NAŘÍZENÍ KOMISE V PŘENESENÉ PRAVOMOCI (EU) 2021/805

ze dne 8. března 2021,

kterým se mění příloha II nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2018 o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES ([1]), a zejména na čl. 146 odst. 2 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Je vhodné podstatně aktualizovat požadavky stanovené v příloze II nařízení (EU) 2019/6, která převzala požadavky na dokumentaci stanovené v příloze I směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ([2]), jelikož uvedené nařízení tyto požadavky na dokumentaci v době zrušení uvedené směrnice neaktualizovalo. Požadavky na dokumentaci stanovené v příloze I směrnice 2001/82/ES byly naposledy aktualizovány v roce 2009. Příloha II by proto měla být změněna tak, aby zohledňovala vědecký pokrok a vývoj od roku 2009, včetně pokynů mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních přípravků (VICH), Světové zdravotnické organizace (WHO) a standardů Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD).

(2) Je rovněž vhodné stanovit požadavky na biologické veterinární léčivé přípravky a veterinární léčivé přípravky určené pro nové léčebné postupy, které nařízení (EU) 2019/6 zavedlo jako nové kategorie veterinárních léčivých přípravků. Pro tyto přípravky by měly být stanoveny zvláštní technické požadavky na údaje, které mají být předloženy při podávání žádosti o registraci.

(3) Nařízení (EU) 2019/6 uznává, že rezistence vůči antimikrobikům v léčivých přípravcích představuje stále větší zdravotní problém v Unii i na celém světě, a proto zavedlo zvláštní právní ustanovení, jejichž cílem je omezit riziko rozvoje rezistence vůči antimikrobikům v léčivých přípravcích. Je proto vhodné zavést zvláštní technické požadavky na antimikrobiální veterinární léčivé přípravky.

(4) Toto nařízení by se mělo v souladu s čl. 153 odst. 3 nařízení (EU) 2019/6 použít od 28. ledna 2022.

(5) Nařízení (EU) 2019/6 by proto mělo být odpovídajícím způsobem změněno,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

Článek 1

Příloha II nařízení (EU) 2019/6 se nahrazuje zněním přílohy tohoto nařízení.

Článek 2

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Použije se ode dne 28. ledna 2022.

([1]) Úř. věst. L 4, 7.1.2019, s. 43.

([2]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 1).

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 8. března 2021.

Za Komisi
předsedkyně
Ursula VON DER LEYEN

PŘÍLOHA

„PŘÍLOHA II

POŽADAVKY PODLE ČL. 8 ODST. 1 PÍSM. B)

Obsah

ODDÍL I OBECNÉ ZÁSADY A POŽADAVKY 11

I.1 **Obecné zásady** 11

I.2 **Požadavky na složení registrační dokumentace** 11

I.2.1 **Část 1: Souhrn registrační dokumentace** 11

I.2.2 **Část 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické údaje)** 12

I.2.3 **Část 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)** 13

I.2.4 **Část 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)** 13

I.2.5 **Podrobné požadavky týkající se různých typů veterinárních léčivých přípravků nebo dokumentací k žádosti o registraci** 14

ODDÍL II POŽADAVKY NA VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ BIOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY 14

II.1 **ČÁST 1: Souhrn registrační dokumentace** 14

II.2 **ČÁST 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické údaje)** 14

II.2A **Popis přípravku** 14

II.2A1 **Kvalitativní a kvantitativní složení** 14

II.2A2 **Vývoj přípravku** 16

II.2B **Popis způsobu výroby** 16

II.2C **Výroba a kontrola výchozích surovin** 16

II.2C1 **Léčivá látka (léčivé látky)** 17

II.2C1.1 **Léčivé látky uvedené v lékopisech** 18

II.2C1.2 **Léčivé látky neuvedené v lékopise** 18

II. 2C1.3 **Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost** 18

II.2C2 **Pomocné látky** 19

II.2C3 **Obaly (vnitřní obal a systémy jeho uzavření)** 19

II. 2C3.1 **Léčivá látka** 19

II. 2C3.2 **Konečný přípravek** 19

II.2C4 **Látky biologického původu** 20

II.2D **Kontrolní zkoušky prováděné na izolovaných meziproduktech během výrobního postupu** 20

II.2E **Kontrolní zkoušky konečného přípravku** 20

II.2E1 **Obecné vlastnosti konečného přípravku** 21

II. 2E2 **Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky (léčivých látek)** 21

II. 2E3 **Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek** 21

II. 2E4 **Mikrobiologické kontroly** 21

II. 2E5 **Shoda mezi jednotlivými šaržemi** 21

II. 2E6 **Jiné kontroly** 22

II.2F **Zkouška stability** 22

II.2F1 **Léčivá látka (léčivé látky)** 22

II.2F2 **Konečný přípravek** 22

II.2G **Další informace** 23

II.3 **ČÁST 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)** 23

II.3A **Zkoušky bezpečnosti** 23

II.3A1 **Přesná identifikace přípravku a jeho léčivé látky (léčivých látek)** 24

II.3A2 **Farmakologie** 24

II.3A2.1 **Farmakodynamika** 24

II.3A2.2 **Farmakokinetika** 25

II.3A3 **Toxikologie** 25

II.3A4 **Další požadavky** 26

II.3A.4.1 **Zvláštní studie** 26

II.3A.4.2 **Pozorování u lidí** 26

II.3A.4.3 **Vývoj rezistence a související riziko u lidí** 27

II.3A5 **Bezpečnost uživatele** 27

II.3A6 **Hodnocení rizik pro životní prostředí** 27

II.3B **Zkoušky reziduí** 28

II.3B1 **Identifikace přípravku** 28

II.3B2 **Deplece reziduí (metabolismus a kinetika reziduí)** 28

II.3B3 **Analytická metoda pro stanovení reziduí** 29

II.4 **ČÁST 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)** 29

II.4 A **Předklinické studie** 29

II.4A1 **Farmakologie** 29

II.4 A.1.1. **Farmakodynamika** 29

II.4 A.1.2 **Farmakokinetika** 29

II.4A2 **Vývoj rezistence a související riziko u zvířat** 30

II.4A3 **Stanovení a potvrzení dávky** 30

II.4A4 **Snášenlivost u cílových druhů zvířat** 30

II.4B **Klinická hodnocení** 31

II.4B1 **Obecné zásady** 31

II.4B2 **Dokumentace** 31

II.4AB2.1 **Výsledky předklinických studií** 31

II.4AB2.2 **Výsledky klinických hodnocení** 32

ODDÍL III POŽADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY 32

ODDÍL IIIa POŽADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY 33

IIIa.1 **ČÁST 1: Souhrn registrační dokumentace** 33

IIIa.2 **ČÁST 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické údaje)** 33

IIIa.2A **Popis přípravku** 33

IIIa.2A1 **Kvalitativní a kvantitativní složení** 33

IIIa.2A2 **Vývoj přípravku** 34

IIIa.2A3 **Charakterizace** 34

IIIa.2A3.1 **Objasnění struktury a dalších vlastností** 34

IIIa.2A3.2 **Nečistoty** 35

IIIa.2B **Popis způsobu výroby** 35

IIIa.2C **Výroba a kontrola výchozích surovin** 35

IIIa.2C1 **Výchozí suroviny uvedené v lékopisech** 36

IIIa.2C2 **Výchozí suroviny neuvedené v lékopise** 36

IIIa.2C2.1 **Výchozí suroviny biologického původu** 36

IIIa.2C2.2 **Výchozí suroviny jiného než biologického původu** 37

IIIa.2D **Kontrolní zkoušky prováděné v průběhu výrobního postupu** 37

IIIa.2E **Kontrolní zkoušky konečného přípravku** 38

IIIa.2E1 **Specifikace konečného přípravku** 38

IIIa.2E2 **Popisy metody a validace zkoušek pro propuštění** 38

IIIa.2E3 **Referenční standardy nebo materiály** 39

IIIa.2F **Shoda mezi jednotlivými šaržemi** 39

IIIa.2F1 **Léčivá látka** 39

IIIa.2F2 **Konečný přípravek** 39

IIIa.2G **Zkoušky stability** 39

IIIa.2H **Další informace** 40

IIIa.3 **ČÁST 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)** 40

IIIa.3A **Zkoušky bezpečnosti** 41

IIIa.3A1 **Přesná identifikace přípravku a jeho léčivé látky (léčivých látek):** 41

IIIa.3A2 **Farmakologie** 41

IIIa.3A2.1 **Farmakodynamika** 42

IIIa.3A2.2 **Farmakokinetika** 42

IIIa.3A3 **Toxikologie** 42

IIIa.3A3.1 **Toxicita po jedné dávce** 42

IIIa.3A3.2 **Toxicita po opakovaných dávkách** 42

IIIa.3A3.3 **Snášenlivost u cílových druhů zvířat** 43

IIIa.3A3.4 **Reprodukční toxicita včetně vývojové toxicity** 43

IIIa.3A3.5 **Genotoxicita** 43

IIIa.3A3.6 **Karcinogenita** 43

IIIa.3A3.7 **Výjimky** 43

IIIa.3A4 **Další požadavky** 44

IIIa.3A4.1 **Zvláštní studie** 44

IIIa.3A4.2 **Pozorování u lidí** 44

IIIa.3A4.3 **Vývoj rezistence a související riziko u lidí** 44

IIIa.3A5 **Bezpečnost uživatele** 45

IIIa.3A6 **Hodnocení rizik pro životní prostředí** 45

IIIa.3A6.1 **Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které neobsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů nesestávají** 45

IIIa.3A6.2 **Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají** 45

IIIa.3B **Zkoušky reziduí** 46

IIIa.3B1 **Identifikace přípravku** 46

IIIa.3B2 **Deplece reziduí** 46

IIIa.3B3 **Analytická metoda pro stanovení reziduí** 46

IIIa.4 **ČÁST 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)** 47

IIIa.4 A **Předklinické studie** 47

IIIa.4A1 **Farmakologie** 47

IIIa.4A1.1 **Farmakodynamika** 47

IIIa.4A1.2 **Farmakokinetika** 47

IIIa.4A2 **Vývoj rezistence a související riziko u zvířat** 48

IIIa.4A3 **Stanovení a potvrzení dávky** 48

IIIa.4A4 **Snášenlivost u cílových druhů zvířat** 48

IIIa.4B **Klinická hodnocení** 48

IIIa.4B1 **Obecné zásady** 48

IIIa.4B2 **Dokumentace** 49

IIIa.4B2.1 **Výsledky předklinických studií** 49

IIIa.4B2.2 **Výsledky klinických hodnocení** 49

ODDÍL IIIb POŽADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY 50
IIIb.1 **ČÁST 1: Souhrn registrační dokumentace** 50
IIIb.2 **ČÁST 2: Dokumentace týkající se jakosti (fyzikálně-chemické, biologické a mikrobiologické údaje)** 50
IIIb.2.A **Popis přípravku** 50
IIIb.2A1 **Kvalitativní a kvantitativní složení** 50
IIIb.2A2 **Vývoj přípravku** 51
IIIb.2B **Popis způsobu výroby** 52
IIIb.2C **Výroba a kontrola výchozích surovin** 52
IIIb.2C1 **Výchozí suroviny uvedené v lékopisech** 53
IIIb.2C2 **Výchozí suroviny neuvedené v lékopise** 53
IIIb.2C2.1 **Výchozí suroviny biologického původu** 53
IIIb.2C2.2 **Výchozí suroviny jiného než biologického původu** 54
IIIb.2D **Kontrolní zkoušky prováděné v průběhu výrobního postupu** 54
IIIb.2E **Kontrolní zkoušky konečného přípravku** 55
IIIb.2F **Shoda mezi jednotlivými šaržemi** 56
IIIb.2G **Zkoušky stability** 56
IIIb.2H **Další informace** 57
IIIb.3 **ČÁST 3: Dokumentace týkající se bezpečnosti (zkoušky bezpečnosti a reziduí)** 57
IIIb.3A **Obecné požadavky** 57
IIIb.3B **Předklinické studie** 58
IIIb.3C **Klinická hodnocení** 60
IIIb.3D **Hodnocení rizik pro životní prostředí** 60
IIIb.3E **Hodnocení požadované pro veterinární léčivé přípravky obsahující geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávající** 61
IIIb.3F **Zkoušky reziduí, které musí být zahrnuty do předklinických studií** 61
IIIb.4 **ČÁST 4: Dokumentace týkající se účinnosti (předklinické studie a klinické (klinická) hodnocení)** 61
IIIb.4A **Obecné požadavky** 61
IIIb.4B **Předklinické studie** 62
IIIb.4C **Klinická hodnocení** 63
ODDÍL IV POŽADAVKY NA ZVLÁŠTNÍ ŽÁDOSTI O REGISTRACI 64
IV.1 **Žádosti pro generické veterinární léčivé přípravky** 64
IV.2 **Žádosti pro hybridní veterinární léčivé přípravky** 65
IV.3 **Žádosti pro veterinární léčivé přípravky s kombinací léčivých látek** 66
IV.4 **Žádosti založené na informovaném souhlasu** 66
IV.5 **Žádosti založené na bibliografických údajích** 66
IV.6 **Žádosti pro omezený trh** 68
IV.7 **Žádosti za výjimečných okolností** 68

ODDÍL V POŽADAVKY NA ŽÁDOSTI O REGISTRACI PRO URČITÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY 68
V.1 **Veterinární léčivé přípravky pro nové léčebné postupy** 68
V.1.1 **Obecné požadavky** 68
V.1.2 **Požadavky na jakost** 69
V.1.3 **Požadavky týkající se bezpečnosti** 70
V.1.4 **Požadavky týkající se účinnosti** 70
V.1.5 **Zvláštní požadavky na údaje u konkrétních typů přípravků určených pro nové léčebné postupy** 70
V.1.5.1 **Zásady** 70
V.1.5.2 **Veterinární léčivé přípravky určené pro genovou terapii** 70
V.1.5.3 **Veterinární léčivé přípravky určené pro regenerativní léčbu, přípravky tkáňového inženýrství a přípravky pro buněčnou terapii** 71
V.1.5.4 **Veterinární léčivý přípravek konkrétně určený k fágové terapii** 72
V.1.5.5 **Veterinární léčivý přípravek vycházející z nanotechnologií** 72
V.1.5.6 **Přípravky pro léčbu pomocí antisense RNA a interference RNA** 73
V.2 **Základní dokument o antigenu vakcíny** 74
V.3 **Vícekmenová registrační dokumentace** 75
V.4 **Technologie vakcínové platformy** 75
V.5 **Registrované homeopatické veterinární léčivé přípravky** 76

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.

I.1.6 Farmakologické a toxikologické studie, studie reziduí a předklinické studie 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]).

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.

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.

([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).

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.

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.

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;

b) v příslušných případech prohlášení o shodě předklinických studií 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.

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;

b) v příslušných případech prohlášení o shodě předklinických studií 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.

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.

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)***

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.

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.

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.

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 fyzikálně-chemických a jiných relevantních vlastností, zejména fyzikálně-chemických 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.

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.

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.

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.

([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).

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.

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.

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.

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.

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.

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;

([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).

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;

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.

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.

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).

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.

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:

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;

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.

([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).

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.

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.

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.

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;

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;

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.

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;

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.

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 fyzikálně-chemických 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 post-translačních (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;

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 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.

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.

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.

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.

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.

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;

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.

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.

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.

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.

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.

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;

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.

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.

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.

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.

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.

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;

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;

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.

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;

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;

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.

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.

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;

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.

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.

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.

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.

2) Předklinické studie se provedou v souladu s požadavky správné laboratorní praxe (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.

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.

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.

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.

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.

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;

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.

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.

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;

b) v příslušných případech prohlášení o shodě předklinických studií se správnou laboratorní praxí;

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.

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;

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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;

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;

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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).