnutí o registraci, oznámí držiteli rozhodnutí o registraci a příslušnému orgánu členského státu původu svůj úmysl paralelně obchodovat veterinární léčivý přípravek v členském státě určení.

6. Každý velkoobchodní distributor, který má v úmyslu paralelně obchodovat veterinární léčivý přípravek v členském státě určení musí splnit alespoň následující povinnosti:

a) příslušnému orgánu členského státu určení předložit prohlášení a přijmout vhodná opatření k zajištění toho, aby jej velkoobchodní distributor v členském státě původu soustavně informoval o každém problému z oblasti farmakovigilance;

▼B

b) držiteli rozhodnutí o registraci v členském státě určení oznámit veterinární léčivý přípravek, který má být získáván z členského státu původu a má být uveden na trh v členském státě určení, nejméně jeden měsíc před předložením žádosti o paralelní obchod s tímto veterinárním léčivým přípravkem příslušnému orgánu;

c) příslušnému orgánu členského státu určení předložit písemné prohlášení, že zaslal oznámení držiteli rozhodnutí o registraci v členském státě určení podle písmena b), spolu s kopií tohoto oznámení;

d) neobchodovat s veterinárním léčivým přípravkem, který byl stažen z trhu členského státu původu nebo členského státu určení z důvodů jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti;

e) shromažďovat podezření na nežádoucí účinky a podávat o nich zprávu držiteli rozhodnutí o registraci paralelně obchodovaného veterinárního léčivého přípravku.

7. K seznamu uvedenému v odstavci 4 se přiloží následující informace týkající se všech veterinárních léčivých přípravků:

a) název veterinárních léčivých přípravků;

b) účinné látky;

c) lékové formy;

d) klasifikace veterinárních léčivých přípravků v členském státě určení;

e) číslo rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků v členském státě původu;

f) číslo rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků v členském státě určení;

g) název nebo obchodní firma a trvalé bydliště nebo sídlo velkoobchodního distributora ve členském státě původu a velkoobchodního distributora v členském státě určení,

8. Tento článek se nepoužije na veterinární léčivé přípravky registrované centralizovaným postupem.

Oddíl 2

Maloobchodní prodej

Článek 103

Maloobchodní prodej veterinárních léčivých přípravků a vedení záznamů

1. Pravidla pro maloobchodní prodej veterinárních léčivých přípravků jsou stanovena vnitrostátními právními předpisy, pokud toto nařízení nestanoví jinak.

2. Aniž je dotčen čl. 99 odst. 4, získávají maloobchodníci prodávající veterinární léčivé přípravky tyto přípravky pouze od držitelů povolení k velkoobchodní distribuci.

3. Maloobchodníci prodávající veterinární léčivé přípravky vedou podrobné záznamy o každé transakci veterinárních léčivých, jejichž výdej je vázán na předpis veterinárního lékaře podle článku 34, které obsahují tyto informace:

▼B

a) datum transakce;

b) název veterinárního léčivého přípravku včetně lékové formy a síly, kde je to vhodné;

c) číslo šarže;

d) přijaté nebo dodané množství;

e) jméno nebo obchodní firma a trvalé bydliště nebo sídlo dodavatele v případě nákupu nebo příjemce v případě prodeje;

f) jméno a kontaktní údaje na veterinárního lékaře vystavujícího předpis a případně kopie tohoto předpisu veterinárního lékaře;

g) registrační číslo.

4. Pokud to členské státy považují za nezbytné, mohou vyžadovat, aby maloobchodníci vedli podrobné záznamy o každé transakci také pro veterinární léčivé přípravky, jejichž výdej není vázán na předpis veterinárního lékaře.

5. Maloobchodník musí alespoň jednou ročně provést podrobný audit zásob a porovnat záznamy o přijatých a dodaných veterinárních léčivých přípravcích s přípravky, které jsou aktuálně na skladě. Všechny nesrovnalosti musí být zaznamenány. Výsledky podrobného auditu a záznamy uvedené v odstavci 3 tohoto článku se uchovají k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce v souladu s článkem 123 po dobu pěti let.

6. Členské státy mohou pro maloobchodní prodej veterinárních léčivých přípravků nabízených k prodeji na jejich území stanovit podmínky, které jsou odůvodněny ochranou veřejného zdraví, zdraví zvířat nebo životního prostředí, za předpokladu, že tyto podmínky jsou v souladu s právem Unie, jsou přiměřené riziku a nediskriminační.

Článek 104

Maloobchodní prodej veterinárních léčivých přípravků na dálku

1. Osoby, které mají povolení uvádět do oběhu veterinární léčivé přípravky v souladu s čl. 103 odst. 1 tohoto nařízení, mohou nabízet veterinární léčivé přípravky prostřednictvím služeb informační společnosti ve smyslu směrnice Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/1535 ([7]) fyzickým nebo právnickým osobám usazeným v Unii pod podmínkou, že výdej těchto veterinárních léčivých přípravků není vázán na předpis veterinárního lékaře podle článku 34 tohoto nařízení a jsou v souladu s tímto nařízením a příslušnými právními předpisy členského státu, ve kterém jsou dané veterinární přípravky maloobchodně prodávány.

([7]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady (EU) 2015/1535 ze dne 9. září 2015 o postupu při poskytování informací v oblasti technických předpisů a předpisů pro služby informační společnosti (Úř. věst. L 241, 17.9.2015, s. 1).

▼B

2. Odchylně od odstavce 1 tohoto článku mohou členské státy umožnit osobám, jimž je povoleno uvádět do oběhu veterinární léčivé přípravky v souladu s čl. 103 odst. 1, nabízet veterinární léčivé přípravky na předpis veterinárního lékaře podle článku 34 prostřednictvím služeb informační společnosti, pokud členský stát zavedl bezpečný systém pro takové uvádění do oběhu. Takové povolení se uděluje pouze osobám usazeným na jejich území a uvádění do oběhu může probíhat pouze na území tohoto členského státu.

3. Členský stát uvedený v odstavci 2 zajistí, aby byla přijata vhodná opatření s cílem zajistit dodržení požadavků vztahujících se k předpisu veterinárního lékaře při uvádění do oběhu prostřednictvím služeb informační společnosti, a oznámí Komisi a ostatním členským státům, zda využije výjimky uvedené v odstavci 2, a v případě potřeby spolupracuje s Komisí a ostatními členskými státy s cílem zabránit jakýmkoli nezamýšleným důsledkům takového uvedení do oběhu. Členské státy zavedou pravidla pro přiměřené sankce pro zajištění dodržování vnitrostátních předpisů, včetně pravidel pro odnímání takových povolení.

4. Na osoby a činnosti uvedené v odstavcích 1 a 2 tohoto článku se vztahují kontroly uvedené v článku 123 a prováděné příslušným orgánem členského státu, ve kterém jsou maloobchodníci usazeni.

5. Kromě informačních požadavků stanovených v článku 6 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2000/31/ES ([8]) musí maloobchodníci nabízející veterinární léčivé přípravky prostřednictvím služeb informační společnosti poskytovat alespoň tyto informace:

a) kontaktní údaje na příslušný orgán členského státu, ve kterém je maloobchodník nabízející veterinární léčivé přípravky usazen;

b) hypertextový odkaz na internetové stránky členského státu, v němž je maloobchodník usazen, zřízené v souladu s odstavcem 8 tohoto článku;

c) společné logo stanovené v souladu s odstavcem 6 tohoto článku, které je zřetelně zobrazeno na každé stránce internetových stránek, které souvisí s nabídkou prodeje veterinárních léčivých přípravků na dálku a které obsahují hypertextový odkaz na zápis maloobchodníka v seznamu povolených prodejců podle odst. 8 písm. c) tohoto článku.

6. Komise stanoví podle odstavce 7 společné logo, jež je rozpoznatelné v celé Unii a současně umožňuje identifikovat členský stát, ve kterém je osoba nabízející veterinární léčivé přípravky k prodeji na dálku usazena. Toto logo musí být zřetelně zobrazeno na internetových stránkách nabízejících veterinární léčivé přípravky k prodeji na dálku.

7. Komise přijme prostřednictvím prováděcích aktů design společného loga uvedeného v odstavci 6 tohoto článku. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

([8]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2000/31/ES ze dne 8. června 2000 o některých právních aspektech služeb informační společnosti, zejména elektronického obchodu, na vnitřním trhu (směrnice o elektronickém obchodu) (Úř. věst. L 178, 17.7.2000, s. 1).

▼B

8. Každý členský stát zřídí internetové stránky o prodeji veterinárních léčivých přípravků na dálku, které obsahují alespoň tyto informace:

a) informace o jeho vnitrostátních právních předpisech upravujících nabízení veterinárních léčivých přípravků k prodeji na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti, v souladu s odstavci 1 a 2, včetně informace o skutečnosti, že mezi členskými státy mohou existovat rozdíly v klasifikaci pro výdej veterinárních léčivých přípravků;

b) informace týkající se společného loga;

c) seznam maloobchodníků usazených v členském státě s povolením nabízet veterinární léčivé přípravky k prodeji na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti v souladu s odstavci 1 a 2, jakož i internetové stránky těchto maloobchodníků.

9. Agentura zřídí internetové stránky poskytující informace týkající se společného loga. Internetové stránky agentury musí výslovně uvádět, že internetové stránky členských států obsahují informace o osobách s povolením nabízet v příslušném členském státě veterinární léčivé přípravky k prodeji na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti.

10. Členské státy mohou pro maloobchodní prodej veterinárních léčivých přípravků nabízených k prodeji na dálku prostřednictvím služeb informační společnosti na svém území stanovit podmínky, které jsou odůvodněny ochranou veřejného zdraví.

11. Internetové stránky zřízené členskými státy obsahují hypertextový odkaz na internetové stránky agentury zřízené v souladu s odstavcem 9.

Článek 105

Veterinární předpisy

1. Předpis veterinárního lékaře na antimikrobní léčivý přípravek pro metafylaxi smí být vystaven pouze veterinárním lékařem po stanovení diagnózy infekční nemoci.

2. Veterinární lékař musí být schopen odůvodnit vystavení předpisu veterinárního lékaře na antimikrobní léčivý přípravek, zejména pro metafylaxi a profylaxi.

3. Předpis veterinárního lékaře smí být vystaven pouze po řádném posouzení zdravotního stavu zvířete nebo skupiny zvířat veterinárním lékařem.

4. Odchylně od čl. 4 bodu 33 a odstavce 3 tohoto článku může členský stát umožnit, aby byl předpis veterinárního lékaře vystaven jiným odborníkem než veterinárním lékařem, který je k tomu kvalifikovaným podle příslušných vnitrostátních právních předpisů v okamžiku vstupu tohoto nařízení v platnost. Tyto předpisy jsou platné pouze v daném členském státě a vylučují se z nich předpisy veterinárního lékaře na antimikrobní léčivé přípravky a jakékoli další veterinární léčivé přípravky, kdy je nezbytné stanovení diagnózy veterinárním lékařem.

Na předpisy veterinárního lékaře vystavené jiným odborníkem než veterinárním lékařem se obdobně vztahují odstavce 5, 6, 8, 9 a 11 tohoto článku.

▼B

5. Předpis veterinárního lékaře musí obsahovat alespoň tyto prvky:

a) identifikace léčeného zvířete nebo skupiny zvířat;

b) celé jméno a kontaktní údaje na majitele nebo chovatele zvířete;

c) datum vystavení;

d) celé jméno a kontaktní údaje na veterinárního lékaře včetně jeho profesního čísla, je-li k dispozici;

e) podpis nebo rovnocenná elektronická forma identifikace veterinárního lékaře;

f) název předepisovaného léčivého přípravku včetně jeho léčivých látek;

g) léková forma a síla;

h) předepsané množství nebo počet balení včetně velikosti balení;

i) režim dávkování;

j) pro druhy zvířat určené k produkci potravin ochranná lhůta, i pokud se tato lhůta rovná nule

k) veškerá varování nezbytná pro zajištění řádného používání, včetně případných varování nutných pro zajištění obezřetného používání antimikrobních látek;

l) pokud je léčivý přípravek předepsán v souladu s články 112, 113 a 114, prohlášení o této skutečnosti;

m) pokud je léčivý přípravek předepsán v souladu s články 107 odst. 3 a 4, prohlášení o této skutečnosti;

6. Předepsané množství léčivých přípravků musí být omezeno na množství, které je nezbytné pro dané ošetření nebo léčbu. Pokud jde o antimikrobní léčivé přípravky pro metafylaxi a profylaxi, mohou být tyto přípravky předepsány pouze na omezenou dobu pokrývající období rizika.

7. Předpisy veterinárního lékaře vystavené v souladu s odstavcem 3 se uznají v celé Unii.

8. Komise může prostřednictvím prováděcích aktů stanovit vzorový formát pro požadavky stanovené v odstavci 5 tohoto článku. Tento vzorový formát musí být rovněž zpřístupněn v elektronické verzi. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

9. Předepsaný léčivý přípravek musí být vydán v souladu s platnými vnitrostátními právními předpisy.

10. Předpis veterinárního lékaře na antimikrobní léčivý přípravek platí pět dní ode dne vystavení.

11. Kromě požadavků stanovených v tomto článku mohou členské státy stanovit pravidla pro vedení záznamů veterinárními lékaři při vystavování veterinárních předpisů.

▼B

12. Aniž je dotčen článek 34, může být veterinární léčivý přípravek, jehož výdej je vázán na předpis veterinárního lékaře podle tohoto článku, podán samotným veterinárním lékařem bez předpisu veterinárního lékaře, pokud příslušné vnitrostátní právní předpisy nestanoví jinak. Veterinární lékař vede záznamy o jím učiněných podáních bez předpisu veterinárního lékaře v souladu s příslušnými vnitrostátními právními předpisy.

Oddíl 3

Používání

Článek 106

Používání léčivých přípravků

1. Veterinární léčivé přípravky musí být používány v souladu s registrací.

2. Používáním veterinárních léčivých přípravků podle tohoto oddílu nejsou dotčeny články 46 a 47 nařízení (EU) 2016/429.

3. Členské státy mohou stanovit veškeré postupy, jež považují za nezbytné pro provedení článků 110 až 114 a 116.

4. Členské státy mohou v řádně odůvodněných případech rozhodnout, že veterinární léčivý přípravek může podávat pouze veterinární lékař.

5. Inaktivované imunologické veterinární léčivé přípravky uvedené v čl. 2 odst. 3 mohou být u zvířat v něm uvedených používány pouze za výjimečných okolností, v souladu s předpisem veterinárního lékaře, a pokud není pro cílové druhy zvířat a indikaci povolen žádný imunologický veterinární léčivý přípravek.

6. Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 147, jimiž v případě potřeby doplní tento článek, které stanoví pravidla o vhodných opatřeních k zajištění účinného a bezpečného používání veterinárních léčivých přípravků povolených a předepsaných pro perorální podávání jinými způsoby než prostřednictvím medikovaného krmiva, jako je přimíchání veterinárního léčivého přípravku do vody k napájení nebo ruční přimíchání veterinárního léčivého přípravku do krmiva, a podávaných chovatelem zvířatům určeným k produkci potravin. Komise při přijímání těchto aktů v přenesené pravomoci zohlední vědecké poradenství agentury.

Článek 107

Použití antimikrobních léčivých přípravků

1. Antimikrobní léčivé přípravky se nepodávají rutinně ani nejsou používány ke kompenzaci špatné hygieny, nepřiměřených podmínek chovu nebo nedostatečné péče nebo ke kompenzaci špatného řízení hospodářství.

2. Antimikrobní léčivé přípravky se nepoužívají u zvířat za účelem stimulace růstu ani zvýšení produkce.

▼B

3. Antimikrobní léčivé přípravky se používají pro profylaxi jinak než ve výjimečných případech, pro podání jednotlivému zvířeti nebo omezenému počtu zvířat, je-li riziko infekce nebo infekčního onemocnění velmi vysoké, s pravděpodobně závažnými následky.

V takových případech se použití antibiotických léčivých přípravků pro profylaxi omezuje na podání pouze jednotlivému zvířeti za podmínek stanovených v prvním pododstavci.

4. Antimikrobní léčivé přípravky se použijí pro metafylaxi, pouze je-li riziko šíření infekce nebo infekčního onemocnění ve skupině zvířat vysoké a pokud nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy. Členské státy mohou vydat pokyny ohledně těchto dalších vhodných alternativ a aktivně podpoří vývoj a používání pokynů umožňujících lépe pochopit rizikové faktory spojené s metafylaxí a zařadit do nich kritéria pro její zahájení.

5. Léčivé přípravky obsahující antimikrobika uvedená v čl. 37 odst. 5 se nepoužívají v souladu s články 112, 113 a 114.

6. Komise může prostřednictvím prováděcích aktů a s přihlédnutím k vědeckému poradenství agentury stanovit seznam antimikrobik, které:

a) se nepoužijí v souladu s články 112, 113 a 114; nebo

b) se použijí pouze v souladu s články 112, 113 a 114 za určitých podmínek.

Při přijímání uvedených prováděcích aktů přihlédne Komise k těmto kritériím:

a) rizika pro zdraví zvířat nebo veřejné zdraví, pokud se antimikrobikum používá v souladu s odstavci 112, 113 a 114;

b) riziko pro zdraví zvířat nebo veřejné zdraví v případě rozvoje rezistence vůči antimikrobikům;

c) dostupnost jiných způsobů léčby pro zvířata;

d) dostupnost jiných způsobů antimikrobní léčby pro člověka;

e) dopad na akvakulturu a chov, pokud se zvířeti postiženému onemocněním nedostane žádné léčby.

Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

7. Členský stát může dále omezit nebo zakázat používání některých antimikrobik u zvířat na svém území, je-li podávání takových antimikrobik zvířatům v rozporu s prováděním vnitrostátní politiky o obezřetném používání antimikrobik.

8. Opatření přijatá členskými státy na základě odstavce 7 musí být přiměřená a odůvodněná.

9. Členský stát uvědomí Komisi o veškerých opatřeních přijatých na základě odstavce 7.

▼B

Článek 108

Vedení záznamů ze strany majitelů a chovatelů zvířat určených k produkci potravin

1. Majitelé nebo, pokud zvířata nejsou chována majiteli, chovatelé zvířat určených k produkci potravin uchovávají záznamy týkající se léčivých přípravků, které používají, a případně kopie předpisů veterinárního lékaře.

2. Záznamy uvedené v odstavci 1 obsahují:

a) datum prvního podání léčivého přípravku zvířatům;

b) název léčivého přípravku,

c) množství podaného léčivého přípravku;

d) název nebo obchodní firmu a trvalé bydliště nebo sídlo dodavatele;

e) doklad o nabytí léčivých přípravků, které používají;

f) identifikaci léčeného zvířete nebo skupiny zvířat;

g) případně jméno a kontaktní údaje na veterinárního lékaře vystavujícího předpis;

h) ochrannou lhůtu, i pokud je nulová;

i) trvání léčby.

3. Jsou-li informace, jež mají být zaznamenány podle odstavce 2 tohoto článku, již dostupné v podobě kopie předpisu veterinárního lékaře, v záznamech uchovávaných na hospodářství nebo v jednotném celoživotním identifikačním dokladu pro koňovité uvedeném v čl. 8 odst. (4), nemusí být zaznamenány samostatně.

4. Členské státy mohou stanovit dodatečné požadavky na vedení záznamů majiteli nebo chovateli zvířat určených k produkci potravin.

5. Informace obsažené v těchto záznamech se uchovají k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce v souladu s článkem 123 po dobu nejméně pěti let.

Článek 109

Povinnosti vést záznamy pro koňovité

1. Komise v souladu s článkem 147 přijme akty v přenesené pravomoci, jimiž doplní toto nařízení, pokud jde o obsah a formu informací nezbytných pro použití čl. 112 odst. 4 a čl. 115 odst. 5 a jež má obsahovat jednotný celoživotní identifikační doklad pro koňovité uvedený v čl. 8 odst. 4.

2. Komise prostřednictvím prováděcích aktů stanoví vzorové formuláře pro vložení informací nezbytných pro použití čl. 112 odst. 4 a čl. 115 odst. 5, a jež mají obsahovat jednotný celoživotní identifikační doklad pro koňovité uvedený v čl. 8 odst. 4. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

▼B

Článek 110

Používání imunologických veterinárních léčivých přípravků

1. Příslušné orgány mohou v souladu s příslušnými vnitrostátními právními předpisy zakázat výrobu, dovoz, distribuci, vlastnictví, prodej, výdej nebo používání imunologických veterinárních léčivých přípravků na svém území nebo na jeho části, je-li splněna alespoň jedna z těchto podmínek:

a) podávání přípravku zvířatům může narušovat provádění vnitrostátního programu pro diagnostiku, tlumení nebo eradikaci určité nákazy zvířat;

b) podávání přípravku zvířatům může působit obtíže při prokazování nepřítomnosti nákazy v živých zvířatech nebo může působit kontaminace v potravinách nebo jiných produktech získaných z ošetřených zvířat;

c) kmeny původců nákazy, vůči níž má přípravek navodit imunitu, se v zásadě z hlediska geografického rozšíření na dotčeném území nevyskytují.

2. Odchylně od čl. 106 odst. 1 tohoto nařízení a není-li k dispozici veterinární léčivý přípravek uvedený v článku 116 tohoto nařízení, v případě vypuknutí vyjmenovaných nákazy podle článku 5 nařízení (EU) 2016/429, nebo objevení nákazy podle článku 6 tohoto nařízení, může příslušný orgán povolit používání imunologického veterinárního léčivého přípravku, který není v Unii registrován.

3. Odchylně od čl. 106 odst. 1 tohoto nařízení, pokud byl imunologický veterinární léčivý přípravek registrován, ale již v Unii není dostupný k řešení nákazy, která není uvedena v článku 5 nebo 6 nařízení (EU) 2016/429, ale již se v Unii vyskytuje, může příslušný orgán v zájmu zdraví či dobrých životních podmínek zvířat a v zájmu veřejného zdraví umožnit používání imunologického veterinárního léčivého přípravku, který není registrován v Unii, a to případ od případu.

4. Příslušné orgány bezodkladně informují Komisi o použití odstavců 1, 2 a 3 spolu s informacemi o podmínkách v rámci uplatnění těchto odstavců.

5. Jestliže je zvíře vyváženo do třetí země, pročež se na ně v této třetí zemi vztahují zvláštní závazná veterinární pravidla, může příslušný orgán u dotčeného zvířete povolit použití imunologického veterinárního léčivého přípravku, na který se nevztahuje registrace v příslušném členském státě, ale který je povolen podle právních předpisů třetí země, do níž je zvíře vyváženo.

Článek 111

Používání veterinárních léčivých přípravků veterinárními lékaři poskytujícími služby v jiných členských státech

1. Veterinární lékař poskytující služby v jiném členském státě, než ve kterém je usazen (dále jen „hostitelský členský stát“) může mít v držení veterinární léčivé přípravky, jež nejsou registrovány v hostitelském členském státě, a podávat je zvířatům nebo skupinám zvířat, která jsou

▼B

v jeho péči, v nezbytném množství nepřesahující množství vyžadované pro léčbu předepsanou veterinárním lékařem, jsou-li splněny následující podmínky:

a) registrace pro veterinární léčivý přípravek, jenž má být podán zvířatům, byla udělena příslušnými orgány členského státu, v němž je veterinární lékař usazen, nebo Komisí;

b) veterinární lékař převáží dotčené veterinární léčivé přípravky v původním obalu;

c) veterinární lékař se řídí správnou veterinární praxí uplatňovanou v hostitelském členském státě;

d) veterinární lékař stanoví ochrannou lhůtu uvedenou v označení na obalu použitého veterinárního léčivého přípravku nebo v jeho příbalové informaci;

e) veterinární lékař neprodá veterinární léčivý přípravek majiteli nebo chovateli zvířat ošetřovaných v hostitelském členském státě, pokud to podle pravidel hostitelského členského státu není přípustné.

2. Odstavec 1 se nepoužije na imunologické veterinární léčivé přípravky, s výjimkou toxinů a sér.

Článek 112

Používání léčivých přípravků nad rámec podmínek registrace u druhů zvířat, které nejsou určeny k produkci potravin

1. Odchylně od čl. 106 odst. 1 platí, že pokud v členském státě neexistuje žádný registrovaný veterinární léčivý přípravek pro danou indikaci a daný druh zvířat, jež nejsou určeny k produkci potravin, může odpovědný veterinární lékař na svou přímou osobní odpovědnost a zejména za účelem zamezení nepřijatelného utrpení výjimečně ošetřit dotčené zvíře následujícími léčivými přípravky:

a) veterinárním léčivým přípravkem registrovaným podle tohoto nařízení v příslušném členském státě nebo v jiném členském státě pro použití u stejného druhu nebo u jiných druhů zvířat, pro shodnou nebo odlišnou indikaci;

b) jestliže neexistuje veterinární léčivý přípravek uvedený v písmenu a) tohoto odstavce, humánním léčivým přípravkem registrovaným v souladu se směrnicí 2001/83/ES nebo podle nařízení (ES) č. 726/2004;

c) jestliže neexistuje léčivý přípravek uvedený v písmenu a) nebo b) tohoto odstavce, veterinárním léčivým přípravkem připraveným pro tento případ v souladu s předpisem veterinárního lékaře.

▼B

2. S výjimkou imunologických veterinárních léčivých přípravků, pokud není k dispozici žádný léčivý přípravek podle odstavce 1, může odpovědný veterinární lékař na svou přímou osobní odpovědnost a zejména za účelem zamezení nepřijatelného utrpení výjimečně ošetřit zvíře, jež není určeno k produkci potravin, veterinárním léčivým přípravkem registrovaným ve třetí zemi pro stejný druh zvířat a shodnou indikaci.

3. Veterinární lékař smí léčivý přípravek podat osobně nebo na svou odpovědnost smí pověřit jinou osobu, aby tak učinila, v souladu s vnitrostátními předpisy.

4. Tento článek se rovněž použije na léčbu zvířete náležejícího mezi koňovité veterinárním lékařem, za předpokladu, že je prohlášeno za zvíře, jež není určeno na porážku k lidské spotřebě v jednotném celoživotním identifikačním dokladu uvedeném v čl. 8 odst. 4.

5. Tento článek se rovněž použije, není-li registrovaný veterinární léčivý přípravek k dispozici v příslušném členském státě.

Článek 113

Používání léčivých přípravků nad rámec registrace u suchozemských druhů zvířat určených k produkci potravin

1. Odchylně od čl. 106 odst. 1 platí, že pokud v členském státě neexistuje žádný registrovaný veterinární léčivý přípravek pro danou indikaci a daný druh suchozemských druhů zvířat, jež jsou určeny k produkci potravin, může odpovědný veterinární lékař na svou přímou osobní odpovědnost a zejména za účelem zamezení nepřijatelného utrpení výjimečně ošetřit dotčené zvíře následujícími léčivými přípravky:

a) veterinárním léčivým přípravkem registrovaným podle tohoto nařízení v příslušném členském státě nebo v jiném členském státě pro použití u stejného druhu nebo u jiných druhů suchozemských druhů zvířat určených k produkci potravin, pro shodnou nebo odlišnou indikaci;

b) jestliže neexistuje veterinární léčivý přípravek uvedený v písmenu a) tohoto odstavce, veterinárním léčivým přípravkem registrovaným podle tohoto nařízení v příslušném členském státě pro použití pro shodnou indikaci u druhů zvířat, jež nejsou určeny k produkci potravin;

c) jestliže neexistuje veterinární léčivý přípravek uvedený v písmenu a) nebo b) tohoto odstavce, humánním léčivým přípravkem registrovaným v souladu se směrnicí 2001/83/ES nebo nařízením (ES) č. 726/2004; nebo

d) jestliže neexistuje léčivý přípravek uvedený v písmenu a), b) nebo c) tohoto odstavce veterinárním léčivým přípravkem připraveným pro tento případ v souladu s předpisem veterinárního lékaře.

2. S výjimkou imunologických veterinárních léčivých přípravků, pokud není k dispozici žádný léčivý přípravek podle odstavce 1, může odpovědný veterinární lékař na svou přímou osobní odpovědnost a zejména za účelem zamezení nepřijatelného utrpení výjimečně ošetřit suchozemská zvířata určených k produkci potravin, veterinárním léčivým přípravkem registrovaným ve třetí zemi pro stejný druh zvířat a shodnou indikaci.

▼B

3. Veterinární lékař smí léčivý přípravek podat osobně nebo na svou odpovědnost smí pověřit jinou osobu, aby tak učinila, v souladu s vnitrostátními předpisy.

4. Farmakologicky účinné látky obsažené v léčivém přípravku použitém v souladu s odstavci 1 a 2 tohoto článku se povolují v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009 a veškerými akty přijatými na základě uvedeného nařízení.

5. Tento článek se rovněž použije, není-li registrovaný veterinární léčivý přípravek k dispozici v příslušném členském státě.

Článek 114

Používání léčivých přípravků pro druhy vodních živočichů určených k produkci potravin

1. Odchylně od čl. 106 odst. 1 platí, že pokud v členském státě neexistuje žádný registrovaný veterinární léčivý přípravek pro danou indikaci a daný druh vodních živočichů určených k produkci potravin, může odpovědný veterinární lékař na svou přímou osobní odpovědnost a zejména za účelem zamezení nepřijatelného utrpení ošetřit dotčená zvířata následujícím léčivým přípravkem:

a) veterinárními léčivými přípravky registrovanými podle tohoto nařízení v příslušném členském státě nebo v jiném členském státě pro použití u stejného druhu nebo u jiných druhů vodních živočichů určených k produkci potravin, pro shodnou nebo odlišnou indikaci;

b) jestliže neexistuje veterinární léčivý přípravek uvedený v písmenu a) tohoto odstavce, veterinárním léčivým přípravkem registrovaným podle tohoto nařízení v příslušném členském státě nebo v jiném členském státě pro použití u suchozemských druhů zvířat, jež jsou určeny k produkci potravin a obsahujícím látku uvedenou na seznamu stanoveném podle odstavce 3;

c) jestliže neexistuje veterinární léčivý přípravek uvedený v písmenu a) nebo b) tohoto odstavce, humánním léčivým přípravkem registrovaným v souladu se směrnicí 2001/83/ES nebo nařízením (ES) č. 726/2004 a obsahujícím látky uvedené na seznamu zřízeném podle odstavce 3 tohoto článku; nebo

d) jestliže neexistuje léčivý přípravek uvedený v písmenu a), b) nebo c) tohoto odstavce, veterinárním léčivým přípravkem připraveným pro tento případ v souladu s předpisem veterinárního lékaře.

2. Odchylně od odstavce 1 písm. a) a b) a do doby, než bude stanoven seznam uvedený v odstavci 3, platí, že veterinární lékař může na svou přímou osobní odpovědnost a zejména za účelem zamezení nepřijatelného utrpení výjimečně ošetřit zvířata určená k produkci potravin, která náleží k druhům vodních živočichů chovaných v konkrétním hospodářství, následujícím léčivým přípravkem:

a) veterinárním léčivým přípravkem registrovaným podle tohoto nařízení v příslušném členském státě nebo v jiném členském státě pro použití u druhů zvířat určených k produkci potravin, jež patří k suchozemským druhům;

b) jestliže neexistuje veterinární léčivý přípravek uvedený v písmenu a) tohoto odstavce, humánním léčivým přípravkem registrovaným v souladu se směrnicí 2001/83/ES nebo nařízením (ES) č. 726/2004;

▼B

3. Komise prostřednictvím prováděcích aktů nejpozději do pěti let ode dne 28. ledna 2022 stanoví seznam látek používaných ve veterinárních léčivých přípravcích registrovaných v Unii pro použití u suchozemských druhů zvířat určených k produkci potravin nebo látek užívaných v humánních léčivých přípravcích registrovaných v Unii v souladu se směrnicí 2001/83/ES nebo nařízením (ES) č. 726/2004, jež mohou být použity u vodních druhů určených k produkci potravin v souladu s odstavcem 1 tohoto článku. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

Při přijímání uvedených prováděcích aktů vezme Komise v úvahu tato kritéria:

a) rizika pro životní prostředí, pokud jsou vodní druhy určené k produkci potravin ošetřovány těmito látkami;

b) dopady na zdraví zvířat a na veřejné zdraví, pokud zasažené vodní druhy určené k produkci potravin neobdrží antimikrobikum uvedené na seznamu podle čl. 107 odst. 6;

c) dostupnost nebo nedostupnost jiných léčivých přípravků, léčebných postupů nebo opatření pro prevenci nebo léčbu nákaz nebo určitých indikací vodních druhů určených k produkci potravin.

4. S výjimkou imunologických veterinárních léčivých přípravků, pokud není k dispozici žádný léčivý přípravek podle odstavců 1 a 2, může odpovědný veterinární lékař na svou přímou osobní odpovědnost a zejména za účelem zamezení nepřijatelného utrpení výjimečně ošetřit vodní druhy, jež jsou určeny k produkci potravin, veterinárním léčivým přípravkem registrovaným ve třetí zemi pro stejné druhy a shodnou indikaci.

5. Veterinární lékař smí léčivý přípravek podat osobně nebo na svou odpovědnost smí pověřit jinou osobu, aby tak učinila, v souladu s vnitrostátními předpisy.

6. Farmakologicky aktivní látky obsažené v léčivém přípravku používaném v souladu s odstavci 1, 2, a 4 tohoto článku se povolují v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009 a všemi akty přijatými na základě uvedeného nařízení.

7. Tento článek se použije rovněž, není-li registrovaný veterinární léčivý přípravek k dispozici v příslušném členském státě.

Článek 115

Ochranná lhůta u léčivých přípravků používaných nad rámec registrace u druhů zvířat určených k produkci potravin

1. Pro účely článků 113 a 114 platí, že pokud použitý léčivý přípravek nemá ochrannou lhůtu stanovenou ve svém souhrnu údajů o přípravku pro dotčené živočišné druhy, stanoví ochrannou lhůtu veterinární lékař podle těchto kritérií:

a) v případě masa savců, drůbeže a farmové pernaté zvěře určených k produkci potravin nesmí být ochranná lhůta kratší než:

▼B

i) nejdelší ochranná lhůta stanovená v souhrnu údajů o přípravku pro maso vynásobená koeficientem 1,5;

ii) 28 dnů, pokud léčivý přípravek není registrován pro zvířata určená k produkci potravin;

iii) jeden den, pokud je ochranná lhůta léčivého přípravku nulová a je používán u taxonomické jednotky odlišné od cílového druhu zvířat, pro který byl registrován;

b) v případě mléka ze zvířat, která produkují mléko pro lidskou spotřebu, nesmí být ochranná lhůta kratší než:

i) nejdelší ochranná lhůta stanovená pro mléko v souhrnu údajů o přípravku pro jakýkoli druh zvířete vynásobená koeficientem 1,5;

ii) sedm dnů, pokud léčivý přípravek není registrován pro zvířata, která produkují mléko pro lidskou spotřebu;

iii) jeden den, pokud je ochranná lhůta léčivého přípravku nulová;

c) v případě vajec zvířat, která produkují vejce pro lidskou spotřebu, nesmí být ochranná lhůta kratší než:

i) nejdelší ochranná lhůta stanovená pro vejce v souhrnu údajů o přípravku pro jakýkoli druh zvířete vynásobená koeficientem 1,5;

ii) 10 dnů, pokud přípravek není registrován pro zvířata, která produkují vejce určená k lidské spotřebě;

d) v případě vodních druhů zvířat, která produkují maso určené k lidské spotřebě, nesmí být ochranná lhůta kratší než:

i) nejdelší ochranná lhůta pro jakýkoli z druhů vodních živočichů uvedených v souhrnu údajů o přípravku, vynásobená koeficientem 1,5 a vyjádřená jako „stupňodny“;

ii) pokud je léčivý přípravek registrován pro suchozemské druhy zvířat určené k produkci potravin, nejdelší ochranná lhůta pro jakékoli druhy zvířat určené k produkci potravin uvedená v souhrnu údajů o přípravku vynásobená koeficientem 50 a vyjádřená ve stupňodnech, nejvýše však 500 stupňodnů;

iii) 500 stupňodnů, pokud léčivý přípravek není registrován pro druhy zvířat určené k produkci potravin;

iv) 25 stupňodnů, pokud se nejdelší ochranná lhůta pro jakýkoli živočišný druh nulová.

▼B

2. Pokud je při výpočtu ochranné lhůty podle odst. 1 písm. a) podbodu i), písm. b) podbodu i) a písm. c) podbodu i) a písm. d) podbodu i) a ii) získán výsledek ve zlomcích dní, zaokrouhluje se ochranná lhůta na nejbližší počet dní.

3. Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 147, jimiž změní tento článek prostřednictvím změny pravidel stanovených v odstavcích 1 a 4 s ohledem na nové vědecké poznatky.

4. V případě včel určí veterinární lékař příslušnou ochrannou lhůtu na základě posouzení konkrétní situace v konkrétním úlu nebo úlech případ od případu a zejména s ohledem na riziko reziduí v medu nebo jiných komoditách získaných z úlů a určených k lidské spotřebě.

5. Odchylně od čl. 113 odst. 1 a 4 Komise prostřednictvím prováděcích aktů stanoví seznam látek, které jsou nezbytné pro léčbu koňovitých nebo které přinášejí vyšší klinický prospěch ve srovnání s jinými možnostmi léčby dostupnými pro koňovité a pro které je ochranná lhůta pro koňovité šest měsíců. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

Článek 116

Zdravotní situace

Odchylně od čl. 106 odst. 1 může příslušný orgán povolit na svém území používání veterinárních léčivých přípravků, které nejsou v uvedeném členském státě registrovány, pokud to vyžaduje situace v oblasti zdraví zvířat nebo veřejného zdraví a uvádění uvedených veterinárních léčivých přípravků na trh je povoleno v jiném členském státě.

Článek 117

Sběr a likvidace odpadu z veterinárních léčivých přípravků

Členské státy zajistí zavedení vhodných systémů pro sběr a likvidaci odpadu z veterinárních léčivých přípravků.

Článek 118

Zvířata nebo produkty živočišného původu dovážené do Unie

1. Čl. 107 odst. 2 se použije obdobně na subjekty ve třetích zemích a tyto subjekty nesmí používat vybraná antimikrobika uvedená v čl. 37 odst. 5, pokud je to relevantní s ohledem na zvířata nebo produkty živočišného původu vyvážené z těchto třetích zemí do Unie.

2. Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 147, jimiž doplní tento článek stanovením nezbytných podrobných pravidel pro uplatňování odstavce 1 tohoto článku.

▼B

Oddíl 4

Reklama

Článek 119

Reklama na veterinární léčivé přípravky

1. Ve členském státě může probíhat reklama pouze na veterinární léčivé přípravky, jež jsou v tomto členském státě povoleny nebo registrovány, pokud příslušný orgán nerozhodne v souladu s příslušnými vnitrostátními právními předpisy jinak.

2. Z reklamy na veterinární léčivý přípravek musí být jasné, že jejím cílem je propagace dodávání, prodeje, předepisování, distribuce nebo používání veterinárního léčivého přípravku.

3. Reklama nesmí být formulována takovým způsobem, aby se zdálo, že veterinární léčivý přípravek může být krmivo nebo biocidní přípravek.

4. Reklama musí být v souladu se souhrnem údajů o veterinárním léčivém přípravku, jenž je předmětem reklamy.

5. Reklama nesmí obsahovat v žádné formě informace, které by mohly být zavádějící či vést k nesprávnému používání veterinárního léčivého přípravku.

6. Reklama musí vybízet k odpovědnému používání veterinárního léčivého přípravku tím, že jej představuje objektivně a bez přehánění jeho vlastností.

7. Pozastavením registrace veterinárního léčivého přípravku se na dobu tohoto pozastavení přerušuje jakákoli reklama v členském státě, ve kterém byla registrace pozastavena.

8. Veterinární léčivý přípravky nesmí být distribuovány pro propagační účely s výjimkou malého množství vzorků.

9. Antimikrobní veterinární léčivé přípravky nesmí být distribuovány ve formě vzorků či jakékoli jiné formě pro propagační účely.

10. Vzorky uvedené v odstavci 8 musí být řádně jako vzorky označeny a poskytují se přímo veterinárním lékařům nebo jiným osobám s povolením k výdeji těchto veterinárních léčivých přípravků na sponzorovaných akcích nebo prostřednictvím obchodních zástupců během jejich návštěv.

Článek 120

Reklama na veterinární léčivé přípravky, jejichž výdej je vázán na předpis veterinárního lékaře

1. Reklama na veterinární léčivé přípravky, jejichž výdej je vázán na předpis veterinárního lékaře podle článku 34, se povoluje pouze v případě, že je zaměřena výlučně na tyto osoby:

a) veterinární lékaře;

b) osoby s povolením vydávat veterinární léčivé přípravky v souladu s vnitrostátními právními předpisy.

▼B

2. Odchylně od odstavce 1 tohoto článku může členský stát povolit reklamu na veterinární léčivé přípravky na předpis veterinárního lékaře podle článku 34 cílenou na profesionální chovatele zvířat, jsou-li splněny tyto podmínky:

a) reklama se omezuje na imunologické veterinární léčivé přípravky;

b) reklama zahrnuje výslovné doporučení profesionálním chovatelům zvířat, aby v případě imunologického veterinárního léčivého přípravku konzultovali s veterinárním lékařem.

3. Aniž jsou dotčeny odstavce 1 a 2, zakazuje se reklama na inaktivované imunologické veterinární léčivé přípravky, které jsou vyrobeny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v rámci epizootologické jednotky a které jsou použity k léčbě tohoto zvířete nebo zvířat v téže epizootologické jednotce nebo pro léčbu zvířete nebo zvířat v jednotce s potvrzenou epizootologickou vazbou.

Článek 121

Propagace léčivých přípravků používaných u zvířat

1. V rámci propagace léčivých přípravků určené osobám, jež jsou způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky souladu s tímto nařízením, nesmí být poskytovány, nabízeny ani slibovány žádné dary, peněžité výhody nebo věcné benefity, kromě případů, kdy jsou tyto dary, výhody či benefity nízké hodnoty a vztahují se k praxi předepisování nebo výdeje léčivých přípravků.

2. Osoby způsobilé předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky, jak je uvedeno v odstavci 1, nesmějí vyžadovat nebo přijímat žádné pobídky, které jsou podle tohoto odstavce zakázány.

3. Odstavec 1 nebrání přímo či nepřímo nabídnout pohostinnost na akcích za čistě profesionálním a vědeckým účelem. Taková pohostinnost se musí vždy přísně omezovat na hlavní cíle akce.

4. Odstavci 1, 2 a 3 nejsou dotčeny stávající opatření nebo obchodní zvyklosti v členských státech týkající se cen, ziskových rozpětí a slev.

Článek 122

Provádění ustanovení o reklamě

Členské státy mohou stanovit veškeré postupy, jež považují za nezbytné pro provedení článků 119, 120 a 121.

KAPITOLA VIII

INSPEKCE A KONTROLY

Článek 123

Kontroly

1. Příslušné orgány provádějí kontroly těchto osob:

a) výrobců a dovozců veterinárních léčivých přípravků a aktivních látek;

b) distributorů léčivých látek;

c) držitelů rozhodnutí o registraci;

▼B

d) držitelů povolení k velkoobchodní distribuci;

e) maloobchodníků;

f) majitelů a chovatelů zvířat určených k produkci potravin;

g) veterinárních lékařů;

h) držitelů rozhodnutí o registraci pro homeopatické veterinární léčivé přípravky;

i) držitelů veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 5 odst. 6; a

j) veškerých dalších povinných osob podle tohoto nařízení.

2. Kontroly uvedené v odstavci 1 se provádějí pravidelně na základě posouzení rizik za účelem ověření, že osoba uvedená v odstavci 1 splňuje toto nařízení.

3. Kontroly založené na posouzení rizik uvedené v odstavci 2 provádějí příslušné orgány s přihlédnutím alespoň k těmto skutečnostem:

a) vlastní rizika spojená s činnostmi osob uvedených v odstavci 1 a umístění jejich činností;

b) minulé záznamy osob uvedených v odstavci 1, pokud jde o výsledky kontrol, jež u nich byly provedeny a jejich předchozího souladu s požadavky;

c) veškeré informace, které by mohly ukazovat na nesoulad;

d) potenciální důsledky nedodržení požadavků na veřejné zdraví, zdraví a pohodu zvířat a životní prostředí.

4. Kontroly mohou být rovněž prováděny na žádost příslušného orgánu jiného členského státu, Komise nebo agentury.

5. Kontroly provádějí zástupci příslušného orgánu.

6. Inspekce mohou být prováděny jako součást kontrol. Takové inspekce mohou být neohlášené. Během těchto inspekcí jsou zástupci příslušného orgánu oprávněni alespoň:

a) provádět inspekce prostor, vybavení, dopravních prostředků, záznamů, dokladů a systémů spojených s účelem inspekce;

b) provádět inspekce a odebírat vzorky za účelem jejich předání k provedení nezávislých zkoušek úřední laboratoří pro kontrolu léčiv nebo laboratoří určenou k tomuto účelu členským státem,

c) dokumentovat jakýkoli důkaz, jejž zástupci považují za nezbytný;

d) podrobit týmž kontrolám jakékoli strany vykonávající úkoly podle tohoto nařízení s osobami, za osoby nebo jménem osob uvedených v odstavci 1;

7. Zástupci příslušných orgánů vedou záznamy o každé kontrole, kterou provedly, a v případě potřeby o kontrole vypracují zprávu. Osobu uvedenou v odstavci 1 příslušný orgán bezodkladně písemně informuje o veškerých případech nedodržení předpisů, jež byly v průběhu kontrol zjištěny, a tato osoba má možnost předložit do lhůty stanovené příslušným orgánem své připomínky.

▼B

8. Příslušné orgány mají zavedeny postupy nebo opatření zajišťující, že pracovníci provádějící kontroly nejsou v žádném střetu zájmů.

Článek 124

Audity prováděné Komisí

Komise může v členských státech provádět audity jejich příslušných orgánů pro účely potvrzení vhodnosti kontrol prováděných těmito příslušnými orgány. Tyto audity probíhají v koordinaci s příslušným členským státem a provádějí se tak, aby se zabránilo zbytečné administrativní zátěži.

Po každém auditu vypracuje Komise zprávu, která obsahuje případná doporučení pro příslušný členský stát. Komise zašle návrh zprávy příslušnému orgánu pro připomínky a zohlední veškeré tyto připomínky při vypracování závěrečné zprávy. Závěrečnou zprávu a připomínky Komise zveřejní.

Článek 125

Osvědčení o shodě

K ověření toho, zda údaje předložené za účelem získání osvědčení o shodě vyhovují monografiím Evropského lékopisu, se může orgán pro standardizaci názvosloví a standardy jakosti ve smyslu Úmluvy o vypracování Evropského lékopisu, která byla přijata rozhodnutím Rady 94/358/ES ([9]), (Evropské ředitelství pro kvalitu léčiv a zdravotní péči) (dále jen „EDQM“) obrátit na Komisi nebo agenturu a vyžádat si inspekci příslušným orgánem, pokud je dotčená výchozí surovina předmětem monografie Evropského lékopisu.

Článek 126

Zvláštní pravidla pro inspekce v rámci farmakovigilance

1. Příslušné orgány a agentura zajistí, že všechny základní dokumenty farmakovigilančního systému v Unii jsou pravidelně kontrolovány a že farmakovigilanční systémy jsou řádně uplatňovány.

2. Agentura koordinuje a příslušné orgány provádějí inspekce farmakovigilančních systémů veterinárních léčivých přípravků registrovaných podle článku 44.

3. Příslušné orgány provádějí inspekce farmakovigilančních systémů veterinárních léčivých přípravků registrovaných podle článků 47, 49, 52 a 53.

4. Příslušné orgány členských států, v nichž se základní dokumenty farmakovigilančního systému nacházejí, provádějí inspekce základních dokumentů farmakovigilančních systémů.

([9]) Rozhodnutí Rady 94/358/ES ze dne 16. června 1994, kterým se jménem Evropského společenství přijímá Úmluva o vypracování Evropského lékopisu (Úř. věst. L 158, 25.6.1994, s. 17).

▼B

5. Bez ohledu na odstavec 4 tohoto článku a v souladu s článkem 80 může příslušný orgán zahájit společně s jinými příslušnými orgány jakékoli iniciativy týkající se dělby práce a pověření úkoly s cílem zabránit zdvojování inspekcí farmakovigilančních systémů.

6. Výsledky inspekcí v rámci farmakovigilance se zaznamenají ve farmakovigilanční databázi uvedené v článku 74.

Článek 127

Důkaz o jakosti přípravku v případě veterinárních léčivých přípravků

1. Držitel rozhodnutí o registraci má k dispozici výsledky kontrolních zkoušek provedených na veterinárním léčivém přípravku nebo na složkách a meziproduktech výrobního procesu v souladu s metodami stanovenými v rozhodnutí o registraci.

2. Pokud příslušný orgán dospěje k závěru, že určitá šarže veterinárního léčivého přípravku není v souladu se zprávou výrobce o kontrole nebo se specifikacemi stanovenými v rozhodnutí o registraci, přijme opatření ve vztahu k držiteli rozhodnutí o registraci a výrobci a informuje o tom příslušné orgány ostatních členských států, ve kterých je tento veterinární léčivý přípravek registrován, a rovněž agenturu, pokud je veterinární léčivý přípravek registrován centralizovaným postupem.

Článek 128

Zvláštní důkaz o jakosti přípravku v případě imunologických veterinárních léčivých přípravků

1. Pro účely použití čl. 127 odst. 1 mohou příslušné orgány požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků předložil příslušným orgánům kopie všech zpráv o kontrole podepsaných kvalifikovanou osobou v souladu s článkem 97.

2. Držitel rozhodnutí o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků zajistí, aby byl nejméně do dne, kdy končí doba použitelnosti uchováván dostatečný počet reprezentativních vzorků z každé šarže veterinárních léčivých přípravků, a na vyžádání neprodleně poskytne vzorky příslušným orgánům.

3. Je-li to nutné z důvodu ochrany lidského zdraví nebo zdraví zvířat, může příslušný orgán požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci imunologického veterinárního léčivého přípravku předložil vzorky šarží nerozplněného přípravku nebo imunologického veterinárního léčivého přípravku pro kontrolu úřední laboratoří pro kontrolu léčiv předtím, než je přípravek uveden na trh.

▼B

4. Na žádost příslušného orgánu dodá držitel rozhodnutí o registraci neprodleně vzorky uvedené v odstavci 2 spolu se zprávami o kontrolách podle odstavce 1 pro kontrolní testování. Příslušný orgán informuje příslušné orgány ostatních členských států, ve kterých je imunologický veterinární léčivý přípravek registrován, EDQM a agenturu, pokud je imunologický veterinární léčivý přípravek registrován centralizovaným postupem, o svém úmyslu kontrolovat dotčené šarže imunologického veterinárního léčivého přípravku.

5. Na základě zpráv o kontrolách uvedených v této kapitole zopakuje na předložených vzorcích laboratoř odpovědná za kontrolu veškeré zkoušky, které provedl výrobce u konečného imunologického veterinárního léčivého přípravku, v souladu s příslušnými specifikacemi uvedenými v dokumentaci k rozhodnutí o registraci.

6. Seznam zkoušek, které má laboratoř odpovědná za kontrolu zopakovat, se omezí na odůvodněné zkoušky, pokud s těmito omezeními souhlasí všechny příslušné orgány příslušných členských států a případně EDQM.

V případě imunologických veterinárních léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem může být seznam zkoušek, které má kontrolní laboratoř zopakovat, omezen pouze se souhlasem agentury.

7. Příslušné orgány uznají výsledky zkoušek uvedených v odstavci 5.

8. Pokud nebyla Komise informována, že je k provedení zkoušek nutná delší doba, zajistí příslušné orgány, aby byla tato kontrola dokončena do 60 dnů od obdržení vzorků a zpráv o kontrolách.

9. Příslušný orgán informuje v téže lhůtě příslušné orgány ostatních příslušných členských států, EDQM, držitele rozhodnutí o registraci a případně výrobce o výsledcích zkoušek.

10. Příslušný orgán ověří, že výrobní postupy používané při výrobě imunologických veterinárních léčivých přípravků byly validovány a že je zajištěna shoda mezi jednotlivými šaržemi.

KAPITOLA IX

OMEZENÍ A SANKCE

Článek 129

Dočasná bezpečnostní omezení

1. Příslušný orgán a v případě veterinárního léčivého přípravku registrovaného centralizovaným postupem také Komise může v případě rizika pro veřejné zdraví nebo zdraví zvířat nebo pro životní prostředí,

▼B

které vyžaduje naléhavé opatření, uložit dočasná bezpečnostní omezení pro držitele rozhodnutí o registraci a jiné povinné osoby podle tohoto nařízení. Tato dočasná bezpečnostní omezení mohou zahrnovat:

a) omezení výdeje veterinárního léčivého přípravku na žádost příslušného orgánu a v případě veterinárních léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem také na žádost Komise adresovanou příslušnému orgánu;

b) omezení používání veterinárního léčivého přípravku na žádost příslušného orgánu a v případě veterinárních léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem také na žádost Komise adresovanou příslušnému orgánu;

c) pozastavení rozhodnutí o registraci příslušným orgánem, který rozhodnutí o registraci udělil, a v případě veterinárních léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem Komisí.

2. Dotčený příslušný orgán informuje ostatní příslušné orgány a Komisi o všech uložených dočasných bezpečnostních omezeních nejpozději následující pracovní den. V případě centralizované registrace Komise současně informuje příslušné orgány o všech uložených dočasných bezpečnostních omezeních.

3. Příslušné orgány a Komise mohou zároveň s uložením omezení podle odstavce 1 tohoto článku postoupit tuto záležitost agentuře v souladu s článkem 82.

4. V příslušných případech předloží držitel rozhodnutí o registraci žádost o změnu registrace v souladu s článkem 62.

Článek 130

Pozastavení, zrušení nebo změna registrací

1. Příslušný orgán, nebo v případě registrací centralizovaným postupem Komise registraci pozastaví, zruší nebo požádá držitele rozhodnutí o registraci, aby předložil žádost o změnu registrace, pokud již poměr přínosů a rizik veterinárního léčivého přípravku není příznivý nebo je nedostatečný pro zajištění bezpečnosti potravin.

2. Příslušný orgán, nebo v případě registrací centralizovaným postupem Komise zruší rozhodnutí o registraci, pokud držitel rozhodnutí o registraci nadále nesplňuje požadavek na usazení v Unii stanovený v čl. 5 odst. 4.

3. Příslušný orgán, nebo v případě registrací centralizovaným postupem Komise může podle potřeby pozastavit nebo zrušit registraci nebo požádat držitele rozhodnutí o registraci, aby předložil žádost o změnu registrace, nastane-li jedna nebo více z těchto důvodů:

▼B

a) držitel rozhodnutí o registraci nedodržuje požadavky stanovené v článku 58;

b) držitel rozhodnutí o registraci nedodržuje požadavky stanovené v článku 127;

c) farmakovigilanční systém zřízený v souladu s čl. 77 odst. 1 je nedostatečný;

d) držitel rozhodnutí o registraci neplní své povinnosti stanovené v článku 77;

e) kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci neplní své povinnosti stanovené v článku 78.

4. Pro účely odstavců 1, 2 a 3 v případě registrací centralizovaným postupem si Komise před přijetím opatření případně vyžádá stanovisko agentury ve lhůtě, kterou určí s ohledem na naléhavost věci, za účelem posouzení důvodů zmíněných v uvedených odstavcích. Držitel rozhodnutí o registraci veterinárního léčivého přípravku je vyzván, aby ve lhůtě stanovené Komisí poskytl ústní nebo písemné vysvětlení.

Na základě stanoviska agentury přijme Komise v případě nutnosti prozatímní opatření, která se uplatní neprodleně. Komise přijme prostřednictvím prováděcích aktů konečné rozhodnutí. Tyto prováděcí akty se přijímají přezkumným postupem podle čl. 145 odst. 2.

5. Členské státy stanoví postupy pro použití odstavců 1, 2 a 3.

Článek 131

Pozastavení nebo zrušení povolení k velkoobchodní distribuci

1. V případě nedodržení požadavků stanovených v čl. 101 odst. 3 příslušný orgán pozastaví nebo zruší povolení k velkoobchodní distribuci veterinárního léčivého přípravku.

2. V případě nedodržení jiných požadavků stanovených v článku 101, než jsou požadavky uvedené v odstavci 3, může příslušný orgán, aniž jsou dotčena jakákoli vhodná opatření podle vnitrostátních právních předpisů, přijmout jedno nebo několik z následujících opatření:

a) pozastavení povolení k velkoobchodní distribuci;

b) pozastavení povolení k velkoobchodní distribuci pro jednu nebo několik kategorií veterinárních léčivých přípravků;

c) zrušení povolení k velkoobchodní distribuci pro jednu nebo několik kategorií veterinárních léčivých přípravků.

Článek 132

Odstranění dovozců, výrobců a distributorů léčivé látky z databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci

V případě, že dovozci, výrobci a distributoři léčivé látky nedodržují požadavky stanovené v článku 95, odstraní příslušný orgán dočasně nebo definitivně tyto dovozce, výrobce a distributory z databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci.

▼B

Článek 133

Pozastavení nebo zrušení povolení k výrobě

V případě nedodržení požadavků stanovených v článku 93 přijme příslušný orgán, aniž jsou dotčena jakákoli vhodná opatření podle vnitrostátních právních předpisů, jedno nebo několik z těchto opatření:

a) pozastaví výrobu veterinárních léčivých přípravků;

b) pozastaví dovoz veterinárních léčivých přípravků ze třetích zemí;

c) pozastaví nebo zruší povolení k výrobě pro jednu nebo více lékových forem;

d) pozastaví nebo zruší povolení k výrobě pro jednu nebo více činností v jednom nebo více výrobních místech.;

Článek 134

Zákaz výdeje veterinárních léčivých přípravků.

1. V případě rizika pro veřejné zdraví nebo zdraví zvířat nebo pro životní prostředí zakáže příslušný orgán nebo, v případě veterinárních léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem, Komise uvádění do oběhu veterinárního léčivého přípravku a požádá držitele rozhodnutí o registraci nebo dodavatele, aby ukončili uvádění do oběhu nebo stáhli veterinární léčivý přípravek z trhu, pokud platí kterýkoliv z těchto podmínek:

a) poměr přínosů a rizik veterinárního léčivého přípravku již není příznivý;

b) kvalitativní nebo kvantitativní složení veterinárního léčivého přípravku neodpovídá složení deklarovanému v souhrnu údajů o přípravku podle článku 35;

c) doporučená ochranná lhůta není dostatečná, aby zajistila bezpečnost potravin;

d) kontrolní zkoušky podle čl. 127 odst. 1 nebyly provedeny; nebo

e) nesprávné označení by mohlo přestavovat závažné riziko pro zdraví zvířat nebo veřejné zdraví.

2. Příslušné orgány nebo Komise mohou omezit zákaz uvádění do oběhu přípravku a jeho stažení z trhu pouze na ty výrobní šarže daného veterinárního léčivého přípravku, které jsou předmětem sporu.

Článek 135

Sankce uložené členskými státy

1. Členské státy stanoví sankce za porušení tohoto nařízení a přijmou veškerá opatření nezbytná k jejich uplatňování. Stanovené sankce musí být účinné, přiměřené a odrazující.

Členské státy tyto sankce a opatření oznámí Komisi do 28. ledna 2022 a neprodleně jí oznámí všechny jejich následné změny.

▼B

2. Příslušné orgány zajistí zveřejnění informací o druhu a počtu případů, kdy byly uloženy finanční sankce, přičemž přihlédnou k oprávněným zájmům dotčených stran na ochraně jejich obchodního tajemství.

3. Členské státy informují Komisi neprodleně o všech soudních sporech týkajících držitelů rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem zahájených pro porušení tohoto nařízení.

Článek 136

Finanční sankce uložené Komisí držitelům rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem

1. Komise může uložit finanční sankce ve formě pokut nebo penále držitelům rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem udělených podle tohoto nařízení, pokud nedodrží své povinnosti stanovené v příloze III v souvislosti s registracemi.

2. Komise může v případech konkrétně stanovených v aktech v přenesené pravomoci uvedených v odst. 7 písm. b) uložit finanční sankce uvedené v odstavci 1 také jinému právnímu subjektu nebo subjektům než držiteli rozhodnutí o registraci, pokud tyto subjekty tvoří součást stejného hospodářského subjektu jako držitel rozhodnutí o registraci a v případě, že tyto jiné právní subjekty:

a) měly rozhodující vliv na držitele rozhodnutí o registraci; nebo

b) byly zapojeny do nedodržení povinností ze strany držitele rozhodnutí o registraci nebo mohly toto nedodržení vyřešit.

3. Pokud agentura nebo příslušný orgán členského státu dospějí k názoru, že držitel rozhodnutí o registraci nedodržel některou z povinností uvedených v odstavci 1, mohou požádat Komisi, aby prošetřila, zda by v souladu s tímto odstavcem měla být uložena finanční sankce.

4. Při rozhodování o tom, zda a v jaké výši by měla být uložena finanční sankce, by se Komise měla řídit zásadami účinnosti, přiměřenosti a odrazujícího účinku a případně zohlednit závažnost a dopady nedodržení povinností.

5. Pro účely odstavce 1 vezme Komise také v úvahu:

a) řízení pro porušení povinností zahájené některým z členských států proti témuž držiteli rozhodnutí o registraci na základě stejných zákonných důvodů a stejných skutečností; a

b) veškeré sankce, včetně pokut, které byly témuž držiteli rozhodnutí o registraci již uloženy na základě stejných zákonných důvodů a stejných skutečností.

6. Jestliže Komise zjistí, že se držitel rozhodnutí o registraci záměrně nebo z nedbalosti nedodržel povinnosti uvedené v odstavci 1, může přijmout rozhodnutí o uložení pokuty, která nepřekročí 5 % obratu držitele registrace v Unii v hospodářském roce, který předcházel datu tohoto rozhodnutí.

▼B

Pokud držitel rozhodnutí o registraci své pokračuje v nedodržování povinností uvedených v odstavci 1, může Komise přijmout rozhodnutí o uložení penále v maximální denní výši 2,5 % průměrného denního obratu držitele rozhodnutí o registraci v Unii v hospodářském roce, který předcházel datu tohoto rozhodnutí.

Penále lze uložit za období počínající dnem oznámení uvedeného rozhodnutí Komise do doby, než držitel rozhodnutí o registraci začne povinnosti uvedené v odstavci 1 dodržovat.

7. Komisi je svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci v souladu s článkem 147 za účelem doplnění tohoto nařízení, pokud jde o stavení:

a) postupů, které Komise uplatňuje při uložení pokut nebo penále, včetně pravidel týkajících se zahájení řízení, vyšetřování, práva na obhajobu, přístupu ke spisu, právního zastupování a důvěrnosti;

b) dalších podrobných pravidel pro stanovení finančních sankcí, které Komise ukládá jiným právním subjektům než je držitel rozhodnutí o registraci;

c) pravidel pro délku řízení a promlčecí lhůty;

d) skutečností, které má Komise vzít v úvahu při stanovení výše pokut nebo penále a jejich uložení a při stanovení podmínek a způsobů jejich výběru.

8. Při šetřeních nedodržování jakékoli z povinností uvedených v odstavci 1 může Komise spolupracovat s vnitrostátními příslušnými orgány a vycházet ze zdrojů poskytnutých agenturou.

9. Pokud Komise přijme rozhodnutí, kterým se ukládá finanční sankce, zveřejní stručné vylíčení případu, včetně jmen dotčených držitelů rozhodnutí o registraci a částek a důvodů uložených finančních sankcí, přičemž přihlédne k oprávněným zájmům držitelů rozhodnutí o registraci na ochraně jejich obchodního tajemství.

10. Soudní dvůr Evropské unie má neomezenou pravomoc přezkoumávat rozhodnutí, kterými Komise uložila finanční sankce. Soudní dvůr Evropské unie může pokutu nebo penále uložené Komisí zrušit, snížit nebo zvýšit.

KAPITOLA X

SÍŤ REGULATORNÍCH ORGÁNŮ

Článek 137

Příslušné orgány

1. Členské státy určí příslušné orgány, které plní úkoly podle tohoto nařízení.

2. Členské státy zajistí, aby měly příslušné orgány k dispozici přiměřené finanční zdroje pro zajištění pracovníků a jiných zdrojů, které příslušné orgány potřebují pro provádění činností vyžadovaných podle tohoto nařízení.

▼B

3. Příslušné orgány při plnění svých úkolů podle tohoto nařízení spolupracují a k tomuto účelu poskytují příslušným orgánům ostatních členských států veškerou nezbytnou a užitečnou podporu. Příslušné orgány si navzájem sdělují příslušné informace.

4. Na základě odůvodněné žádosti poskytnou příslušné orgány neprodleně příslušným orgánům ostatních členských států písemné záznamy uvedené v článku 123 a zprávy o kontrolách uvedené v článku 127.

Článek 138

Vědecké stanovisko pro mezinárodní organizace pro zdraví zvířat

1. Agentura může poskytovat vědecká stanoviska v rámci spolupráce s mezinárodními organizacemi pro zdraví zvířat pro účely hodnocení veterinárních léčivých přípravků určených výhradně pro trhy mimo Unii. Za tímto účelem se agentuře předloží žádost v souladu s článkem 8. Agentura může po konzultaci s příslušnou organizací vypracovat vědecké stanovisko.

2. Agentura vypracuje zvláštní procedurální pravidla pro provádění odstavce 1.

Článek 139

Výbor pro veterinární léčivé přípravky

1. V rámci agentury se zřizuje Výbor pro veterinární léčivé přípravky (dále jen „výbor“).

2. Výkonný ředitel agentury nebo jeho nebo její zástupce a zástupci Komise jsou oprávněni účastnit se všech schůzí výboru, pracovních skupin a vědeckých poradních skupin.

3. Výbor může zřídit stálé a dočasné pracovní skupiny. Výbor může zřídit vědecké poradní skupiny v souvislosti s hodnocením specifických typů veterinárních léčivých přípravků, na něž může výbor přenést určité úkoly spojené s vypracováním vědeckých stanovisek uvedených v čl. 141 odst. 1 písm. b).

4. Výbor zřídí stálou pracovní skupinu určenou výhradně pro poskytování vědeckého poradenství podnikům. Výkonný ředitel v konzultaci s výborem stanoví správní struktury a postupy, které umožní rozvoj poradenství pro podniky, jak je uvedeno v čl. 57 odst. 1 písm. n) nařízení (ES) č. 726/2004, zejména s ohledem na vývoj veterinárních léčivých přípravků pro nové léčebné postupy.

5. Výbor zřídí stálou pracovní skupinu pro farmakovigilanci, jejíž působnost bude zahrnovat hodnocení případných signálů ve farmakovigilanci pocházejících z farmakovigilančního systému Unie a která bude výboru a koordinační skupině navrhovat možnosti řízení rizik uvedené v článku 79 a bude koordinovat komunikaci mezi příslušnými orgány a agenturou, pokud jde o farmakovigilanci.

▼B

6. Výbor přijme svůj jednací řád. Tento řád stanoví zejména:

a) postupy pro jmenování a nahrazení předsedajícího;

b) jmenování členů veškerých pracovních skupin nebo vědeckých poradních skupin ze seznamů akreditovaných odborníků uvedených v čl. 62 odst. 2 druhém pododstavci nařízení (ES) č. 726/2004 a postupy pro konzultace pracovních skupin a vědeckých poradních skupin;

c) postup pro naléhavé přijetí stanovisek, zejména ve vztahu k ustanovení tohoto nařízení o dozoru nad trhem a farmakovigilanci.

Tento jednací řád vstoupí v platnost po vyjádření příznivého stanoviska ze strany Komise a správní rady agentury.

7. Sekretariát agentury poskytuje výboru technickou, vědeckou a správní podporu a zajistí soudržnost a kvalitu stanovisek výboru a vhodnou koordinaci mezi výborem a ostatními výbory agentury uvedenými v článku 56 nařízení (ES) č. 726/2004 a koordinační skupinou.

8. Stanoviska výboru se zpřístupní veřejnosti.

Článek 140

Členové výboru

1. Každý členský stát jmenuje po konzultaci se správní radou agentury na období tří let jednoho člena výboru a jednoho náhradníka, kteří mohou být jmenováni opakovaně. Náhradníci zastupují členy a hlasují za ně v jejich nepřítomnosti a mohou být jmenováni, aby působili jako zpravodajové.

2. Členové a náhradníci výboru jsou jmenováni na základě svých odborných znalostí a zkušeností v oblasti vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků, aby se zaručila co nejvyšší úroveň odborné kvalifikace a široké spektrum příslušných odborných znalostí.

3. Členský stát může svými úkoly ve výboru pověřit jiný členský stát. Každý členský stát může zastupovat pouze jeden další členský stát.

4. Výbor může kooptovat nejvýše pět dalších členů vybraných na základě jejich zvláštní vědecké způsobilosti. Tito členové jsou jmenováni na období tří let, mohou být jmenováni opakovaně a nemají náhradníky.

5. S cílem kooptovat tyto členy určí výbor zvláštní doplňující vědeckou způsobilost dodatečného člena nebo členů.. Kooptovaní členové jsou vybíráni z odborníků navržených členskými státy nebo agenturou.

6. Výbor může jmenovat pro účely vykonávání úkolů uvedených v článku 141 jednoho ze svých členů zpravodajem. Výbor může rovněž jmenovat druhého člena, aby působil jako spoluzpravodaj.

7. Členové výboru mohou být doprovázeni odborníky pro zvláštní vědecké nebo technické oblasti.

▼B

8. Členové výboru a odborníci odpovědní za hodnocení veterinárních léčivých přípravků se spoléhají na vědecké hodnocení a zdroje dostupné příslušným orgánům. Každý příslušný orgán sleduje a zajišťuje vědeckou úroveň a nezávislost prováděného hodnocení a vhodným způsobem přispívá k plnění úkolů výboru a usnadňuje činnost jmenovaných členů výboru a odborníků. Za tímto účelem poskytnou členské státy patřičné vědecké a technické zdroje členům a odborníkům, které jmenovaly.

9. Členské státy se zdrží toho, aby dávaly členům výboru a odborníkům jakékoli pokyny, které jsou neslučitelné s jejich osobními úkoly nebo úkoly výboru a povinnostmi agentury.

Článek 141

Úkoly výboru

1. Výbor má tyto úkoly:

a) provádí úkoly mu svěřené podle tohoto nařízení a nařízení (ES) č. 726/2004;

b) připravuje vědecká stanoviska agentury ohledně otázek týkajících se hodnocení a používání veterinárních léčivých přípravků;

c) připravuje stanoviska o vědeckých otázkách týkajících se hodnocení a používání veterinárních léčivých přípravků na žádost výkonného ředitele agentury nebo Komise;

d) připravuje stanoviska agentury o otázkách týkajících se přípustnosti žádostí předložených v souladu s centralizovaným postupem a o udělení, změně, pozastavení nebo zrušení registrace centralizovaně registrovaných veterinárních léčivých přípravků;

e) náležitě přihlíží ke každé žádosti členských států o vědecké stanovisko;

f) poskytuje poradenství v důležitých otázkách a záležitostech obecně vědecké povahy;

g) poskytuje vědecké stanovisko v rámci spolupráce se Světovou organizací pro zdraví zvířat ohledně hodnocení určitých veterinárních léčivých přípravků určených výhradně pro trhy mimo Unii;

h) poskytuje poradenství o maximálních limitech reziduí veterinárních léčivých přípravků a biocidů používaných v chovu zvířat přijatelných v potravinách živočišného původu podle nařízení (ES) č. 470/2009;

i) poskytuje vědecké poradenství o používání antimikrobik a antiparazitik u zvířat s cílem minimalizovat výskyt rezistence v Unii a aktualizuje tato doporučení podle potřeby;

j) poskytuje členským státům objektivní vědecká stanoviska k otázkám, které jsou výboru předloženy.

2. Členové výboru zajistí náležitou koordinaci mezi úkoly agentury a prací příslušných orgánů.

3. Při přípravě svých stanovisek vynaloží výbor veškeré úsilí, aby bylo dosaženo vědeckého konsensu. Pokud takového konsensu nelze dosáhnout, obsahuje stanovisko postoj většiny členů a odlišné postoje s jejich odůvodněním.

▼B

4. Pokud je požadován přezkum stanoviska a právo Unie takovou možnost stanoví, jmenuje výbor jiného zpravodaje a v případě potřeby i jiného spoluzpravodaje, než jsou ti, kteří byli jmenováni pro stanovisko. Postup přezkoumání se smí zabývat pouze těmi body stanoviska, které byly původně označeny žadatelem, a smí být založen pouze na vědeckých údajích, které byly dostupné v době, kdy výbor přijal stanovisko. Žadatel může požádat, aby výbor v souvislosti s postupem přezkoumání konzultoval vědeckou poradní skupinu.

Článek 142

Koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup u veterinárních léčivých přípravků

1. Zřizuje se koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup u veterinárních léčivých přípravků (dále jen „koordinační skupina“).

2. Agentura zajistí pro koordinační skupinu sekretariát, který bude nápomocen v provádění postupů koordinační skupiny a bude zajišťovat vhodnou součinnost mezi touto skupinou, agenturou a příslušnými orgány.

3. Koordinační skupina přijme svůj jednací řád, který vstoupí v platnost po obdržení příznivého stanoviska ze strany Komise. Tento jednací řád se zveřejní.

4. Výkonný ředitel agentury nebo jeho zástupce a zástupci Komise jsou oprávnění účastnit se všech zasedání koordinační skupiny.

5. Koordinační skupina úzce spolupracuje s příslušnými orgány a agenturou.

Článek 143

Členové koordinační skupiny

1. Koordinační skupina se skládá z jednoho zástupce z každého členského státu jmenovaného na období tří let, které může být prodlouženo. Členské státy mohou jmenovat jednoho náhradníka. Členy koordinační skupiny mohou doprovázet odborníci.

2. Členové koordinační skupiny a jejich odborníci musí při plnění svých úkolů vycházet z vědeckých a regulačních zdrojů, jež mají k dispozici jejich příslušné orgány, z příslušných vědeckých posouzení a doporučení výboru. Každý příslušný orgán sleduje kvalitu hodnocení, která provádí jejich zástupce, a usnadňuje jejich činnosti.

3. Členové koordinační skupiny vynaloží veškeré úsilí k dosažení konsensu ohledně záležitostí, které jsou předmětem diskuse.

▼B

Článek 144

Úkoly koordinační skupiny

Koordinační skupina plní tyto úkoly:

a) posuzuje otázky týkající se postupu vzájemného uznávání a decentralizovaného postupu;

b) posuzuje rady pracovní skupiny výboru pro farmakovigilanci týkající se opatření v oblasti řízení rizik v rámci farmakovigilance veterinárních léčivých přípravků registrovaných v členských státech a vydává podle potřeby doporučení pro členské státy a držitele rozhodnutí o registraci;

c) posuzuje otázky týkající se změn registrací udělených členskými státy;

d) poskytuje doporučení členským státům ohledně toho, zda má být určitý veterinární léčivý přípravek nebo skupina veterinárních léčivých přípravků považován za veterinární léčivý přípravek spadající do oblasti působnosti tohoto nařízení;

e) koordinuje výběr vedoucího orgánu příslušného pro posouzení výsledků procesu řízení signálu uvedeného v čl. 81 odst. 4;

f) vypracovává a zveřejňuje každoroční seznam referenčních veterinárních léčivých přípravků, na které se vztahuje harmonizace souhrnů údajů o přípravku podle čl. 70 odst. 3.

KAPITOLA XI

SPOLEČNÁ A PROCESNÍ USTANOVENÍ

Článek 145

Stálý výbor pro veterinární léčivé přípravky

1. Komisi je nápomocen Stálý výbor pro veterinární léčivé přípravky (dále jen „stálý výbor“). Stálý výbor je výborem ve smyslu nařízení (EU) č. 182/2011.

2. Odkazuje-li se na tento odstavec, použije se článek 5 nařízení (EU) č. 182/2011.

Článek 146

Změny přílohy II

1. Komisi je v souladu s čl. 147 odst. 2 svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci, jimiž se mění příloha II za účelem přizpůsobení požadavků týkajících se technické dokumentace, pokud jde o kvalitu, bezpečnost a účinnost veterinárních léčivých přípravků, technickému a vědeckému pokroku.

2. Komise přijme akty v přenesené pravomoci v souladu s čl. 147 odst. 3, jimiž se mění příloha II za účelem dosažení dostatečné úrovně podrobnosti, která zajišťuje právní jistotu a harmonizaci a za účelem nezbytné aktualizace, aniž by došlo ke zbytečnému narušení přílohy II,

▼B

a to i pokud jde o zavedení zvláštních požadavků pro veterinární léčivé přípravky pro nové léčebné postupy. Při přijímání těchto aktů v přenesené pravomoci přihlíží Komise náležitě ke zdraví zvířat, veřejnému zdraví a životnímu prostředí.

Článek 147

Výkon přenesené pravomoci

1. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci je svěřena Komisi za podmínek stanovených v tomto článku.

2. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci uvedená v čl. 37 odst. 4, čl. 57 odst. 3, čl. 106 odst. 6, čl. 109 odst. 1, čl. 115 odst. 3, čl. 118 odst. 2, čl. 136 odst. 7 a čl. 146 odst. 1 a 2 je svěřena Komisi na dobu pěti let od 27. ledna 2019. Komise vypracuje zprávu o přenesené pravomoci nejpozději devět měsíců před koncem tohoto pětiletého období. Přenesení pravomoci se automaticky prodlužuje o stejně dlouhá období, pokud Evropský parlament nebo Rada nevysloví proti tomuto prodloužení námitku nejpozději tři měsíce před koncem každého z těchto období.

3. Pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci uvedená v čl. 146 odst. 2 je svěřena Komisi na dobu od 27. ledna 2019 do 28. ledna 2022.

4. Evropský parlament nebo Rada mohou přenesení pravomoci uvedené v čl. 37 odst. 4, čl. 57 odst. 3, čl. 106 odst. 6, čl. 109 odst. 1, čl. 115 odst. 3, čl. 118 odst. 2, čl. 136 odst. 7a čl. 146 odst. 1 a 2 kdykoli zrušit. Rozhodnutím o zrušení se ukončuje přenesení pravomocí v něm určené. Rozhodnutí nabývá účinku prvním dnem po zveřejnění v *Úředním věstníku Evropské unie*, nebo k pozdějšímu dni, který je v něm upřesněn. Nedotýká se platnosti již platných aktů v přenesené pravomoci.

5. Před přijetím aktu v přenesené pravomoci Komise vede konzultace s odborníky jmenovanými jednotlivými členskými státy v souladu se zásadami stanovenými v interinstitucionální dohodě ze dne 13. dubna 2016 o zdokonalení tvorby právních předpisů.

6. Přijetí aktu v přenesené pravomoci Komise neprodleně oznámí současně Evropskému parlamentu a Radě.

7. Akt v přenesené pravomoci přijatý podle čl. 37 odst. 4, čl. 57 odst. 3, čl. 106 odst. 6, čl. 109 odst. 1, čl. 115 odst. 3, čl. 118 odst. 2, čl. 136 odst. 7 a čl. 146 odst. 1 a 2 vstoupí v platnost pouze tehdy, pokud proti němu Evropský parlament nebo Rada nevysloví námitky ve lhůtě dvou měsíců ode dne, kdy jim byl tento akt oznámen, nebo pokud Evropský parlament i Rada před uplynutím této lhůty informují Komisi o tom, že námitky nevysloví. Z podnětu Evropského parlamentu nebo Rady se tato lhůta prodlouží o dva měsíce.

▼B

Článek 148

Ochrana údajů

1. Při zpracovávání osobních údajů podle tohoto nařízení v členských státech použijí členské státy nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ([10]).

2. Při zpracování osobních údajů podle tohoto nařízení Komisí a agenturou se použije nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2018/1725 ([11]).

KAPITOLA XII

PŘECHODNÁ A ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 149

Zrušení

Směrnice 2001/82/ES se zrušuje.

Odkazy na zrušenou směrnici se považují za odkazy na toto nařízení v souladu se srovnávací tabulkou obsaženou v příloze IV.

Článek 150

Vztah k jiným aktům Unie

1. Žádné ustanovení tohoto nařízení nelze pojímat tak, že by měnilo ustanovení směrnice 96/22/ES.

2. Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ([12]) se nevztahuje na veterinární léčivé přípravky, na něž se vztahuje toto nařízení.

3. Nařízení Komise (ES) č. 658/2007 ([13]) se nevztahuje na veterinární léčivé přípravky, na něž se vztahuje toto nařízení.

([10]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů) (Úř. věst. L 119, 4.5.2016, s. 1).

([11]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2018/1725 ze dne 23. října 2018 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů orgány, institucemi a jinými subjekty Unie a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení nařízení (ES) č. 45/2001 a rozhodnutí č. 1247/2002/ES (Úř. věst. L 295, 21.11.2018, s. 39).

([12]) Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ze dne 24. listopadu 2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků (Úř. věst. L 334, 12.12.2008, s. 7).

([13]) Nařízení Komise(ES) č. 658/2007 ze dne 14. června 2007 o pokutách za nesplnění některých povinností v souvislosti s registracemi udělenými podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 155, 15.6.2007, s. 10).

▼B

Článek 151

Předchozí žádosti

1. Postupy týkající se žádostí o registrace veterinárních léčivých přípravků nebo změny veterinárních léčivých přípravků, které byly schváleny v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004 před 28. lednem 2022, se dokončí v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004.

2. Postupy týkající se žádostí o registrace veterinárních léčivých přípravků, které byly schváleny v souladu se směrnicí 2001/82/ES před 28. lednem 2022, se dokončí v souladu s uvedenou směrnicí.

3. Postupy zahájené na základě článků 33, 34, 35, 39, 40 a 78 směrnice 2001/82/ES před 28. lednem 2022 se dokončí v souladu s uvedenou směrnicí.

Článek 152

Stávající veterinární léčivé přípravky, rozhodnutí o registraci a registrace

1. Rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků a registrace homeopatických veterinárních léčivých přípravků udělené v souladu se směrnicí 2001/82/ES nebo nařízením (ES) č. 726/2004 před 28. lednem 2022 se považují za vydaná v souladu s tímto nařízením a jako takové jsou předmětem příslušných ustanovení tohoto nařízení.

První pododstavec tohoto odstavce se nepoužije na rozhodnutí o registraci pro antimikrobní veterinární léčivé přípravky, které obsahují antimikrobika vyhrazená pro léčbu lidí v souladu s prováděcími akty uvedenými v čl. 37 odst. 5.

2. Veterinární léčivé přípravky uvedené na trh podle směrnice 2001/82/ES nebo nařízení (ES) č. 726/2004 mohou být nadále dodávány na trh do 29. ledna 2027, a to i pokud nesplňují požadavky tohoto nařízení.

3. Odchylně od odstavce 1 tohoto článku se období ochrany uvedené v článku 39 nevztahují na referenční veterinární léčivé přípravky, které byly zaregistrovány před 28. lednem 2022, a místo toho nadále v tomto smyslu platí příslušná ustanovení zrušených aktů uvedených v odstavci 1 tohoto článku.

Článek 153

Přechodná ustanovení týkající se aktů v přenesené pravomoci a prováděcích aktů

1. Akty v přenesené pravomoci uvedené v čl. 118 odst. 2 a prováděcí akty uvedené v čl. 37 odst. 5, čl. 57 odst. 4, čl. 77 odst. 6, čl. 95 odst. 8, čl. 99 odst. 6 a čl. 104 odst. 7 budou přijaty před 28. lednem 2022. Tyto akty v přenesené pravomoci a prováděcí akty se použijí od 28. ledna 2022.

▼B

2. Aniž by bylo dotčeno datum použitelnosti tohoto nařízení, přijme Komise akty v přenesené pravomoci uvedené v čl. 37 odst. 4 nejpozději do 27. září 2021. Tyto akty v přenesené pravomoci se použijí od 28. ledna 2022.

3. Aniž by bylo dotčeno datum použitelnosti tohoto nařízení, přijme Komise akty v přenesené pravomoci uvedené v čl. 57 odst. 3 a čl. 146 odst. 2 a prováděcí akty uvedené v čl. 55 odst. 3 a čl. 60 odst. 1 nejpozději do 27. ledna 2021. Tyto akty v přenesené pravomoci a prováděcí akty se použijí od 28. ledna 2022.

4. Aniž by bylo dotčeno datum použitelnosti tohoto nařízení, přijme Komise nejpozději do 29. ledna 2025 akty v přenesené pravomoci uvedené v čl. 109 odst. 1 a prováděcí akty uvedené v čl. 17 odst. 2 a 3, čl. 93 odst. 2, čl. 109 odst. 2 a čl. 115 odst. 5. Tyto akty v přenesené pravomoci a prováděcí akty se použijí nejdříve od 28. ledna 2022.

5. Aniž by bylo dotčeno datum použitelnosti tohoto nařízení, je Komisi svěřena pravomoc přijímat akty v přenesené pravomoci a prováděcí akty uvedené v tomto nařízení ode dne 27. ledna 2019. Tyto akty v přenesené pravomoci a prováděcí akty se, pokud toto nařízení nestanoví jinak, použijí od 28. ledna 2022.

Při přijímání aktů v přenesené pravomoci a prováděcích aktů uvedených v tomto článku stanoví Komise dostatečnou lhůtu mezi jejich přijetím a začátkem jejich použitelnosti.

Článek 154

Zřízení farmakovigilanční databáze a databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuci

Aniž by bylo dotčeno datum použitelnosti tohoto nařízení, zajistí agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí nejpozději k 28. lednu 2022 zřízení farmakovigilanční databáze podle článku 74 a databáze pro výrobu a velkoobchodní distribuce podle článku 91.

Článek 155

Počáteční předání informací příslušnými orgány do databáze přípravků

Nejpozději do 28. ledna 2022 předloží příslušné orgány agentuře elektronicky informace o veterinárních léčivých přípravcích registrovaných v jejich členském státě k tomuto dni ve formátu uvedeném v čl. 55 odst. 3 písm. a).

Článek 156

Revize pravidel pro hodnocení rizik pro životní prostředí

Do 28. ledna 2022 předloží Komise Evropskému parlamentu a Radě zprávu o možnosti vytvoření systému přezkoumání založeném na léčivých látkách (tzv. monografie) a jiných možných alternativách pro hodnocení rizik veterinárních léčivých přípravků pro životní prostředí, kterou případně doplní legislativním návrhem.

▼B

Článek 157

Zpráva Komise o tradičních rostlinných přípravcích používaných k léčbě zvířat

Komise předloží Evropskému parlamentu a Radě do 29. ledna 2027 zprávu o tradičních rostlinných přípravcích používaných k léčbě zvířat v Unii. Komise případně předloží legislativní návrh na zavedení zjednodušeného systému registrace tradičních rostlinných přípravků používaných k léčbě zvířat.

Členské státy poskytnou Komisi informace o těchto tradičních rostlinných přípravcích na jejich územích.

Článek 158

Revize opatření týkajících se koňovitých

Nejpozději 29. ledna 2025 předloží Komise Evropskému parlamentu a Radě zprávu o svém posouzení situace, pokud jde o léčbu koňovitých léčivými přípravky a jejich vyloučení z potravinového řetězce, zejména pokud jde o dovoz koňovitých ze třetích zemí, kterou Komise doplní vhodnými opatřeními zohledňujícími zejména veřejné zdraví, pohodu zvířat, rizika podvodu a rovné podmínky ve třetích zemích.

Článek 159

Přechodná ustanovení týkající se některých osvědčení správné výrobní praxe

Aniž je dotčeno datum použitelnosti tohoto nařízení, povinnosti týkající se osvědčení správné výrobní praxe pro inaktivované imunologické veterinární léčivé přípravky, které jsou vyrobeny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v rámci epizootologické jednotky a které jsou použity pro léčbu tohoto zvířete nebo zvířat v téže epizootologické jednotce nebo pro léčbu zvířete nebo zvířat v jednotce s potvrzenou epizootologickou vazbou., jsou použitelné až od data použitelnosti prováděcích aktů, které stanoví zvláštní opatření pro správnou výrobní praxi pro tyto veterinární léčivé přípravky uvedené v čl. 93 odst. 2.

Článek 160

Vstup v platnost a použitelnost

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Použije se ode dne 28. ledna 2022.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

▼B

PŘÍLOHA I

INFORMACE PODLE ČL. 8 ODST. 1 PÍSM. A)

1. Právní základ pro žádost o registraci

2. Žadatel

2.1. Jméno nebo obchodní firma trvalé bydliště nebo sídlo žadatele

2.2. Jméno nebo obchodní firma a trvalé bydliště nebo sídlo výrobce (výrobců) nebo dovozce (dovozců) konečného vetrinárního léčivého přípravku a jméno nebo obchodní firma a trvalé bydliště nebo sídlo výrobce léčivé látky (léčivých látek)

2.3. Název a adresa míst, ve kterých probíhají jednotlivé fáze výroby, dovozu, kontroly a uvolňování šarží

3. Identifikace veterinárního léčivého přípravku

3.1. Název veterinárního léčivého přípravku a anatomicko-terapeuticko-chemický veterinární kód (ATC vet)

3.2. Léčivá látka (léčivé látky) a případně rozpouštědlo (rozpouštědla)

3.3. Síla, nebo v případě imunologického veterinárního léčivého přípravku biologická účinnost, účinnost nebo titr

3.4. Léková forma

3.5. Cesta podání

3.6. Cílové druhy

4. Informace o výrobě a farmakovigilanci

4.1. Doklad o povolení výroby nebo osvědčení správné výrobní praxe

4.2. Referenční číslo základního dokumentu farmakovigilančního systému

5. Informace o veterinárním léčivém přípravku

5.1. Návrh souhrnu údajů o přípravku vypracovaný v souladu s článkem 35

5.2. Popis konečné obchodní úpravy balení veterinárního léčivého přípravku, včetně balení a označení na obalu

5.3. Návrh textu s informacemi, které musí být uvedeny na vnitřním obalu, vnějším obalu a v příbalové informaci v souladu s články 9 až 16 tohoto nařízení

6. Další informace

6.1. Seznam zemí, ve kterých byla udělena nebo zrušena registrace pro daný veterinární léčivý přípravek

6.2. Kopie všech souhrnů údajů o přípravku, jež jsou součástí registrací udělených členskými státy

6.3. Seznam zemí, ve kterých byla předložena nebo zamítnuta žádost

6.4. Seznam členských států, ve kterých má být veterinární léčivý přípravek uveden na trh

6.5. Kritické expertní zprávy o jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku.

▼**M1**

PŘÍLOHA II

POŽADAVKY PODLE ČL. 8 ODST. 1 PÍSM. B)

Obsah

ODDÍL I OBECNÉ ZÁSADY A POŽADAVKY

I.1 **Obecné zásady**

I.2 **Požadavky na složení registrační dokumentace**

I.2.1 **Část 1: Souhrn registrační dokumentace**

I.2.2 **Část 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické údaje)**

I.2.3 **Část 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)**

I.2.4 **Část 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)**

I.2.5 **Podrobné požadavky týkající se různých typů veterinárních léčivých přípravků nebo dokumentací k žádosti o registraci**

ODDÍL II POŽADAVKY NA VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ BIOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

II.1 **ČÁST 1: Souhrn registrační dokumentace**

II.2 **ČÁST 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické údaje)**

II.2A **Popis přípravku**

II.2A1 **Kvalitativní a kvantitativní složení**

II.2A2 **Vývoj přípravku**

II.2B **Popis způsobu výroby**

II.2C **Výroba a kontrola výchozích surovin**

II.2C1 **Léčivá látka (léčivé látky)**

II.2C1.1 **Léčivé látky uvedené v lékopisech**

II.2C1.2 **Léčivé látky neuvedené v lékopise**

II. 2C1.3 **Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost**

II.2C2 **Pomocné látky**

II.2C3 **Obaly (vnitřní obal a systémy jeho uzavření)**

II. 2C3.1 **Léčivá látka**

II. 2C3.2 **Konečný přípravek**

II.2C4 **Látky biologického původu**

II.2D **Kontrolní zkoušky prováděné na izolovaných meziproduktech během výrobního postupu**

II.2E **Kontrolní zkoušky konečného přípravku**

II.2E1 **Obecné vlastnosti konečného přípravku**

II. 2E2 **Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky (léčivých látek)**

II. 2E3 **Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek**

II. 2E4 **Mikrobiologické kontroly**

II. 2E5 **Shoda mezi jednotlivými šaržemi**

II. 2E6 **Jiné kontroly**

▼**M1**

II.2F **Zkouška stability**

II.2F1 **Léčivá látka (léčivé látky)**

II.2F2 **Konečný přípravek**

II.2G **Další informace**

II.3 **ČÁST 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)**

II.3A **Zkoušky bezpečnosti**

II.3A1 **Přesná identifikace přípravku a jeho léčivé látky (léčivých látek)**

II.3A2 **Farmakologie**

II.3A2.1 **Farmakodynamika**

II.3A2.2 **Farmakokinetika**

II.3A3 **Toxikologie**

II.3A4 **Další požadavky**

II.3A.4.1 **Zvláštní studie**

II.3A.4.2 **Pozorování u lidí**

II.3A.4.3 **Vývoj rezistence a související riziko u lidí**

II.3A5 **Bezpečnost uživatele**

II.3A6 **Hodnocení rizik pro životní prostředí**

II.3B **Zkoušky reziduí**

II.3B1 **Identifikace přípravku**

II.3B2 **Deplece reziduí (metabolismus a kinetika reziduí)**

II.3B3 **Analytická metoda pro stanovení reziduí**

II.4 **ČÁST 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)**

II.4 A **Předklinické studie**

II.4A1 **Farmakologie**

II.4 A.1.1. **Farmakodynamika**

II.4 A.1.2 **Farmakokinetika**

II.4A2 **Vývoj rezistence a související riziko u zvířat**

II.4A3 **Stanovení a potvrzení dávky**

II.4A4 **Snášenlivost u cílových druhů zvířat**

II.4B **Klinická hodnocení**

II.4B1 **Obecné zásady**

II.4B2 **Dokumentace**

II.4AB2.1 **Výsledky předklinických studií**

II.4AB2.2 **Výsledky klinických hodnocení**

▼M1

ODDÍL III POŽADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

ODDÍL IIIa POŽADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

IIIa.1 **ČÁST 1: Souhrn registrační dokumentace**

IIIa.2 **ČÁST 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické údaje)**

IIIa.2A **Popis přípravku**

IIIa.2A1 **Kvalitativní a kvantitativní složení**

IIIa.2A2 **Vývoj přípravku**

IIIa.2A3 **Charakterizace**

IIIa.2A3.1 **Objasnění struktury a dalších vlastností**

IIIa.2A3.2 **Nečistoty**

IIIa.2B **Popis způsobu výroby**

IIIa.2C **Výroba a kontrola výchozích surovin**

IIIa.2C1 **Výchozí suroviny uvedené v lékopisech**

IIIa.2C2 **Výchozí suroviny neuvedené v lékopise**

IIIa.2C2.1 **Výchozí suroviny biologického původu**

IIIa.2C2.2 **Výchozí suroviny jiného než biologického původu**

IIIa.2D **Kontrolní zkoušky prováděné v průběhu výrobního postupu**

IIIa.2E **Kontrolní zkoušky konečného přípravku**

IIIa.2E1 **Specifikace konečného přípravku**

IIIa.2E2 **Popisy metody a validace zkoušek pro propuštění**

IIIa.2E3 **Referenční standardy nebo materiály**

IIIa.2F **Shoda mezi jednotlivými šaržemi**

IIIa.2F1 **Léčivá látka**

IIIa.2F2 **Konečný přípravek**

IIIa.2G **Zkoušky stability**

IIIa.2H **Další informace**

IIIa.3 **ČÁST 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)**

IIIa.3A **Zkoušky bezpečnosti**

IIIa.3A1 **Přesná identifikace přípravku a jeho léčivé látky (léčivých látek):**

IIIa.3A2 **Farmakologie**

IIIa.3A2.1 **Farmakodynamika**

IIIa.3A2.2 **Farmakokinetika**

IIIa.3A3 **Toxikologie**

IIIa.3A3.1 **Toxicita po jedné dávce**

IIIa.3A3.2 **Toxicita po opakovaných dávkách**

▼M1

IIIa.3A3.3 **Snášenlivost u cílových druhů zvířat**

IIIa.3A3.4 **Reprodukční toxicita včetně vývojové toxicity**

IIIa.3A3.5 **Genotoxicita**

IIIa.3A3.6 **Karcinogenita**

IIIa.3A3.7 **Výjimky**

IIIa.3A4 **Další požadavky**

IIIa.3A4.1 **Zvláštní studie**

IIIa.3A4.2 **Pozorování u lidí**

IIIa.3A4.3 **Vývoj rezistence a související riziko u lidí**

IIIa.3A5 **Bezpečnost uživatele**

IIIa.3A6 **Hodnocení rizik pro životní prostředí**

IIIa.3A6.1 **Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které neobsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů nesestávají**

IIIa.3A6.2 **Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají**

IIIa.3B **Zkoušky reziduí**

IIIa.3B1 **Identifikace přípravku**

IIIa.3B2 **Deplece reziduí**

IIIa.3B3 **Analytická metoda pro stanovení reziduí**

IIIa.4 **ČÁST 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)**

IIIa.4 A **Předklinické studie**

IIIa.4A1 **Farmakologie**

IIIa.4A1.1 **Farmakodynamika**

IIIa.4A1.2 **Farmakokinetika**

IIIa.4A2 **Vývoj rezistence a související riziko u zvířat**

IIIa.4A3 **Stanovení a potvrzení dávky**

IIIa.4A4 **Snášenlivost u cílových druhů zvířat**

IIIa.4B **Klinická hodnocení**

IIIa.4B1 **Obecné zásady**

IIIa.4B2 **Dokumentace**

IIIa.4B2.1 **Výsledky předklinických studií**

IIIa.4B2.2 **Výsledky klinických hodnocení**

▼**M1**

ODDÍL IIIb POŽADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

IIIb.1 **ČÁST 1: Souhrn registrační dokumentace**

IIIb.2 **ČÁST 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické a mikrobiologické údaje)**

IIIb.2.A **Popis přípravku**

IIIb.2A1 **Kvalitativní a kvantitativní složení**

IIIb.2A2 **Vývoj přípravku**

IIIb.2B **Popis způsobu výroby**

IIIb.2C **Výroba a kontrola výchozích surovin**

IIIb.2C1 **Výchozí suroviny uvedené v lékopisech**

IIIb.2C2 **Výchozí suroviny neuvedené v lékopise**

IIIb.2C2.1 **Výchozí suroviny biologického původu**

IIIb.2C2.2 **Výchozí suroviny jiného než biologického původu**

IIIb.2D **Kontrolní zkoušky prováděné v průběhu výrobního postupu**

IIIb.2E **Kontrolní zkoušky konečného přípravku**

IIIb.2F **Shoda mezi jednotlivými šaržemi**

IIIb.2G **Zkoušky stability**

IIIb.2H **Další informace**

IIIb.3 **ČÁST 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)**

IIIb.3A **Obecné požadavky**

IIIb.3B **Předklinické studie**

IIIb.3C **Klinická hodnocení**

IIIb.3D **Hodnocení rizik pro životní prostředí**

IIIb.3E **Hodnocení požadované pro veterinární léčivé přípravky obsahující geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávající**

IIIb.3F **Zkoušky reziduí, které musí být zahrnuty do předklinických studií**

IIIb.4 **ČÁST 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)**

IIIb.4A **Obecné požadavky**

IIIb.4B **Předklinické studie**

IIIb.4C **Klinická hodnocení**

ODDÍL IV POŽADAVKY NA ZVLÁŠTNÍ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

IV.1 **Žádosti pro generické veterinární léčivé přípravky**

IV.2 **Žádosti pro hybridní veterinární léčivé přípravky**

IV.3 **Žádosti pro veterinární léčivé přípravky s kombinací léčivých látek**

IV.4 **Žádosti založené na informovaném souhlasu**

IV.5 **Žádosti založené na bibliografických údajích**

IV.6 **Žádosti pro omezený trh**

IV.7 **Žádosti za výjimečných okolností**

▼**M1**

ODDÍL V POŽADAVKY NA ŽÁDOSTI O REGISTRACI PRO URČITÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

V.1 **Veterinární léčivé přípravky pro nové léčebné postupy**

V.1.1 **Obecné požadavky**

V.1.2 **Požadavky na jakost**

V.1.3 **Požadavky týkající se bezpečnosti**

V.1.4 **Požadavky týkající se účinnosti**

V.1.5 **Zvláštní požadavky na údaje u konkrétních typů přípravků určených pro nové léčebné postupy**

V.1.5.1 **Zásady**

V.1.5.2 **Veterinární léčivé přípravky určené pro genovou terapii**

V.1.5.3 **Veterinární léčivé přípravky určené pro regenerativní léčbu, přípravky tkáňového inženýrství a přípravky pro buněčnou terapii**

V.1.5.4 **Veterinární léčivý přípravek konkrétně určený k fágové terapii**

V.1.5.5 **Veterinární léčivý přípravek vycházející z nanotechnologií**

V.1.5.6 **Přípravky pro léčbu pomocí antisense RNA a interference RNA**

V.2 **Základní dokument o antigenu vakcíny**

V.3 **Vícekmenová registrační dokumentace**

V.4 **Technologie vakcínové platformy**

V.5 **Registrované homeopatické veterinární léčivé přípravky**

▼M1

ODDÍL I

OBECNÉ ZÁSADY A POŽADAVKY

I.1 **Obecné zásady**

I.1.1 Dokumentace přiložená k žádosti o registraci podle článku 8 a článků 18 až 25 se předkládá v souladu s požadavky stanovenými v této příloze a zohledňuje pokyny zveřejněné Komisí a požadavky na elektronický formát, které zveřejnila agentura.

I.1.2 Při sestavování dokumentace k žádosti o registraci vezmou žadatelé také v úvahu nejnovější znalosti veterinárního lékařství a vědecké pokyny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárních léčivých přípravků zveřejněné agenturou.

I.1.3 Na veterinární léčivé přípravky se s ohledem na příslušné části registrační dokumentace vztahují veškeré příslušné monografie Evropského lékopisu, včetně obecných monografií a obecných kapitol.

I.1.4 Výrobní postupy léčivé látky (léčivých látek) a konečného přípravku musí být v souladu se správnou výrobní praxí (SVP).

I.1.5 Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného veterinárního léčivého přípravku, ať jsou pro přípravek příznivé, nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakékoli neúplné nebo přerušené studii nebo hodnocení, které se týkají daného veterinárního léčivého přípravku.

▼M2

I.1.6 Farmakologické a toxikologické studie, studie reziduí a předklinické studie bezpečnosti musí být prováděny v souladu s ustanoveními, která se týkají správné laboratorní praxe (SLP), uvedenými ve směrnicích Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ([1]) a 2004/9/ES ([2]).

▼M1

I.1.7 Všechny zkoušky na zvířatech se provádějí s přihlédnutím k zásadám stanoveným ve směrnici 2010/63/EU bez ohledu na místo provádění zkoušek.

I.1.8 Hodnocení rizik pro životní prostředí související s propouštěním veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy (GMO) nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají ve smyslu článku 2 směrnice 2001/18/ES, musí být uvedeno v registrační dokumentaci jako samostatný dokument. Informace se předkládají v souladu s ustanoveními směrnice 2001/18/ES s přihlédnutím k pokynům zveřejněným Komisí.

I.1.9 Žadatel v části 1 dokumentace k žádosti o registraci potvrdí, že žádné předložené údaje týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku, včetně veřejně dostupných údajů, nepodléhají ochraně registrační dokumentace.

([1]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ze dne 11. února 2004 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich používání při zkouškách chemických látek (Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 44).

([2]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES ze dne 11. února 2004 o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (SLP) (Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 28).

▼M1

I.2 **Požadavky na složení registrační dokumentace**

Každá dokumentace k žádosti o registraci veterinárního léčivého přípravku se skládá z těchto částí:

I.2.1 ***Část 1: Souhrn registrační dokumentace***

Část 1 obsahuje níže uvedené správní údaje vymezené v příloze I:

a) část 1 A: body 1 až 4 a 6.1 až 6.4;

b) část 1B: bod 5;

c) část 1C: bod 6.5.

Pokud jde o část 1B bod 5.1 ve spojení s čl. 35 odst. 1 písm. l), musí žádost navrhující klasifikaci veterinárního léčivého přípravku jako „přípravku, jehož výdej není vázán na předpis veterinárního lékaře“ obsahovat kritický přezkum údajů o přípravku s cílem odůvodnit vhodnost takové klasifikace s ohledem na bezpečnost cílových a jiných než cílových druhů zvířat, veřejné zdraví a bezpečnost životního prostředí, jak je uvedeno v kritériích v čl. 34 odst. 3 písm. a) až g).

Každá kritická expertní zpráva musí být vypracována s přihlédnutím ke stávajícím vědeckým poznatkům v době podání žádosti. Musí obsahovat vyhodnocení nejrůznějších zkoušek a hodnocení, které tvoří dokumentaci k žádosti o registraci, a zaměří se na všechny aspekty důležité pro posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku. Zahrnuty do ní musí být podrobné výsledky zkoušek a hodnocení a přesné bibliografické odkazy. Uvedou se kopie citovaných bibliografických odkazů.

Kritické expertní zprávy musí být opatřeny podpisem a datovány autorem těchto zpráv a musí k nim být připojeny informace o vzdělání, školení a profesních zkušenostech autora. Uvede se profesní vztah autora k žadateli.

Kritické expertní zprávy a dodatky musí obsahovat přesné a jasné křížové odkazy na informace obsažené v registrační dokumentaci.

Je-li část 2 předložena ve formátu společného technického dokumentu, použije se pro kritickou expertní zprávu o jakosti celkový souhrn o jakosti.

Pro části 3 a 4 obsahuje kritická expertní zpráva rovněž shrnutí veškeré registrační dokumentace a příslušných předložených údajů v podobě tabulky.

I.2.2 ***Část 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické údaje)***

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

▼M1

2) Použijí se všechny monografie, včetně konkrétních monografií, obecných monografií a obecných kapitol Evropského lékopisu. V případě imunologických veterinárních léčivých přípravků se použijí všechny monografie, včetně konkrétních monografií, obecných monografií a obecných kapitol Evropského lékopisu, s výjimkou odůvodněných případů. Pokud neexistuje monografie Evropského lékopisu, lze použít monografii lékopisu členského státu. V případech, kdy látka není popsána ani v Evropském lékopise, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země, pokud je prokázána její vhodnost; v takových případech žadatel předloží kopii monografie, případně společně s překladem. Uvedeny musí být údaje prokazující schopnost monografie odpovídajícím způsobem kontrolovat jakost látky.

3) Jsou-li používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopise, musí být použití takových zkoušek odůvodněno předložením důkazu, že by suroviny, pokud by byly zkoušeny podle lékopisu, splňovaly požadavky na jakost příslušné lékopisové monografie.

4) Všechny zkušební postupy pro analýzu a kontrolu jakosti musí zohledňovat stanovené pokyny a požadavky. Předloží se výsledky validačních studií. Všechny zkušební postupy musí být dostatečně podrobně popsány tak, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu a aby je příslušný orgán mohl řádně posoudit. Jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně popsány, případně s přiloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopise nebo lékopise členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

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

6) Údaje o farmaceutické jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické) týkající se léčivé látky a/nebo konečného přípravku mohou být zahrnuty do dokumentace ve formátu společného technického dokumentu.

7) U biologických veterinárních léčivých přípravků, včetně imunologických, musí být součástí dokumentace informace o rozpouštědlech, která jsou nezbytná pro přípravu konečného přípravku. Biologický veterinární léčivý přípravek se považuje za jeden přípravek i tehdy, pokud je k přípravě různých forem konečného přípravku nutné použít více než jedno rozpouštědlo, což může být z důvodu různých cest či způsobů podání. Rozpouštědla dodávaná s biologickými veterinárními léčivými přípravky mohou být zabalena společně s lahvičkami léčivé látky nebo samostatně.

8) V souladu se směrnicí 2010/63/EU a Evropskou úmluvou na ochranu obratlovců používaných pro pokusné a jiné vědecké účely se zkoušky provedou tak, aby se použil co nejnižší počet zvířat a způsobilo se co nejméně bolesti, utrpení, strachu nebo trvalého poškození. Je-li k dispozici, použije se alternativní zkouška *in vitro*, pokud to vede k nahrazení nebo omezení používání zvířat nebo k omezení utrpení.

▼M1

I.2.3 ***Část 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)***

1) Registrační dokumentace týkající se studií bezpečnosti musí obsahovat:

a) shrnutí zkoušek, které byly provedeny v souladu s touto částí, s podrobnými odkazy na publikovanou literaturu obsahující objektivní diskuzi o všech získaných výsledcích. Vypuštění jakýchkoli zkoušek nebo hodnocení ze seznamu a zahrnutí alternativního typu studie musí být uvedeno a diskutováno;

▼M2

b) v příslušných případech prohlášení o shodě předklinických studií bezpečnosti se správnou laboratorní praxí spolu s diskuzí o přínosu, který může mít jakákoli studie, která není v souladu se správnou laboratorní praxí, pro celkové posouzení rizik, a odůvodnění statusu nesouladu se správnou laboratorní praxí.

▼M1

2) Dokumentace musí obsahovat:

a) seznam všech studií a hodnocení obsažených v registrační dokumentaci;

b) zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie a hodnocení;

c) vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie nebo hodnocení;

d) diskuze o přínosu, který mohou mít jakákoli studie nebo hodnocení, které nejsou v souladu se správnou laboratorní praxí, pro celkové posouzení rizik, a odůvodnění statusu nesouladu se správnou laboratorní praxí.

I.2.4 ***Část 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)***

1) Dokumentace týkající se účinnosti musí obsahovat veškerou předklinickou a klinickou dokumentaci, příznivou či nepříznivou pro veterinární léčivé přípravky, aby umožnila objektivní celkové hodnocení rovnováhy přínosů a rizik přípravku.

2) Registrační dokumentace studií účinnosti musí obsahovat:

a) shrnutí zkoušek, které byly provedeny v souladu s touto částí, s podrobnými odkazy na publikovanou literaturu obsahující objektivní diskuzi o všech získaných výsledcích. Vypuštění jakýchkoli zkoušek nebo hodnocení ze seznamu a zahrnutí alternativního typu studie musí být uvedeno a diskutováno;

▼M2

b) v příslušných případech prohlášení o shodě předklinických studií bezpečnosti se správnou laboratorní praxí spolu s diskuzí o přínosu, který může mít jakákoli studie, která není v souladu se správnou laboratorní praxí, pro celkové posouzení rizik, a odůvodnění statusu nesouladu se správnou laboratorní praxí.

▼M1

3) Dokumentace musí obsahovat:

a) seznam všech studií obsažených v dokumentaci;

b) zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie;

c) vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie.

▼M1

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

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

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

7) Před zahájením jakéhokoli hodnocení v terénních podmínkách musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné odstraňování ošetřených zvířat nebo pro získávání potravin z nich.

I.2.5 ***Podrobné požadavky týkající se různých typů veterinárních léčivých přípravků nebo dokumentací k žádosti o registraci***

1) Podrobné požadavky na různé typy veterinárních léčivých přípravků nebo zvláštní typy dokumentace k žádosti o registraci a požadavky vymezují následující oddíly této přílohy:

a) oddíl II popisuje standardizované požadavky na žádosti o registraci veterinárních léčivých přípravků jiných než biologických veterinárních léčivých přípravků;

b) oddíl III popisuje standardizované požadavky na žádosti o registraci biologických veterinárních léčivých přípravků:

i) oddíl IIIa popisuje standardizované požadavky na žádosti o registraci biologických veterinárních léčivých přípravků jiných než imunologických veterinárních léčivých přípravků;

ii) oddíl IIIb popisuje standardizované požadavky na žádosti o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků;

c) oddíl IV popisuje požadavky na registrační dokumentaci pro zvláštní typy dokumentace k žádosti o registraci;

d) oddíl V popisuje požadavky na registrační dokumentaci pro určité typy veterinárních léčivých přípravků.

ODDÍL II

POŽADAVKY NA VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ BIOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Následující podrobné požadavky se vztahují na veterinární léčivé přípravky jiné než biologické veterinární léčivé přípravky, pokud není v oddíle IV stanoveno jinak.

II.1 ***Část 1: Souhrn registrační dokumentace***

Viz oddíl I.

II.2 ***Část 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické údaje)***

▼**M1**

II.2A **Popis přípravku**

II.2A1 **Kvalitativní a kvantitativní složení**

1) Kvalitativním složením všech složek léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis:

a) léčivé látky (léčivých látek);

b) pomocných látek, složek pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně;

c) ostatních složek vnější vrstvy veterinárních léčivých přípravků určených k požití nebo jinému podání zvířatům, jako jsou tobolky, želatinové tobolky, intraruminální inzerty;

d) jakékoli důležité údaje o vnitřním obalu a případně vnějším obalu, a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude veterinární léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

2) Obvyklou terminologií, která se má používat při popisu složek veterinárních léčivých přípravků, se (aniž jsou dotčena ostatní ustanovení článku 8) rozumí:

a) v případě látek uvedených v Evropském lékopise nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis;

b) v případě jiných látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení;

c) složky, které nemají mezinárodní nechráněný název ani přesné vědecké označení, jsou popsány údaji o tom, jak a z čeho se připravují, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností;

d) v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES.

3) Při uvádění kvantitativního složení všech léčivých látek a pomocných látek veterinárních léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou léčivou látku a pomocnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické aktivity, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

4) Jednotky biologické aktivity se použijí pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla definována mezinárodní jednotka biologické aktivity, použije se tato jednotka. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické aktivity tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, případně s využitím jednotek Evropského lékopisu.

▼M1

5) Kvantitativní složení se doplní:

a) v případě jednodávkových přípravků: hmotností nebo jednotkami biologické aktivity každé léčivé látky v jednom vnitřním obalu s přihlédnutím k využitelnému objemu přípravku, případně po rekonstituci;

b) v případě veterinárních léčivých přípravků podávaných po kapkách: hmotností nebo jednotkami biologické aktivity každé léčivé látky obsažené v jedné kapce či v počtu kapek odpovídajícím 1 ml nebo 1 g přípravku;

c) v případě lékových forem podávaných v odměřeném množství: hmotností nebo jednotkami biologické aktivity každé léčivé látky v odměřeném množství.

6) Léčivé látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popíší jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly.

7) U veterinárních léčivých přípravků obsahujících léčivou látku, která je v Unii předmětem žádosti o registraci poprvé, se systematicky vyjádří obsah léčivé látky, jde-li o sůl nebo hydrát, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech veterinárních léčivých přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž léčivou látku uvedeno stejným způsobem.

II.2A2 **Vývoj přípravku**

1) Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek, obalu, zamýšlené funkce pomocných látek v konečném přípravku a způsobu výroby, včetně odůvodnění výběru způsobu výroby a podrobností o používaných procesech sterilizace a/nebo septických postupech u konečného přípravku. Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se jakékoli nadsazení s jeho odůvodněním. Musí se prokázat, že mikrobiologické vlastnosti (mikrobiologická čistota a antimikrobní aktivita) a pokyny k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití veterinárního léčivého přípravku, jak je stanoveno v dokumentaci k žádosti o registraci.

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

3) Navrhované velikosti balení musí být odůvodněny ve vztahu k navrhované cestě podání, dávkování a cílovému druhu, zejména pokud jde o antimikrobní (léčivé) látky.

4) Je-li konečný přípravek vybaven prostředkem pro dávkování, musí být prokázána přesnost dávky (dávek).

5) Pokud se doporučuje použít s konečným přípravkem doprovodnou zkoušku (např. diagnostickou zkoušku), poskytnou se příslušné informace o dané zkoušce.

6) U veterinárních léčivých přípravků určených k zamíchání do krmiva musí být uvedeny informace o poměru zapracování, pokynech pro zamíchání, homogenitě v krmivu a kompatibilitě/vhodnosti krmiv.

▼**M1**

II.2B **Popis způsobu výroby**

1) Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle článku 8 se vypracuje tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

2) Pro tento účel musí obsahovat alespoň:

a) skutečné složení výrobní šarže pro navrhovanou velikost (navrhované velikosti) komerční šarže s kvantitativními údaji o všech použitých látkách. Musí být uvedeny všechny látky, které mohou v průběhu výroby vymizet; jakékoliv nadsazení se musí uvést;

b) popis jednotlivých fází výroby s informacemi o provozních podmínkách procesu, a to ve slovním vyjádření spolu s grafem toku výrobního postupu;

c) v případě kontinuální výroby všechny podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku. Uvedou se informace o tom, jak je definována šarže (například vyjádřená pomocí časového období nebo množství přípravku, lze použít vyjádření pomocí rozmezí);

d) seznam kontrol v průběhu výrobního postupu, včetně fáze výroby, v níž jsou prováděny, a kritérií přijatelnosti;

e) experimentální studie validující výrobní postup a v případě potřeby plán validace postupu pro výrobní šarže;

f) pro sterilní přípravky, pokud se používají podmínky sterilizačního procesu neuvedené v lékopise, podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo septických postupech.

II.2C **Výroba a kontrola výchozích surovin**

1) Pro účely tohoto bodu se „výchozími surovinami“ rozumí léčivé látky, pomocné látky a obaly (vnitřní obal se svým uzavíracím systémem a případně vnější obal a jakýkoli prostředek pro dávkování dodávaný s veterinárním léčivým přípravkem).

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

3) Rutinní zkoušky výchozích surovin se provedou stejným způsobem, jaký je uveden v registrační dokumentaci.

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

5) Pokud se odkazuje na certifikát shody, výrobce se žadateli písemně zaručí, že výrobní postup nebyl upraven od okamžiku udělení certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče. V případě, že je v certifikátu vyplněna a podepsána „*kolonka o přístupu*“, považuje se tento požadavek za splněný, aniž by bylo zapotřebí další záruky.

▼M1

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

II.2C1 **Léčivá látka (léčivé látky)**

1) Požadované údaje se předkládají jedním ze tří způsobů podrobně uvedených v bodech 2 až 4.

2) Popíší se následující podrobnosti:

a) údaje o identitě, struktuře léčivé látky a seznam jejích fyzikálněchemických a jiných relevantních vlastností, zejména fyzikálněchemických vlastností, které mohou mít vliv na bezpečnost a účinnost léčivé látky. Případný doklad molekulové struktury musí obsahovat schematickou sekvenci aminokyselin a relativní molekulovou hmotnost;

b) informace o výrobním postupu musí zahrnovat popis výrobního postupu léčivé látky, který představuje závazek žadatele k výrobě léčivé látky. Uvede se výčet všech materiálů potřebných k výrobě léčivé látky (léčivých látek) s vyznačením, ve kterém stupni postupu se daná surovina použije. Poskytnou se informace o jakosti a kontrole uvedených surovin. Doloží se, že suroviny splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití;

c) informace o kontrole jakosti musí obsahovat informace o zkouškách (včetně kritérií přijatelnosti) prováděných při každém kritickém kroku, informace o jakosti a kontrole meziproduktů a validaci procesu a/nebo případně hodnotících studiích. V případě potřeby musí také obsahovat validační údaje pro analytické metody použité v souvislosti s léčivou látkou;

d) v informacích o nečistotách se uvedou očekávané nečistoty společně s hladinami a charakteristikou pozorovaných nečistot. Pokud je to důležité, uvedou se zde také informace o bezpečnosti těchto nečistot.

3) Základní dokument o léčivé látce

U jiné než biologické léčivé látky může žadatel zařídit, aby informace o léčivé látce podle bodu 2 poskytl výrobce léčivé látky přímo příslušným orgánům ve formě základního dokumentu o léčivé látce. V tomto případě výrobce léčivé látky poskytne žadateli veškeré údaje (část základního dokumentu o léčivé látce pro žadatele), které mohou být pro žadatele nezbytné, aby převzal odpovědnost za veterinární léčivý přípravek. Kopie údajů poskytnutých žadateli výrobcem léčivé látky se zařadí do dokumentace léčivého přípravku. Výrobce léčivé látky písemně potvrdí žadateli, že zajistí shodu mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní postup nebo specifikace, aniž by informoval žadatele.

4) Certifikát shody vydaný Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče

Předloží se certifikát shody a veškeré další údaje týkající se lékové formy, které certifikát shody nezahrnuje.

▼M1

II.2C1.1 **Léčivé látky uvedené v lékopisech**

1) Jsou-li léčivé látky v souladu s požadavky Evropského lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států, pokud pro ně Evropský lékopis neexistuje, považují se ustanovení článku 8 za dostatečně splněná. V tomto případě se popis analytických metod a postupů nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na daný lékopis.

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

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

II.2C1.2 **Léčivé látky neuvedené v lékopise**

1) Léčivé látky, které nejsou uvedeny v žádném lékopise, se popíší formou monografie s těmito body:

a) název složky splňující požadavky části II.2A1 bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;

b) definice látky uvedená formou podobnou té, která je používána v Evropském lékopise, musí být provázena všemi nezbytnými vysvětlujícími důkazy, zejména týkajícími se molekulové struktury. Pokud mohou být látky popsány pouze způsobem jejich výroby, měl by být popis dostatečně podrobný, aby charakterizoval látku, která je stálá jak svým složením, tak svými účinky;

c) způsoby identifikace mohou být popsány formou úplných postupů používaných pro výrobu látky a formou zkoušek, které by měly být prováděny rutinně;

d) zkoušky na čistotu se popisují ve vztahu ke každé jednotlivé očekávané nečistotě, zejména těm, které mohou mít škodlivý účinek, a případně těm, které s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu léčivého přípravku nebo zkreslit analytické výsledky;

e) zkoušky a kritéria přijatelnosti ke kontrole parametrů důležitých pro konečný přípravek, například se popíše sterilita a metody musí být popřípadě validovány;

f) s ohledem na komplexní látky rostlinného nebo živočišného původu je nutno rozlišovat případ, kdy mnohonásobné farmakologické účinky činí chemickou, fyzikální nebo biologickou kontrolu hlavních složek nezbytnou, a případ látek obsahujících jednu nebo více skupin složek s podobnou účinností, pro něž může být dovolena metoda stanovující celkový obsah látek.

▼M1

2) Uvedené údaje doloží, že navrhovaný soubor zkušebních postupů je dostatečný pro kontrolu jakosti léčivé látky ze stanoveného zdroje.

II. 2C1.3 **Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost**

Následující informace o léčivých látkách se předkládají jako součást obecného popisu léčivých látek, pokud na nich závisí biologická dostupnost veterinárního léčivého přípravku:

a) krystalická forma a rozpustnost;

b) velikost částic;

c) stupeň solvatace;

d) rozdělovací koeficient olej/voda;

e) hodnoty pK/pH.

Ustanovení písmen a) až c) se nepoužijí pro látky užívané pouze v roztoku.

II.2C2 **Pomocné látky**

1) Jsou-li pomocné látky v souladu s požadavky Evropského lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států, pokud pro ně Evropský lékopis neexistuje, považují se ustanovení článku 8 za dostatečně splněná. V takovém případě se popis analytických metod a postupů nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na daný lékopis. V případě potřeby musí být požadavky monografie doplněny doplňujícími zkouškami ke kontrole parametrů, např. velikosti částic, sterility a/nebo reziduálních rozpouštědel.

2) V případě neexistence monografie lékopisu musí být navržena a odůvodněna specifikace. Je třeba dodržet požadavky na specifikace stanovené v části II.2C1.2 bodě 1 písm. a) až e) pro léčivou látku. Předloženy musí být navrhované metody a k nim přiložené validační údaje.

3) Předloží se prohlášení, které potvrzuje, že barviva, která jsou přidávána do veterinárních léčivých přípravků, splňují požadavky směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES ([3]), s výjimkou případů, kdy se žádost o registraci týká určitých veterinárních léčivých přípravků pro topické použití, např. medikovaných obojků a ušních známek.

4) Předloží se prohlášení potvrzující, že použitá barviva splňují kritéria pro čistotu stanovená v nařízení Komise (EU) č. 231/2012 ([4]).

5) U nových pomocných látek, tedy u pomocné látky (pomocných látek) použité (použitých) v Unii ve veterinárním léčivém přípravku poprvé nebo novou cestou podání, musí být poskytnuty podrobné informace o výrobě, vlastnostech a kontrolách s křížovými odkazy na údaje o bezpečnosti, klinické i neklinické. V případě barviv se prohlášení o shodě uvedená v bodech 3 a 4 považují za dostatečná.

([3]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES ze dne 23. dubna 2009 o barvivech, která mohou být přidávána do léčivých přípravků (Úř. věst. L 109, 30.4.2009, s. 10).

([4]) Nařízení Komise (EU) č. 231/2012 ze dne 9. března 2012, kterým se stanoví specifikace pro potravinářské přídatné látky uvedené v přílohách II a III nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1333/2008 (Úř. věst. L 83, 22.3.2012, s. 1).

▼M1

II.2C3 **Obaly (vnitřní obal a systémy jeho uzavření)**

II. 2C3.1 **Léčivá látka**

1) Poskytnuty musí být informace o vnitřním obalu a systému jeho uzavření pro léčivou látku, a to včetně identity každého vnitřního obalového materiálu a jeho specifikací. Úroveň požadovaných informací je určena podle fyzikálního stavu (kapalného, pevného) léčivé látky.

2) Je-li předložen certifikát shody pro léčivou látku z navrženého zdroje a specifikuje vnitřní obal a systém jeho uzavření, lze podrobné informace o nich pro léčivou látku z uvedeného zdroje nahradit odkazem na platný certifikát shody.

3) Je-li předložen základní dokument o léčivé látce z navrženého zdroje a specifikuje vnitřní obal a systém jeho uzavření, lze podrobné informace o nich pro léčivou látku z uvedeného zdroje nahradit odkazem na základní dokument o léčivé látce.

II. 2C3.2 **Konečný přípravek**

1) Poskytnuty musí být informace o vnitřním obalu a systému jeho uzavření a jakémkoli prostředku pro konečný přípravek, a to včetně identity každého vnitřního obalového materiálu a jeho specifikací. Úroveň požadovaných informací je určena podle cesty podání veterinárního léčivého přípravku a fyzikálního stavu (kapalného, pevného) lékové formy.

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

3) U obalových materiálů, které jsou v Unii použity poprvé a které jsou ve styku s přípravkem, musí být předloženy informace o jejich složení, výrobě a bezpečnosti.

II.2C4 **Látky biologického původu**

1) V souladu s příslušnými pokyny musí být poskytnuty informace o zdroji, zpracování, vlastnostech a kontrole všech materiálů biologického původu (lidského, živočišného, rostlinného nebo z mikroorganismů) použitých při výrobě veterinárních léčivých přípravků, včetně údajů o virové bezpečnosti.

2) Musí být předložena dokumentace prokazující, že materiály pocházející z druhů zvířat relevantních pro přenos přenosných spongiformních encefalopatií (TSE) jsou v souladu s požadavky Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků, jakož i s požadavky odpovídající monografie Evropského lékopisu. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušnou monografii Evropského lékopisu.

II.2D **Kontrolní zkoušky prováděné na izolovaných meziproduktech během výrobního postupu**

1) Pro účely tohoto oddílu se „izolovaným meziproduktem“ rozumí částečně zpracovaný materiál, který může být skladován po stanovenou dobu a který před tím, než se stane konečným přípravkem, projde dalším krokem (kroky) zpracování.

▼M1

2) Pro každý meziprodukt se stanoví specifikace a musí být popsány a validovány případné analytické metody.

3) Údaje o primárním obalu meziproduktu musí být uvedeny, pokud se liší od těchto údajů pro konečný přípravek.

4) Doba použitelnosti a podmínky skladování meziproduktu musí být definovány na základě údajů vyplývajících ze studií stability.

II.2E **Kontrolní zkoušky konečného přípravku**

1) Pro kontrolu konečného přípravku zahrnuje šarže konečného přípravku všechny jednotky lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství surovin a prošly stejnou řadou výrobních a/nebo sterilizačních operací. V případě kontinuální výroby může být velikost šarže vyjádřena časovým obdobím nebo množstvím přípravku a může být vyjádřena jako rozmezí.

2) Musí být uvedeny zkoušky, které se provádějí s konečným přípravkem. Uvede se odůvodnění navrhované specifikace. Musí být uvedena a odůvodněna četnost zkoušek, které nejsou prováděny rutinně. Musí být uvedena kritéria přijatelnosti pro propuštění.

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

4) Pokud jsou použity jiné zkušební postupy a kritéria přijatelnosti, než které jsou uvedeny v příslušných monografiích a obecných kapitolách Evropského lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise členského státu, musí být uvedené postupy a kritéria odůvodněny důkazem, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu.

II.2E1 **Obecné vlastnosti konečného přípravku**

1) Určité zkoušky obecných vlastností přípravku musí být vždy zařazeny mezi zkoušky konečného přípravku. Uvedené zkoušky, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností/objemů a maximálních odchylek, mechanických a fyzikálních zkoušek, vzhledu, fyzikálních vlastností, jako jsou pH nebo velikost částic. Pro každou z uvedených vlastností musí žadatel určit standardy a kritéria přijatelnosti.

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

II. 2E2 **Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky (léčivých látek)**

1) Identifikace a stanovení léčivé látky (léčivých látek) se provedou buď u reprezentativního vzorku výrobní šarže, nebo u určitého počtu jednotek pro dávkování analyzovaných jednotlivě.

▼M1

2) Pokud pro to není dostatečné zdůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu léčivé látky v konečném přípravku překročit v okamžiku vyrobení ± 5 %.

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

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

5) Musí být uvedeno maximální přijatelné množství jednotlivých a celkových rozkladných produktů bezprostředně po výrobě. Musí být uvedeny důvody pro zařazení nebo vyloučení rozkladných produktů do specifikace.

II. 2E3 **Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek**

Identifikace a určení horního a dolního limitu jsou povinné pro každou jednotlivou antimikrobní konzervační látku a pro všechny pomocné látky, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost léčivé látky, ledaže je biologická dostupnost zaručena jinými vhodnými zkouškami. Identifikace a určení horního limitu jsou povinné pro všechny antioxidanty a pro všechny pomocné látky, které mohou nepříznivě ovlivnit fyziologické funkce, přičemž pro antioxidanty se v době propouštění určí i dolní limit.

II. 2E4 **Mikrobiologické kontroly**

Mezi analytické údaje musí být zahrnuty údaje o mikrobiologických zkouškách, jako je sterilita a bakteriální endotoxiny, pokud se takové zkoušky musí provádět rutinně za účelem ověření jakosti přípravku.

II. 2E5 **Shoda mezi jednotlivými šaržemi**

K tomu, aby bylo zajištěno, že jakost přípravku je u jednotlivých šarží shodná, a aby byla prokázána shoda se specifikací, musí být předloženy údaje o šaržích s uvedením výsledků všech zkoušek provedených obecně u [3] šarží vyrobených v navrhovaném místě (místech) výroby v souladu s popsaným výrobním postupem.

II. 2E6 **Jiné kontroly**

Musí být zkontrolována jakákoli jiná zkouška, která je považována za nezbytnou k potvrzení jakosti léčivého přípravku.

▼M1

II.2F **Zkouška stability**

II.2F1 **Léčivá látka (léčivé látky)**

1) Doba reatestace a podmínky skladování léčivé látky musí být přesně určeny s výjimkou případu, kdy výrobce konečného přípravku provádí kompletní opakované zkoušky léčivé látky bezprostředně před jejím použitím ve výrobě konečného přípravku.

2) Musí být předloženy údaje o stabilitě, které doloží, jak se jakost léčivé látky mění v čase v závislosti na různých environmentálních faktorech, a případně podpoří určenou dobu reatestace a podmínky skladování. Musí být uveden typ provedených studií stability, použitých protokolů, analytických postupů a jejich validace společně s podrobnými výsledky.

3) Pokud je pro danou léčivou látku z navrženého zdroje k dispozici certifikát shody, který přesně stanoví dobu reatestace a podmínky skladování, lze údaje o stabilitě pro danou léčivou látku z uvedeného zdroje nahradit odkazem na platný certifikát shody.

4) Je-li předložen základní dokument o léčivé látce z navrženého zdroje a specifikuje údaje o stabilitě, lze podrobné informace o stabilitě pro léčivou látku z uvedeného zdroje nahradit odkazem na základní dokument o léčivé látce.

II.2F2 **Konečný přípravek**

1) Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byla stanovena doba použitelnosti, doporučené podmínky skladování a specifikace na konci doby použitelnosti navržené žadatelem.

2) Musí být uveden typ provedených studií stability, použitých protokolů, analytických postupů a jejich validace společně s podrobnými výsledky.

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

4) U vícedávkových obalů musí být případně uvedeny údaje o stabilitě, které odůvodňují stanovení doby použitelnosti pro přípravek po jeho prvním načetí nebo otevření, a definovány specifikace během této doby použitelnosti.

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

6) Pokud údaje o stabilitě ukazují, že obsah léčivé látky klesá během skladování, musí popis kontrolních zkoušek konečného přípravku případně obsahovat chemické a v případě potřeby toxikologicko-farmakologické zhodnocení změn, kterými tato látka prochází, a případně charakterizaci a/nebo stanovení obsahu rozkladných produktů.

▼M1

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

8) Na základě výsledků zkoušek stability musí být uvedeny a odůvodněny zkoušky a jejich kritéria přijatelnosti, které se provádějí s konečným přípravkem v průběhu doby použitelnosti.

9) Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti a v případě potřeby dobu použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu za doporučených podmínek skladování.

10) Kromě toho musí být u veterinárních léčivých přípravků určených k zamíchání do krmiva uvedeny informace o stabilitě a navrhované době použitelnosti po zapracování do krmiva. Rovněž musí být uvedena specifikace pro medikovaná krmiva vyrobená s použitím uvedených veterinárních léčivých přípravků v souladu s doporučenými pokyny pro použití.

II.2G **Další informace**

Registrační dokumentace podle tohoto bodu může obsahovat informace týkající se jakosti veterinárního léčivého přípravku, které nejsou zahrnuty na jiném místě v této části.

II.3 ***Část 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)***

1) Každá zpráva o studii musí obsahovat:

a) kopii plánu (protokolu) studie;

b) prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné;

c) popis použitých metod, zařízení a surovin;

d) popis a odůvodnění zkušebního systému;

e) dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem;

f) v příslušných případech statistické hodnocení výsledků;

g) diskuzi o výsledcích, s poznámkami o hodnotě dávky s pozorovaným účinkem a bez pozorovaného účinku a o jakýchkoli neobvyklých pozorováních;

h) název laboratoře;

i) jméno vedoucího studie;

j) podpis a datum;

k) místo a období, během něhož byla studie provedena;

l) klíč ke zkratkám a kódům bez ohledu na to, zda jsou mezinárodně přijímány, či nikoli;

m) popis matematických a statistických postupů.

▼M1

2) Zveřejněné studie mohou být přijaty, pokud obsahují dostatečné množství údajů a dostatečné podrobnosti umožňující nezávislé posouzení. Zkušební techniky musí být popsány natolik podrobně, aby bylo možné je opakovat, a zkoušející musí potvrdit jejich platnost. Souhrny studií, pro které nejsou k dispozici podrobné zprávy, se nepřijmou jako platná dokumentace. Pokud byla látka dříve zhodnocena pro účely stanovení maximálního limitu reziduí (dále jen „MLR“), lze za účelem splnění určitých bezpečnostních požadavků uvést odkaz na evropské veřejné zprávy o hodnocení MLR (dále jen „zprávy EPMAR“). Odkazuje-li se na zprávu EPMAR, není nutné předkládat studie, které již byly vyhodnoceny jako součást hodnocení MLR; předloží se pouze nové studie, které nebyly k dispozici pro hodnocení MLR. Není-li cesta expozice (například pro uživatele) totožná s cestou použitou v souladu s nařízením Komise (EU) 2018/782 ([5]), mohou být nutné nové studie.

II.3A **Zkoušky bezpečnosti**

1) Dokumentace týkající se bezpečnosti musí být přiměřená pro posouzení:

a) možné toxicity veterinárního léčivého přípravku a jakýchkoli nebezpečných nebo nežádoucích účinků u cílových druhů zvířat, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití;

b) možných rizik, která mohou vznikat v důsledku expozice lidí veterinárnímu léčivému přípravku, například při jeho podávání zvířeti;

c) možných rizik pro životní prostředí vznikajících v důsledku použití veterinárního léčivého přípravku.

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

3) S pomocnou látkou použitou ve veterinárním léčivém přípravku poprvé nebo novou cestou podání se naloží stejně jako s léčivou látkou.

II.3A1 **Přesná identifikace přípravku a jeho léčivé látky (léčivých látek)**

a) mezinárodní nechráněný název (INN);

b) název podle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC);

c) číslo CAS (Chemical Abstract Service);

d) léčebná, farmakologická a chemická klasifikace;

e) synonyma a zkratky;

f) strukturní vzorec;

([5]) Nařízení Komise (EU) 2018/782 ze dne 29. května 2018, kterým se stanoví metodické zásady hodnocení rizika a doporučení pro řízení rizika podle nařízení (ES) č. 470/2009 (Úř. věst. L 132, 30.5.2018, s. 5).

▼**M1**

g) molekulární vzorec;

h) molekulová hmotnost;

i) stupeň čistoty;

j) kvalitativní a kvantitativní složení nečistot;

k) popis fyzikálních vlastností:

i) bod tání;

ii) bod varu;

iii) tenze par;

iv) rozpustnost ve vodě a organických rozpouštědlech vyjádřená v g/l s uvedením teploty;

v) hustota;

vi) lom světla, optická otáčivost atd.;

l) složení přípravku.

II.3A2 **Farmakologie**

1) Farmakologické studie mají zásadní význam pro objasňování mechanismů, které vyvolávají léčebné účinky veterinárního léčivého přípravku, a proto by farmakologické studie prováděné na pokusných a cílových druzích zvířat měly být zahrnuty. V příslušných případech lze odkázat na studie předložené v části 4 registrační dokumentace.

2) Pokud má veterinární léčivý přípravek farmakologické účinky, které nejsou provázeny toxickou odpovědí, nebo je působí v dávkách nižších, než jsou dávky nutné k vyvolání toxické odpovědi, musí být uvedené farmakologické účinky zohledněny při posuzování bezpečnosti pro uživatele veterinárního léčivého přípravku.

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

II.3A2.1 **Farmakodynamika**

Poskytnuty musí být informace o mechanismu působení léčivé látky (léčivých látek), společně s informacemi o primárních a sekundárních farmakodynamických účincích za účelem lepšího porozumění jakýmkoli nežádoucím účinkům při studiích na zvířatech. Podrobný výčet farmakodynamických vlastností souvisejících s léčebným účinkem se uvede v části 4 A registrační dokumentace.

II.3A2.2 **Farmakokinetika**

Poskytnuty musí být údaje o osudu léčivé látky a jejích metabolitů u laboratorních zvířat, zahrnující absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování (ADME). K určení odpovídající expozice musí být tyto údaje vztaženy ke zjištěním poměru dávka/účinek z farmakologických a toxikologických studií.

▼M1

II.3A3 **Toxikologie**

1) Dokumentace týkající se toxikologie musí dodržovat pokyny ohledně obecného přístupu ke zkoušení vydané agenturou a pokyny ke konkrétním studiím. Studie toxicity musí být obecně prováděny s léčivou látkou (léčivými látkami), nikoli s formulovaným přípravkem, není-li konkrétně požadováno jinak.

2) Studie na zvířatech musí být prováděny na zavedených kmenech laboratorních zvířat, pro něž jsou k dispozici (nejlépe) historické údaje.

3) Toxicita po jedné dávce

Zkoušky toxicity po jedné dávce mohou být použity ke stanovení:

a) možných účinků akutního předávkování u cílových druhů zvířat;

b) možných účinků náhodného podání lidem;

c) dávek, které mohou být využity ve zkouškách po opakovaných dávkách.

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

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

4) Toxicita po opakovaných dávkách

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoli fyziologických a/nebo patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené léčivé látky nebo kombinace léčivých látek a ke stanovení toho, jak uvedené změny souvisejí s dávkováním.

Obvykle postačuje zkouška toxicity po opakovaných dávkách u jednoho druhu pokusných zvířat. Tuto studii lze nahradit studií prováděnou u cílového zvířete. Frekvence a cesta podání a trvání studie se zvolí s ohledem na navrhované podmínky klinického použití a/nebo expozice uživatele. Žadatel uvede důvody pro rozsah a trvání zvolených studií a dávek.

5) Snášenlivost u cílových druhů zvířat

Musí být předložen souhrn informací o veškerých příznacích nesnášenlivosti, které byly pozorovány při provedených studiích, obvykle za použití konečného složení přípravku, u cílových druhů zvířat v souladu s požadavky části II.4A4 (Snášenlivost u cílových druhů zvířat). Uvedou se dotčené studie, dávky, při kterých se nesnášenlivost projevila, a příslušné druhy a plemena. Dále se uvedou podrobnosti o veškerých neočekávaných fyziologických změnách. Zprávy z uvedených studií v plném znění musí být obsaženy v části 4 registrační dokumentace.

▼**M1**

6) Reprodukční toxicita včetně vývojové toxicity

Studie účinků na reprodukci

U přípravků určených k použití u plemenných zvířat musí být předloženy studie reprodukční bezpečnosti v souladu s pokyny VICH GL43. Studie reprodukční toxicity u laboratorních zvířat se pro hodnocení účinků na uživatele neočekávají.

7) Studie vývojové toxicity

Pro hodnocení účinků u cílových druhů zvířat se studie vývojové toxicity nevyžadují u přípravků určených pouze pro použití u jiných než plemenných zvířat. U ostatních přípravků musí být provedena studie vývojové toxicity alespoň u jednoho druhu zvířat, který může být cílovým druhem. Pokud se studie provádí u cílových druhů, uvede se zde souhrn a úplná zpráva o studii se zahrne do části 4 registrační dokumentace.

Pro hodnocení bezpečnosti uživatele se provedou standardní zkoušky vývojové toxicity v souladu se standardními zkouškami na základě stanovených pokynů (včetně zkoušek podle VICH GL32 a OECD) ve všech případech, kdy lze očekávat významnou expozici uživatele.

8) Genotoxicita

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

U léčivé látky (léčivých látek) se provede standardní soubor zkoušek genotoxicity v souladu se standardními zkouškami založenými na stanovených pokynech (včetně zkoušek podle VICH GL23 a OECD).

9) Karcinogenita

Při rozhodování o tom, zda je nezbytné zkoušení karcinogenity, se přihlédne k výsledkům zkoušek genotoxicity, vztahům mezi strukturou a účinkem a výsledkům zkoušek toxicity po opakovaných dávkách, které mohou prokázat potenciál pro hyperplastické/neoplastické změny.

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

Zkoušky karcinogenity se provedou podle standardních zkoušek založených na stanovených pokynech (včetně zkoušek podle VICH GL28 a OECD).

▼M1

10) Výjimky

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

a) lze za stanovených podmínek použití očekávat pozření veterinárního léčivého přípravku zvířetem nebo

b) se za stanovených podmínek použití očekává orální expozice uživatele veterinárnímu léčivému přípravku.

II.3A4 **Další požadavky**

II.3 A.4.1 **Zvláštní studie**

V případě určitých skupin látek, nebo jestliže účinky pozorované během zkoušek po opakovaných dávkách u zvířat zahrnují změny naznačující například imunotoxicitu, neurotoxicitu nebo endokrinní poruchy, vyžaduje se další zkoušení, například studie citlivosti nebo zkoušky opožděné neurotoxicity. V závislosti na povaze přípravku může být nezbytné provést doplňující studie k posouzení základního mechanismu toxického účinku nebo potenciálu podráždění.

U přípravků, u nichž může dojít k expozici kůže a očí, se předloží studie dráždivosti a senzibilizace. Uvedené studie se provedou s použitím konečného složení přípravku.

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

II.3 A.4.2 **Pozorování u lidí**

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

II.3 A.4.3 **Vývoj rezistence a související riziko u lidí**

Požadavky na údaje popsané v tomto bodě se týkají antibakteriálních látek a nemusí být plně použitelné na jiné typy antimikrobik (konkrétně antivirotika, antimykotika a antiprotozoika), ačkoli v zásadě mohou být požadavky v příslušných případech dodrženy.

U uvedených přípravků jsou nezbytné údaje o potenciálním výskytu rezistentních bakterií nebo determinantů rezistence významných pro lidské zdraví, které jsou spojeny s používáním veterinárních léčivých přípravků. Obzvláště důležitý je v tomto ohledu mechanismus vývoje a selekce takové rezistence. V případě potřeby musí žadatel navrhnout opatření k omezení vývoje rezistence v důsledku zamýšleného použití veterinárního léčivého přípravku.

▼M1

Údaje o rezistenci významné pro klinické použití přípravku u cílových zvířat musí být řešeny v souladu s částí II.4A2. Pokud je to důležité, je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části II.4A2.

1) U zvířat určených k produkci potravin se hodnocení rizik zaměří na:

a) identifikaci rezistentních bakterií nebo determinantů rezistence, které by mohly být spojeny s lidským onemocněním (zoonotické a/nebo komenzální bakterie) a jsou voleny na základě použití antimikrobního veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat (identifikace nebezpečí);

b) pravděpodobnost uvolnění zjištěného (zjištěných) nebezpečí z cílových druhů zvířat v důsledku použití posuzovaného veterinárního léčivého přípravku;

c) pravděpodobnost následné expozice člověka zjištěnému nebezpečí (zjištěným nebezpečím) prostřednictvím potravy nebo přímým kontaktem a z toho plynoucí důsledky pro lidské zdraví (nepříznivé účinky na zdraví). Pokyny jsou k dispozici v pokynech VICH GL27 a pokynech EU.

2) U zvířat v zájmovém chovu se posouzení rizika pro lidské nebo veřejné zdraví zaměří na:

a) identifikaci rezistentních bakterií nebo determinantů rezistence, které by mohly být spojeny s lidským onemocněním a jsou voleny na základě použití antimikrobního veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat;

b) odhad expozice zoonotických a komenzálních bakterií u cílových druhů zvířat na základě podmínek použití posuzovaného veterinárního léčivého přípravku;

c) posouzení následné expozice člověka antimikrobiální rezistenci a z toho plynoucích důsledků pro lidské zdraví.

3) Musí být řešena rezistence v životním prostředí.

II.3A5 **Bezpečnost uživatele**

Tento oddíl obsahuje posouzení účinků pozorovaných v částech II.3 A až II.3A4 a uvádí je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

Bezpečnost uživatele se řeší v souladu s pokyny Výboru pro veterinární léčivé přípravky.

II.3A6 **Hodnocení rizik pro životní prostředí**

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

2) Toto hodnocení sestává ze dvou fází. První fáze hodnocení musí být provedena vždy. Podrobnosti o hodnocení musí být poskytnuty v souladu s pokyny zveřejněnými agenturou. Toto hodnocení naznačí potenciální expozici životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí, a to zejména s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

▼M1

a) cílové druhy zvířat a navrhovaný vzorec použití;

b) způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí;

c) možné vylučování přípravku, jeho léčivých látek nebo významných metabolitů ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v exkretech;

d) odstraňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

3) Ve druhé fázi musí být provedeno další konkrétní zkoumání osudu a účinků přípravku na konkrétní ekosystémy v souladu s pokyny zveřejněnými agenturou. Zohledněn musí být rozsah expozice životního prostředí přípravku a dostupné informace o fyzikálních/chemických, farmakologických a/nebo toxikologických vlastnostech dotčené látky (dotčených látek), včetně metabolitů v případě identifikovaného rizika, které byly získány při provádění dalších zkoušek a hodnocení podle tohoto nařízení.

4) U přípravků pro druhy zvířat určené k produkci potravin se perzistentní, bioakumulativní a toxické (PBT) látky nebo vysoce perzistentní a vysoce bioakumulativní (vPvB) látky klasifikují podle kritérií stanovených v příloze XIII nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 ([6]) (nařízení REACH) a posoudí se podle pokynů, které se týkají hodnocení PBT a vPvB látek ve veterinárních léčivých přípravcích a byly zveřejněny agenturou.

II.3B **Zkoušky reziduí**

1) Pro účely tohoto bodu se použijí definice nařízení (ES) č. 470/2009.

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

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

a) v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního léčivého přípravku nebo jeho metabolity v poživatelných tkáních ošetřených zvířat nebo v mléku, vejcích a/nebo medu (případně vosku) získaných z těchto zvířat;

b) že je možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet, za účelem zabránění veškerým rizikům pro zdraví spotřebitele potravin získaných z ošetřených zvířat;

([6]) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 ze dne 18. prosince 2006 o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek (REACH), o zřízení Evropské agentury pro chemické látky, o změně směrnice 1999/45/ES a o zrušení nařízení Rady (EHS) č. 793/93, nařízení Komise (ES) č. 1488/94, směrnice Rady 76/769/EHS a směrnic Komise 91/155/EHS, 93/67/EHS, 93/105/ES a 2000/21/ES (Úř. věst. L 396, 30.12.2006, s. 1).

▼M1

c) že analytická metoda či analytické metody používané ve studii deplece reziduí jsou dostatečně validované k tomu, aby poskytovaly nezbytné ujištění, že předložené údaje o reziduích jsou vhodné jako základ pro ochrannou lhůtu.

II.3B1 **Identifikace přípravku**

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

a) složení;

b) výsledků fyzikálních a chemických (aktivita a čistota) zkoušek pro příslušnou šarži (příslušné šarže);

c) identifikace šarže.

II.3B2 **Deplece reziduí (metabolismus a kinetika reziduí)**

1) Účelem těchto studií, kterými se měří rychlost deplece reziduí v cílovém zvířeti po posledním podání léčivého přípravku, je stanovení ochranných lhůt nezbytných k tomu, aby bylo zajištěno, že v potravinách získaných z ošetřených zvířat nejsou přítomna žádná rezidua, která mohou představovat nebezpečí pro spotřebitele.

2) Uvede se současný stav MLR pro složky veterinárního léčivého přípravku u příslušných cílových druhů zvířat.

3) Po podání konečné dávky veterinárního léčivého přípravku pokusným zvířatům se při dostatečném počtu opakování stanoví množství přítomných reziduí. Studie na savcích a ptácích se provedou podle pokynů VICH GL48 a dalších příslušných pokynů. Studie reziduí v medu se provedou podle pokynů VICH GL56 a studie deplece reziduí u vodních druhů podle pokynů VICH GL57.

4) Na základě hodnocení musí být uvedeno odůvodnění navrhované ochranné lhůty.

II.3B3 **Analytická metoda pro stanovení reziduí**

Studie deplece reziduí, analytická metoda (analytické metody) a její (jejich) validace musí být provedeny v souladu s pokyny VICH GL49.

Analytická metoda musí zohledňovat stav vědeckého a technického poznání v době předložení žádosti.

II.4 ***Část 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)***

II.4A **Předklinické studie**

Cílem předklinických studií je prozkoumat bezpečnost a účinnost přípravku pro cílová zvířata. Tyto studie jsou nezbytné ke stanovení farmakologické aktivity, farmakokinetických vlastností, dávky a intervalu dávkování, případně rezistence a snášenlivosti přípravku u cílových zvířat.

▼M1

II.4A1 **Farmakologie**

II.4 A.1.1. **Farmakodynamika**

1) Charakterizovány musí být farmakodynamické účinky léčivé látky obsažené (léčivých látek obsažených) ve veterinárním léčivém přípravku.

2) Musí být dostatečně popsán způsob účinku a farmakologické účinky, na kterých je založeno doporučené používání v praxi, a to včetně případných sekundárních účinků. Obecně se hodnotí účinky na hlavní tělesné funkce. Výsledky se vyjádří kvantitativně (například pomocí křivek postihujících závislost účinku na dávce a/nebo účinku na čase) a pokud možno ve srovnání s látkou s dobře známou účinností (pokud se uvádí větší účinnost ve srovnání s látkou, jejíž účinnost je dobře známa, musí být rozdíl prokázán a musí být doloženo, že je statisticky významný).

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

4) Zkušební techniky, nejedná-li se o standardní postupy, se popíší tak podrobně, aby je bylo možné opakovat a bylo možné je validovat. Výsledky zkoušek musí být jasně uvedeny a musí být udán výsledek jakýchkoli uvedených statistických srovnání.

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

II.4 A.1.2 **Farmakokinetika**

1) V rámci hodnocení bezpečnosti cílového druhu zvířat a účinnosti veterinárního léčivého přípravku u cílového druhu zvířat se požadují základní farmakokinetické údaje týkající se léčivé látky, zejména pokud se jedná o novou látku nebo nové složení přípravku.

2) Cíle farmakokinetických studií u cílových druhů zvířat lze rozdělit do čtyř hlavních oblastí:

a) popis základních farmakokinetických vlastností (konkrétně absorpce, distribuce, metabolismus a exkrece) léčivé látky v přípravku;

b) použití těchto základních farmakokinetických vlastností ke sledování vztahů mezi režimem dávkování, plazmatickými a tkáňovými koncentracemi v průběhu času a farmakologickými, léčebnými anebo toxickými účinky;

c) v příslušných případech je třeba porovnat farmakokinetické parametry mezi různými cílovými druhy zvířat a zkoumat možné rozdíly mezi jednotlivými druhy zvířat, které mají dopad na bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat;

d) v příslušných případech je třeba porovnat biologickou dostupnost na podporu překlenutí informací o bezpečnosti a účinnosti mezi různými přípravky, lékovými formami, silami nebo cestami podání nebo porovnat dopad změn ve výrobě nebo složení.

▼M1

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

4) Pokud byly farmakokinetické studie předloženy v části 3 registrační dokumentace, může být na tyto studie učiněn křížový odkaz. Pro pevně dané kombinace viz oddíl IV.

II.4A2 **Vývoj rezistence a související riziko u zvířat**

1) U příslušných veterinárních léčivých přípravků (například antimikrobik, antiparazitik) musí být uvedeny informace o případné stávající rezistenci a o možném výskytu rezistence klinicky důležité pro deklarovanou indikaci u cílových druhů zvířat. Je-li to možné, předloží se informace o mechanismu (mechanismech) rezistence, molekulárním genetickém základu rezistence a rychlosti přenosu determinantů rezistence. Jsou-li relevantní, musí být předloženy informace o korezistenci a křížové rezistenci. Žadatel musí navrhnout opatření k omezení vývoje rezistence u organismů, které jsou klinicky významné pro zamýšlené použití veterinárního léčivého přípravku.

2) Rezistence významná z hlediska rizik pro člověka musí být řešena v souladu s částí II.3A4 bodem 3. V příslušných případech je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části II.3A4 bodě 3.

II.4A3 **Stanovení a potvrzení dávky**

Musí být předloženy příslušné údaje, které zdůvodní navrhovanou dávku, interval dávkování, dobu trvání léčby a případný interval opakované léčby.

U studií prováděných v terénních podmínkách musí být poskytnuty příslušné informace podle části II.4B, s výjimkou řádně odůvodněných případů.

II.4A4 **Snášenlivost u cílových druhů zvířat**

Hodnotí se lokální a systémová snášenlivost veterinárního léčivého přípravku u cílových druhů zvířat. Účelem studií bezpečnosti u cílových zvířat je charakterizovat příznaky nesnášenlivosti a stanovit dostatečné meze bezpečnosti za použití doporučené cesty (doporučených cest) podání. Toho lze dosáhnout zvýšením dávky a/nebo prodloužením trvání léčby. Zpráva (zprávy) o studiích musí obsahovat podrobnosti o všech očekávaných farmakologických účincích a o všech nežádoucích účincích. Provádění studií bezpečnosti u cílových zvířat musí být v souladu s mezinárodními pokyny mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních přípravků (VICH) a příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou.. Informace o bezpečnosti pro cílové druhy zvířat mohou poskytnout i další předklinické studie včetně studií uvedených v části 3 a klinická hodnocení spolu s příslušnými informacemi z publikované literatury. Zde se uvedou studie vývojové toxicity provedené u cílových druhů zvířat a shrnutí se uvede v části 3 registrační dokumentace.

▼M1

II.4B **Klinická hodnocení**

II.4B1 **Obecné zásady**

1) Klinická hodnocení musí být koncipována, prováděna a vykazována s řádným zohledněním mezinárodních pokynů VICH pro správnou klinickou praxi a příslušných pokynů zveřejněných agenturou. Údaje pocházející z klinických hodnocení prováděných mimo Unii mohou být brány v úvahu při posuzování žádosti o registraci pouze v případě, že jsou tyto údaje dostatečně reprezentativní pro situaci v Unii.

2) Zkušební údaje, jako jsou průzkumná/pilotní hodnocení nebo výsledky jiných než experimentálních přístupů, musí být potvrzeny klinickými hodnoceními, není-li odůvodněno jinak.

3) Účelem klinických hodnocení je v terénních podmínkách zkoumat bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat v běžných podmínkách chovu zvířat a/nebo jako součást řádné veterinární praxe. Hodnocení musí prokázat účinek veterinárního léčivého přípravku po podání zamýšlenému cílovému druhu zvířat za použití navrhovaného režimu dávkování a navrhované cesty (navrhovaných cest) podání. Cílem koncepce hodnocení je podpora indikací a zohlednění případných kontraindikací podle druhu, stáří, plemene a pohlaví zvířete, pokynů pro použití veterinárního léčivého přípravku, jakož i jeho případných nežádoucích účinků.

4) Veškerá veterinární klinická hodnocení musí být prováděna v souladu s podrobným protokolem hodnocení.

5) U složení přípravků určených k použití ve veterinárních klinických hodnoceních v Unii musí označení na obalu zřetelně a nesmazatelně uvádět slova „pouze k veterinárnímu klinickému hodnocení“.

6) Pokud nejsou předloženy jiné důvody, musí být klinická hodnocení provedena s využitím zvířat v kontrolních skupinách (kontrolovaná klinická hodnocení). Získané výsledky účinnosti nového přípravku se porovnají s výsledky od cílových druhů zvířat, kterým byl podán veterinární léčivý přípravek registrovaný v Unii, jenž prokázal přijatelnou míru účinnosti a je schválen k použití pro navrhovanou indikaci (navrhované indikace) pro použití u stejného cílového druhu zvířat, nebo s výsledky skupiny, které bylo podáno placebo, nebo skupiny neléčené. Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

7) Při navrhování protokolu, analýze a posuzování klinických hodnocení se použijí zavedené statistické zásady v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou, s výjimkou odůvodněných případů.

II.4B2 **Dokumentace**

II.4AB2.1 **Výsledky předklinických studií**

Kdykoli je to možné, uvedou se výsledky:

a) zkoušek prokazujících farmakologickou aktivitu, včetně zkoušek prokazujících farmakodynamické mechanismy, které jsou podkladem léčebného účinku, a zkoušek prokazujících hlavní farmakokinetický profil;

▼M1

b) případně zkoušek a šetření rezistence;

c) zkoušek prokazujících bezpečnost cílového druhu zvířat;

d) zkoušek k určení a potvrzení dávky (včetně intervalu dávek, délky léčby a případného intervalu opakované léčby).

Pokud se v průběhu zkoušek vyskytnou neočekávané výsledky, musí být podrobně popsány. Pokud některý z uvedených údajů chybí, musí být podáno vysvětlení. Ve všech zprávách o předklinických studiích se uvedou tyto údaje:

a) shrnutí;

b) protokol studie;

c) podrobný popis cílů, koncepce a provádění, obsahující popis použitých metod, zařízení a surovin, podrobnosti jako druh, stáří, hmotnost, pohlaví, počet, plemeno nebo linie zvířat, identifikace zvířat, dávka, cesta a rozvrh podávání;

d) v příslušných případech statistická analýza výsledků;

e) objektivní diskuze o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o účinnosti a bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat.

II.4AB2.2 **Výsledky klinických hodnocení**

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

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

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

a) počtu zvířat v kontrolních skupinách a počtu pokusných zvířat ošetřovaných individuálně nebo hromadně, s rozlišením podle druhu, plemene nebo linie, stáří a pohlaví;

b) počtu zvířat vyřazených předčasně z hodnocení a důvodů pro takové vyřazení;

▼M1

c) v případě zvířat z kontrolních skupin, zda:

i) nebyla nijak ošetřována;

ii) jim bylo podáno placebo nebo

iii) jim byl podán veterinární léčivý přípravek registrovaný v Unii, který prokázal přijatelnou míru účinnosti a je schválen k použití pro navrhovanou indikaci (navrhované indikace) pro použití u téhož cílového druhu zvířat, nebo

iv) jim byla podána tatáž zkoušená léčivá látka ve formě přípravku odlišného složení nebo odlišnou cestou;

d) četnosti pozorovaných nežádoucích účinků;

e) případně pozorování týkajících se účinku na užitkovost zvířat;

f) podrobností týkající se pokusných zvířat, u kterých může být zvýšené riziko v důsledku jejich stáří, způsobu chovu nebo krmení nebo účelu, pro který jsou určena, nebo zvířat, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní zřetel;

g) statistických hodnocení výsledků.

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

ODDÍL III

POŽADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky stanovené právními předpisy Unie o tlumení a eradikaci některých nákaz zvířat, vztahují se na biologické veterinární léčivé přípravky níže uvedené požadavky, s výjimkou případů, kdy jsou přípravky určeny k použití u některých druhů nebo pro konkrétní indikace, jak je vymezeno v oddílech IV a V a příslušných pokynech.

ODDÍL IIIa

POŽADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Na biologické veterinární léčivé přípravky vymezené v čl. 4 odst. 6, s výjimkou přípravků vymezených v čl. 4 odst. 5 nebo není-li stanoveno jinak v oddíle IV, se vztahují níže uvedené požadavky.

Je přípustná flexibilita, pokud jde o soulad s požadavky uvedenými v tomto oddíle, jakékoli odchylky od požadavků uvedených v této příloze však musí být vědecky odůvodněny a založeny na konkrétních vlastnostech biologického přípravku. U určitých látek mohou být kromě požadavků uvedených v tomto oddíle požadovány i údaje o bezpečnosti v závislosti na povaze přípravku.

▼M1

IIIa.1 ***Část 1: Souhrn registrační dokumentace***

Viz oddíl I.

IIIa.2 ***Část 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické údaje)***

IIIa.2A **Popis přípravku**

IIIa.2A1 **Kvalitativní a kvantitativní složení**

1) Uvede se kvalitativní a kvantitativní složení biologického veterinárního léčivého přípravku. Tento oddíl musí obsahovat informace týkající se:

a) léčivé látky (léčivých látek);

b) složky (složek) pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně adjuvans, konzervačních látek, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, barviv, látek pro úpravu chuti a vůně, identifikátorů atd.;

c) složení, tj. seznamu všech složek lékové formy a jejich množství na jednotku (včetně případných nadsazení), funkce jednotlivých složek a odkazu na jejich normy jakosti (například souhrnné monografie nebo specifikace výrobce);

d) přiloženého rekonstitučního rozpouštědla (přiložených rekonstitučních rozpouštědel);

e) typu vnitřního obalu a systému jeho uzavření použitého pro danou lékovou formu a případně pro přiložená rekonstituční rozpouštědla a prostředky. Pokud daný prostředek není dodáván s biologickým veterinárním léčivým přípravkem, musí být poskytnuty důležité informace o tomto prostředku.

2) Při uvádění kvantitativního složení všech léčivých látek a pomocných látek veterinárních léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou léčivou látku a pomocnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické aktivity, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

3) Je-li to možné, uvede se biologická aktivita na jednotku hmotnosti nebo objemu. Pokud byla definována mezinárodní jednotka biologické aktivity, použije se tato jednotka, s výjimkou odůvodněných případů. Nebyla-li definována žádná mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické aktivity tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, případně s využitím jednotek Evropského lékopisu.

4) „Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek biologických veterinárních léčivých přípravků, se (aniž jsou dotčena ostatní ustanovení článku 8) rozumí:

a) v případě látek uvedených v Evropském lékopise, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis, což bude povinné pro všechny takové látky;

▼M1

b) v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název ani přesné vědecké označení, se popíší údaji o původu a způsobu získávání, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností;

c) v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí 2009/35/ES.

IIIa.2A2 **Vývoj přípravku**

Uvede se vysvětlení zahrnující mimo jiné:

a) volbu složení a výběr složek, zejména pokud jde o jejich zamýšlené funkce a jejich příslušné koncentrace;

b) zařazení konzervační látky do složení musí být odůvodněno;

c) vnitřní obal a vhodnost použitého vnitřního obalu a systému jeho uzavření pro skladování a používání konečného přípravku. Studie interakce mezi konečným přípravkem a vnitřním obalem se předloží, pokud lze riziko takové interakce považovat za možné, zvlášť pokud jde o injekční přípravky;

d) mikrobiologické vlastnosti (mikrobiologická čistota a antimikrobní aktivita) a pokyny k použití;

e) případný další obal, případně vnější obal;

f) navrhované velikosti balení ve vztahu k navrhované cestě podání, dávkování a cílovému druhu zvířat;

g) jakékoli nadsazení ve složení, aby byla zaručena minimální aktivita na konci doby použitelnosti, s odůvodněním;

h) volbu výrobního postupu léčivé látky a konečného přípravku;

i) musí být diskutovány rozdíly mezi výrobním postupem použitým (výrobními postupy použitými) k výrobě šarží použitých v klinických hodnoceních a postupem popsaným v žádosti o registraci;

j) je-li konečný přípravek vybaven prostředkem pro dávkování, musí být prokázána přesnost dávky (dávek);

k) pokud se doporučuje použít s konečným přípravkem doprovodnou zkoušku (např. diagnostickou zkoušku), poskytnou se příslušné informace o dané zkoušce.

l) Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o vývoji přípravku.

▼M1

IIIa.2A3 **Charakterizace**

IIIa.2A3.1 **Objasnění struktury a dalších vlastností**

1) Pro stanovení vhodné specifikace je nezbytná charakterizace biotechnologické nebo biologické látky (která zahrnuje určení fyzikálněchemických vlastností, biologické aktivity, imunochemických vlastností, čistoty a nečistot) pomocí vhodných technik. Odkaz pouze na údaje z literatury není přijatelný, není-li odůvodněn na základě předchozích znalostí podobných molekul u modifikací v případech, kdy neexistuje bezpečnostní riziko. Odpovídající charakterizace se provádí ve fázi vývoje a v případě potřeby po významných změnách procesu.

2) Musí být poskytnuty veškeré relevantní informace, které jsou k dispozici o k primární, sekundární a řádově vyšší struktuře včetně posttranslačních (například glykoformy) a jiných modifikací léčivé látky.

3) Uvedou se podrobnosti o biologické aktivity (konkrétně specifická schopnost nebo kapacita přípravku dosáhnout vymezeného biologického účinku). Biologická aktivita se obvykle stanoví nebo hodnotí pomocí vhodné, spolehlivé a kvalifikované metody. Pokud taková analýza neexistuje, musí se uvést odůvodnění. Uznává se, že rozsah charakterizačních údajů se během vývoje bude zvyšovat.

4) Musí být uvedeno odůvodnění výběru metod použitých pro charakterizaci a jejich vhodnosti.

IIIa.2A3.2 **Nečistoty**

1) Musí být uvedeny nečistoty z výrobního postupu (například proteiny hostitelské buňky, DNA hostitelské buňky, rezidua médií, nečistoty vyplavitelné z kolony) a nečistoty související s přípravkem (např. prekurzory, štěpené formy, rozkladné produkty, agregáty). Musí být uvedeny kvantitativní informace o nečistotách, včetně maximálního množství pro nejvyšší dávku. U některých nečistot souvisejících s výrobním postupem (například odpěňovačů) může být odůvodněn odhad clearance.

2) Pokud jsou k určitým nečistotám poskytnuty pouze kvalitativní údaje, musí to být odůvodněno.

IIIa.2B **Popis způsobu výroby**

1) Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle článku 8 se uvede tak, aby poskytoval dostatečný popis povahy prováděných operací.

2) Uvede se jméno (jména), adresa (adresy) a odpovědnost každého výrobce, včetně smluvních výrobců, a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby, zkoušek a uvolňování šarží.

3) Popis výrobního postupu musí obsahovat alespoň:

a) jednotlivé fáze výroby, včetně výroby léčivé látky a popisu purifikačních kroků;

▼M1

b) graf toku výrobního postupu se všemi po sobě jdoucími kroky, aby bylo možné posoudit opakovatelnost výrobního postupu a rizika nežádoucího ovlivnění konečných přípravků, jako je mikrobiologická kontaminace;

c) v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se bezpečnostních opatření přijatých k zajištění homogenity a shody každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedeny informace o tom, jak je šarže vymezena, a o navrhované velikosti (navrhovaných velikostech) komerční šarže;

d) uvedení všech látek s odpovídajícími fázemi výroby, při nichž jsou použity, včetně těch, které nelze v průběhu výroby získat;

e) podrobnosti o přípravě nerozplněného přípravku, s uvedením kvantitativních údajů o všech použitých látkách, včetně příkladu reprezentativní výrobní šarže;

f) seznam kontrol v průběhu výrobního postupu, včetně fáze výroby, v níž jsou prováděny, a kritérií přijatelnosti;

g) pro sterilní přípravky, pokud se používají podmínky sterilizačního procesu neuvedené v lékopise, podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo septických postupech.

4) Pro kritické kroky nebo kritické analýzy použité ve výrobním postupu musí být předložen popis, dokumentace a výsledky validačních a/nebo hodnotících studií (například validace procesu sterilizace nebo aseptického zpracování či plnění) a validace výrobního postupu jako celku musí být prokázána pomocí výsledků tří po sobě jdoucích šarží vyrobených pomocí popsané metody.

IIIa.2C **Výroba a kontrola výchozích surovin**

1) Pro účely tohoto bodu se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky včetně léčivých látek použité pro výrobu biologického veterinárního léčivého přípravku. Kultivační média použitá pro výrobu léčivých látek se považují za jednu výchozí surovinu.

2) Kvalitativní a kvantitativní složení musí být předloženo, pokud se orgány domnívají, že tyto informace jsou důležité pro jakost konečného přípravku a jakákoli případná rizika.

3) Pokud se pro přípravu uvedených kultivačních médií používají materiály živočišného původu, musí být zahrnuty použité druhy zvířat a tkáně a musí být prokázán soulad s příslušnými monografiemi, včetně obecných monografií a obecných kapitol Evropského lékopisu.

4) Žadatel předloží dokumentací prokazující, že výchozí suroviny včetně inokul, buněčných inokul, šarží séra a jiných surovin pocházející z druhů zvířat relevantních pro přenos TSE a výrobu veterinárního léčivého přípravku jsou v souladu s požadavky Pokynu pro

▼M1

minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků, jakož i s požadavky odpovídající monografie Evropského lékopisu.

5) K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušnou monografii Evropského lékopisu.

6) Registrační dokumentace musí obsahovat specifikace, informace o zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin, a výsledky všech použitých složek z šarže a musí být předložena v souladu s níže uvedenými ustanoveními.

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

8) Barviva musí ve všech případech splňovat požadavky směrnice 2009/35/ES.

9) Používání antibiotik při výrobě a konzervačních látek musí být v souladu s Evropským lékopisem.

10) U nových pomocných látek, tedy u pomocné látky (pomocných látek) používané (používaných) v Unii ve veterinárním léčivém přípravku poprvé nebo novou cestou podání, musí být poskytnuty podrobné informace o výrobě, vlastnostech a kontrolách s křížovými odkazy na podkladové údaje o bezpečnosti, klinické i neklinické. V případě barviv se prohlášení o shodě uvedená v části II.2C2 bodech 3 a 4 považují za dostatečná.

IIIa.2C1 **Výchozí suroviny uvedené v lékopisech**

1) Monografie Evropského lékopisu se použijí pro všechny výchozí suroviny, které jsou v něm uvedeny, není-li uvedeno dostatečné odůvodnění.

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

3) Popis analytických metod může být nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

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

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

▼M1

IIIa.2C2 **Výchozí suroviny neuvedené v lékopise**

IIIa.2C2.1 **Výchozí suroviny biologického původu**

1) Pokud se při výrobě veterinárních léčivých přípravků použijí suroviny jako např. mikroorganismy, tkáně rostlinného nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve) lidského nebo živočišného původu nebo biotechnologické buněčné konstrukty, musí být popsán a dokumentován původ, včetně zeměpisného regionu, a historie výchozích surovin. Uvede se původ, obecný zdravotní a imunologický stav zvířat použitých k výrobě a použijí se vymezené směsi výchozích surovin.

2) Musí být prokázána nepřítomnost cizích agens (bakterie, *Mycoplasma*, plísně a viry) v souladu s Evropským lékopisem pro inokula včetně buněčných inokul a směsi séra a je-li to možné, zdroje jejich výchozích surovin.

3) Musí být předloženy informace týkající se všech použitých látek biologického původu ve všech fázích výrobního postupu. Informace musí zahrnovat výrobní strategii, purifikační a inaktivační postupy s jejich validací a veškeré kontrolní postupy v průběhu výrobního postupu určené k zajištění jakosti, bezpečnosti a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku, jakož i podrobnosti o všech zkouškách na kontaminaci prováděných u každé šarže látky. Všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby maximální doba skladování.

4) Používají-li se výchozí suroviny živočišného nebo lidského původu, musí se popsat opatření pro zajištění nepřítomnosti cizích agens. Pokud je zjištěna přítomnost nebo existuje podezření na přítomnost cizích agens, musí být příslušná surovina vyřazena z výroby nebo zpracována tak, aby se snížilo riziko přítomnosti těchto agens validovaným ošetřením. Je-li po ošetření zjištěna přítomnost nebo existuje podezření na přítomnost cizích agens, použije se příslušná surovina jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci; odstranění nebo inaktivace těchto cizích agens musí být prokázány.

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

6) V případě geneticky upravených výchozích surovin musí tyto informace obsahovat podrobnosti, jako je popis výchozích buněk nebo kmenů, konstrukce expresního vektoru (název, původ, funkce replikonu, promotor a další prvky regulátoru), kontrola účinné inzerce sekvence DNA nebo RNA, oligonukleotidové sekvence plazmidového vektoru v buňkách, plazmid použitý pro kotransfekci, přidané nebo deletované geny, biologické vlastnosti konečného systému a exprimované geny, číslo kopie a genetická stabilita.

7) V případě veterinárních léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávajících musí být ke kvalitativní části žádosti přiloženy i dokumenty požadované podle směrnice 2001/18/ES.

▼M1

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

IIIa.2C2.2 **Výchozí suroviny jiného než biologického původu**

1) Popis se uvede formou monografie s těmito body:

a) název výchozí suroviny splňující požadavky oddílu IIIa.2A1 bodu 4 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;

b) popis výchozí suroviny uvedený formou podobnou té, která je používána v popisné části látek v Evropském lékopise;

c) funkce výchozí suroviny;

d) způsoby identifikace;

e) všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby maximální doba skladování.

IIIa.2D **Kontrolní zkoušky prováděné v průběhu výrobního postupu**

1) Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek v průběhu výrobního postupu, které jsou prováděny ve stadiu meziproduktů výrobního postupu za účelem ověření souladu výrobního postupu a konečného přípravku. Pro každou kontrolní zkoušku se stanoví specifikace a popíší se analytické metody. Musí být provedena validace kontrolních zkoušek, s výjimkou odůvodněných případů.

2) Specifikace šarže (šarží) léčivé látky stanoví kritéria přijatelnosti společně se zkouškami použitými k provádění dostatečné kontroly jakosti léčivé látky. Musí být zahrnuta zkouška na biologickou aktivitu, s výjimkou odůvodněných případů. Pro nečistoty musí být stanoveny horní meze s přihlédnutím k bezpečnosti. Musí být stanovena mikrobiologická jakost léčivé látky. Musí být prokázána nepřítomnost cizích agens (bakterie, *Mycoplasma*, plísně a viry) v souladu s Evropským lékopisem.

3) V souladu se směrnicí 2010/63/EU a Evropskou úmluvou na ochranu obratlovců používaných pro pokusné a jiné vědecké účely se zkoušky provedou tak, aby se použil co nejnižší počet zvířat a způsobilo se co nejméně bolesti, utrpení, strachu nebo trvalého poškození. Je-li k dispozici, použije se alternativní zkouška *in vitro*, pokud to vede k nahrazení nebo omezení používání zvířat nebo k omezení utrpení.

IIIa.2E **Kontrolní zkoušky konečného přípravku**

IIIa.2E1 **Specifikace konečného přípravku**

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

▼M1

Pokud existují příslušné monografie a pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než které jsou uvedeny v monografiích Evropského lékopisu nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise členského státu, musí být předložen důkaz, že konečný přípravek, pokud byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu. V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou prováděny na reprezentativních vzorcích každé šarže konečného přípravku. V příslušném případě se uvede četnost zkoušek provedených u konečného nerozplněného přípravku namísto na šarži nebo šaržích z něho připravených. Musí být odůvodněna četnost zkoušek, které nejsou prováděny rutinně. Musí být uvedena a odůvodněna kritéria přijatelnosti pro propuštění. Musí být uvedena validace kontrolních zkoušek, které se provádějí s konečným přípravkem.

Pro nečistoty musí být stanoveny horní meze s přihlédnutím k bezpečnosti.

IIIa.2E2 **Popisy metody a validace zkoušek pro propuštění**

1) Obecné vlastnosti

Zkoušky obecných vlastností, jsou-li použitelné, se týkají vzhledu konečného přípravku a fyzikálních nebo chemických zkoušek, například pH, osmolality atd. Pro každou z uvedených vlastností musí žadatel pro každý jednotlivý případ určit specifikace s odpovídajícími mezemi spolehlivosti.

2) Zkouška identifikace a aktivity

Pokud je to nezbytné, provede se zvláštní zkouška k identifikaci léčivé látky. V případě potřeby může být zkouška identifikace kombinována se zkouškou aktivity.

Musí být provedena zkouška aktivity nebo zkouška pro kvantifikaci léčivé látky nebo zkouška pro kvantitativní měření funkčnosti (biologická aktivita/funkční účinek), která je spojena s příslušnými biologickými vlastnostmi, aby se prokázalo, že každá šarže bude mít odpovídající aktivitu, aby byla zajištěna její bezpečnost a účinnost.

Biologické stanovení obsahu je povinné, pokud fyzikálně-chemické metody nemohou poskytnout dostatečné informace o jakosti přípravku. Takové stanovení obsahu zahrnuje pokud možno referenční materiály a statistickou analýzu umožňující výpočet mezí spolehlivosti. Pokud uvedené zkoušky nemohou být provedeny s konečným přípravkem, mohou být provedeny při výrobě ve stadiu meziproduktů, a to co nejpozději ve výrobním postupu.

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

3) Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Pokud je to nutné, pomocná látka (pomocné látky) se podrobí alespoň zkouškám identifikace. Určení horního a spodního limitu je povinné pro konzervační látky. Určení horního limitu je povinné pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může být příčinou nežádoucího účinku. V příslušných případech musí být u konečného přípravku ověřeno množství a povaha adjuvans a jeho složek, s výjimkou odůvodněných případů.

▼M1

4) Zkoušky na sterilitu a čistotu

Musí být prokázána nepřítomnost cizích agens (bakterie, *Mycoplasma*, plísně a případně bakteriální mykotoxiny) v souladu s Evropským lékopisem. V souladu s povahou biologického veterinárního léčivého přípravku, způsobem a podmínkami výroby se provedou příslušné zkoušky pro důkaz nepřítomnosti kontaminace jinými látkami. Pokud je rutinně u každé šarže používáno méně zkoušek, než vyžaduje příslušný Evropský lékopis, prováděné zkoušky musí být zásadní pro prokázání shody s monografií. Musí být předložen důkaz o tom, že by biologický veterinární léčivý přípravek splňoval požadavky, kdyby byl podroben všem zkouškám v souladu s monografií.

5) Reziduální vlhkost

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

6) Objem plnění

Provedou se příslušné zkoušky k prokázání správného objemu plnění.

IIIa.2E3 **Referenční standardy nebo materiály**

Musí být předloženy informace o výrobním postupu použité ke stanovení referenčního materiálu. Pokud byl pro konkrétní zkoušku během vývoje přípravku použit více než jeden referenční standard, uvede se historie kvalifikace, která popisuje, jak byl zachován vztah mezi jednotlivými standardy.

Jestliže jsou používány jiné referenční přípravky a standardy, než které jsou uvedeny v Evropském lékopisu, musí být uvedeny a podrobně popsány.

IIIa.2F **Shoda mezi jednotlivými šaržemi**

IIIa.2F1 **Léčivá látka**

K tomu, aby bylo zajištěno, že jakost léčivé látky je u jednotlivých šarží shodná, a aby byla prokázána shoda se specifikacemi, musí být předloženy údaje z reprezentativních šarží.

IIIa.2F2 **Konečný přípravek**

K tomu, aby bylo zajištěno, že jakost přípravku je u jednotlivých šarží shodná, a aby byla prokázána shoda se specifikacemi, musí být předložen úplný protokol tří po sobě následujících šarží reprezentativních pro rutinní výrobu.

IIIa.2G **Zkoušky stability**

1) Zkoušky stability zahrnují stabilitu léčivé látky a konečného přípravku, případně včetně rozpouštědla (rozpouštědel). Je-li léčivá látka skladována (jsou-li léčivé látky skladovány), vymezí se zamýšlené podmínky a doba skladování na základě údajů o stabilitě; tyto údaje lze získat buď zkouškami samotných léčivých látek, nebo vhodnými zkouškami konečného přípravku.

▼M1

2) Uvede se popis provedených zkoušek, na jejichž základě byla stanovena doba použitelnosti, doporučené podmínky skladování a specifikace na konci doby použitelnosti navržené žadatelem. Uvedené zkoušky musí být vždy studiemi prováděnými v reálném čase; musí být provedeny u nejméně tří reprezentativních šarží vyrobených v souladu s popsaným výrobním postupem a u přípravků skladovaných v konečném vnitřním obalu (konečných vnitřních obalech); uvedené zkoušky zahrnují biologické a fyzikálně-chemické zkoušky stability prováděné v pravidelných intervalech u konečného přípravku až do deklarovaného konce doby použitelnosti.

3) Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrhovanou dobu použitelnosti za všech navrhovaných podmínek skladování. Výsledky získané během studie stability musí být zohledněny při definování vhodných specifikací složení a uvolňování, aby byla zajištěna shoda přípravku s deklarovanou dobou použitelnosti.

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

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

6) U vícedávkových obalů musí být případně uvedeny údaje o stabilitě, které odůvodňují stanovení doby použitelnosti pro přípravek po jeho prvním načetí nebo otevření, a definovány specifikace během této doby použitelnosti.

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

8) Údaje o stabilitě získané u kombinovaných přípravků mohou být použity pro deriváty obsahující jednu či více stejných složek, je-li to dostatečně odůvodněno.

9) Prokázána musí být účinnost jakéhokoli systému konzervace. Informace o účinnosti konzervačních látek u jiných podobných biologických veterinárních léčivých přípravků od téhož výrobce mohou být dostačující.

IIIa.2H **Další informace**

Registrační dokumentace může obsahovat informace týkající se jakosti biologického veterinárního léčivého přípravku, které nejsou obsaženy v částech IIIa.2 až IIIa2G.

IIIa.3 ***Část 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)***

1) Každá zpráva o studii musí obsahovat:

a) kopii plánu (protokolu) studie;

b) prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné;

▼M1

c) popis použitých metod, zařízení a surovin;

d) popis a odůvodnění zkušebního systému;

e) dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem;

f) v příslušných případech statistické hodnocení výsledků;

g) diskuzi o výsledcích, s poznámkami o hodnotě dávky s pozorovaným účinkem a bez pozorovaného účinku a o jakýchkoli neobvyklých pozorováních;

h) název laboratoře;

i) jméno vedoucího studie;

j) podpis a datum;

k) místo a období, během něhož byla studie provedena;

l) klíč ke zkratkám a kódům bez ohledu na to, zda jsou mezinárodně přijímány, či nikoli;

m) popis matematických a statistických postupů.

2) Zveřejněné studie mohou být přijaty, pokud obsahují dostatečné množství údajů a dostatečné podrobnosti umožňující nezávislé posouzení. Zkušební techniky musí být popsány natolik podrobně, aby bylo možné je opakovat, a zkoušející musí potvrdit jejich platnost. Souhrny studií, pro které nejsou k dispozici podrobné zprávy, se nepřijmou jako platná dokumentace. Pokud byla látka dříve zhodnocena pro účely stanovení MLR, lze za účelem splnění určitých bezpečnostních požadavků uvést odkaz na zprávy EPMAR. Odkazuje-li se na zprávy EPMAR, není nutné předkládat studie, které již byly vyhodnoceny jako součást hodnocení MLR; předloží se pouze nové studie, které nebyly k dispozici pro hodnocení MLR. Není-li cesta expozice (například pro uživatele) totožná s cestou použitou v souladu s nařízením (EU) 2018/78, mohou být nutné nové studie.

IIIa.3A **Zkoušky bezpečnosti**

1) Dokumentace týkající se bezpečnosti musí být přiměřená pro posouzení:

a) možné toxicity veterinárního léčivého přípravku a jakýchkoli nebezpečných nebo nežádoucích účinků u cílových druhů zvířat, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití;

b) možných rizik, která mohou vznikat v důsledku expozice lidí veterinárnímu léčivému přípravku, například při jeho podávání zvířeti;

c) možných rizik pro životní prostředí vznikajících v důsledku použití veterinárního léčivého přípravku.

▼M1

2) V některých případech může být nezbytné zkoušet metabolity mateřské sloučeniny, pokud tyto metabolity představují rezidua, která je nutno vzít v úvahu.

3) S pomocnou látkou použitou ve veterinárním léčivém přípravku poprvé nebo novou cestou podání se zachází jako s léčivou látkou.

4) Musí být řešeny všechny oddíly uvedené v části IIIa.3 A. V závislosti na povaze přípravku nemusí být některé oddíly relevantní a v odůvodněných případech lze studie vynechat.

IIIa.3A1 **Přesná identifikace přípravku a jeho léčivé látky (léčivých látek):**

a) mezinárodní nechráněný název (INN);

b) název podle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC);

c) číslo CAS (Chemical Abstract Service);

d) léčebná, farmakologická a chemická klasifikace;

e) synonyma a zkratky;

f) strukturní vzorec;

g) molekulární vzorec;

h) molekulová hmotnost;

i) stupeň nečistoty;

j) kvalitativní a kvantitativní složení nečistot;

k) popis fyzikálních vlastností;

l) rozpustnost ve vodě a organických rozpouštědlech vyjádřená v g/l s uvedením teploty;

m) lom světla, optická otáčivost atd.;

n) složení přípravku.

IIIa.3A2 **Farmakologie**

1) Farmakologické studie mají zásadní význam pro objasňování mechanismů, které vyvolávají léčebné účinky veterinárního léčivého přípravku, a proto by farmakologické studie prováděné na cílových, případně necílových druzích zvířat měly být uvedeny. V příslušných případech lze odkazovat na studie předložené v části 4 registrační dokumentace.

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

▼M1

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

IIIa.3A2.1 **Farmakodynamika**

Poskytnuty musí být informace o mechanismu působení léčivé látky (léčivých látek), společně s informacemi o primárních a sekundárních farmakodynamických účincích za účelem lepšího porozumění jakýmkoli nežádoucím účinkům při studiích na zvířatech. Podrobný výčet farmakodynamických vlastností souvisejících s léčebným účinkem se uvede v části 4 A registrační dokumentace.

IIIa.3A2.2 **Farmakokinetika**

Poskytnuty musí být údaje o osudu léčivé látky a jejích metabolitů u laboratorních zvířat, zahrnující absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování (ADME). K určení odpovídající expozice musí být tyto údaje vztaženy ke zjištěním poměru dávka/účinek z farmakologických a toxikologických studií.

IIIa.3A3 **Toxikologie**

1) Dokumentace týkající se toxikologie musí dodržovat pokyny ohledně obecného přístupu ke zkoušení vydané agenturou a pokyny ke konkrétním studiím. Tyto pokyny zahrnují toxikologické údaje požadované pro stanovení bezpečnosti uživatele a hodnocení nepříznivých účinků na cílová zvířata a životní prostředí.

2) Studie toxicity musí být prováděny s léčivou látkou (léčivými látkami), nikoli s formulovaným přípravkem, není-li konkrétně požadováno jinak.

3) Studie na zvířatech musí být prováděny na zavedených kmenech laboratorních zvířat, pro něž jsou k dispozici (nejlépe) historické údaje.

IIIa.3A3.1 **Toxicita po jedné dávce**

Zkoušky toxicity po jedné dávce mohou být použity ke stanovení:

a) možných účinků akutního předávkování u cílových druhů zvířat;

b) možných účinků náhodného podání lidem;

c) dávek, které mohou být využity ve zkouškách po opakovaných dávkách.

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

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

▼M1

IIIa.3A3.2 **Toxicita po opakovaných dávkách**

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoli fyziologických a/nebo patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené léčivé látky nebo kombinace léčivých látek a ke stanovení toho, jak uvedené změny souvisejí s dávkováním.

Obvykle postačuje zkouška toxicity po opakovaných dávkách u jednoho druhu pokusných zvířat. Tuto studii lze nahradit studií prováděnou u cílového zvířete. Frekvence a cesta podání a trvání studie se zvolí s ohledem na navrhované podmínky klinického použití a/nebo expozice uživatele. Žadatel uvede důvody pro rozsah a trvání zvolených studií a dávek.

IIIa.3A3.3 **Snášenlivost u cílových druhů zvířat**

Musí být předložen souhrn informací o veškerých příznacích nesnášenlivosti, které byly pozorovány při provádění studií, obvykle za použití konečného složení přípravku, u cílových druhů zvířat v souladu s požadavky části IIIa.4A4 (bezpečnost cílových zvířat). Uvedou se dotčené studie, dávky, při kterých se nesnášenlivost projevila, a příslušné druhy a plemena. Dále se uvedou podrobnosti o veškerých neočekávaných fyziologických změnách. Zprávy z uvedených studií v plném znění musí být obsaženy v části 4 registrační dokumentace.

IIIa.3A3.4 **Reprodukční toxicita včetně vývojové toxicity**

(1) Studie účinků na reprodukci

U přípravků určených k použití u plemenných zvířat musí být předloženy studie reprodukční bezpečnosti v souladu s pokyny VICH GL43. Studie reprodukční toxicity u laboratorních zvířat se pro hodnocení účinků na uživatele neočekávají.

(2) Studie vývojové toxicity

Pro hodnocení účinků u cílových druhů zvířat se studie vývojové toxicity nevyžadují u přípravků určených pouze pro použití u jiných než plemenných zvířat. U ostatních přípravků musí být provedena studie vývojové toxicity alespoň u jednoho druhu zvířat, který může být cílovým druhem.

Pro hodnocení bezpečnosti uživatele se provedou standardní zkoušky vývojové toxicity v souladu se standardními zkouškami na základě stanovených pokynů (včetně zkoušek podle VICH GL32 a OECD) ve všech případech, kdy lze očekávat významnou expozici uživatele.

IIIa.3A3.5 **Genotoxicita**

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

▼M1

U léčivé látky (léčivých látek) se obvykle provede standardní soubor zkoušek genotoxicity v souladu se standardními zkouškami založenými na stanovených pokynech (včetně zkoušek podle VICH GL23 a OECD).

IIIa.3A3.6 **Karcinogenita**

Při rozhodování o tom, zda je nezbytné zkoušení karcinogenity, se přihlédne k výsledkům zkoušek genotoxicity, vztahům mezi strukturou a účinkem a výsledkům zkoušek toxicity po opakovaných dávkách, které mohou prokázat potenciál pro hyperplastické/neoplastické změny.

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

Zkoušky karcinogenity se provedou podle standardních zkoušek založených na stanovených pokynech (včetně zkoušek podle VICH GL28 a OECD).

IIIa.3A3.7 **Výjimky**

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

a) lze za stanovených podmínek použití očekávat pozření veterinárního léčivého přípravku zvířetem nebo

b) se za stanovených podmínek použití očekává orální expozice uživatele veterinárnímu léčivému přípravku.

IIIa.3A4 **Další požadavky**

IIIa.3A4.1 **Zvláštní studie**

V případě určitých skupin látek, nebo jestliže účinky pozorované během zkoušek po opakovaných dávkách u zvířat zahrnují změny naznačující například imunogenitu, imunotoxicitu a neurotoxicitu nebo endokrinní poruchy, vyžaduje se další zkoušení, například studie citlivosti nebo zkoušky opožděné neurotoxicity. V závislosti na povaze přípravku může být nezbytné provést doplňující studie k posouzení základního mechanismu toxického účinku nebo potenciálu podráždění.

U přípravků, u nichž může dojít k expozici kůže a očí, se předloží studie dráždivosti a senzibilizace. Uvedené studie se obvykle provedou za použití konečného složení přípravku.

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

▼M1

IIIa.3A4.2 **Pozorování u lidí**

Musí být předloženy informace o tom, zda jsou farmakologicky účinné látky veterinárního léčivého přípravku používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí; pokud tomu tak je, musí být na základě zveřejněných studií vypracována souhrnná zpráva o veškerých pozorovaných účincích (včetně nežádoucích účinků) u lidí a o jejich příčinách, pokud jsou důležité pro hodnocení bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku; pokud složky veterinárního léčivého přípravku samy o sobě nejsou používány nebo již nejsou používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí, musí být uvedeny důvody, proč tomu tak je, jsou-li veřejně dostupné.

IIIa.3A4.3 **Vývoj rezistence a související riziko u lidí**

Požadavky na údaje popsané v tomto bodě se týkají antibakteriálních látek a nemusí být použitelné na jiné typy antimikrobik (konkrétně antivirotika, antimykotika a antiprotozoika); u jiných než antibakteriálních látek, u nichž je přítomnost antimikrobiální rezistence dobře prokázána, lze v příslušných případech dodržovat stejné požadavky.

Jsou nezbytné údaje o potenciálním výskytu rezistentních bakterií nebo determinantů rezistence významných pro lidské zdraví, které jsou spojeny s používáním veterinárních léčivých přípravků. Obzvláště důležitý je v tomto ohledu mechanismus vývoje a selekce takové rezistence. Pokud je to nezbytné, musí být navržena opatření k omezení vývoje rezistence v důsledku zamýšleného použití veterinárního léčivého přípravku.

Údaje o rezistenci významné pro klinické použití přípravku u cílových zvířat musí být řešena v souladu s částí IIIa.4A2. Pokud je to důležité, je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části IIIa.4A2.

1) U zvířat určených k produkci potravin se hodnocení rizik zaměří na:

a) identifikaci rezistentních bakterií nebo determinantů rezistence, které by mohly být spojeny s lidským onemocněním (zoonotické a/nebo komenzální bakterie) a jsou voleny na základě použití antimikrobního veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat (identifikace nebezpečnosti);

b) pravděpodobnost uvolnění zjištěného (zjištěných) nebezpečí z cílových druhů zvířat v důsledku použití posuzovaného veterinárního léčivého přípravku;

c) pravděpodobnost následné expozice člověka zjištěnému nebezpečí (zjištěným nebezpečím) prostřednictvím potravy nebo přímým kontaktem a z toho plynoucí důsledky pro lidské zdraví (nepříznivé účinky na zdraví). Pokyny jsou k dispozici v pokynech VICH GL27 a pokynech EU.

2) U zvířat v zájmovém chovu se posouzení rizika pro lidské nebo veřejné zdraví zaměří na:

a) identifikaci rezistentních bakterií nebo determinantů rezistence, které by mohly být spojeny s lidským onemocněním a jsou voleny na základě použití antimikrobního veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat;

▼M1

b) odhad expozice zoonotických a komenzálních bakterií u cílových druhů zvířat na základě podmínek použití posuzovaného veterinárního léčivého přípravku;

c) posouzení následné expozice člověka antimikrobiální rezistenci a z toho plynoucích důsledků pro lidské zdraví.

3) Musí být řešena rezistence v životním prostředí.

IIIa.3A5 **Bezpečnost uživatele**

Oddíl týkající se bezpečnosti uživatele musí obsahovat posouzení účinků pozorovaných v částech IIIa.3 A až IIIa.3A4 a uvést je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

Bezpečnost uživatele se řeší v souladu s pokyny Výboru pro veterinární léčivé přípravky.

IIIa.3A6 **Hodnocení rizik pro životní prostředí**

IIIa.3A6.1 **Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které neobsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů nesestávají**

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

2) Toto hodnocení sestává ze dvou fází. První fáze hodnocení musí být provedena vždy. Podrobnosti o hodnocení musí být poskytnuty v souladu s pokyny zveřejněnými agenturou. Toto hodnocení musí uvádět potenciální expozici životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k těmto bodům:

a) cílové druhy zvířat a navrhovaný vzorec použití;

b) způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí;

c) možné vylučování přípravku, jeho léčivých látek nebo významných metabolitů ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v exkretech;

d) odstraňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

3) Ve druhé fázi musí být provedeno další konkrétní zkoumání osudu a účinků přípravku na konkrétní ekosystémy v souladu s pokyny zveřejněnými agenturou. Zohledněn musí být rozsah expozice životního prostředí přípravku a dostupné informace o fyzikálních/chemických, farmakologických a/nebo toxikologických vlastnostech dotčené látky (dotčených látek), včetně metabolitů v případě identifikovaného rizika, které byly získány při provádění dalších zkoušek a hodnocení podle tohoto nařízení.

▼M1

U přípravků pro druhy zvířat určené k produkci potravin se perzistentní, bioakumulativní a toxické (PBT) látky nebo vysoce perzistentní a vysoce bioakumulativní (vPvB) látky klasifikují podle kritérií stanovených v příloze XIII nařízení REACH a posoudí se podle pokynů pro hodnocení PBT a vPvB látek ve veterinárních léčivých přípravcích zveřejněných agenturou.

IIIa.3A6.2 **Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají**

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

2) Potenciální nepříznivé účinky na lidské zdraví a životní prostředí, které se mohou vyskytnout prostřednictvím přenosu genů z geneticky modifikovaných organismů do jiných organismů nebo které vyplývají z genetických modifikací, se přesně posoudí pro každý jednotlivý případ. Cílem tohoto hodnocení rizik pro životní prostředí je určit a vyhodnotit možné přímé a nepřímé, okamžité nebo opožděné nepříznivé účinky geneticky modifikovaných organismů na lidské zdraví a životní prostředí (včetně rostlin a zvířat) a hodnocení musí být provedeno v souladu se zásadami uvedenými v příloze II směrnice 2001/18/ES.

IIIa.3B **Zkoušky reziduí**

1) Pro účely tohoto bodu se použijí definice nařízení (ES) č. 470/2009.

2) Účelem studií deplece reziduí u poživatelných tkání nebo vajec, mléka a medu (případně vosku) získaných z ošetřených zvířat je stanovit, za jakých podmínek a v jakém rozsahu mohou přetrvávat rezidua v potravinách získaných z uvedených zvířat. Dále tyto studie umožní určit ochrannou lhůtu.

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

a) v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního léčivého přípravku nebo jeho metabolity v poživatelných tkáních ošetřených zvířat nebo v mléku, vejcích a/nebo medu (případně vosku) získaných z těchto zvířat;

b) že je možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet, za účelem zabránění veškerým rizikům pro zdraví spotřebitele potravin získaných z ošetřených zvířat;

c) že analytická metoda použitá (analytické metody použité) ve studii deplece reziduí jsou dostatečně validované k tomu, aby poskytovaly nezbytné ujištění, že předložené údaje o reziduích jsou vhodné jako základ pro ochrannou lhůtu.

▼M1

IIIa.3B1 **Identifikace přípravku**

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

a) složení;

b) výsledků fyzikálních a chemických (aktivita a čistota) zkoušek pro příslušnou šarži (příslušné šarže);

c) identifikace šarže.

IIIa.3B2 **Deplece reziduí**

1) Účelem těchto studií, kterými se měří rychlost deplece reziduí v cílovém zvířeti po posledním podání léčivého přípravku, je stanovení ochranných lhůt nezbytných k tomu, aby bylo zajištěno, že v potravinách získaných z ošetřených zvířat nejsou přítomna žádná rezidua, která by mohla představovat nebezpečí pro spotřebitele.

2) Uvede se současný stav maximálních limitů reziduí pro složky veterinárního léčivého přípravku u příslušných cílových druhů zvířat.

3) Po podání konečné dávky veterinárního léčivého přípravku pokusným zvířatům se při dostatečném počtu opakování stanoví množství přítomných reziduí. Studie na savcích a ptácích se provedou podle pokynů VICH GL48 a dalších příslušných pokynů. Studie reziduí v medu se provedou podle pokynů VICH GL56 a studie deplece reziduí u vodních druhů podle pokynů VICH GL57.

4) Na základě hodnocení musí být uvedeno odůvodnění navrhované ochranné lhůty.

IIIa.3B3 **Analytická metoda pro stanovení reziduí**

1) Studie deplece reziduí, analytická metoda (analytické metody) a její (jejich) validace musí být provedeny v souladu s pokyny VICH GL49.

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

IIIa.4 ***Část 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)***

IIIa.4A **Předklinické studie**

Cílem předklinických studií je prozkoumat bezpečnost a účinnost přípravku pro cílová zvířata. Tyto studie jsou nezbytné ke stanovení farmakologické aktivity, farmakokinetických vlastností, dávky a intervalu dávkování, případně rezistence a snášenlivosti přípravku u cílových zvířat.

IIIa.4A1 **Farmakologie**

IIIa.4A1.1 **Farmakodynamika**

1) Charakterizovány musí být farmakodynamické účinky léčivé látky obsažené (léčivých látek obsažených) ve veterinárním léčivém přípravku.

▼M1

2) Musí být dostatečně popsán způsob účinku a farmakologické účinky, na kterých je založeno doporučené používání v praxi, a to včetně případných sekundárních účinků. Obecně se hodnotí účinky na hlavní tělesné funkce. Výsledky se vyjádří kvantitativně (s využitím například křivek postihujících závislost účinku na dávce, účinku na čase apod.) a pokud možno ve srovnání s látkou s dobře známou účinností. Pokud se pro danou léčivou látku uvádí vyšší aktivita, musí být rozdíl prokázán a musí být ukázáno, že je statisticky významný.

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

4) Zkušební techniky, nejedná-li se o standardní postupy, se popíší tak podrobně, aby je bylo možné opakovat a validovat. Výsledky zkoušek musí být jasně uvedeny a musí být udán výsledek jakýchkoli uvedených statistických srovnání.

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

IIIa.4A1.2 **Farmakokinetika**

1) V rámci hodnocení bezpečnosti cílového zvířete a účinnosti veterinárního léčivého přípravku u cílového druhu zvířat se požadují základní farmakokinetické údaje týkající se léčivé látky, zejména pokud se jedná o novou látku nebo nové složení přípravku.

2) Cíle farmakokinetických studií u cílových druhů zvířat lze rozdělit do čtyř hlavních oblastí:

a) popis základních farmakokinetických vlastností (konkrétně absorpce, distribuce, metabolismus a exkrece) léčivé látky v přípravku;

b) šetření vztahů mezi režimem dávkování, plazmatickými a tkáňovými koncentracemi v průběhu času a farmakologickými, léčebnými nebo toxickými účinky;

c) v příslušných případech je třeba porovnat farmakokinetické parametry mezi různými cílovými druhy zvířat a zkoumat možné rozdíly mezi jednotlivými druhy zvířat, které mají dopad na bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat;

d) v příslušných případech je třeba porovnat biologickou dostupnost na podporu překlenutí informací o bezpečnosti a účinnosti mezi různými přípravky, lékovými formami, silami nebo cestami podání nebo porovnat dopad změn ve výrobě nebo složení, včetně pilotních nebo konečných složení přípravku.

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

▼M1

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

5) Pro pevně dané kombinace viz oddíl IV.

IIIa.4A2 **Vývoj rezistence a související riziko u zvířat**

1) U příslušných biologických veterinárních léčivých přípravků (například látek s antimikrobními a antiparazitickými účinky) musí být uvedeny informace o případné stávající rezistenci a o možném výskytu rezistence klinicky důležité pro deklarovanou indikaci u cílových druhů zvířat. Je-li to možné, předloží se informace o mechanismu (mechanismech) rezistence, molekulárním genetickém základu rezistence a rychlosti přenosu determinantů rezistence. Jsou-li relevantní, musí být předloženy informace o korezistenci a křížové rezistenci. Žadatel musí navrhnout opatření k omezení vývoje rezistence u organismů, které jsou klinicky významné pro zamýšlené použití veterinárního léčivého přípravku.

2) Rezistence významná z hlediska rizik pro člověka musí být řešena v části 3 registrační dokumentace. Je-li to vhodné, je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části 3 registrační dokumentace.

IIIa.4A3 **Stanovení a potvrzení dávky**

1) Musí být předloženy příslušné údaje, které zdůvodní navrhovanou dávku, interval dávkování, dobu trvání léčby a případný interval opakované léčby.

2) U studií prováděných v terénních podmínkách musí být poskytnuty příslušné informace podle klinických studií.

IIIa.4A4 **Snášenlivost u cílových druhů zvířat**

1) Hodnotí se lokální a systémová snášenlivost veterinárního léčivého přípravku u cílových druhů zvířat. Účelem studií bezpečnosti u cílových zvířat je charakterizovat příznaky nesnášenlivosti a stanovit dostatečné meze bezpečnosti za použití doporučené cesty (doporučených cest) podání. Toho lze dosáhnout zvýšením dávky a/nebo prodloužením trvání léčby.

2) Zpráva (zprávy) o studiích musí obsahovat podrobnosti o všech očekávaných farmakologických účincích a o všech nežádoucích účincích. Provádění studií bezpečnosti na cílových zvířatech musí být v souladu s mezinárodní spoluprací pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních přípravků a příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou. Informace o bezpečnosti pro cílové druhy zvířat mohou poskytnout i další předklinické a klinické studie spolu s příslušnými informacemi z publikované literatury.

IIIa.4B **Klinická hodnocení**

IIIa.4B1 **Obecné zásady**

1) Klinická hodnocení musí být koncipována, prováděna a vykazována s řádným zohledněním mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních léčivých přípravků a příslušných pokynů zveřejněných agenturou. Údaje pocházející z klinických hodnocení prováděných mimo Unii mohou být brány v úvahu při posuzování žádosti o registraci pouze v případě, že jsou tyto údaje dostatečně reprezentativní pro situaci v Unii.

▼M1

2) Zkušební údaje, jako jsou průzkumná/pilotní hodnocení nebo výsledky jiných než experimentálních přístupů, musí být potvrzeny údaji získanými za běžných terénních podmínek, není-li odůvodněno jinak.

3) Účelem klinických hodnocení je v terénních podmínkách zkoumat bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat v běžných podmínkách chovu zvířat a/nebo jako součást řádné veterinární praxe. Hodnocení musí prokázat účinek veterinárního léčivého přípravku po podání zamýšlenému cílovému druhu zvířat za použití navrhovaného režimu dávkování a navrhované cesty (navrhovaných cest) podání. Cílem koncepce hodnocení je podpora indikací a zohlednění případných kontraindikací podle druhu, stáří, plemene a pohlaví zvířete, pokynů pro použití veterinárního léčivého přípravku, jakož i jeho případných nežádoucích účinků.

4) Veškerá veterinární klinická hodnocení musí být prováděna v souladu s podrobným protokolem hodnocení. U složení přípravků určených k použití ve veterinárních klinických hodnoceních v Unii musí označení na obalu zřetelně a nesmazatelně uvádět slova „pouze k veterinárnímu klinickému hodnocení“.

5) Pokud nejsou předloženy jiné důvody, musí být klinická hodnocení provedena s využitím zvířat v kontrolních skupinách (kontrolovaná klinická hodnocení). Získané výsledky účinnosti nového přípravku se porovnají s výsledky od cílových druhů zvířat, kterým byl podán veterinární léčivý přípravek registrovaný v Unii, jenž prokázal přijatelnou míru účinnosti a je schválen k použití pro navrhovanou indikaci (navrhované indikace) pro použití u stejného cílového druhu zvířat, nebo s výsledky skupiny, které bylo podáno placebo, nebo skupiny neléčené. Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

6) Při navrhování protokolu, analýze a posuzování klinických hodnocení se použijí zavedené statistické zásady v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou, s výjimkou odůvodněných případů.

IIIa.4B2 **Dokumentace**

Dokumentace týkající se účinnosti musí obsahovat veškerou předklinickou a klinickou dokumentaci, příznivou či nepříznivou pro veterinární léčivé přípravky, aby umožnila objektivní celkové hodnocení rovnováhy přínosů a rizik přípravku.

IIIa.4B2.1 **Výsledky předklinických studií**

Kdykoli je to možné, uvedou se výsledky:

a) zkoušek prokazujících farmakologickou aktivitu;

b) zkoušek prokazujících farmakodynamické mechanismy, které jsou podkladem léčebného účinku;

c) zkoušek prokazujících hlavní farmakokinetický profil;

d) zkoušek prokazujících bezpečnost cílového druhu zvířat;

▼M1

e) zkoušek k určení a potvrzení dávky (včetně intervalu dávek, délky léčby a případného intervalu opakované léčby);

f) případně zkoušek a šetření rezistence.

Pokud se v průběhu zkoušek vyskytnou neočekávané výsledky, musí být dostatečně podrobně popsány. Dále se ve všech zprávách o předklinických studiích uvedou následující údaje:

a) shrnutí;

b) protokol studie;

c) podrobný popis cílů, koncepce a provádění, obsahující popis použitých metod, zařízení a surovin, podrobnosti jako druh, stáří, hmotnost, pohlaví, počet, plemeno nebo linie zvířat, identifikace zvířat, dávka, cesta a rozvrh podávání;

d) statistická analýza výsledků;

e) objektivní diskuze o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o účinnosti a bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku u cílových zvířat.

Pokud některý z uvedených údajů chybí, musí být podáno vysvětlení.

IIIa.4B2.2 **Výsledky klinických hodnocení**

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

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

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

a) počtu zvířat v kontrolních skupinách a počtu pokusných zvířat ošetřovaných individuálně nebo hromadně, s rozlišením podle druhu, plemene nebo linie, stáří a pohlaví;

b) počtu zvířat vyřazených předčasně z hodnocení a důvodů pro takové vyřazení;

c) v případě zvířat z kontrolních skupin, zda:

i) nebyla nijak ošetřována;

ii) jim bylo podáváno placebo;

▼M1

iii) jim byl podán veterinární léčivý přípravek registrovaný v Unii, který prokázal přijatelnou míru účinnosti a je schválen k použití pro navrhovanou indikaci (navrhované indikace) pro použití u téhož cílového druhu zvířat, nebo

iv) jim byla podána tatáž zkoušená léčivá látka ve formě přípravku odlišného složení nebo odlišnou cestou;

d) četnosti pozorovaných nežádoucích účinků;

e) případně pozorování týkajících se účinku na užitkovost zvířat;

f) podrobností týkající se pokusných zvířat, u kterých může být zvýšené riziko v důsledku jejich stáří, způsobu chovu nebo krmení nebo účelu, pro který jsou určena, nebo zvířat, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní zřetel;

g) statistických hodnocení výsledků.

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

ODDÍL IIIb

POŽADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Níže uvedené požadavky se vztahují na imunologické veterinární léčivé přípravky vymezené v čl. 4 odst. 5, pokud není v oddíle IV stanoveno jinak.

IIIb.1 ***Část 1: Souhrn registrační dokumentace***

Viz oddíl I.

IIIb.2 ***Část 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické a mikrobiologické údaje)***

IIIb.2.A **Popis přípravku**

IIIb.2A1 **Kvalitativní a kvantitativní složení**

1) Kvalitativním složením všech složek imunologického veterinárního léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis:

a) léčivé látky (léčivých látek);

b) složek adjuvans;

c) složky (složek) jiných pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně konzervačních látek, stabilizátorů, barviv, látek pro úpravu chuti a vůně, identifikátorů atd.;

d) přiložených rekonstitučních rozpouštědel.

▼**M1**

2) Tyto údaje z bodu 1 se doplní jakýmikoliv důležitými údaji o vnitřním obalu, případně vnějším obalu, a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude imunologický veterinární léčivý přípravek používán nebo podáván a které budou s léčivým přípravkem dodávány. Pokud daný prostředek není dodáván s imunologickým veterinárním léčivým přípravkem, musí být poskytnuty příslušné informace o tomto prostředku, pokud jsou nezbytné pro hodnocení přípravku.

3) Obvyklou terminologií, která se má používat při popisu složek imunologických veterinárních léčivých přípravků, se (aniž jsou dotčena ostatní ustanovení článku 8) rozumí:

a) v případě látek uvedených v Evropském lékopise, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis, což bude povinné pro všechny takové látky;

b) v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název ani přesné vědecké označení, se popíší údaji o původu a způsobu získávání, s případným doplněním jakýchkoliv jiných důležitých podrobností;

c) v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí 2009/35/ES.

4) Při uvádění kvantitativního složení léčivých látek imunologického veterinárního léčivého přípravku je nezbytné, kdykoliv je to možné, uvádět počet organismů, obsah zvláštních bílkovin, hmotnost, počet mezinárodních jednotek (IU) nebo jednotek biologické aktivity, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce objemu, a s ohledem na adjuvans a složky pomocných látek uvádět hmotnost nebo objem každé z nich s náležitým přihlédnutím k podrobnostem stanoveným v části IIb.2B.

5) Pokud byla definována mezinárodní jednotka biologické aktivity, použije se tato jednotka.

6) Jednotky biologické aktivity, pro které neexistují žádné publikované údaje, se vyjádří tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti složek, např. uvedením množství určeného titrací nebo zkouškami aktivity konečného přípravku.

7) Složení se uvádí jako minimální množství, případně s maximálním množstvím.

IIIb.2A2 **Vývoj přípravku**

1) Uvede se mimo jiné vysvětlení s ohledem na:

a) volbu složení a výběr složek, zejména pokud jde o jejich zamýšlené funkce a jejich příslušné koncentrace;

b) zařazení konzervační látky do složení musí být odůvodněno;

▼M1

c) vnitřní obal a vhodnost použitého vnitřního obalu a systému jeho uzavření pro skladování a používání konečného přípravku. Studie interakce mezi konečným přípravkem a vnitřním obalem se předloží, kdykoli lze riziko takové interakce považovat za možné, zvlášť pokud jde o injekční přípravky;

d) případný další obal, případně vnější obal;

e) navrhované velikosti balení ve vztahu k navrhované cestě podání, dávkování a cílovému druhu zvířat;

f) jakékoli nadsazení ve složení, aby byla zaručena minimální aktivita/obsah antigenů na konci doby použitelnosti, s odůvodněním;

g) volbu výrobního postupu léčivé látky a konečného přípravku;

h) musí být diskutovány rozdíly mezi výrobním postupem použitým (výrobními postupy použitými) k výrobě šarží použitých v klinických hodnoceních a postupem popsaným v žádosti o registraci;

i) pokud se doporučuje použít s konečným přípravkem doprovodnou zkoušku (např. diagnostickou zkoušku), poskytnou se příslušné informace o dané zkoušce.

2) Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o vývoji přípravku.

IIIb.2B **Popis způsobu výroby**

1) Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle článku 8 se uvede tak, aby poskytoval dostatečný popis povahy prováděných operací, včetně určení klíčových fází výrobního postupu.

2) Popis výrobního postupu musí obsahovat alespoň:

a) jednotlivé fáze výroby (včetně výroby antigenu a postupů purifikace) spolu s grafem toku postupu, aby bylo možné posoudit opakovatelnost výrobního postupu a rizika nežádoucího ovlivnění konečných přípravků, jako je mikrobiologická kontaminace;

b) v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se bezpečnostních opatření přijatých k zajištění homogenity a shody každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedeny informace o tom, jak je šarže vymezena, a o navrhované velikosti (navrhovaných velikostech) komerční šarže;

c) uvedení všech látek s odpovídajícími fázemi výroby, při nichž jsou použity, včetně těch, které nelze v průběhu výroby získat;

d) podrobnosti o přípravě nerozplněného přípravku, s uvedením kvantitativních údajů o všech použitých látkách, včetně příkladu reprezentativní výrobní šarže;

▼M1

e) seznam kontrol v průběhu výrobního postupu, včetně fáze výroby, v níž jsou prováděny;

f) pro sterilní přípravky, pokud se používají podmínky sterilizačního procesu neuvedené v lékopise, podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo septických postupech.

3) Validace všech kontrolních metod použitých ve výrobním postupu musí být popsána, zdokumentována a musí být předloženy výsledky, s výjimkou odůvodněných případů. Musí být prokázána validace klíčových fází výrobního postupu a validace výrobního postupu jako celku s výsledky u tří po sobě následujících šarží vyrobených za použití popsaného způsobu výroby.

IIIb.2C **Výroba a kontrola výchozích surovin**

1) Pro účely této části se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky použité pro výrobu imunologického veterinárního léčivého přípravku.

2) Komerčně dostupné systémy adjuvans k okamžitému použití označené obchodní značkou, jakož i kultivační média použitá k výrobě léčivé látky sestávající z více složek se považují za jednu výchozí surovinu. Musí být nicméně předloženo kvalitativní a kvantitativní složení, pokud se orgány domnívají, že tyto informace jsou důležité pro jakost konečného přípravku a jakákoli případná rizika.

3) Pokud se pro přípravu uvedených kultivačních médií nebo systémů adjuvans používají materiály živočišného původu, musí být zahrnuty použité druhy zvířat a tkáně a musí být prokázán soulad s příslušnými monografiemi, včetně obecných monografií a obecných kapitol Evropského lékopisu.

4) Žadatel předloží dokumentací prokazující, že výchozí suroviny včetně inokul, buněčných inokul, šarží séra a jiných surovin pocházející z druhů zvířat relevantních pro přenos TSE a výrobu veterinárního léčivého přípravku jsou v souladu s požadavky Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků, jakož i s požadavky odpovídající monografie Evropského lékopisu. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušnou monografii Evropského lékopisu.

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

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

7) Barviva musí ve všech případech splňovat požadavky směrnice 2009/35/ES.

▼M1

8) Použití antibiotik během výroby a zahrnutí konzervačních látek do složení konečného přípravku musí být odůvodněno a musí být v souladu s Evropským lékopisem.

9) U nových pomocných látek, tedy u pomocné látky používané (pomocných látek používaných) ve veterinárním léčivém přípravku v Unii poprvé nebo novou cestou podání, musí být poskytnuty podrobné informace o výrobě, vlastnostech a kontrolách s křížovými odkazy na přiložené údaje o bezpečnosti, klinické i neklinické. V případě barviv se prohlášení o shodě uvedená v části II.2C2 bodech 3 a 4 považují za dostatečná.

IIIb.2C1 **Výchozí suroviny uvedené v lékopisech**

1) Monografie Evropského lékopisu se použijí pro všechny výchozí suroviny, které jsou v něm uvedeny, není-li uvedeno řádné odůvodnění.

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

3) Popis analytických metod může být nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

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

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

IIIb.2C2 **Výchozí suroviny neuvedené v lékopise**

IIIb.2C2.1 **Výchozí suroviny biologického původu**

1) Popis se uvede formou monografie.

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

3) Původ, včetně zeměpisné oblasti, a veškeré kroky prováděné s výchozími surovinami musí být popsány a dokumentovány.

4) V případě geneticky upravených výchozích surovin musí tyto informace obsahovat podrobnosti, jako je popis výchozích buněk nebo kmenů, konstrukce expresního vektoru (název, původ, funkce replikonu, promotor a další prvky regulátoru), kontrola účinné inzerce sekvence DNA nebo RNA, oligonukleotidové sekvence plazmidového vektoru v buňkách, plazmid použitý pro kotransfekci, přidané nebo deletované geny, biologické vlastnosti konečného systému a exprimované geny, číslo kopie a genetická stabilita.

▼M1

5) V případě veterinárních léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávajících musí být ke kvalitativní části žádosti přiloženy i dokumenty požadované podle směrnice 2001/18/ES.

6) Inokula, včetně buněčných inokul a neošetřeného séra pro výrobu imunosér, musí být zkoušena na identitu a nepřítomnost cizích agens musí být prokázána podle Evropského lékopisu.

7) Musí být předloženy informace týkající se všech použitých látek biologického původu ve všech fázích výrobního postupu. Tyto informace musí obsahovat:

a) podrobnosti o zdroji surovin;

b) podrobnosti o veškerých prováděných úpravách, purifikaci a inaktivaci, společně s údaji o validaci uvedených postupů a kontrolách prováděných v průběhu výroby;

c) podrobnosti o všech zkouškách na kontaminaci prováděných u každé šarže látky.

8) Pokud je zjištěna přítomnost nebo existuje podezření na přítomnost cizích agens, musí být příslušná surovina vyřazena z výroby nebo zpracována tak, aby se snížilo riziko přítomnosti těchto agens validovaným ošetřením. Je-li po ošetření zjištěna přítomnost nebo existuje podezření na přítomnost cizích agens, použije se příslušná surovina jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci; odstranění nebo inaktivace těchto cizích agens musí být prokázány.

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

10) V případě živých oslabených vakcín musí být poskytnuto potvrzení stability dosaženého oslabení inokula. Pokud není s oslabením spojována specifická vlastnost (např. genetický marker, tepelná stabilita), je toho obvykle dosaženo tím, že u cílových druhů zvířat nedochází k reverzi k virulenci.

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

IIIb.2C2.2 **Výchozí suroviny jiného než biologického původu**

Popis se uvede formou monografie s těmito body:

a) název výchozí suroviny splňující požadavky části IIIb.2A1 bodu 3 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;

b) popis výchozí suroviny uvedený formou podobnou té, která je používána v popisné části látek v Evropském lékopise;

▼M1

c) funkce výchozí suroviny;

d) způsoby identifikace;

e) všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby maximální doba skladování.

IIIb.2D **Kontrolní zkoušky prováděné v průběhu výrobního postupu**

1) Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek, které jsou prováděny ve stadiu meziproduktů výrobního postupu za účelem ověření souladu výrobního postupu a konečného přípravku. Pro každou kontrolní zkoušku se stanoví specifikace a popíší se analytické metody. Musí být poskytnuta validace kontrolních zkoušek pro parametry považované za kritické pro výrobní postup, s výjimkou odůvodněných případů.

2) V případě inaktivovaných nebo detoxikovaných vakcín musí být inaktivace či detoxikace zkoušeny v každém výrobním cyklu bezprostředně po ukončení procesu inaktivace či detoxikace a po neutralizaci, pokud nastane, avšak před dalším stupněm výroby.

3) V souladu s ustanoveními směrnice 2010/63/EU a Evropskou úmluvou na ochranu obratlovců používaných pro pokusné a jiné vědecké účely se zkoušky provedou tak, aby se použil co nejnižší počet zvířat a způsobilo se co nejméně bolesti, utrpení, strachu nebo trvalého poškození. Je-li k dispozici, použije se alternativní zkouška *in vitro*, pokud to vede k nahrazení nebo omezení používání zvířat nebo k omezení utrpení.

IIIb.2E **Kontrolní zkoušky konečného přípravku**

1) U všech zkoušek se pro účely hodnocení jakosti uvede s dostatečnými podrobnostmi popis metod analýzy konečného přípravku.

2) Pokud existují příslušné monografie a pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než které jsou uvedeny v monografiích Evropského lékopisu nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise členského státu, musí být předložen důkaz, že konečný přípravek, pokud byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu. V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou prováděny na reprezentativních vzorcích každé šarže konečného přípravku. Uvede se četnost zkoušek provedených na konečném množství vakcíny namísto na šarži nebo šaržích z ní připravených. Uvedou se a odůvodní limity pro propouštění. Musí být uvedena validace kontrolních zkoušek, které se provádějí s konečným přípravkem.

3) Poskytnou se informace o stanovení a nahrazení referenčního materiálu. Pokud byl použit více než jeden referenční standard, uvede se historie kvalifikace, která popisuje, jak byl zachován vztah mezi jednotlivými standardy.

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

▼M1

5) V souladu s ustanoveními směrnice 2010/63/EU a Evropskou úmluvou na ochranu obratlovců používaných pro pokusné a jiné vědecké účely se zkoušky provedou tak, aby se použil co nejnižší počet zvířat a způsobilo se co nejméně bolesti, utrpení, strachu nebo trvalého poškození. Je-li k dispozici, použije se alternativní zkouška *in vitro*, pokud to vede k nahrazení nebo omezení používání zvířat nebo k omezení utrpení.

6) Obecné vlastnosti konečného přípravku

Zkoušky obecných vlastností, jsou-li použitelné, se týkají vzhledu konečného přípravku a fyzikálních nebo chemických zkoušek, například konduktivity, pH, viskozity atd. Pro každou z uvedených vlastností musí žadatel určit specifikace s odpovídajícími mezemi přijatelnosti.

7) Identifikace léčivé látky (léčivých látek)

Pokud je to nezbytné, provede se zvláštní zkouška identifikace. V případě potřeby může být zkouška identifikace kombinována se zkouškou titru či aktivity šarže.

8) Titr nebo aktivita šarže

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

9) Identifikace a stanovení obsahu adjuvans

U konečného přípravku musí být ověřeno množství a povaha adjuvans a jeho složek, s výjimkou odůvodněných případů.

10) Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Pokud je to nutné, pomocná látka (pomocné látky) se podrobí alespoň zkouškám identifikace.

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

11) Zkouška na sterilitu a čistotu

U parenterálně podávaných přípravků musí být prokázána nepřítomnost cizích agens (bakterie, *Mycoplasma*, plísně a případně bakteriální mykotoxiny) v souladu s Evropským lékopisem. U jiných než kapalných přípravků nepodávaných parentenálně může být v řádně odůvodněných případech přijatelné splnění maximálního limitu mikrobiálního znečištění namísto zkoušky sterility.

Provedeny musí být odpovídající zkoušky k prokázání nepřítomnosti kontaminace cizími agens nebo jinými látkami podle povahy imunologického veterinárního léčivého přípravku, způsobu a podmínek výroby. K prokázání nepřítomnosti cizích agens se použije přístup založený na rizicích, jak je popsáno v Evropském lékopise.

▼M1

12) Reziduální vlhkost

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

13) Objem plnění

Provedou se příslušné zkoušky k prokázání správného objemu plnění.

IIIb.2F **Shoda mezi jednotlivými šaržemi**

K tomu, aby bylo zajištěno, že jakost přípravku je u jednotlivých šarží shodná, a aby byla prokázána shoda se specifikacemi, musí být předložen úplný protokol tří po sobě následujících šarží reprezentativních pro rutinní výrobu, který obsahuje výsledky všech zkoušek provedených během výroby a u konečného přípravku. Údaje o shodě získané u kombinovaných přípravků mohou být použity pro deriváty obsahující jednu či více stejných složek.

IIIb.2G **Zkoušky stability**

1) Zkoušky stability zahrnují stabilitu léčivé látky a konečného přípravku, případně včetně rozpouštědla (rozpouštědel).

2) Uvede se popis provedených zkoušek k doložení doby použitelnosti, doporučené podmínky skladování a specifikace na konci doby použitelnosti navržené pro léčivou látku a konečný přípravek. Uvedené zkoušky musí být vždy studiemi prováděnými v reálném čase.

Pokud jsou meziprodukty získané v různých fázích výrobního postupu skladovány, musí být zamýšlené podmínky a doba skladování dostatečně odůvodněny na základě dostupných údajů o stabilitě.

3) Zkoušky stability konečného přípravku musí být provedeny u nejméně tří reprezentativních šarží vyrobených v souladu s popsaným výrobním postupem a u přípravků skladovaných v konečném vnitřním obalu (konečných vnitřních obalech); tyto zkoušky zahrnují biologické a fyzikálně-chemické zkoušky stability prováděné v pravidelných intervalech u konečného přípravku až do tří měsíců po deklarovaném konci doby použitelnosti.

4) Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrhovanou dobu použitelnosti za všech navrhovaných podmínek skladování. Výsledky získané během studie stability musí být zohledněny při definování vhodných specifikací složení a uvolňování, aby byla zajištěna shoda přípravku s deklarovanou dobou použitelnosti.

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

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

▼M1

7) Údaje o stabilitě získané u kombinovaných přípravků mohou být použity pro deriváty obsahující jednu či více stejných složek, je-li to dostatečně odůvodněno.

8) U vícedávkových obalů musí být případně uvedeny údaje o stabilitě, které odůvodňují stanovení doby použitelnosti pro přípravek po jeho prvním odzátkování nebo otevření, a musí být vymezena specifikace doby použitelnosti při používání.

9) Prokázána musí být účinnost jakéhokoli systému konzervace.

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

11) Jsou-li léčivé látky skladovány, vymezí se stanovené podmínky a doba skladování na základě údajů o stabilitě. Uvedené údaje lze získat buď zkouškami léčivých látek, nebo vhodnými zkouškami konečného přípravku.

IIIb.2H **Další informace**

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

IIIb.3 ***Část 3:*** **Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)**

IIIb.3A **Obecné požadavky**

1) Dokumentace týkající se bezpečnosti musí být přiměřená pro posouzení:

a) bezpečnosti imunologického veterinárního léčivého přípravku při podání cílovým druhům a veškerých nežádoucích účinků, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití; uvedené nežádoucí účinky se vyhodnotí ve vztahu k možným přínosům přípravku;

b) možných škodlivých účinků reziduí veterinárního léčivého přípravku nebo látky v potravinách získaných z ošetřených zvířat pro člověka;

c) možných rizik, která mohou vznikat v důsledku expozice lidí veterinárnímu léčivému přípravku, například při jeho podávání zvířeti;

d) možných rizik pro životní prostředí vznikajících v důsledku použití veterinárního léčivého přípravku.

▼M2

2) Předklinické studie bezpečnosti se provedou v souladu s požadavky SLP.

Pro studie u necílových druhů zvířat mohou být přijaty studie neprovedené podle SLP i studie hodnotící imunologické, biologické nebo genetické vlastnosti vakcinačních kmenů za náležitě kontrolovaných podmínek. Jiné odchylky musí být odůvodněny.

▼M1

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

▼M1

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

5) Klinická hodnocení (hodnocení v terénních podmínkách) musí být prováděna v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe (SKP). Odchylky musí být odůvodněny.

6) Studie bezpečnosti musí být v souladu s příslušnými požadavky Evropského lékopisu. Odchylky musí být odůvodněny.

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

8) U laboratorních testů popsaných v oddílech B.1, B.2 a B.3 musí dávka veterinárního léčivého přípravku obsahovat maximální titr, obsah antigenů nebo aktivitu. Je-li to nezbytné, koncentrace antigenu může být upravena tak, aby byla získána požadovaná dávka.

9) Bezpečnost imunologického veterinárního léčivého přípravku musí být prokázána pro všechny kategorie cílových druhů zvířat, pro které je jeho použití doporučeno, všemi doporučenými cestami a způsoby podání a s využitím navrženého časového rozvrhu podávání. Je-li to vědecky odůvodněno, lze použít nejhorší možný scénář pro cestu a způsob podání.

10) Pro případ imunologické veterinární léčivé přípravky sestávající z živých organismů jsou v oddíle B.6 uvedeny zvláštní požadavky.

11) Údaje a dokumenty, které musí být přiloženy k žádosti o registraci, se předloží v souladu s požadavky na předklinické studie a klinická hodnocení popsanými v části IIIb.4B bodě 4 a IIIb.4C bodě 3..

IIIb.3B **Předklinické studie**

1) Bezpečnost podání jedné dávky

Imunologický veterinární léčivý přípravek se podá v doporučené dávce a všemi doporučenými cestami a způsoby podání zvířatům všech druhů a všech příslušných kategorií, pro které je určen k použití (např. zvířata minimálního stáří, resp. březí zvířata).

Zvířata se denně pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a lokálních reakcí, dokud již nelze očekávat reakce, ve všech případech však nejméně 14 dnů po podání. Uvedené studie případně zahrnou podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa vpichu. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

Tato studie může být součástí studie týkající se podání opakované dávky, která je požadována v bodě 3, nebo od které je upuštěno, pokud výsledky studie týkající se podání zvýšené dávky požadované v bodě 2 neodhalily žádné významné příznaky systémových nebo lokálních reakcí. Pokud je od této studie upuštěno, považují se za základ pro popis bezpečnosti přípravku v souhrnu údajů o přípravku systémové nebo lokální reakce pozorované ve studii týkající se podání zvýšené dávky.

▼M1

2) Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky

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

Zvýšená dávka imunologického veterinárního léčivého přípravku, která obvykle sestává z deseti dávek, se podá všemi doporučenými cestami a způsoby podání zvířatům nejcitlivějších kategorií cílových druhů, pokud neexistují důvody pro výběr nejcitlivějších cest z několika podobných cest podání. V případě imunologických veterinárních léčivých přípravků podávaných injekčně musí být dávky a cesta (cesty) a metoda (metody) podání zvoleny s přihlédnutím k maximálnímu objemu, který může být podán na jakémkoli jediném místě vpichu.

Zvířata se denně pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a lokálních reakcí nejméně po dobu 14 dnů po podání. Zaznamenají se další kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

V příslušných případech zahrnují uvedené studie podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa vpichu, pokud nebylo provedeno v souladu s bodem 1.

3) Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky

Jestliže se imunologické veterinární léčivé přípravky mají podávat více než jednou, jako součást základního programu podávání, musí být požadována studie opakovaného podání jedné dávky, která má odhalit jakékoliv nežádoucí účinky vyvolané takovým podáním.

Tato zkouška se provádí u nejcitlivějších kategorií cílových druhů zvířat (např. u určitých plemen, věkových skupin) za použití všech doporučených cest a způsobů podání.

Počet podání nesmí být nižší než doporučený maximální počet; u vakcín se zohlední počet podání pro základní očkování a první přeočkování.

Interval mezi podáními může být kratší než interval uvedený v souhrnu údajů o přípravku. Zvolený interval musí být odůvodněn s ohledem na navrhované podmínky použití.

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

4) Zkoušení reprodukčních ukazatelů

Zkoušení reprodukčních ukazatelů se zváží, pokud je imunologický veterinární přípravek určen k použití nebo může být použit u březích zvířat nebo nosnic a pokud z údajů vyplývá, že výchozí materiál, z něhož je přípravek získán, může být potenciálním rizikovým faktorem.

Zkouší se reprodukční ukazatele samců a nebřezích a březích samic po podání doporučené dávky nejcitlivější cestou a způsobem podání.

▼M1

U imunologických veterinárních léčivých přípravků, které jsou doporučeny pro použití u březích zvířat, se zkoušení reprodukčních ukazatelů zaměří na bezpečnost podávání po celou dobu gestace nebo během konkrétní doby gestace s ohledem na zamýšlené použití přípravku.

Období pozorování se prodlouží do porodu, aby byly zkoumány možné škodlivé účinky na potomstvo, včetně teratogenních a abortivních účinků.

Uvedené studie mohou tvořit část studií bezpečnosti popsaných v bodech 1, 2, 3 nebo hodnocení prováděných v terénních podmínkách stanovených v oddíle IIIb.3C.

5) Zkoušení imunologických funkcí

Pokud by imunologický veterinární léčivý přípravek mohl nepříznivě ovlivňovat imunitní reakci očkovaného zvířete nebo jeho potomstva, provedou se vhodné zkoušky imunologické funkce.

6) Zvláštní požadavky na živé vakcíny

1) Šíření vakcinačního kmene

Vyšetří se šíření vakcinačního kmene z očkovaných cílových zvířat na neočkovaná, a to s využitím doporučené cesty podání, která může s největší pravděpodobností působit šíření. Dále může být nezbytné vyšetřit šíření na necílové druhy zvířat, které by mohly být vysoce vnímavé k živému vakcinačnímu kmeni. Musí být předloženo posouzení počtu pasáží mezi zvířaty, k nimž může dojít za běžných podmínek použití, a potenciálních důsledků.

2) Šíření v očkovaném zvířeti

Výkaly, moč, mléko, vejce, orální, nazální a další sekrety se dle potřeby zkouší na přítomnost daného organismu. Dále mohou být požadovány studie šíření vakcinačního kmene v těle, se zvláštní pozorností k predilekčním místům replikace organismu. V případě živých vakcín pro zoonózy ve smyslu směrnice Evropského parlamentu a Rady 2003/99/ES k použití u zvířat určených k produkci potravin musí uvedené studie obzvláště brát zřetel na perzistenci organismu v místě vpichu.

3) Zvýšení virulence

Zvýšení virulence nebo reverze k virulenci se vyšetří u matečného inokula. Pokud matečné inokulum není k dispozici v dostatečném množství, vyšetří se inokulum z nejnižší pasáže použité pro výrobu. Použití jiné pasáže musí být odůvodněno. Úvodní očkování se provede s použitím cesty a způsobu podání, které mohou nejpravděpodobněji vést ke zvýšení virulence naznačující reverzi k virulenci. Provedou se následné pasáže u cílových zvířat na pěti skupinách zvířat, pokud neexistují důvody pro provedení více pasáží nebo pokud organismus nezmizí z pokusných zvířat dříve. Pokud se organismus nereplikuje odpovídajícím způsobem, provede se tolik pasáží, kolik je možno provést u cílových druhů zvířat.

▼M1

4) Biologické vlastnosti vakcinačního kmene

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

U vakcín obsahujících živý geneticky modifikovaný organismus (živé geneticky modifikované organismy), je-li produkt cizího genu začleněn do kmene jako strukturální protein, musí být řešeno riziko změny tropismu nebo virulence kmene a v případě potřeby se provedou zvláštní zkoušky.

5) Rekombinace nebo předávání genomu kmenů

Musí být diskutována pravděpodobnost rekombinace nebo předávání genomu s volně se vyskytujícími nebo jinými kmeny a důsledky takových událostí.

7) Bezpečnost uživatele

Tento oddíl musí obsahovat diskuzi o účincích pozorovaných v částech Part IIIb.3 A až IIIb.3B a uvádět je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

Bezpečnost uživatele se řeší v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou.

8) Interakce

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

IIIb.3C **Klinická hodnocení**

S výjimkou odůvodněných případů musí být výsledky z předklinických studií doplněny údaji z klinických hodnoceních s použitím reprezentativních šarží výrobního postupu popsaného v žádosti o registraci. Tatáž klinická hodnocení mohou ověřovat bezpečnost i účinnost.

IIIb.3D **Hodnocení rizik pro životní prostředí**

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

2) Toto hodnocení sestává ze dvou fází. První fáze hodnocení musí být provedena vždy. Podrobnosti o hodnocení musí být poskytnuty v souladu s pokyny zveřejněnými agenturou. Toto hodnocení naznačí potenciální expozici životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

a) cílové druhy zvířat a navrhovaný vzorec použití;

b) cesta a způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí;

▼M1

c) možná exkrece nebo sekrece přípravku a jeho léčivých látek ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v takových exkretech nebo sekretech;

d) odstraňování nepoužitého přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

3) V případě živých vakcinačních kmenů, které mohou být zoonotické, musí být posouzeno riziko pro člověka.

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

5) U DNA vakcín je zvláštním bezpečnostním rizikem možné riziko migrace DNA do gonadálních tkání a potenciálního přenosu DNA do buněk zárodečné linie očkovaných samců a samic, a tudíž možného přenosu na potomstvo. Žadatel zhodnotí a prodiskutuje potenciální riziko (rizika), které (která) by takové imunologické veterinární léčivé přípravky mohly představovat pro lidské zdraví a životní prostředí (včetně rostlin a zvířat). Je-li zjištěno možné riziko (možná rizika), provedou se za účelem poskytnutí příslušných informací zkoušky vlivu vakcíny v závislosti na jejím použití u zvířat v zájmovém chovu nebo zvířat určených k produkci potravin.

IIIb.3E **Hodnocení požadované pro veterinární léčivé přípravky obsahující geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávající**

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

2) Potenciální nepříznivé účinky na lidské zdraví a životní prostředí, které se mohou vyskytnout prostřednictvím přenosu genů z geneticky modifikovaných organismů do jiných organismů nebo které vyplývají z genetických modifikací, se přesně posoudí pro každý jednotlivý případ. Cílem tohoto hodnocení rizik pro životní prostředí je určit a vyhodnotit možné přímé a nepřímé, okamžité nebo opožděné nepříznivé účinky geneticky modifikovaných organismů na lidské zdraví a životní prostředí (včetně rostlin a zvířat) a hodnocení musí být provedeno v souladu se zásadami uvedenými v příloze II směrnice 2001/18/ES.

IIIb.3F **Zkoušky reziduí, které musí být zahrnuty do předklinických studií**

1) U imunologických veterinárních léčivých přípravků není za běžných okolností nutné provádět zkoušku reziduí.

2) Pokud jsou však při výrobě imunologických veterinárních léčivých přípravků pro zvířata určená k produkci potravin použita antibiotika, adjuvans, konzervační nebo jiné pomocné látky a/nebo jsou tyto látky zahrnuty do konečného složení, zváží se možnost expozice spotřebitelů reziduím v potravinách získaných z ošetřených zvířat a soulad s právními předpisy o MLR. Musí být řešeny důsledky pro bezpečnost spotřebitele vyplývající z potenciální přítomnosti uvedených látek v konečném přípravku.

▼M1

3) V případě živých vakcín pro dobře známé zoonózy může být kromě studií šíření vyžadováno stanovení reziduálních vakcinačních organismů v místě vpichu. Je-li to nezbytné, prošetří se účinky těchto reziduí.

4) Navrhne se ochranná lhůta a její dostatečnost se diskutuje ve vztahu k veškerým provedeným studiím reziduí.

IIIb.4 ***Část 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)***

IIIb.4A **Obecné požadavky**

1) Je nutné dodržet tyto obecné požadavky:

a) studie účinnosti musí být v souladu s příslušnými požadavky Evropského lékopisu; odchylky musí být odůvodněny;

b) základní parametr, na němž je stanovení účinnosti založeno, musí být definován zkoušejícím v době koncepce studie a nesmí se měnit po dokončení studie;

c) plánovaná statistická analýza musí být podrobně popsána v protokolech studií;

d) volba antigenů nebo vakcinačních kmenů musí být odůvodněna na základě epizootologických údajů;

e) hodnocení účinnosti prováděná v laboratoři musí být prováděna formou kontrolovaných hodnocení s využitím neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách, s výjimkou případů, kdy to není odůvodněné kvůli zajištění dobrých životních podmínek zvířat, a případů, kdy lze účinnost prokázat jinak.

2) Obecně musí být předklinické studie podpořeny zkouškami provedenými v terénních podmínkách.

Pokud předklinické studie plně podporují tvrzení uvedená v souhrnu údajů o přípravku, hodnocení prováděná v terénních podmínkách se nevyžadují.

S výjimkou odůvodněných případů musí být výsledky z předklinických studií doplněny údaji z klinických hodnoceních s použitím reprezentativních šarží výrobního postupu popsaného v žádosti o registraci. Tatáž klinická hodnocení mohou ověřovat bezpečnost i účinnost.

3) Veškerá hodnocení musí být popsána dostatečně podrobně, aby je příslušné orgány mohly řádně posoudit. Musí být prokázána platnost všech technik použitých při hodnocení.

4) Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých:

a) Účinnost imunologického veterinárního léčivého přípravku se prokáže pro všechny kategorie cílových druhů zvířat, pro které je jeho použití doporučeno, všemi doporučenými cestami a způsoby podání a s využitím navrženého časového rozvrhu podávání. S výjimkou odůvodněných případů musí být nástup a trvání imunity stanoveny a doloženy údaji z hodnocení.

▼M1

b) V příslušných případech se odpovídajícím způsobem zhodnotí vliv pasivně získaných mateřských protilátek na účinnost vakcín podávaných zvířatům ve stáří, ve kterém je stále přítomna imunita získaná od matky.

c) Účinnost každé složky polyvalentních a kombinovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků musí být prokázána. Pokud je přípravek doporučen k podání v kombinaci s jiným veterinárním léčivým přípravkem nebo k současnému podání s jiným veterinárním léčivým přípravkem, musí být účinnost tohoto spojení prokázána příslušnými studiemi. Popsány musí být veškeré známé interakce s jakýmikoli jinými veterinárními léčivými přípravky.

d) Pokud je přípravek součástí vakcinačního programu doporučeného žadatelem, musí být prokázán účinek primovakcinace či revakcinace nebo přispění imunologického veterinárního léčivého přípravku k účinnosti celého programu.

e) Dávka, která má být použita, musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a šarže použitá pro zkoušení účinnosti musí být získána z šarže či šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsaným v části 2 žádosti o registraci.

f) V případě diagnostických imunologických veterinárních léčivých přípravků podávaných zvířatům musí žadatel uvést, jak mají být interpretovány reakce na přípravek.

g) V případě vakcín určených k rozlišení očkovaných a nakažených zvířat (markerové vakcíny), kdy se tvrzení o účinnosti spoléhá na diagnostické zkoušky *in vitro*, musí být poskytnuty dostatečné údaje o diagnostických zkouškách, které umožní odpovídající posouzení těchto tvrzení týkajících se markerových vlastností.

IIIb.4B **Předklinické studie**

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

2) U živých vakcín se přípravek použitý ke zkoušce účinnosti odebere ze šarže nebo šarží obsahujících minimální titr nebo aktivitu. U ostatních přípravků se použije přípravek z šarží obsahujících minimální aktivní obsah nebo aktivitu, které se očekávají na konci doby platnosti, s výjimkou odůvodněných případů.

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

4) U všech předklinických studií musí být uvedeny tyto údaje:

a) shrnutí;

▼M2

_____

▼M1

c) název subjektu, který studie provedl;

d) podrobný protokol hodnocení, ve kterém je uveden popis použitých metod, zařízení a surovin, podrobnosti jako druh nebo plemeno zvířat, kategorie zvířat, odkud byla získána, jejich identifikace a počet, podmínky, za kterých byla držena a krmena (mimo jiné s uvedením, zda byla prosta specifikovaných patogenů a/nebo specifikovaných protilátek, typu a množství všech doplňkových látek obsažených v krmivu), dávka, cesta, rozvrh a data podání, popis a zdůvodnění použitých statistických metod;

e) v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřena;

f) v případě ošetřovaných zvířat a tam, kde je to vhodné, zda byl těmto zvířatům podáván zkoušený přípravek či jiný přípravek registrovaný v Unii;

g) veškerá obecná a individuální pozorování a získané výsledky (s uvedením průměrů a standardních odchylek), a to příznivé i nepříznivé. Údaje se popíší dostatečně podrobně, aby bylo možno výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem. Individuální údaje se předloží ve formě tabulek. K vysvětlení a doložení mohou být výsledky provázeny reprodukcemi záznamů, mikrosnímky atd.;

h) povaha, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích reakcí;

i) počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení;

j) statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení, a rozptyl v údajích;

k) výskyt a průběh jakýchkoli interkurentních onemocnění;

l) veškeré podrobnosti týkající se veterinárních léčivých přípravků (jiných než zkoušený přípravek), jejichž podání bylo v průběhu studie nezbytné;

m) veškerá další pozorování a odchylky od protokolu a možný dopad na výsledky;

n) objektivní diskuze o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

IIIb.4C **Klinická hodnocení**

1) S výjimkou odůvodněných případů musí být výsledky z předklinických studií doplněny údaji z hodnocení v terénních podmínkách s použitím reprezentativních šarží výrobního postupu popsaného v žádosti o registraci. Totéž hodnocení prováděné v terénních podmínkách může zároveň ověřovat bezpečnost i účinnost.

2) Pokud předklinické studie nemohou poskytnout podklady pro hodnocení účinnosti, je možné uznat pouze samotná hodnocení provedená v terénních podmínkách.

▼**M1**

3) Údaje týkající se hodnocení prováděných v terénních podmínkách musí být dostatečně podrobné, aby bylo možné přijmout objektivní stanovisko. Musí obsahovat tyto náležitosti:

a) shrnutí;

b) prohlášení o shodě se správnou klinickou praxí;

c) jméno, adresu, funkci a kvalifikaci pověřeného zkoušejícího;

d) místo a datum podání, kód identifikace, který může odkazovat na jméno a adresu majitele zvířete (zvířat);

e) podrobnosti o protokolu hodnocení, s uvedením popisu použitých metod, zařízení a surovin, podrobnosti jako cesta a způsob podání, rozvrh podávání, dávka, kategorie zvířat, délka pozorování, sérologická odpověď a další vyšetření provedená u zvířat po podání;

f) v případě zvířat v kontrolních skupinách údaj o tom, zda jim bylo podáváno placebo či konkurenční přípravek nebo zda nebyla nijak ošetřena;

g) identifikaci ošetřených zvířat a zvířat v kontrolních skupinách (podle situace hromadnou nebo individuální), jako je druh, plemena nebo linie, stáří, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;

h) krátký popis způsobu chovu a krmení, s uvedením typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu;

i) veškeré údaje týkající se pozorování, parametrů užitkovosti a výsledků (s uvedením průměrů a standardní odchylky); pokud byly prováděny zkoušky a měření u jednotlivých zvířat, uvedou se individuální údaje;

j) statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení, a rozptyl v údajích;

k) veškerá pozorování a výsledky hodnocení, příznivé i nepříznivé, s úplným výčtem pozorování a výsledků objektivních zkoušek požadovaných pro hodnocení přípravku; uvedou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích;

l) účinky na užitkovost zvířat;

m) počet zvířat vyřazených předčasně z hodnocení a důvody pro jejich vyřazení;

n) povaha, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích reakcí;

o) výskyt a průběh jakýchkoli interkurentních onemocnění;

▼M1

p) veškeré podrobnosti týkající se veterinárních léčivých přípravků (jiných než zkoušený přípravek), které byly podány před nebo současně se zkoušeným přípravkem nebo v období pozorování; podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;

q) veškerá další pozorování a odchylky od protokolu a možný dopad na výsledky;

r) objektivní diskuze o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

ODDÍL IV

POŽADAVKY NA ZVLÁŠTNÍ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

IV.1 **Žádosti pro generické veterinární léčivé přípravky**

IV.1.1 Žádosti na základě článku 18 (generické veterinární léčivé přípravky) musí obsahovat údaje uvedené v oddíle II části 1 a 2 této přílohy. V případě potřeby se podle čl. 18 odst. 7 zahrne posouzení rizik pro životní prostředí. Registrační dokumentace musí kromě toho obsahovat údaje, které prokazují, že přípravek má stejné kvalitativní a kvantitativní složení léčivé látky (léčivých látek) a stejnou lékovou formu jako referenční léčivý přípravek, a údaje prokazující bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem nebo odůvodnění, proč tyto studie nebyly provedeny, s odkazem na stanovené pokyny. Všechny perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním se považují za tutéž lékovou formu.

U biologických (včetně imunologických) veterinárních léčivých přípravků se standardní generický přístup v zásadě nepovažuje za vhodný a použije se hybridní přístup (viz část IV.2).

IV.1.2 U generických veterinárních léčivých přípravků se kritické expertní zprávy týkající se bezpečnosti a účinnosti musí zaměřit zejména na tyto prvky:

a) důvody pro tvrzení o bioekvivalenci;

b) souhrn nečistot přítomných v šaržích léčivé látky (léčivých látek), jakož i konečného léčivého přípravku (a případně příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), společně s hodnocením těchto nečistot;

c) hodnocení studií bioekvivalence nebo jiných informací, které mohou poskytnout podporu pro tvrzení o bioekvivalenci v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou;

d) veškeré další údaje k prokázání ekvivalence vlastností různých solí, esterů a derivátů registrované léčivé látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti;

e) přezkum hodnocení rizik pro bezpečnost uživatele se zaměřením na rozdíly mezi generickými a referenčními veterinárními léčivými přípravky (například složení z hlediska pomocných látek);

f) případně přezkum hodnocení rizik pro životní prostředí.

▼M1

IV.1.3 Pro žádost týkající se generického veterinárního léčivého přípravku obsahujícího antimikrobikum musí být poskytnuty informace o stupni rezistence známé z bibliografických údajů.

IV.1.4 Pro žádost týkající se generického veterinárního léčivého přípravku obsahujícího antiparazitikum musí být poskytnuty informace o stupni rezistence známé z bibliografických údajů.

IV.1.5 U generických veterinárních léčivých přípravků určených k podávání intramuskulární, subkutánní nebo transdermální cestou musí být předloženy tyto doplňující údaje:

a) důkaz prokazující shodnou či odlišnou depleci reziduí z místa podání, který může být podložen odpovídajícími studiemi deplece;

b) důkaz prokazující snášenlivost cílového zvířete v místě podání, který může být podložen odpovídajícími studiemi snášenlivosti u cílových zvířat.

IV.2 **Žádosti pro hybridní veterinární léčivé přípravky**

IV.2.1 Žádosti na základě článku 19 (hybridní veterinární léčivé přípravky) se týkají veterinárních léčivých přípravků, které jsou podobné referenčnímu veterinárnímu léčivému přípravku, avšak nesplňují podmínky definice generického veterinárního léčivého přípravku.

IV.2.2 U těchto žádostí musí být poskytnuty tyto informace:

a) veškeré údaje uvedené v oddílech II nebo III částech 1 a 2 této přílohy;

b) u částí 3 a 4 registrační dokumentace se žádosti týkající se hybridních přípravků mohou zčásti opírat o výsledky příslušných studií bezpečnosti, reziduí, předklinických studií a klinických hodnocení již registrovaného referenčního veterinárního léčivého přípravku a částečně o nové údaje. Nové údaje musí zahrnovat hodnocení rizik bezpečnosti pro uživatele a případně hodnocení rizik pro životní prostředí v souladu s čl. 18 odst. 7. U příslušných přípravků (např. antimikrobik, antiparazitik) se kromě toho případně zohlední riziko vývoje rezistence.

IV.2.3 V případě biologických (včetně imunologických) veterinárních léčivých přípravků se provede komplexní přezkum na základě srovnatelnosti, který se zabývá jakostí, bezpečností a účinností.

IV.2.4 Odkazuje-li se na údaje na základě jiného registrovaného veterinárního léčivého přípravku, uvede se odůvodnění použití a významnosti těchto údajů pro nový přípravek.

IV.2.5 Rozsah nových údajů požadovaných pro doložení bezpečnosti a účinnosti bude záviset na konkrétních vlastnostech konkrétního nového přípravku a na jeho odlišnostech od referenčního veterinárního léčivého přípravku a stanoví se pro každý jednotlivý případ. Nové předklinické a klinické údaje o novém přípravku se předloží pro všechny aspekty, v nichž referenční veterinární léčivý přípravek neposkytuje příslušnou podporu.

IV.2.6 Pokud jsou prováděny nové studie se šaržemi referenčního veterinárního léčivého přípravku registrovaného ve třetí zemi, žadatel prokáže, že referenční veterinární léčivý přípravek byl registrován v souladu s požadavky, které jsou rovnocenné požadavkům stanoveným v Unii a jsou si natolik podobné, že je možné je v předklinických studiích nebo klinických hodnoceních vzájemně nahradit.

▼M1

IV.3 **Žádosti pro veterinární léčivé přípravky s kombinací léčivých látek**

IV.3.1 Žádost pro přípravek s fixní kombinací, který obsahuje jednotlivé léčivé látky, které již byly předmětem registrace veterinárního léčivého přípravku v EHP, se předloží podle článku 20.

Přípravek s fixní kombinací, který obsahuje alespoň jednu novou léčivou látku, která dosud nebyla povolena pro veterinární léčivý přípravek v EHP, se předloží podle článku 8.

IV.3.2 U žádostí podaných podle článku 20 se předloží úplná registrační dokumentace obsahující části 1, 2, 3 a 4.

IV.3.3 Předloží se řádné vědecké zdůvodnění založené na platných léčebných zásadách pro kombinaci léčivých látek, včetně klinických údajů, které prokazuje potřebu a přínos všech léčivých látek v okamžiku léčby.

IV.3.4 Obecně musí být pro přípravek s fixní kombinací poskytnuty všechny údaje o bezpečnosti a účinnosti a údaje o bezpečnosti a účinnosti pro jednotlivé léčivé látky samostatně se nevyžadují, pokud není účelem vyjasnění jejich individuálních farmakologických vlastností.

IV.3.5 Má-li žadatel k dispozici dostatečně podrobné údaje o bezpečnosti a účinnosti jednotlivé známé léčivé látky, mohly by být uvedené údaje poskytnuty s cílem odstranit nutnost některých studií s fixní kombinací nebo přispět příslušnými informacemi. V takovém případě musí být rovněž zkoumána možná interakce mezi léčivými látkami.

IV.3.6 U přípravku s fixní kombinací se provede posouzení bezpečnosti uživatele, hodnocení rizik pro životní prostředí, studie deplece reziduí a klinické studie.

IV.3.7 Není-li její vynechání odůvodněno, musí být předložena studie bezpečnosti konečného složení přípravku pro cílová zvířata.

IV.4 **Žádosti založené na informovaném souhlasu**

IV.4.1 Žádosti založené na článku 21 se týkají přípravků s totožným složením, lékovou formou a výrobním postupem (včetně surovin a výchozích materiálů, provozních parametrů a výrobních míst), jaké mají již registrované veterinární léčivé přípravky.

IV.4.2 Registrační dokumentace pro tyto žádosti musí obsahovat pouze údaje pro část 1 A a 1B ve smyslu přílohy I (bodů 1 až 6.4) za předpokladu, že držitel registrace již registrovaného veterinárního léčivého přípravku udělil žadateli písemný souhlas s tím, aby učinil odkaz na obsah částí 1C, 2, 3 a 4 registrační dokumentace uvedeného přípravku. V tomto případě není třeba předkládat kritické expertní zprávy týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti. Žadatel předloží důkaz o písemném souhlasu spolu se svou žádostí.

IV.5 **Žádosti založené na bibliografických údajích**

IV.5.1 **V** případě veterinárních léčivých přípravků s léčivou látkou (léčivými látkami), která má (které mají) dobře zavedené veterinární použití, jak je uvedeno v článku 22, s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, se použijí následující specifická pravidla.

▼M1

IV.5.2 Musí být předložena úplná registrační dokumentace (obsahující části 1, 2, 3 a 4). Žadatel předloží části 1 a 2, jak je popsáno v této příloze. Pro části 3 a 4 musí být předložena podrobná vědecká bibliografie spolu s informacemi prokazujícími odpovídající vazbu mezi bibliografickými odkazy a veterinárním léčivým přípravkem pro účely řešení bezpečnosti a účinnosti. Bibliografické údaje mohou být doplněny určitou dokumentací specifickou pro daný přípravek, například hodnocením rizik pro bezpečnost uživatele a životní prostředí nebo údaji ze studie reziduí, aby byla odůvodněna případná navrhovaná ochranná lhůta (navrhované ochranné lhůty).

IV.5.3 K prokázání dobře zavedeného veterinárního použití se použijí zvláštní pravidla stanovená v části IV.5.3.1 až IV.5.3.12.

IV.5.3.1 K doložení dobře zavedeného veterinárního léčebného použití složek veterinárních léčivých přípravků musí být vzaty v úvahu tyto faktory:

a) doba, po kterou je léčivá látka pravidelně používána u cílových druhů zvířat za použití navrhované cesty podání a režimu dávkování;

b) kvantitativní hlediska používání léčivé látky (léčivých látek) s přihlédnutím k rozsahu, v jakém se látka používá (látky používají) v praxi, a k rozsahu použití na zeměpisném základě;

c) míra vědeckého zájmu na používání léčivé látky (léčivých látek) (odrážející se v publikované vědecké literatuře);

d) koherence vědeckých hodnocení.

IV.5.3.2 Pro doložení dobře zavedeného použití může být pro různé léčivé látky potřeba různé časové období. Ve všech případech nesmí být období požadované pro doložení dobře zavedeného veterinárního použití složky léčivého přípravku kratší než deset let od prvního systematického a dokumentovaného použití této látky jako veterinárního léčivého přípravku v Unii.

IV.5.3.3 Veterinární použití neznamená výlučně použití jako registrovaný veterinární léčivý přípravek. Dobře zavedené veterinární použití se týká použití pro konkrétní léčebné účely u cílových druhů zvířat.

IV.5.3.4 Pokud je látka v dobře zavedeném použití navržena pro zcela nové léčebné indikace, není možné odkazovat pouze na dobře zavedené veterinární použití. Předloží se doplňující údaje o nové léčebné indikaci spolu s příslušnými zkouškami bezpečnosti a reziduí a předklinickými a klinickými údaji a v takovém případě nejsou žádosti na základě článku 21 možné.

IV.5.3.5 Zveřejněná dokumentace předložená žadatelem musí být volně přístupná veřejnosti a musí být zveřejněna důvěryhodným zdrojem, pokud možno se vzájemným posouzením.

IV.5.3.6 Dokumentace musí obsahovat dostatečné podrobnosti umožňující nezávislé posouzení.

▼M1

IV.5.3.7 Dokumentace musí zahrnovat všechna hlediska hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti přípravku pro navrhovanou indikaci u cílových druhů zvířat za použití navrhované cesty podání a režimu dávkování. Musí obsahovat nebo odkazovat na přehled příslušné literatury, přihlížet k předregistračním a poregistračním studiím a publikované vědecké literatuře prezentující zkušenosti v podobě epizootologických studií a zejména srovnávacích epizootologických studií.

IV.5.3.8 Předložena musí být veškerá dokumentace, příznivá i nepříznivá. S ohledem na ustanovení o dobře zavedeném veterinárním použití je obzvláště nezbytné objasnit, že bibliografické odkazy na jiné zdroje důkazů (poregistrační studie, epizootologické studie atd.) a nejen údaje týkající se zkoušek a hodnocení mohou sloužit jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku, jestliže žadatel použití těchto zdrojů důkazů uspokojivě vysvětlí a odůvodní.

IV.5.3.9 Nelze mít za to, že veřejné hodnotící zprávy nebo shrnutí na základě svobody informací poskytují dostatečné informace, kromě hodnotící zprávy zveřejněné agenturou v návaznosti na posouzení žádosti o stanovení maximálních limitů reziduí, která může být vhodným způsobem použita jako literatura, zejména pro zkoušky bezpečnosti.

IV.5.3.10 Zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoli chybějícím informacím a musí být zdůvodněno, proč je možné doložit prokázání přijatelné míry bezpečnosti a/nebo účinnosti, přestože některé informace chybějí.

IV.5.3.11 Kritické expertní zprávy týkající se bezpečnosti a účinnosti musí vysvětlit důležitost jakýchkoli předložených údajů, které se vztahují k jinému přípravku, než je přípravek určený k uvedení na trh. Musí být posouzeno, zda je možné přípravek studovaný v bibliografii uspokojivě nebo vědecky spojit s daným přípravkem, pro který byla podána žádost o registraci, a to nehledě na existující rozdíly.

IV.5.3.12 Obzvláště důležité jsou poregistrační zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími stejné složky. Na tuto otázku musí klást žadatelé zvláštní důraz.

IV.6 **Žádosti pro omezený trh**

IV.6.1 Pokud chybí komplexní údaje o bezpečnosti a/nebo účinnosti, může být registrace udělena pro omezený trh, pokud žadatel podle článku 23 prokáže, že přípravek je určen k použití na omezeném trhu a že přínos spojený s dostupností nového přípravku je větší než riziko plynoucí ze skutečnosti, že určité údaje o bezpečnosti nebo účinnosti požadované touto přílohou nebyly poskytnuty.

IV.6.2 Pro takové žádosti předloží žadatel části 1 a 2 popsané v této příloze.

IV.6.3 U částí 3 a 4 lze upustit od některých údajů o bezpečnosti nebo účinnosti požadovaných touto přílohou. Pokud jde o rozsah údajů o bezpečnosti a účinnosti, které mohou být vynechány, se zohlední příslušné pokyny zveřejněné agenturou.

▼M1

IV.7 **Žádosti za výjimečných okolností**

IV.7.1 Za výjimečných okolností souvisejících se zdravím zvířat nebo veřejným zdravím může být registrace veterinárního léčivého přípravku udělena podle článku 25 s výhradou určitých zvláštních povinností, podmínek a/nebo omezení.

IV.7.2 U takových žádostí předloží žadatel část 1, jak je popsáno v této příloze, spolu s odůvodněním, proč přínos bezprostřední dostupnosti dotčeného veterinárního léčivého přípravku na trhu převažuje nad rizikem spojeným s tím, že nebyla poskytnuta určitá dokumentace týkající se jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti.

IV.7.3 U částí 2, 3 a 4 lze některé údaje o jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti požadované touto přílohou vynechat, pokud žadatel odůvodní, že tyto údaje nelze v době předložení poskytnout. Při určování základních požadavků na všechny tyto žádosti se zohlední příslušné pokyny zveřejněné agenturou.

IV.7.4 V rámci podmínek pro registraci mohou být vyžadovány poregistrační studie, které musí být koncipovány, provedeny, analyzovány a předloženy v souladu s obecnými zásadami pro zkoušky jakosti, bezpečnosti a účinnosti stanovenými v této příloze a s příslušnými pokyny v závislosti na otázce, kterou má daná studie řešit.

ODDÍL V

POŽADAVKY NA ŽÁDOSTI O REGISTRACI PRO URČITÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tento oddíl stanoví zvláštní požadavky pro stanovené veterinární léčivé přípravky ve vztahu k povaze léčivých látek v nich obsažených.

V.1 **Veterinární léčivé přípravky pro nové léčebné postupy**

V.1.1 **Obecné požadavky**

V.1.1.1 Podle léčivé látky a způsobu účinku by veterinární léčivý přípravek pro nové léčebné postupy mohl spadat do některé z těchto tří kategorií přípravků:

a) veterinární léčivé přípravky jiné než biologické veterinární léčivé přípravky;

b) biologické veterinární léčivé přípravky jiné než imunologické veterinární léčivé přípravky;

c) imunologické veterinární léčivé přípravky.

V.1.1.2 Žádosti o registraci veterinárních léčivých přípravků pro nové léčebné postupy podle definice v čl. 4 odst. 43 musí obecně splňovat požadavky na formát a údaje popsané v oddíle II nebo III této přílohy v závislosti na tom, jak je nový léčebný postup kategorizován. Úplná registrační dokumentace obsahující části 1, 2, 3 a 4 se obvykle předkládá v souladu s požadavky popsanými v oddíle II nebo III a případnými příslušnými pokyny, které zveřejní agentura. V odůvodněných případech mohou být možné odchylky od požadavků této přílohy. Ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifikům přípravků pro nové léčebné postupy mohou být pro konkrétní typy přípravků relevantní dodatečné požadavky.

▼M1

V.1.1.3 Výrobní postupy pro veterinární léčivé přípravky pro nové léčebné postupy musí být v souladu se zásadami správné výrobní praxe, které jsou v případě potřeby upraveny tak, aby odrážely zvláštní povahu těchto přípravků. Vypracují se pokyny týkající se konkrétně veterinárních léčivých přípravků pro nové léčebné postupy, které budou náležitě odrážet zvláštní povahu postupu jejich výroby.

V.1.1.4 Podle konkrétní povahy léčivého přípravku pro nové léčebné postupy může být použití přípravku potenciálně spojeno se zvláštními riziky. Uvedená rizika se určí pomocí metodiky profilování rizik s cílem určit rizika spojená s konkrétním přípravkem a rizikové faktory k nim přispívající. V této souvislosti by rizika představovaly jakékoli potenciální nepříznivé účinky, které lze připsat používání přípravku pro nové léčebné postupy a které vzbuzují obavy z hlediska cílové populace a/nebo uživatele, spotřebitele a/nebo životního prostředí. Analýza rizik se může vztahovat na celý vývoj. Rizikové faktory, které lze vzít v úvahu, zahrnují původ výchozích surovin (buňky atd.), způsob účinku u zvířete (šíření, vyvolání imunitní reakce, stálost v těle atd.), míru buněčné manipulace (například výrobní postup), kombinaci léčivé látky s bioaktivními molekulami nebo strukturními materiály, rozsah replikační schopnosti virů nebo mikroorganismů používaných *in vivo*, úroveň integrace sekvencí nukleových kyselin nebo genů do genomu, dlouhodobou funkčnost, riziko onkogenicity, účinky mimo cílové místo a způsob podání nebo použití.

V.1.1.5 Na základě hodnocení informací o zjištěných rizicích a rizikových faktorech se stanoví konkrétní profil každého jednotlivého rizika spojeného s určitým přípravkem, který lze použít k určení a odůvodnění toho, jak poskytnutý soubor údajů poskytuje nezbytné záruky jakosti, bezpečnosti a účinnosti a je přiměřený k podpoře žádosti o registraci, zejména u těch aspektů přípravků pro nové léčebné postupy, které přesahují stávající znalosti.

V.1.1.6 Za účelem řešení nedostatků v údajích nebo nejistot v době registrace přípravku lze v jednotlivých případech zvážit provádění poregistračních opatření nebo studií. S cílem odhalit včasné nebo zpožděné signály nežádoucích účinků, předcházet klinickým důsledkům těchto reakcí a zajistit včasnou léčbu a získat informace o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti veterinárních léčivých přípravků pro nové léčebné postupy musí plán řízení rizik podrobně uvádět plánovaná opatření k zajištění těchto následných kroků.

V.1.1.7 U každého přípravku pro nové léčebné postupy, zejména u přípravků, které jsou považovány za zcela novou oblast veterinární medicíny, se doporučuje včas před předložením registrační dokumentace požádat agenturu o poradenství za účelem klasifikace přípravku, určení příslušné struktury registrační dokumentace a obdržení příslušných informací o souboru doplňujících údajů, které mohou být nezbytné pro doložení jakosti, bezpečnosti a účinnosti.

V.1.2 **Požadavky na jakost**

V.1.2.1 Obecně musí být předložen popis složení, výrobní metody, konzistentnosti výroby, kontrol výchozích surovin, kontrol prováděných během výrobního postupu, zkoušek konečného přípravku včetně provedení zkoušky aktivity nebo kvantifikace léčivé látky a údaje o stabilitě.

▼M1

V.1.2.2 Požadavky na údaje pro výrobu a zkoušky veterinárních léčivých přípravků pro nové léčebné postupy, které jsou biologického původu a jsou klasifikovány jako biologický přípravek nebo jako imunologický přípravek, musí být obecně v souladu s požadavky na biologické nebo imunologické léčivé přípravky (popsanými v oddíle III této přílohy) včetně potřeby příslušné zkoušky aktivity. Mohou nastat případy, kdy se použijí další požadavky, například buňky a vektorové genové konstrukty.

V.1.2.3 U veterinárních léčivých přípravků určených pro nové léčebné postupy, které jsou vyrobeny chemickou syntézou, jsou obecně použitelné požadavky na údaje o veterinárních léčivých přípravcích jiných než biologických (popsané v oddíle II této přílohy). Mohou nastat případy, kdy se použijí další požadavky, například příslušná zkouška aktivity.

V.1.3 **Požadavky týkající se bezpečnosti**

V.1.3.1 V závislosti na povaze přípravku a jeho zamýšleném použití by mohly být relevantní další údaje pro hodnocení bezpečnosti pro cílové zvíře, uživatele, spotřebitele nebo životní prostředí, určené v analýze rizik pro jednotlivé případy.

V.1.3.2 Požadavky směrnice 2001/18/ES se zohlední v případě, že by se samo ošetřené zvíře mohlo stát geneticky modifikovaným organismem. Směrnice 2001/18/ES se použije na konečné přípravky obsahující genetické modifikované organismy, zůstává však nejlepším technickým pokynem, který je v současné době k dispozici pro uvedení nezbytných údajů. Hlavním problémem je zejména rychlost integrace DNA do zárodečných buněk (tedy přenosných na potomstvo) nebo potenciální přenos geneticky modifikovaných buněk na potomstvo. Je třeba rovněž upozornit, že tento problém není zcela totožný, pokud jde o zvířata v zájmovém chovu a zvířata určená k produkci potravin (lidská spotřeba produktů obsahujících genetické modifikované organismy).

V.1.3.3 U látek určených k začlenění do genomu nebo k úpravě genomu se provedou vhodné zkoušky k vyhodnocení rizika modifikací mimo cílové místo a/nebo inzerční mutageneze.

V.1.4 **Požadavky týkající se účinnosti**

V.1.4.1 Požadavky na údaje o účinnosti se liší především v závislosti na zamýšlených indikacích k použití u cílových druhů zvířat. V závislosti na kategorizaci přípravku určeného pro nové léčebné postupy a zamýšleném použití u cílových druhů zvířat mohou být požadavky týkající se účinnosti stanovené v oddílech II nebo III použitelné na veterinární léčivý přípravek určený pro nové léčebné postupy.

V.1.4.2 Deklarované indikace musí být podloženy vhodnými údaji týkajícími se cílových druhů zvířat.

V.1.5 **Zvláštní požadavky na údaje u konkrétních typů přípravků určených pro nové léčebné postupy**

V.1.5.1 **Zásady**

V.1.5.1.1 S ohledem na specifika přípravků určených pro nové léčebné postupy mohou být vhodné zvláštní požadavky doplňující standardní požadavky k hodnocení jakosti, bezpečnosti a účinnosti.

▼M1

V.1.5.1.2 Následující oddíly zdůrazňují zvláštní požadavky, které je třeba vzít v úvahu pro konkrétní typ přípravků určených pro nové léčebné postupy. Tyto zvláštní požadavky stanovené pro konkrétní typ přípravku určeného pro nové léčebné postupy představují orientační seznam požadavků, které může být třeba v jednotlivých případech a na základě analýzy rizik přizpůsobit pro konkrétní dotčený přípravek.

V.1.5.13 Ve všech případech, a zejména v případě nových léčebných postupů, které jsou v oblasti veterinární medicíny považovány za zcela nové, budou muset žadatelé zohlednit současný stav veterinárních lékařských poznatků a vědecké pokyny zveřejněné agenturou a Komisí v souladu s oddílem I této přílohy.

V.1.5.2 **Veterinární léčivé přípravky určené pro genovou terapii**

V.1.5.2.1 Přípravky určené pro genovou terapii jsou biologické veterinární léčivé přípravky obsahující léčivou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu použitou u zvířat nebo podávanou zvířatům za účelem regulace, opravy, výměny, doplnění nebo odstranění určité genetické sekvence. Jejich terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahují, nebo na produkt genetické exprese této sekvence.

V.1.5.2.2 Vedle požadavků na údaje stanovených v oddílech II nebo III se použijí tyto požadavky:

a) poskytnou se informace o všech výchozích materiálech použitých k výrobě léčivé látky, včetně přípravků nezbytných pro genetickou modifikaci buněk a podle potřeby následnou kultivaci a konzervaci geneticky modifikovaných buněk, s ohledem na případnou absenci purifikačních kroků;

b) v případě přípravků obsahujících mikroorganismus nebo virus se poskytnou údaje o genetické modifikaci, sekvenční analýze, oslabení virulence, tropismu pro zvláštní tkáně a typy buněk, závislosti mikroorganismu nebo viru na buněčném cyklu, patogenitě a vlastnostech rodičovského kmene;

c) v příslušných oddílech registrační dokumentace musí být popsány nečistoty z výrobního postupu a nečistoty související s přípravkem, zejména virové kontaminanty schopné replikace, pokud daný vektor nemá být schopen replikace;

d) v případě plasmidů se kvantifikují různé formy plasmidů po celou dobu použitelnosti přípravku;

e) v případě geneticky modifikovaných buněk se zkoušejí vlastnosti buněk před genetickou modifikací a po ní a před případnými následnými postupy zmrazení/skladování a po nich. V případě geneticky modifikovaných buněk se kromě zvláštních požadavků na léčivé přípravky určené pro genovou terapii použijí jakostní požadavky na léčivé přípravky pro buněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství;

▼M1

f) u cílových druhů zvířat je třeba zvážit inzerce mimo cílové místo (způsobující např. nádory/rakovinu, metabolické dysfunkce) a inzerční mutagenezi a genotoxicitu (vložení genetických prvků a expresi proteinů modifikujících DNA jako mediátorů genotoxických vedlejších účinků);

g) s výjimkou odůvodněných případů musí být předloženy studie přenosu přes zárodečnou linii.

V.1.5.3 **Veterinární léčivé přípravky určené pro regenerativní léčbu, přípravky tkáňového inženýrství a přípravky pro buněčnou terapii**

V.1.5.3.1 Regenerativní léčba zahrnuje širokou oblast přípravků a léčebných postupů, jejichž obecným účelem je obnova funkcí. Tyto přípravky a postupy zahrnují buněčné terapie, do nichž jsou zahrnuty přípravky tkáňového inženýrství.

V.1.5.3.2 Veterinární léčivé přípravky určené pro buněčnou terapii jsou biologické veterinární léčivé přípravky, jež obsahují buňky nebo tkáně, které byly vystaveny podstatné manipulaci buď z hlediska povahy, nebo funkce, aby byly změněny biologické vlastnosti, fyziologické funkce nebo strukturní vlastnosti významné pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáně, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci (stejné základní funkce) u příjemce a dárce, nebo jež z takových buněk či tkání sestávají. Jsou prezentovány jako přípravky s vlastnostmi pro zvířata nebo jsou používány u zvířat nebo podávány zvířatům za účelem léčby, prevence nebo diagnostikování nákazy prostřednictvím farmakologického, imunologického či metabolického účinku jejich buněk nebo tkání nebo za účelem regenerace, opravy nebo nahrazení tkáně.

V.1.5.3.3 Vedle požadavků na údaje stanovených v oddílech II nebo III se použijí tyto požadavky:

a) předloží se souhrnné informace o získávání a zkouškách zvířecí tkáně a buněk používaných jako výchozí suroviny. Jsou-li jako výchozí suroviny použity nezdravé buňky nebo tkáně, musí být jejich použití odůvodněno;

b) v rámci validace výrobního postupu, charakterizace léčivé látky a konečného přípravku, vývoje zkoušek, stanovení specifikací a stability je nutné zohlednit potenciální variabilitu způsobenou zvířecími tkáněmi a buňkami;

c) u genetické úpravy buněk se použijí technické požadavky stanovené pro přípravky určené ke genové terapii;

d) uvedou se podstatné informace o charakterizaci buněčné populace nebo směsi buněk s ohledem na totožnost, čistotu (například cizí agens a buněčné kontaminanty), životaschopnost, aktivitu, karyologii a tumorogenitu a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití. Prokáže se genetická stabilita buněk;

e) musí být zkoumán dopad a interakce všech složek, které by mohly interagovat (přímo nebo v důsledku odbourávání nebo metabolismu) s léčivou látkou;

▼M1

f) je-li součástí zamýšlené funkce trojrozměrná struktura, musí být součástí charakterizace pro uvedené přípravky pocházející z buněk stav diferenciace, strukturální a funkční uspořádání buněk a případně vytvořená extracelulární matrice.

V.1.5.4 **Veterinární léčivý přípravek konkrétně určený k fágové terapii**

V.1.5.4.1 Bakteriofágy jsou viry, které jsou při šíření závislé na bakteriálních hostitelích a působí velmi konkrétně na určitých bakteriálních kmenech. Fágovou terapii lze použít například jako alternativu k antibiotikům. Bakteriofágy se obvykle skládají z genomu sestávajícího z jednovláknové nebo dvouvláknové DNA nebo RNA, zapouzdřeného proteinovým kapsidem. Vzhledem k rozmanitosti zamýšlených cílů léčebných postupů a specifičnosti bakteriofágů bude nutné zvolit vhodný bakteriofágový kmen vůči bakteriálnímu kmenu, který způsobuje nákazu, a to individuálně pro jednotlivá ohniska nákazy.

V.1.5.4.2 Jakost a množství bakteriofágů, které mají být použity v konečném přípravku, jsou obvykle proměnlivé. Z toho důvodu nebude pevně stanovené kvalitativní a kvantitativní složení bakteriofágů obvyklé, neboť fágy se musí průběžně upravovat. Na základě toho je třeba vytvořit a udržovat základní kulturu kmenů bakteriofágů (srovnatelné s přístupem pro více kmenů).

V.1.5.4.3 Bakteriofágy i hostitelské bakterie/základní buněčné banky pro výrobu musí být přednostně produkovány na základě systému matečného inokula. Musí být předloženo potvrzení, že použitý bakteriofág je lytický.

V.1.5.4.4 Nepřítomnost genu (genů) rezistence a nepřítomnost genů kódujících faktory virulence musí být prokázána na všech matečných inokulech.

V.1.5.4.5 Indikací musí být profylaktické, metafylaktické a/nebo léčebné ošetření jedné nebo více specifických infekcí nebo nákaz. Účinnost léčebného postupu je spojena s lytickou aktivitou fágů, které u bakteriofágů se specifičností pro příslušný bakteriální kmen vyvolávají baktericidní aktivitu.

V.1.5.4.6 U geneticky modifikovaných fágů musí být popsána genetická modifikace.

V.1.5.5 **Veterinární léčivý přípravek vycházející z nanotechnologií**

V.1.5.5.1 Nanotechnologie se považují především za technologii k výrobě nosičů chemicky syntetizovaných látek, mohou však být i nosičem biologických látek. Používání nanočástic může být metodou, jak řídit podávání látek s nízkou rozpustností nebo toxickými sloučeninami.

V.1.5.5.2 „Nanotechnologie“ odpovídá koncepci, charakterizaci a výrobě nanomateriálů řízením tvaru a velikosti v mezích nanoškály (až do přibližně 100 nm).

V.1.5.5.3 Má se za to, že „nanočástice“ mají v nanoškále dva nebo více rozměrů.

V.1.5.5.4 Ve veterinární oblasti jsou nanočástice jako nosiče léčivých přípravků relevantní jakožto „přípravky vycházející z nanotechnologií“: nanočástice jsou konjugovány s látkami, aby změnily farmakokinetické a/nebo farmakodynamické vlastnosti. Léčivé přípravky na bázi mRNA jsou obvykle zapouzdřeny v nanočásticových systémech podávání.

▼**M1**

V.1.5.5.5 Vedle požadavků na údaje týkající se jakosti stanovených v oddílech II nebo III se použijí tyto požadavky:

a) stanoví se rozdělení velikosti částic;

b) použije se vhodná zkouška *in vitro* pro funkci a možnou nosnou kapacitu částic (pokud se používají jako nosiče léčivých přípravků).

V.1.5.5.6 Pokud jde o bezpečnost, může druh nebezpečí, která vznikají použitím nanočástic jako nosičů léčivých přípravků, přesahovat rámec běžných nebezpečí, která představují chemické látky v klasických matricích podávání. Z hlediska bezpečnosti se proto zváží tyto aspekty:

a) Nanočástice jako nosiče léčivých přípravků by mohly ovlivnit toxicitu léčivého přípravku. Toxicita léčivé látky je pro přípravek zásadní, zváží se však i toxicita nanočástic jako nosičů léčivých přípravků, neboť mohou přinášet specifická rizika (aglomeráty, cytotoxicita), mohou přepravovat nečistoty adsorpcí, mohou vytvářet toxické materiály rozkladem nebo solubilizací nebo mohou být přenášeny přes fyziologickou bariéru (hematoencefalická, fetoplacentární, buněčná a jaderná membrána atd.). V této souvislosti:

   i) jsou-li překračovány fyziologické bariéry, musí být zkoumán dopad nanočástic jako nosičů léčivých přípravků na daný orgán (dané orgány);

   ii) vliv aglomerátů se vyšetří v různých cílových orgánech, se zaměřením zejména na riziko embolie v menších cévách;

   iii) otázky bezpečnosti nanočástic jako nosičů léčivých přípravků mohou být spojeny s kumulativním účinkem, profilem rozkladu nebo perzistencí v těle s nepříznivými účinky na funkce cílových orgánů;

   iv) otázky bezpečnosti lze vnímat i na úrovni buněk. Buňky nemusí být vždy schopny vyloučit nanočástice přenášené buněčnou membránou, což vede k cytotoxicitě, zejména prostřednictvím vyvolání oxidačního stresu. Toxikologické analýzy, které mají být provedeny, musí být schopny posoudit tuto cytotoxicitu a související aspekty, jako je vznik toxických volných radikálů a bioperzistence.

b) Toxikologický profil léčivých látek obsažených v nanočásticích jako nosičích léčivých přípravků se může lišit, neboť látky mohou být do různých vnitřních orgánů distribuovány různě (různá rozpustnost v biologických matricích), nebo mohou neočekávaně překračovat různé biologické bariéry uvnitř těla, například hematoencefalickou bariéru.

c) Vedlejší účinky spojené s léčivými látkami se při podání pomocí nanočástic mohou zhoršit.

▼M1

d) U nanomedicínských přípravků již byly zjištěny problémy týkající se imunitní bezpečnosti, například imunotoxicita (přímé poškození imunitních buněk), imunostimulace, imunosuprese a imunomodulace (například aktivace komplementu, zánět, aktivace vrozené nebo adaptivní imunity).

e) Zváží se schopnost nanočástic vytvářet zánětlivé nebo alergické reakce. Schopnost proniknout do krevního řečiště a vyvolávat zánětlivé reakce může vést k diseminované intravaskulární koagulaci nebo fibrinolýze s dalšími důsledky, jako je trombóza. Z toho důvodu se musí ověřit hemokompatibilita nanočástic.

V.1.5.6 **Přípravky pro léčbu pomocí antisense RNA a interference RNA**

V.1.5.6.1 Přípravky pro léčbu pomocí antisense RNA a interference RNA mohou být generovány syntézou nebo rekombinantními technikami.

V.1.5.6.2 Antisense RNA je jednovláknová RNA, která je komplementární k protein kódující mRNA, s níž hybridizuje, a tím blokuje její přeměnu na protein.

V.1.5.6.3 Interference RNA je biologický proces, při kterém molekuly RNA inhibují genovou expresi nebo translaci neutralizací cílových molekul mRNA.

V.1.5.6.4 Vedle požadavků na údaje stanovených v oddílech II nebo III se použijí tyto požadavky:

a) v rámci kontrolních testů konečného přípravku je třeba stanovit minimální množství segmentů RNA na objem a potvrdit, že segmenty RNA představují správnou sekvenci;

b) u některých přípravků k léčbě pomocí antisense RNA spadajících do oddílu II této přílohy může být pro zkoušení jejich uvolňování zapotřebí biotest aktivity;

c) studie stability musí zahrnovat zkoušku ke sledování rychlosti rozkladu segmentů RNA v průběhu času;

d) u přípravků pro léčbu pomocí antisense RNA je třeba řešit možné škodlivé účinky způsobené vazbou na cílové místo nebo mimo cílové místo, jakož i možné škodlivé účinky mimo antisense, například z důvodu kumulace, reakcí podporujících zánět a aptamerické vazby;

e) u přípravků pro léčbu RNAi je třeba řešit možné škodlivé účinky interference mimo cílové místo (v důsledku pozitivního vlákna RNAi), jakož i možnost průniku hematoencefalickou bariérou a vyvolání poruch centrální nervové soustavy;

f) u přípravků pro léčbu pomocí antisense RNA a interference RNA určených pro genovou terapii se zváží požadavky na veterinární léčivý přípravek určený pro genovou terapii.

▼M1

V.2 **Základní dokument o antigenu vakcíny**

Pro určité imunologické veterinární léčivé přípravky a odchylně od ustanovení oddílu IIIb části 2 se zavádí koncept základního dokumentu o antigenu vakcíny.

V.2.1 Zásady

V.2.1.1 Pro účely této přílohy se základním dokumentem o antigenu vakcíny rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, která obsahuje veškeré důležité informace o jakosti ke každé z léčivých látek, které jsou součástí veterinárního léčivého přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních a/nebo kombinovaných vakcín předložených tímtéž žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci.

V.2.1.2 Použití základního dokumentu o antigenu vakcíny je nepovinné. U kombinovaných vakcín je třeba specifikovat antigen (antigeny) vakcíny k zahrnutí do základního dokumentu o antigenu vakcíny a pro každý antigen se vyžaduje samostatný základní dokument o antigenu vakcíny.

V.2.1.3 Předložení a schválení základního dokumentu o antigenu vakcíny musí být v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou.

V.2.2 Obsah

Dokumentace základního dokumentu o antigenu vakcíny musí obsahovat informace v částech V.2.2.1 až V.2.3.3 získané z příslušných oddílů části 1 (Souhrn registrační dokumentace) a části 2 (Dokumentace týkající se jakosti) podle oddílu IIIb této přílohy:

V.2.2.1 Souhrn registrační dokumentace (část 1)

Uvede se jméno a adresa výrobce (výrobců) a místa (míst) zapojených do jednotlivých fází výroby a kontroly léčivé látky a přiloží se kopie odpovídajících povolení výroby.

V.2.2.2 Kvalitativní a kvantitativní údaje o složkách (část 2.A)

Uvede se úplný a přesný název léčivé látky (například kmene viru nebo bakterie, antigenu), a to stejným způsobem, jak je uveden v jakémkoli konečném přípravku. Uvedou se informace o vývoji přípravku významné pro léčivou látku.

V.2.2.3 Popis způsobu výroby (část 2.B)

Uvede se popis způsobu výroby léčivé látky včetně validace klíčových fází výroby a případně odůvodnění jakéhokoli navrženého skladování meziproduktů. U inaktivovaných vakcín musí být poskytnuty údaje týkající se inaktivace léčivé látky, včetně validace inaktivačního postupu.

V.2.2.4 Výroba a kontrola výchozích surovin (část 2.C)

V.2.2.4.1 Použijí se standardní požadavky popsané v oddíle IIIb.2C, které se vztahují na léčivou látku.

V.2.2.4.2 Uvedou se informace o léčivé látce (např. kmen viru/bakterie), o substrátu/substrátech (buňky, kultivační médium) a o všech surovinách (s lékopisem nebo bez lékopisu, biologické nebo nebiologické) použitých při výrobě léčivé látky.

▼M1

V.2.2.4.3 Registrační dokumentace musí obsahovat specifikace, informace o zavedených postupech a zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin, a výsledky za šarži pro všechny použité složky.

V.2.2.4.4 V příslušných případech se uvede hodnocení rizik přenosné spongiformní encefalopatie a cizích agens. Je třeba upozornit, že při hodnocení rizik přenosné spongiformní encefalopatie a cizích agens budou posuzovány cílové druhy zvířat zachované pro konečné přípravky s odkazem na základní dokument o antigenu vakcíny. Na úrovni základního dokumentu o antigenu vakcíny mohou být uvedena varování nebo omezení použití podle předložených informací, která mohou být zmírněna během analýzy rizik na úrovni konečného přípravku.

V.2.2.4.5 Pokud je léčivá látka získána rekombinantními technikami, musí být poskytnuty všechny příslušné údaje o geneticky modifikovaném viru/geneticky modifikované bakterii.

V.2.2.5 Kontrolní zkoušky prováděné v průběhu výrobního postupu (část 2.D)

Standardní požadavky popsané v oddíle IIIb.2D se použijí na kontrolní zkoušky v průběhu výrobního postupu prováděné během výroby léčivé látky, včetně validace klíčových kontrolních zkoušek a případně jakéhokoli navrženého skladování meziproduktů (před přípravou nerozplněného přípravku).

V.2.2.6 Shoda mezi jednotlivými šaržemi (část 2.F)

K prokázání shody při výrobě antigenu se použijí standardní požadavky popsané v oddíle IIIb.2F.

V.2.2.7 Stabilita (část 2.G)

K prokázání stability antigenu a případně jakéhokoli skladování meziproduktů se použijí standardní požadavky popsané v oddíle IIIb.2G.

V.2.3 Hodnocení a certifikace

V.2.3.1 U vakcín s obsahem nového antigenu (nových antigenů) vakcíny, u nichž dosud neexistuje žádný základní dokument o antigenu vakcíny, předloží žadatel agentuře úplnou dokumentaci k žádosti o registraci včetně všech základních dokumentů o antigenu vakcíny, které odpovídají každému jednotlivému antigenu vakcíny, pro který je určeno použití základního dokumentu o antigenu vakcíny. Vědecké a technické hodnocení každého základního dokumentu o antigenu vakcíny provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody s právními předpisy Unie pro každý základní dokument o antigenu vakcíny, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Certifikát je použitelný v celé Unii.

V.2.3.2 Část V.2.3.1 se rovněž použije na každou vakcínu, která se skládá z nové kombinace antigenů vakcín bez ohledu na to, zda je jeden nebo více těchto antigenů vakcín součástí vakcín již registrovaných v Unii.

V.2.3.3 Změny obsahu základního dokumentu o antigenu vakcíny pro vakcínu registrovanou v Unii podléhají vědeckému a technickému hodnocení provedenému agenturou. V případě pozitivního hodnocení vydá agentura certifikát shody základního dokumentu o antigenu vakcíny s právními předpisy Unie. Vydaný certifikát je použitelný v celé Unii.

▼M1

V.3 **Vícekmenová registrační dokumentace**

V.3.1 Pro určité imunologické veterinární léčivé přípravky a odchylně od ustanovení oddílu IIIb části 2 se zavádí koncept využití registrační dokumentace pro více kmenů.

V.3.2 Vícekmenovou registrační dokumentací se rozumí jedna dokumentace obsahující příslušné údaje pro jediné a úplné vědecké hodnocení jednotlivých možností použití kmenů/kombinací kmenů, na základě kterého lze povolit registraci inaktivovaných vakcín proti antigenně variabilním virům nebo bakteriím, u nichž je zapotřebí rychlé nebo časté změny ve složení vakcín, aby byla zajištěna účinnost s ohledem na epizootologickou situaci v terénu. Podle epizootologické situace, kdy je vakcína určena k použití, by mohl být pro tvorbu složení konečného přípravku vybrán určitý počet kmenů z těch, které jsou zařazeny do registrační dokumentace.

V.3.3 Každá vícekmenová registrační dokumentace je použitelná pouze pro jeden druh viru, rod bakterií nebo vektor dané nákazy; v rámci vícekmenové registrační dokumentace nelze schválit kombinace různých virů náležejících k různým čeledím, rodům, druhům nebo bakterií náležejících k různým čeledím nebo rodům.

V.3.4 U nových žádostí o registraci s vícekmenovou registrační dokumentací potvrdí agentura způsobilost pro postup s vícekmenovou registrační dokumentací před předložením žádosti, pokud pro konkrétní virus/bakterii/nákazu dosud neexistuje žádná registrovaná vícekmenová vakcína.

V.3.5 Předkládání vícekmenové registrační dokumentace musí být v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou.

V.4 **Technologie vakcínové platformy**

V.4.1 Zásady

V.4.1.1 Technologie vakcínové platformy je soubor technologií, které společně používají „páteřní“ nosič nebo vektor, který je modifikován jiným antigenem nebo souborem antigenů pro každou vakcínu odvozenou z dané platformy. Patří sem mimo jiné platformy na bázi proteinu (částice podobné viru), platformy pro DNA vakcíny, platformy na bázi mRNA, replikony (samoreplikační RNA) a vakcíny s virovými a bakteriálními vektory.

V.4.1.2 Žádosti o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků vyráběných na základě technologií vakcínové platformy se považují za způsobilé pro omezené požadavky na údaje. Pro první přípravek od výrobce je vyžadována úplná registrační dokumentace založená na technologii konkrétní platformy pro konkrétní cílové druhy zvířat. V době předložení první (úplné) dokumentace založené na technologii platformy může žadatel souběžně předložit „základní dokument technologie platformy“, který obsahuje všechny údaje týkající se platformy, u nichž existuje přiměřená vědecká jistota, že zůstanou beze změny bez ohledu na příslušný antigen (antigeny)/gen (geny) přidané do platformy. Povaha údajů, které mají být zahrnuty do základního dokumentu technologie platformy, bude záviset na druhu platformy.

V.4.1.3 Jakmile je základní dokument technologie platformy potvrzen, lze osvědčení použít ke splnění příslušných požadavků na údaje v následných žádostech o registraci založených na téže platformě a určených pro tentýž cílový druh zvířat.

▼M1

V.4.2 Hodnocení a certifikace

V.4.2.1 Předkládání základního dokumentu technologie platformy musí být v souladu s příslušnými pokyny zveřejněnými agenturou. Vědecké a technické hodnocení základního dokumentu technologie platformy provede agentura. Výsledkem pozitivního hodnocení je certifikát shody základního dokumentu technologie platformy s právními předpisy Unie, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Certifikát je použitelný v celé Unii.

V.4.2.2 Změny obsahu základního dokumentu technologie platformy pro vakcínu registrovanou v Unii podléhají vědeckému a technickému hodnocení provedenému agenturou.

V.4.2.3 V případě pozitivního hodnocení vydá agentura certifikát shody základního dokumentu technologie platformy s právními předpisy Unie.

V.5 **Registrované homeopatické veterinární léčivé přípravky**

V.5.1 **Jakost (část 2)**

Ustanovení oddílu II.2 části 2 se použije na dokumenty pro registraci homeopatických veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 85 odst. 2 s níže uvedenými úpravami.

V.5.2 **Terminologie**

Latinský název základní homeopatické látky popsaný v dokumentaci k žádosti o registraci musí být v souladu s latinským názvem Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, lékopisu některého členského státu. Případně se uvede tradiční název používaný (tradiční názvy používané) v každém členském státě.

V.5.3 **Kontrola výchozích surovin**

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

Obecné požadavky na jakost se použijí jak pro veškeré výchozí suroviny, tak pro meziprodukty výrobního postupu až do konečného ředění, které mají být zapracovány do konečného homeopatického přípravku. Pokud je přítomna toxická složka, kontroluje se tato složka pokud možno v konečném ředění. Pokud to však není možné z důvodu vysokého stupně ředění, kontroluje se toxická složka standardně v ranější fázi. Každý krok výrobního postupu od výchozích surovin až do konečného ředění, které mají být zapracovány do konečného přípravku, musí být přesně popsán.

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

▼M1

V.5.4 **Kontrolní zkoušky konečného léčivého přípravku**

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

Musí být stanovena totožnost a obsah všech toxikologicky významných složek. Je-li odůvodněno, že identifikace a/nebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, například z důvodu jejich zředění v konečném léčivém přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního postupu a procesu ředění.

V.5.5 **Zkoušky stability**

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

V.5.6 **Dokumentace týkající se bezpečnosti (část 3)**

Část 3 se použije na homeopatické veterinární léčivé přípravky uvedené v čl. 4 odst. 10 tohoto nařízení s následující specifikací, aniž jsou dotčena ustanovení nařízení Komise (EU) č. 37/2010 ([7]) o farmakologicky účinných látkách a jejich klasifikaci podle maximálních limitů reziduí v potravinách živočišného původu.

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

([7]) Nařízení Komise (EU) č. 37/2010 ze dne 22. prosince 2009 o farmakologicky účinných látkách a jejich klasifikaci podle maximálních limitů reziduí v potravinách živočišného původu (Úř. věst. L 15, 20.1.2010, s. 1).

▼B

PŘÍLOHA III

SEZNAM POVINNOSTÍ, NA NĚŽ ODKAZUJE ČL. 136 ODST. 1

1) Povinnost žadatele poskytnout správné informace a dokumentaci uvedenou v čl. 6 odst. 4;

2) Povinnost poskytnout v žádosti předložené podle článku 62 údaje uvedené v odst. 2 písm. b) tohoto článku;

3) Povinnost splnit podmínky uvedené v článcích 23 a 25;

4) Povinnost splnit podmínky obsažené v rozhodnutí o registraci veterinárního léčivého přípravku podle čl. 36 odst. 1;

5) Povinnost provést veškeré potřebné změny registrace, které mají zohlednit technický a vědecký pokrok, aby bylo možné veterinární léčivé přípravky vyrábět a kontrolovat obecně uznávanými vědeckými metodami podle čl. 58 odst. 3;

6) Povinnost aktualizovat souhrn údajů o přípravku, příbalové informace a označení na obalu v souladu se současnými vědeckými znalostmi podle čl. 58 odst. 4;

7) Povinnost zaznamenávat do databáze přípravků data, kdy byly veterinární léčivé přípravky uvedeny na trh, a informace o dostupnosti jednotlivých veterinárních léčivých přípravků v každém příslušném členském státě a případně data pozastavení nebo zrušení příslušného rozhodnutí o registraci, stejně jako údaje týkající se objemu prodeje léčivého přípravku podle čl. 58 odst. 6 a 11;

8) Povinnost poskytnout ve stanovené lhůtě na žádost příslušného orgánu nebo agentury veškeré údaje, které prokazují, že poměr přínosů a rizik zůstává příznivý, jak stanoví čl. 58 odst. 9;

9) Povinnost poskytnout veškeré nové informace, které by mohly vést ke změně registrace, oznámit každý zákaz nebo omezení uložené příslušnými orgány v kterékoli zemi, ve které je veterinární léčivý přípravek uveden na trh, nebo poskytnout veškeré informace, které mohou mít vliv na hodnocení rizik a přínosů léčivého přípravku podle čl. 58 odst. 10;

10) Povinnost uvést veterinární léčivý přípravek na trh v souladu s obsahem souhrnu údajů o přípravku a označením na obalu a příbalovými informacemi, jak je stanoveno v registraci;

11) Povinnost zaznamenávat a hlásit podezření na nežádoucí účinky veterinárních léčivých přípravků v souladu s čl. 76 odst. 2;

12) Povinnost shromažďovat zvláštní farmakovigilanční údaje doplňující údaje uvedené v čl. 73 odst. 2 a provádět poregistrační studie bezpečnosti v souladu s čl. 76 odst. 3;

13) Povinnost zajistit, aby veřejná oznámení související s informacemi o farmakovigilančních pochybnostech byla předkládána objektivním způsobem a nebyla zavádějící a byla o nich informována agentura podle čl. 77 odst. 11;

14) Povinnost provozovat farmakovigilanční systém v zájmu splnění farmakovigilančních úkolů, včetně provozování správy základního dokumentu farmakovigilančního systému podle článku 77;

▼B

15) Povinnost předložit na žádost agentury kopii základního dokumentu (základních dokumentů) farmakovigilančního systému podle čl. 79 odst. 6;

16) Povinnost provádět proces správy signálů a zaznamenávat výsledky tohoto postupu podle čl. 81 odst. 1 a 2;

17) Povinnost předložit agentuře všechny dostupné informace týkající se postoupení v zájmu Unie podle čl. 82 odst. 3.

▼B

PŘÍLOHA IV

SROVNÁVACÍ TABULKA

Směrnice 2001/82/ES	Toto nařízení
Článek 1	*Článek 4*
Čl. 2 odst. 1	Čl. 2 odst. 1
Čl. 2 odst. 2	*Článek 3*
Čl. 2 odst. 3	Čl. 2 odst. 2, 3 a 4
Článek 3	Čl. 2 odst. 4
Čl. 4 odst. 2	Čl. 5 odst. 6
Článek 5	*Článek 5*
Čl. 5 odst. 1 druhá věta	Čl. 38 odst. 3
Čl. 5 odst. 2	Čl. 58 odst. 1
Čl. 6 odst. 1 a 2	Čl. 8 odst. 3
Čl. 6 odst. 3	Čl. 8 odst. 4
Článek 7	*Článek 116*
Článek 8	*Článek 116*
Čl. 8 třetí věta	
Článek 9	*Článek 9*
Článek 10	*Článek 112*
Článek 11	Články 113, 114 a 115
Článek 12	*Článek 8*
Čl. 13 odst. 1	*Článek 18*
Čl. 13 odst. 2	Čl. 4 odst. 8 a 9
Čl. 13 odst. 3 a 4	*Článek 19*
Čl. 13 odst. 5	Články 38, 39 a 40
Čl. 13 odst. 6	*Článek 41*
*Článek 13*a	*Článek 22*
*Článek 13*b	*Článek 20*
*Článek 13*c	*Článek 21*
Článek 14	*Článek 35*
Článek 16	*Článek 85*
Článek 17	*Článek 86*
Článek 18	*Článek 87*
Článek 19	*Článek 85*
Článek 20	*Článek 85*
Čl. 21 odst. 1	*Článek 47*
Čl. 21 odst. 2	*Článek 46*
Článek 22	*Článek 48*

▼B

Směrnice 2001/82/ES	Toto nařízení
Článek 23	Články 28 a 29
Článek 24	*Článek 30*
Článek 25	*Článek 33*
Čl. 26 odst. 3	Články 25 a 26
Článek 27	*Článek 58*
*Článek 27*a	Čl. 58 odst. 6
*Článek 27*b	*Článek 60*
Článek 28	Čl. 5 odst. 2
Článek 30	*Článek 37*
Článek 31	Články 142 a 143
Článek 32	Články 49 a 52
Článek 33	*Článek 54*
Článek 35	*Článek 82*
Článek 36	*Článek 83*
Článek 37	*Článek 84*
Článek 38	*Článek 84*
Článek 39	*Článek 60*
Článek 40	*Článek 129*
Článek 44	*Článek 88*
Článek 45	*Článek 89*
Článek 46	*Článek 90*
Článek 47	*Článek 90*
Článek 48	*Článek 92*
Článek 49	*Článek 90*
Článek 50	Články 93 a 96
*Článek 50*a	*Článek 95*
Článek 51	*Článek 89*
Článek 52	*Článek 97*
Článek 53	*Článek 97*
Článek 55	*Článek 97*
Článek 56	*Článek 97*
Článek 58	Články 10 a 11
Článek 59	*Článek 12*
Článek 60	Čl. 11 odst. 4
Článek 61	*Článek 14*
Článek 64	*Článek 16*
Článek 65	Články 99 a 100
Článek 66	*Článek 103*

▼B

Směrnice 2001/82/ES	Toto nařízení
Článek 67	*Článek 34*
Článek 68	*Článek 103*
Článek 69	*Článek 108*
Článek 70	*Článek 111*
Článek 71	*Článek 110*
Článek 72	*Článek 73*
Článek 73	Články 73 a 74
Článek 74	*Článek 78*
Článek 75	*Článek 77*
Článek 76	*Článek 79*
Čl. 78 odst. 2	*Článek 130*
Článek 80	*Článek 123*
Článek 81	*Článek 127*
Článek 82	*Článek 128*
Článek 83	Články 129 a 130
Článek 84	*Článek 134*
Čl. 85 odst. 1 a 2	*Článek 133*
Čl. 85 odst. 3	*Článek 119* a 120
Článek 87	Čl. 79 odst. 2
Článek 88	*Článek 146*
Článek 89	*Článek 145*
Článek 90	*Článek 137*
Článek 93	*Článek 98*
Článek 95	Čl. 9 odst. 2
*Článek 95*a	*Článek 117*