DELEGOVANÉ NARIADENIE KOMISIE (EÚ) 2021/805

z 8. marca 2021,

ktorým sa mení príloha II k nariadeniu Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6 z 11. decembra 2018 o veterinárnych liekoch a o zrušení smernice 2001/82/ES ([1]), a najmä na jeho článok 146 ods. 2,

keďže:

(1) Je vhodné podstatne aktualizovať požiadavky stanovené v prílohe II k nariadeniu (EÚ) 2019/6, ktorá prevzala požiadavky na dokumentáciu stanovené v prílohe I k smernici Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES ([2]), keďže nariadenie neaktualizovalo uvedené požiadavky na dokumentáciu v čase zrušenia smernice. Požiadavky na dokumentáciu stanovené v prílohe I k smernici 2001/82/ES boli naposledy aktualizované v roku 2009. Príloha II by sa preto mala zmeniť, aby sa zohľadnil vedecký pokrok a vývoj od roku 2009 vrátane medzinárodných usmernení Medzinárodnej spolupráce pri harmonizácii technických požiadaviek na registráciu veterinárnych liekov (VICH), Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) a noriem Organizácie pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (OECD).

(2) Takisto je vhodné stanoviť požiadavky na biologické veterinárne lieky a veterinárne lieky na nové liečebné použitie, ktoré boli nariadením (EÚ) 2019/6 zavedené ako nové kategórie veterinárnych liekov. Pre tieto produkty by sa mali vymedziť osobitné technické požiadavky, ktoré sa majú predložiť pri podávaní žiadosti o registráciu.

(3) Uznávajúc, že antimikrobiálna rezistencia voči liekom je rastúcim zdravotným problémom v Únii a na celom svete, sa nariadením (EÚ) 2019/6 zaviedli osobitné právne ustanovenia zamerané na obmedzenie rizika rozvoja antimikrobiálnej rezistencie voči liekom. Preto je vhodné zaviesť osobitné technické požiadavky na antimikrobiálne veterinárne lieky.

(4) Toto nariadenie by sa malo uplatňovať od 28. januára 2022 v súlade s článkom 153 ods. 3 nariadenia (EÚ) 2019/6.

(5) Nariadenie (EÚ) 2019/6 by sa preto malo zodpovedajúcim spôsobom zmeniť,

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

Článok 1

Príloha II k nariadeniu (EÚ) 2019/6 sa nahrádza textom uvedeným v prílohe k tomuto nariadeniu.

Článok 2

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Uplatňuje sa od 28. januára 2022.

([1]) Ú. v. EÚ L 4, 7.1.2019, s. 43.

([2]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje Zákonník Spoločenstva o veterinárnych liekoch (Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 1).

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 8. marca 2021

Za Komisiu
predsedníčka
Ursula VON DER LEYEN

PRÍLOHA

„PRÍLOHA II

POŽIADAVKY UVEDENÉ V ČLÁNKU 8 ODS. 1 PÍSM. B)

Obsah

ODDIEL I VŠEOBECNÉ ZÁSADY A POŽIADAVKY 11

I.1. **Všeobecné zásady** 11

I.2. **Požiadavky na zloženie dokumentácie** 11

I.2.1. **Časť 1: Zhrnutie dokumentácie** 11

I.2.2. **Časť 2: Dokumentácia o kvalite (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické informácie)** 12

I.2.3. **Časť 3: Dokumentácia o bezpečnosti (skúšania bezpečnosti a skúšky na stanovenie rezíduí)** 13

I.2.4. **Časť 4: Dokumentácia o účinnosti (predklinické štúdie a klinické skúšanie)** 13

I.2.5. **Podrobné požiadavky na rôzne typy veterinárnych liekov alebo registračných dokumentácií** 14

ODDIEL II POŽIADAVKY NA VETERINÁRNE LIEKY INÉ, AKO SÚ BIOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY 14

II.1. **ČASŤ 1: Zhrnutie dokumentácie** 14

II.2. **ČASŤ 2: Dokumentácia o kvalite (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické informácie)** 14

II.2A. **Opis produktu** 14

II.2A1. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie** 14

II.2A2. **Vývoj produktu** 16

II.2B. **Opis výrobnej metódy** 16

II.2C. **Výroba a kontrola vstupných surovín** 16

II.2C1. **Účinná látka** 17

II.2C1.1. **Účinné látky uvedené v liekopisoch** 18

II.2C1.2. **Účinné látky neuvedené v liekopisoch** 18

II.2C1.3. **Fyzikálno-chemické vlastnosti, ktoré môžu ovplyvniť biologickú dostupnosť** 18

II.2C2. **Pomocné látky** 19

II.2C3. **Balenie (obaly a systémy uzáveru)** 19

II.2C3.1. **Účinná látka** 19

II.2C3.2. **Hotový liek** 19

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

II.2D. **Kontrolné skúšky vykonávané na izolovaných medziproduktoch počas výrobného procesu** 20

II.2E. **Kontrolné skúšky hotového lieku** 20

II.2E1. **Všeobecné charakteristické vlastnosti hotového lieku** 21

II.2E2. **Stanovenie totožnosti a obsahu účinných látok** 21

II.2E3. **Stanovenie totožnosti a obsahu pomocných látok** 21

II.2E4. **Mikrobiologické kontroly** 21

II.2E5. **Rovnorodosť jednotlivých šarží** 21

II.2E6. **Ostatné kontroly** 22

II.2F. **Test na stabilitu** 22
II.2F1. **Účinná látka** 22
II.2F2. **Hotový liek** 22
II.2G. **Iné informácie** 23
II.3 **ČASŤ 3: Dokumentácia o bezpečnosti (skúšania bezpečnosti a skúšky na stanovenie rezíduí)** 23
II.3A. **Skúšanie bezpečnosti** 23
II.3A1. **Presné stanovenie totožnosti produktu a jeho účinných látok** 24
II.3A2. **Farmakológia** 24
II.3A2.1. **Farmakodynamika** 24
II.3A2.2. **Farmakokinetika** 25
II.3A3. **Toxikológia** 25
II.3A4. **Ďalšie požiadavky** 26
II.3A.4.1. **Osobitné štúdie** 26
II.3A.4.2. **Pozorovania uskutočnené na ľuďoch** 26
II.3A.4.3. **Vznik rezistencie a s tým spojeného rizika u ľudí** 27
II.3A5. **Bezpečnosť používateľa** 27
II.3A6. **Posúdenie environmentálneho rizika** 27
II.3B. **Skúšky na stanovenie rezíduí** 28
II.3B1. **Stanovenie totožnosti lieku** 28
II.3B2. **Deplécia rezíduí (metabolizmus a kinetika rezíduí)** 28
II.3B3. **Analytická metóda stanovenia rezíduí** 29
II.4. **ČASŤ 4: Dokumentácia o účinnosti (predklinické štúdie a klinické skúšanie)** 29
II.4A. **Predklinické štúdie** 29
II.4A1. **Farmakológia** 29
II.4A.1.1. **Farmakodynamika** 29
II.4A.1.2. **Farmakokinetika** 29
II.4A2. **Vznik rezistencie a s tým spojeného rizika u zvierat** 30
II.4A3. **Určenie a potvrdenie dávky** 30
II.4A4. **Znášanlivosť u cieľových druhov zvierat** 30
II.4B. **Klinické skúšanie** 31
II.4B1. **Všeobecné zásady** 31
II.4B2. **Dokumentácia** 31
II.4AB2.1. **Výsledky predklinických štúdií** 31
II.4AB2.2. **Výsledky klinického skúšania** 32

ODDIEL III POŽIADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY 32

ODDIEL IIIa POŽIADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY INÉ, AKO SÚ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY 33

IIIa.1. **ČASŤ 1: Zhrnutie dokumentácie** 33

IIIa.2. **ČASŤ 2: Dokumentácia o kvalite (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické informácie)** 33

IIIa.2A. **Opis produktu** 33

IIIa.2A1. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie** 33

IIIa.2A2. **Vývoj produktu** 34

IIIa.2A3. **Charakterizácia** 34

IIIa.2A3.1. **Určenie štruktúry a iných charakteristík** 34

IIIa.2A3.2. **Nečistoty** 35

IIIa.2B. **Opis výrobnej metódy** 35

IIIa.2C. **Výroba a kontrola vstupných surovín** 35

IIIa.2C1. **Vstupné suroviny uvedené v liekopise** 36

IIIa.2C2. **Vstupné suroviny neuvedené v liekopise** 36

IIIa.2C2.1. **Vstupné suroviny biologického pôvodu** 36

IIIa.2C2.2. **Vstupné suroviny nebiologického pôvodu** 37

IIIa.2D. **Kontrolné skúšky v priebehu výrobného procesu** 37

IIIa.2E. **Kontrolné skúšky hotového lieku** 38

IIIa.2E1 **Špecifikácia hotového lieku** 38

IIIa.2E2. **Opis metód a validácia skúšok prepustenia** 38

IIIa.2E3. **Referenčné normy alebo materiály** 39

IIIa.2F. **Rovnorodosť jednotlivých šarží** 39

IIIa.2F1. **Účinná látka** 39

IIIa.2F2. **Hotový liek** 39

IIIa.2G. **Testy na stabilitu** 39

IIIa.2H. **Iné informácie** 40

IIIa.3. **ČASŤ 3: Dokumentácia o bezpečnosti (skúšania bezpečnosti a skúšky na stanovenie rezíduí)** 40

IIIa.3A. **Skúšanie bezpečnosti** 41

IIIa.3A1. **Presné stanovenie totožnosti produktu a jeho účinných látok** 41

IIIa.3A2. **Farmakológia** 41

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

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

IIIa.3A3. **Toxikológia** 42

IIIa.3A3.1. **Toxicita po jednorazovom podaní** 42

IIIa.3A3.2. **Toxicita po opakovanom podaní** 42

IIIa.3A3.3. **Znášanlivosť u cieľových druhov** 43

IIIa.3A3.4. **Reprodukčná toxicita vrátane vývojovej toxicity** 43

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

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

IIIa.3A3.7. **Výnimky** 43

IIIa.3A4. **Ďalšie požiadavky** 44

IIIa.3A4.1. **Osobitné štúdie** 44

IIIa.3A4.2. **Pozorovania uskutočnené na ľuďoch** 44

IIIa.3A4.3. **Vznik rezistencie a s tým spojeného rizika u ľudí** 44

IIIa.3A5. **Bezpečnosť používateľa** 45

IIIa.3A6. **Posúdenie environmentálneho rizika** 45

IIIa.3A6.1. **Posúdenie environmentálneho rizika veterinárnych liekov, ktoré neobsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich nepozostávajú** 45

IIIa.3A6.2. **Posúdenie environmentálneho rizika veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostávajú** 45

IIIa.3B. **Skúšky na stanovenie rezíduí** 46

IIIa.3B1. **Stanovenie totožnosti produktu** 46

IIIa.3B2. **Deplécia rezíduí** 46

IIIa.3B3. **Analytická metóda stanovenia rezíduí** 46

IIIa.4. **ČASŤ 4: Dokumentácia o účinnosti (predklinické štúdie a klinické skúšanie)** 47

IIIa.4A. **Predklinické štúdie** 47

IIIa.4A1. **Farmakológia** 47

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

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

IIIa.4A2. **Vznik rezistencie a s tým spojeného rizika u zvierat** 48

IIIa.4A3. **Určenie a potvrdenie dávky** 48

IIIa.4A4. **Znášanlivosť u cieľových druhov zvierat** 48

IIIa.4B. **Klinické skúšania** 48

IIIa.4B1. **Všeobecné zásady** 48

IIIa.4B2. **Dokumentácia** 49

IIIa.4B2.1. **Výsledky predklinických štúdií** 49

IIIa.4B2.2. **Výsledky klinického skúšania** 49

ODDIEL IIIb POŽIADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY 50

IIIb.1. **ČASŤ 1: Zhrnutie dokumentácie** 50

IIIb.2. **ČASŤ 2: Dokumentácia o kvalite (fyzikálno-chemické, biologické a mikrobiologické informácie)** 50

IIIb.2.A. **Opis produktu** 50

IIIb.2A1. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie** 50

IIIb.2A2. **Vývoj produktu** 51

IIIb.2B. **Opis výrobnej metódy** 52

IIIb.2C. **Výroba a kontrola vstupných surovín** 52

IIIb.2C1. **Vstupné suroviny uvedené v liekopise** 53

IIIb.2C2. **Vstupné suroviny neuvedené v liekopise** 53

IIIb.2C2.1. **Vstupné suroviny biologického pôvodu** 53

IIIb.2C2.2. **Vstupné suroviny nebiologického pôvodu** 54

IIIb.2D. **Kontrolné skúšky v priebehu výrobného procesu** 54

IIIb.2E. **Kontrolné skúšky hotového lieku** 55

IIIb.2F. **Rovnorodosť jednotlivých šarží** 56

IIIb.2G. **Testy na stabilitu** 56

IIIb.2H. **Iné informácie** 57

IIIb.3. **ČASŤ 3: Dokumentácia o bezpečnosti (skúšania bezpečnosti a skúšky na stanovenie rezíduí)** 57

IIIb.3A. **Všeobecné požiadavky** 57

IIIb.3B. **Predklinické štúdie** 58

IIIb.3C. **Klinické skúšania** 60

IIIb.3D. **Posúdenie environmentálneho rizika** 60

IIIb.3E. **Posúdenie požadované pri veterinárnych liekoch, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostávajú** 61

IIIb.3F. **Skúšky na stanovenie rezíduí, ktoré sa majú zahrnúť do predklinických štúdií** 61

IIIb.4. **ČASŤ 4: Dokumentácia o účinnosti (predklinické štúdie a klinické skúšanie)** 61

IIIb.4A. **Všeobecné požiadavky** 61

IIIb.4B. **Predklinické štúdie** 62

IIIb.4C. **Klinické skúšania** 63

ODDIEL IV POŽIADAVKY NA OSOBITNÉ ŽIADOSTI O REGISTRÁCIU 64

IV.1. **Žiadosti o registráciu generických veterinárnych liekov** 64

IV.2. **Žiadosti o registráciu hybridných veterinárnych liekov** 65

IV.3. **Žiadosti o registráciu kombinovaných veterinárnych liekov** 66

IV.4. **Žiadosti založené na informovanom súhlase** 66

IV.5. **Žiadosti založené na bibliografických údajoch** 66

IV.6. **Žiadosti týkajúce sa obmedzených trhov** 68

IV.7. **Žiadosti predložené za výnimočných okolností** 68

ODDIEL V POŽIADAVKY NA ŽIADOSTI O REGISTRÁCIU PRE URČITÉ VETERINÁRNE LIEKY 68

V.1. **Veterinárne lieky na nové liečebné použitie** 68

V.1.1. **Všeobecné požiadavky** 68

V.1.2. **Požiadavky na kvalitu** 69

V.1.3. **Požiadavky na bezpečnosť** 70

V.1.4. **Požiadavky na účinnosť** 70

V.1.5. **Osobitné požiadavky na údaje pre konkrétne typy liekov na nové liečebné použitie** 70

V.1.5.1. **Zásady** 70

V.1.5.2. **Veterinárne lieky určené na génovú terapiu** 70

V.1.5.3. **Regeneračné lieky, tkanivové inžinierstvo a veterinárne lieky určené na bunkovú terapiu** 71

V.1.5.4. **Veterinárny liek osobitne určený na fágovú terapiu** 72

V.1.5.5. **Veterinárny liek vychádzajúci z nanotechnológií** 72

V.1.5.6. **RNA antisense terapeutické produkty a RNA interferenčné terapeutické produkty** 73

V.2. **Základná dokumentácia k antigénu vakcíny** 74

V.3. **Dokumentácia pre viac kmeňov** 75

V.4. **Technologické platformy pre vakcíny** 75

V.5. **Registrované homeopatické veterinárne lieky** 76

ODDIEL I

VŠEOBECNÉ ZÁSADY A POŽIADAVKY

I.1. Všeobecné zásady

I.1.1. Sprievodná dokumentácia k žiadosti o registráciu podľa článkov 8 a 18 až 25 sa predkladá v súlade s požiadavkami stanovenými v tejto prílohe a zohľadňuje usmerňovacie dokumenty uverejnené Komisiou a požiadavky na elektronický formát uverejnené agentúrou.

I.1.2. Pri zostavovaní dokumentácie k žiadosti o registráciu žiadatelia zohľadňujú aj najnovšie poznatky o veterinárnych liekoch a vedecké usmernenia týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti veterinárnych liekov uverejnené agentúrou.

I.1.3. V prípade veterinárnych liekov sa na príslušné časti dokumentácie vzťahujú všetky relevantné monografie Európskeho liekopisu vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol.

I.1.4. Výrobné procesy účinnej látky (látok) a hotového lieku musia byť v súlade so správnou výrobnou praxou (SVP).

I.1.5. V žiadosti sa uvádzajú všetky informácie, ktoré sú rozhodujúce pre hodnotenie príslušného veterinárneho lieku, či už sú pre liek priaznivé alebo nepriaznivé. Uvedú sa najmä všetky významné údaje týkajúce sa akýchkoľvek nedokončených alebo prerušených štúdií alebo pokusov týkajúcich sa daného veterinárneho lieku.

I.1.6. Farmakologické, toxikologické štúdie, štúdie na stanovenie rezíduí a predklinické štúdie sa vykonávajú v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe (SLP) stanovenými v smerniciach Európskeho parlamentu a Rady 2004/10/ES ([1]) a 2004/9/ES ([2]).

I.1.7. Všetky pokusy na zvieratách sa vykonávajú s prihliadnutím na zásady stanovené v smernici 2010/63/EÚ bez ohľadu na miesto vykonania pokusov.

I.1.8. Posúdenie environmentálneho rizika spojené s prepustením veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy (GMO) alebo z nich pozostávajú v zmysle článku 2 smernice 2001/18/ES, sa poskytne v dokumentácii ako samostatný dokument. Informácie sa predkladajú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/18/ES, pričom sa zohľadňujú usmernenia uverejnené Komisiou.

I.1.9. Žiadateľ v časti 1 dokumentácie k žiadosti o registráciu potvrdí, že všetky predložené údaje týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti veterinárneho lieku vrátane verejne dostupných údajov nepodliehajú ochrane technickej dokumentácie.

I.2. Požiadavky na zloženie dokumentácie

Každá dokumentácia k žiadosti o registráciu veterinárneho lieku pozostáva z týchto častí:

I.2.1. *Časť 1: Zhrnutie dokumentácie*

Časť 1 obsahuje administratívne informácie uvedené v prílohe I takto:

a) Časť 1A: body 1 až 4 a 6.1 až 6.4;

b) Časť 1B: bod 5;

c) Časť 1C: Bod 6.5.

([1]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2004/10/ES z 11. februára 2004 o zosúlaďovaní zákonov, predpisov a správnych opatrení uplatňovaných na zásady správnej laboratórnej praxe a overovanie ich uplatňovania pri testoch chemických látok (Ú. v. EÚ L 50, 20.2.2004, s. 44).

([2]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2004/9/ES z 11. februára 2004 o inšpekcii a overovaní správnej laboratórnej praxe (SLP) (Ú. v. EÚ L 50, 20.2.2004, s. 28).

Pokiaľ ide o časť 1B bod 5.1 v súvislosti s článkom 35 ods. 1 písm. l), žiadosť, v ktorej sa navrhuje klasifikácia veterinárneho lieku ako „nie je viazaný na veterinárny predpis“, obsahuje kritické preskúmanie charakteristických vlastností lieku s cieľom odôvodniť vhodnosť takejto klasifikácie s prihliadnutím na bezpečnosť cieľových a necieľových zvierat, verejné zdravie, ako aj bezpečnosť životného prostredia, ako sa uvádza v kritériách stanovených v článku 34 ods. 3 písm. a) až g).

Každá kritická správa experta sa pripraví na základe vedeckých poznatkov v čase podania žiadosti. Obsahuje hodnotenie rôznych skúšok a pokusov, ktoré sa nachádzajú v registračnej dokumentácii, a zameriava sa na všetky relevantné aspekty týkajúce sa hodnotenia kvality, bezpečnosti a účinnosti veterinárneho lieku. Uvádza podrobné výsledky predložených skúšok a pokusov a presné bibliografické odkazy. Poskytnú sa kópie citovaných bibliografických odkazov.

Kritické správy expertov podpíšu a datujú autori uvedených správ a pripoja sa údaje o vzdelaní, odbornej príprave a pracovných skúsenostiach autora. Uvedie sa profesionálny vzťah autora k žiadateľovi.

Kritické správy expertov a dodatky obsahujú presné a jasné krížové odkazy na informácie obsiahnuté v technickej dokumentácii.

Ak sa časť 2 predkladá vo formáte spoločného technického dokumentu (CTD), pre kritickú správu experta o kvalite sa použije celkový súhrn kvality (QOS).

Pokiaľ ide o časti 3 a 4, kritická správa experta obsahuje aj tabuľkové zhrnutie všetkej technickej dokumentácie a príslušných predložených údajov.

I.2.2. ***Časť 2: Dokumentácia o kvalite (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické informácie)***

1. Pokiaľ ide o účinné látky a hotový veterinárny liek, informácie o farmaceutickej kvalite (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické) zahŕňajú údaje o výrobnom procese, charakteristikách a vlastnostiach, o postupoch a požiadavkách na kontrolu kvality, o stabilite, ako aj opis zloženia, vývoja a podoby veterinárneho lieku.

2. Uplatňujú sa všetky monografie vrátane špecifických monografií, všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu. V prípade imunologických veterinárnych liekov sa uplatňujú všetky monografie vrátane špecifických monografií, všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu, pokiaľ nie je stanovené inak. Ak neexistuje monografia Európskeho liekopisu, môže sa použiť monografia liekopisu členského štátu. Ak látka nie je opísaná ani v Európskom liekopise, ani v liekopise členského štátu, môže sa uznať aj zhoda s liekopisnou monografiou tretej krajiny, ak sa preukáže jej vhodnosť; v takýchto prípadoch žiadateľ predloží kópiu monografie s priloženým prekladom v prípade potreby. Predložia sa údaje s cieľom preukázať, že v rámci monografie je možné adekvátne kontrolovať kvalitu látky.

3. Ak sa použijú iné skúšky ako tie, ktoré sú uvedené v liekopise, použitie takýchto skúšok sa zdôvodní poskytnutím dôkazu, že materiály, ak by sa skúšali v súlade s liekopisom, by spĺňali požiadavky na kvalitu príslušnej liekopisnej monografie.

4. Všetky skúšobné postupy pre analýzu a kontrolu kvality zohľadňujú stanovené usmernenia a požiadavky. Poskytnú sa výsledky validačných štúdií. Všetky skúšobné postupy sú opísané s dostatočnou podrobnosťou tak, aby ich bolo možné zopakovať v rámci skúšok kontroly vykonávaných na požiadanie príslušného orgánu a aby ich príslušný orgán mohol riadne posúdiť. Každý špeciálny prístroj a každé zariadenie, ktoré sa môže použiť, sa opíše vhodným spôsobom a v prípade potreby sa pripojí nákres. Zloženie laboratórnych činidiel sa doplní, ak je to potrebné, spôsobom ich prípravy. V prípade skúšobných postupov uvedených v Európskom liekopise alebo v liekopise príslušného členského štátu sa tento opis môže nahradiť presným odkazom na príslušný liekopis.

5. Prípadne sa použije chemický a biologický referenčný materiál z Európskeho liekopisu. Ak sa použijú iné referenčné materiály a normy, treba ich určiť a podrobne opísať.

6. Farmaceutické údaje o kvalite (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické) týkajúce sa účinnej látky a/alebo hotového lieku sa môžu zahrnúť do dokumentácie vo formáte spoločného technického dokumentu (CTD).

7. V prípade biologických veterinárnych liekov vrátane imunologických liekov sa do dokumentácie zahrnú informácie o rozpúšťadlách potrebných na prípravu finálneho produktu. Biologický veterinárny liek sa považuje za jeden liek, aj keď je na prípravu rôznych foriem finálneho produktu potrebné použiť viac ako jedno rozpúšťadlo, čo môže vychádzať z rôznych spôsobov a metód podania. Rozpúšťadlá dodávané s biologickými veterinárnymi liekmi sa môžu baliť spolu s liekovkami účinnej látky alebo samostatne.

8. V súlade so smernicou 2010/63/EÚ a s Európskym dohovorom o ochrane stavovcov využívaných na pokusné a iné vedecké účely sa skúšky vykonávajú tak, aby sa pri nich používal minimálny počet zvierat a spôsobila najmenšia bolesť, utrpenie, strach alebo trvalé poškodenie. Ak je k dispozícii, použije sa alternatívny test *in vitro*, ak vedie k nahradeniu alebo obmedzeniu používania zvierat alebo zníženiu utrpenia.

I.2.3. ***Časť 3: Dokumentácia o bezpečnosti (skúšania bezpečnosti a skúšky na stanovenie rezíduí)***

1. Dokumentácia o štúdiách bezpečnosti zahŕňa:

   a) syntézu skúšok, ktoré boli vykonané v súlade s touto časťou, s podrobnými odkazmi na uverejnenú literatúru obsahujúcu objektívny rozbor všetkých získaných výsledkov. Vynechanie akýchkoľvek uvedených skúšok alebo pokusov a zahrnutie alternatívneho typu štúdie sa uvedie a prerokuje;

   b) vyhlásenie o súlade so správnou laboratórnou praxou pre predklinické štúdie, ak je to vhodné, spolu s rozborom prínosu, ktorý môže mať každá štúdia, ktorá nie je v súlade so SLP k celkovému hodnoteniu rizika, a odôvodnenie stavu nesúladu so SLP.

2. Dokumentácia pozostáva z týchto častí:

   a) zoznam všetkých štúdií a pokusov zahrnutých v dokumentácii;

   b) zdôvodnenie vynechania akéhokoľvek typu štúdie a pokusu;

   c) vysvetlenie zaradenia alternatívneho typu štúdie alebo pokusu;

   d) rozbor prínosu, ktorý môže mať akákoľvek štúdia alebo pokus, ktoré nie sú v súlade so SLP, k celkovému hodnoteniu rizika, a odôvodnenie stavu nesúladu so SLP.

I.2.4. ***Časť 4: Dokumentácia o účinnosti (predklinické štúdie a klinické skúšanie)***

1. Do dokumentácie o účinnosti sa zahrnú všetky predklinické a klinické dokumenty, či už priaznivé alebo nepriaznivé pre veterinárne lieky, s cieľom umožniť objektívne celkové hodnotenie rovnováhy výhod a rizika lieku.

2. Dokumentácia o štúdiách účinnosti zahŕňa:

   a) syntézu skúšok, ktoré boli vykonané v súlade s touto časťou, s podrobnými odkazmi na uverejnenú literatúru obsahujúcu objektívny rozbor všetkých získaných výsledkov. Vynechanie akýchkoľvek uvedených skúšok alebo pokusov a zahrnutie alternatívneho typu štúdie sa uvedie a prerokuje;

   b) vyhlásenie o súlade so správnou laboratórnou praxou pre predklinické štúdie, ak je to vhodné, spolu s rozborom prínosu, ktorý môže mať každá štúdia, ktorá nie je v súlade so SLP, k celkovému hodnoteniu rizika, a odôvodnenie stavu nesúladu so SLP.

3. Dokumentácia pozostáva z týchto častí:

   a) zoznam všetkých štúdií zahrnutých v dokumentácii;

   b) zdôvodnenie vynechania akéhokoľvek typu štúdie;

   c) vysvetlenie zaradenia alternatívneho typu štúdie.

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

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

6. Klinické skúšania (terénne pokusy) sa vykonávajú v súlade so zavedenými zásadami správnej klinickej praxe okrem opodstatnených prípadov.

7. Pred začatím akéhokoľvek terénneho pokusu sa po informovanom súhlase musí získať a zdokladovať súhlas vlastníka zvierat, ktoré sa majú v rámci skúšania použiť. Vlastníkovi je nutné písomne oznámiť najmä tie dôsledky vyplývajúce z účasti zvierat na pokuse, ktoré majú vplyv na následné odstránenie liečených zvierat alebo na produkciu potravín z týchto zvierat.

I.2.5. ***Podrobné požiadavky na rôzne typy veterinárnych liekov alebo registračných dokumentácií***

1. Podrobné požiadavky na rôzne typy veterinárnych liekov alebo osobitné typy registračných dokumentácií sú uvedené v týchto oddieloch tejto prílohy:

a) Oddiel II opisuje štandardizované požiadavky pre žiadosti týkajúce sa veterinárnych liekov iných, ako sú biologické veterinárne lieky.

b) Oddiel III opisuje štandardizované požiadavky pre žiadosti týkajúce sa biologických veterinárnych liekov:

i) Oddiel IIIa opisuje štandardizované požiadavky pre žiadosti týkajúce sa biologických veterinárnych liekov iných, ako sú imunologické veterinárne lieky.

ii) Oddiel IIIb opisuje štandardizované požiadavky pre žiadosti týkajúce sa imunologických veterinárnych liekov.

c) Oddiel IV opisuje požiadavky na dokumentáciu pre osobitné typy registračných dokumentácií.

d) Oddiel V opisuje požiadavky na dokumentáciu pre osobitné typy veterinárnych liekov.

ODDIEL II

***POŽIADAVKY NA VETERINÁRNE LIEKY INÉ, AKO SÚ BIOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY**

Nasledujúce podrobné požiadavky sa uplatňujú na veterinárne lieky iné, ako sú biologické veterinárne lieky, okrem prípadov, ak je stanovené inak v oddiele IV.

II.1. ***Časť 1: Zhrnutie dokumentácie***

Pozri oddiel I.

II.2. ***Časť 2: Dokumentácia o kvalite (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické informácie)***

II.2A. **Opis produktu**

II.2A1. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

1. Pod pojmom „kvalitatívne zloženie všetkých zložiek lieku“ sa rozumie označenie a opis:

a) účinnej látky alebo látok;

b) pomocných látok, zložiek pomocných látok, bez ohľadu na ich charakter alebo použité množstvo, vrátane farbív, konzervačných látok, adjuvansov, stabilizátorov, zahusťovacích látok, emulgátorov, chuťových a aromatických látok;

c) iných zložiek vonkajšieho obalenia veterinárnych liekov, ako sú kapsule, želatínové kapsule, intraruminálne zariadenia určené na prehltnutie alebo iné podanie zvieratám;

d) všetky dôležité informácie týkajúce sa vnútorného obalu, prípadne aj vonkajšieho obalu, a v prípade potreby aj spôsob jeho uzatvárania spolu s podrobnosťami o zariadeniach, pomocou ktorých sa liek používa alebo podáva a ktoré sa dodávajú spolu s liekom.

2. Pod pojmom „zvyčajná terminológia“, ktorá sa má používať pri opise zložiek veterinárnych liekov, sa napriek uplatňovaniu ostatných ustanovení článku 8 rozumie:

a) v prípade látok uvedených v Európskom liekopise alebo ak v ňom daná látka nie je uvedená, tak v národnom liekopise niektorého z členských štátov – hlavný názov uvedený v záhlaví príslušnej monografie spolu s odkazom na príslušný liekopis;

b) v prípade iných látok – medzinárodný nechránený názov odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO), ktorý môže byť sprevádzaný iným nechráneným názvom, alebo ak to nie je možné, presné vedecké označenie;

c) zložky, ktoré nemajú medzinárodný nechránený názov ani presné vedecké označenie, sa opíšu vo vyhlásení o tom, ako a z čoho sa pripravili a prípadne sa doplnia všetky iné dôležité podrobnosti;

d) v prípade farbív – označenie kódom „E“ priradeným k daným farbivám smernicou Európskeho parlamentu a Rady 2009/35/EHS.

3. Na uvedenie kvantitatívneho zloženia všetkých účinných a pomocných látok veterinárnych liekov je potrebné v závislosti od danej liekovej formy uviesť pre každú účinnú látku a každú pomocnú látku hmotnosť alebo počet jednotiek biologickej aktivity na jednotku dávky alebo jednotku hmotnosti či objemu.

4. Jednotky biologickej aktivity sa používajú pre látky, ktoré nemožno definovať chemicky. Ak existuje definovaná medzinárodná jednotka biologickej aktivity, použije sa. Ak medzinárodná jednotka nebola definovaná, jednotky biologickej aktivity sa vyjadria takým spôsobom, aby sa poskytli jednoznačné informácie o aktivite látok použitím jednotiek Európskeho liekopisu v relevantných prípadoch.

5. Kvantitatívne zloženie sa doplní:

a) v prípade jednodávkových liekov: hmotnosťou alebo jednotkami biologickej aktivity každej účinnej látky v jednodávkovom balení, zohľadňujúc v prípade potreby použiteľný objem lieku po rekonštitúcii;

b) v prípade veterinárnych liekov, ktoré sa podávajú po kvapkách: hmotnosťou alebo jednotkami biologickej aktivity každej účinnej látky v jednej kvapke alebo v počte kvapiek, ktorý zodpovedá 1 ml alebo 1 g prípravku;

c) v prípade liekových foriem, ktoré sa podávajú v meraných množstvách: hmotnosťou alebo jednotkami biologickej aktivity každej účinnej látky na merané množstvo.

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

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

II.2A2. **Vývoj produktu**

1. Predloží sa vysvetlenie týkajúce sa výberu zloženia, zložiek, balenia, zamýšľanej funkcie pomocných látok v hotovom lieku a výrobnej metódy vrátane zdôvodnenia výberu metódy a podrobností o použitých sterilizačných procesoch a/alebo aseptických postupoch hotového lieku. Toto vysvetlenie sa podporí vedeckými údajmi o vývoji daného lieku. Uvedie sa akýkoľvek prebytok spolu s jeho zdôvodnením. Mikrobiologické vlastnosti (mikrobiologická čistota a antimikrobiálna aktivita) a návod na použitie musia dokázať vhodnosť zamýšľaného použitia veterinárneho lieku, tak ako je uvedené v registračnej dokumentácii.

2. Štúdie o interakcii hotového lieku s primárnym obalom sa prikladajú vždy vtedy, keď sa riziko interakcie medzi liekom a jeho obalom považuje za možné, najmä však v prípade injekčných liekov.

3. Navrhované veľkosti balenia sa musia zdôvodniť, pokiaľ ide o navrhovanú cestu podania, dávkovanie a cieľové druhy, najmä pri antimikrobiálnych (účinných) látkach.

4. Ak sa spolu s hotovým liekom poskytuje aj dávkovacie zariadenie, musí sa preukázať presnosť dávky (dávok).

5. Ak sa pre použitie hotového lieku odporúča sprievodná skúška (napr. diagnostický test), poskytnú sa relevantné informácie o danej skúške.

6. Pre veterinárne lieky určené na zamiešanie do krmiva sa poskytnú informácie o pridanom množstve, inštrukciách pre zamiešanie, homogenite v krmive a kompatibilite/vhodnosti krmív.

II.2B. **Opis výrobnej metódy**

1. Opis výrobnej metódy priložený k žiadosti o registráciu podľa článku 8 musí byť vypracovaný spôsobom, ktorý ponúka primeraný prehľad povahy použitých operácií.

2. Na tento účel musí obsahovať aspoň:

a) aktuálne výrobné zloženie pre navrhovanú komerčnú veľkosť (veľkosti) šarže s kvantitatívnymi údajmi o všetkých použitých látkach. Všetky látky, ktoré sa môžu stratiť počas výroby, sa uvedú; uvedie sa akýkoľvek prebytok;

b) opis rôznych výrobných fáz s informáciami o prevádzkových podmienkach procesu, a to opisným spôsobom spolu s vývojovým diagramom procesu;

c) v prípade nepretržitej výroby všetky údaje týkajúce sa opatrení na zabezpečenie homogénnosti hotového lieku. Poskytnú sa informácie o tom, ako je dávka definovaná (vyjadrená napríklad ako časové obdobie alebo množstvo produktu a môže byť vyjadrená ako rozsah);

d) zoznam medzioperačných skúšok vrátane výrobnej fázy, v rámci ktorej sa dané skúšky vykonávajú, ako aj kritéria prijateľnosti;

e) experimentálne validačné štúdie výrobného procesu a v prípade potreby schéma validácie procesu výrobných šarží;

f) v prípade sterilných produktov, pri ktorých sa používajú neliekopisné sterilizačné podmienky, údaje o použitých sterilizačných procesoch a/alebo aseptických postupoch.

II.2C. **Výroba a kontrola vstupných surovín**

1. Na účely tohto bodu sa pod pojmom „vstupné suroviny“ rozumejú účinné látky, pomocné látky a obaly (vnútorný obal so systémom uzáveru a prípadne vonkajší obal a akákoľvek dávkovacie zariadenie dodávané spolu s veterinárnym liekom).

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

3. Rutinné skúšky vykonávané na vstupných surovinách sa vykonávajú rovnakým spôsobom, ako je uvedené v dokumentácii.

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

5. V prípade odvolania sa na certifikát vhodnosti výrobca vydá žiadateľovi písomnú záruku, že výrobný proces nebol pozmenený od vydania certifikátu vhodnosti Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a zdravotnej starostlivosti. Ak je „*kolónka prístupu*“ v certifikáte vyplnená a podpísaná, považuje sa táto požiadavka za splnenú bez potreby ďalšieho uistenia.

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

II.2C1. **Účinná látka**

1. Požadované údaje sa predkladajú jedným z troch spôsobov uvedených v bodoch 2 až 4.

2. Predkladajú sa tieto údaje:

a) poskytnú sa informácie o totožnosti, štruktúre a zozname fyzikálno-chemických a iných relevantných vlastností účinnej látky, najmä fyzikálno-chemických vlastností, ktoré potenciálne ovplyvňujú bezpečnosť a účinnosť účinnej látky. Ak je to relevantné, zahrnie sa v dôkazoch o molekulárnej štruktúre schematická sekvencia aminokyselín a relatívna molekulová hmotnosť;

b) informácie o výrobnom procese zahŕňajú opis výrobného procesu účinnej látky, ku ktorému sa žiadateľ pri výrobe účinnej látky zaväzuje. Uvedú sa všetky suroviny potrebné na výrobu účinnej látky alebo látok, s určením, v ktorom stupni výroby sa každá surovina použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že tieto suroviny zodpovedajú normám primeraným k ich zamýšľanému použitiu.

c) Informácie o kontrole kvality zahŕňajú v prípade potreby skúšky (vrátane kritérií prijateľnosti) vykonané na každom kritickom stupni, informácie o kvalite a kontrole medziproduktov a validácii procesov a/alebo hodnotiace štúdie. Taktiež v prípade potreby zahŕňajú validačné údaje analytických metód uplatnených v súvislosti s účinnou látkou.

d) Informácie o nečistotách poukazujú na predpokladateľné nečistoty spoločne s úrovňami a povahou sledovaných nečistôt. Tieto informácie obsahujú v prípade potreby aj údaje o bezpečnosti týchto nečistôt.

3. Základná dokumentácia účinnej látky

V prípade nebiologickej účinnej látky môže žiadateľ zabezpečiť, aby výrobca účinnej látky poskytol informácie o účinnej látke v bode 2 priamo príslušným orgánom ako základnú dokumentáciu účinnej látky. V tomto prípade výrobca účinnej látky poskytne žiadateľovi všetky údaje (časť pre žiadateľa v základnej dokumentácii účinnej látky), ktoré môžu byť potrebné na to, aby žiadateľ prevzal zodpovednosť za veterinárny liek. Kópia údajov, ktoré poskytol výrobca účinnej látky žiadateľovi, sa zahrnie do dokumentácie o lieku. Výrobca účinnej látky písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí rovnorodosť jednotlivých šarží a nebude meniť výrobný proces alebo výrobné parametre bez toho, aby informoval žiadateľa.

4. Certifikát vhodnosti vydaný Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a zdravotnej starostlivosti

Poskytne sa certifikát vhodnosti a akékoľvek ďalšie údaje týkajúce sa liekovej formy, na ktoré sa nevzťahuje certifikát vhodnosti.

II.2C1.1. **Účinné látky uvedené v liekopisoch**

1. Účinné látky, ktoré spĺňajú podmienky Európskeho liekopisu, alebo ak neexistuje monografia Európskeho liekopisu, liekopisu niektorého z členských štátov, sa považujú za zložky, ktoré dostatočne spĺňajú ustanovenia článku 8. V tomto prípade sa opis analytických metód a postupov v každom príslušnom oddiele nahradí vhodným odkazom na príslušný liekopis.

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

3. Príslušné orgány o tom informujú orgány zodpovedné pre predmetný liekopis. Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne orgánom zodpovedným pre daný liekopis údaje o potvrdených nedostatkoch monografie a použité doplňujúce špecifikácie.

II.2C1.2. **Účinné látky neuvedené v liekopisoch**

1. Účinné látky, ktoré nie sú uvedené v žiadnom liekopise, sa opisujú vo forme monografie pod týmito záhlaviami:

   a) názov zložky, ktorá spĺňa požiadavky bodu 2 časti II.2A1 sa doplní o všetky obchodné alebo vedecké synonymá;

   b) definícia látky, ktorá je podobná definícii, ktorá sa používa v Európskom liekopise, sa doplní akýmkoľvek potrebným vysvetľujúcim dôkazom, najmä takým, ktorý sa týka molekulárnej štruktúry. Ak sa látky dajú opísať iba metódou ich výroby, opis musí byť dostatočne podrobný, aby charakterizoval látku, ktorá je stála aj zložením, aj účinkami;

   c) metódy identifikácie možno opísať vo forme úplných výrobných techník používaných na výrobu danej látky a vo forme skúšok, ktoré by sa mali vykonávať rutinne;

   d) skúšky na čistotu sa opisujú vo vzťahu ku každej očakávanej nečistote, najmä tých, ktoré môžu mať škodlivý účinok, a ak je to potrebné, tých, ktoré vzhľadom na kombináciu látok, na ktoré sa žiadosť vzťahuje, môžu nežiaduco ovplyvniť stabilitu príslušného lieku alebo skresliť výsledky analýz;

   e) skúšky a kritéria prijateľnosti kontrolných parametrov týkajúcich sa hotového lieku, ako je sterilita, by mali byť opísané a príslušné metódy v prípade potreby zvalidované;

   f) v prípade zložených látok rastlinného alebo živočíšneho pôvodu treba rozlišovať medzi prípadom, keď si farmakologické účinky vyžadujú chemickú, fyzikálnu alebo biologickú kontrolu účinných zložiek, a prípadom látok, ktoré obsahujú jednu alebo viacero skupín účinných látok s podobným účinkom, v prípade ktorých možno akceptovať jeden úhrnný skúšobný postup.

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

II.2C1.3. **Fyzikálno-chemické vlastnosti, ktoré môžu ovplyvniť biologickú dostupnosť**

Nasledujúce informácie týkajúce sa účinných látok musia byť súčasťou ich všeobecného opisu, ak od nich závisí biologická dostupnosť daného veterinárneho lieku:

a) kryštalická forma a rozpustnosť;

b) veľkosť častíc;

c) hydratácia;

d) rozdeľovací koeficient olej/voda;

e) hodnoty pK/pH.

Písmená a) až c) sa nevzťahujú na látky používané výhradne v roztokoch.

II.2C2. **Pomocné látky**

1. Pomocné látky, ktoré spĺňajú podmienky Európskeho liekopisu, alebo ak neexistuje monografia Európskeho liekopisu, liekopisu niektorého z členských štátov, sa považujú za zložky, ktoré dostatočne spĺňajú ustanovenia článku 8. V tomto prípade sa opis analytických metód a postupov môže v každom príslušnom oddiele nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis. V prípade potreby sa k požiadavkám monografie doplnia dodatočné skúšky kontrolných parametrov, ako sú veľkosť častíc, sterilita a/alebo zvyškové rozpúšťadlá.

2. V prípade, že neexistuje liekopisná monografia, navrhnú a zdôvodnia sa špecifikácie. Uplatňujú sa požiadavky na špecifikácie účinných látok stanovené v bode 1 písmenách a) až e) časti II.2C1.2. Uvedú sa navrhované metódy a ich podporné validačné údaje.

3. Predloží sa vyhlásenie, ktorým sa potvrdí, že farbivá určené na zaradenie do veterinárnych liekov spĺňajú požiadavky smernice Európskeho parlamentu a Rady 2009/35/ES ([3]) s výnimkou prípadov, keď sa žiadosť o registráciu týka určitých veterinárnych liekov na lokálne použitie, ako sú liečebné obojky a ušné štítky.

4. Predloží sa vyhlásenie, ktorým sa potvrdí, že použité farbivá spĺňajú kritériá čistoty stanovené v nariadení Komisie (EÚ) č. 231/2012 ([4]).

5. Pre nové pomocné látky, teda pomocné látky po prvý raz použité v Únii vo veterinárnom lieku alebo pri novej ceste jeho podávania, sa poskytnú údaje o ich výrobe, charakterizácii a kontrolách s odkazmi na podporné údaje o bezpečnosti, a to klinickej i neklinickej. V prípade farbív sa považujú za dostatočné vyhlásenia o súlade uvedené v bodoch 3 a 4.

II.2C3. **Balenie (obaly a systémy uzáveru)**

II.2C3.1. **Účinná látka**

1. Uvedú sa informácie o obale a jeho systéme uzáveru pre účinnú látku vrátane identifikácie každého vnútorného obalového materiálu a jeho špecifikácií. Úroveň požadovaných informácií sa určí v závislosti od fyzikálneho skupenstva účinnej látky (kvapalné, pevné).

2. Ak sa predloží certifikát vhodnosti pre účinnú látku z navrhovaného zdroja a špecifikuje obal a jeho systém uzáveru, tieto podrobné informácie pre účinnú látku z tohto zdroja sa môžu nahradiť odkazom na platný certifikát vhodnosti.

3. Ak sa predloží základná dokumentácia účinnej látky z navrhovaného zdroja a špecifikuje obal a jeho systém uzáveru, tieto podrobné informácie pre účinnú látku z tohto zdroja sa môžu nahradiť odkazom na základnú dokumentáciu účinnej látky.

II.2C3.2. **Hotový liek**

1. Uvedú sa informácie o obale a jeho systéme uzáveru a akomkoľvek zariadení pre hotový liek vrátane identifikácie každého vnútorného obalového materiálu a jeho špecifikácií. Úroveň požadovaných informácií sa určí v závislosti od cesty podania veterinárneho lieku a fyzikálneho skupenstva formy dávky (kvapalné, pevné).

([3]) Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2009/35/ES z 23. apríla 2009 o farbivách, ktoré sa môžu pridávať do liekov (Ú. v. EÚ L 109, 30.4.2009, s. 10).

([4]) Nariadenie Komisie (EÚ) č. 231/2012 z 9. marca 2012, ktorým sa ustanovujú špecifikácie prídavných látok uvedených v prílohách II a III k nariadeniu Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1333/2008 (Ú. v. EÚ L 83, 22.3.2012, s. 1).

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

3. V prípade obalových materiálov, ktoré sa v Únii používajú po prvýkrát a ktoré sú v kontakte s liekom, sa predkladajú informácie o ich zložení, výrobe a bezpečnosti.

II.2C4. **Látky biologického pôvodu**

1. Poskytnú sa informácie o zdroji, spracovaní, charakterizácii a kontrole všetkých materiálov biologického pôvodu (ľudského, živočíšneho, rastlinného alebo z mikroorganizmov) použitých pri výrobe veterinárnych liekov vrátane údajov o vírusovej bezpečnosti v súlade s príslušnými usmerneniami.

2. Poskytne sa dokumentácia na preukázanie skutočnosti, že suroviny pochádzajúce z druhov zvierat náchylných na prenos TSE (prenosná spongiformná encefalopatia) sú v súlade s Oznámením o pokynoch pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov, ako aj s príslušnou monografiou Európskeho liekopisu. Na preukázanie súladu sa môžu použiť certifikáty vhodnosti vydané Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a zdravotnej starostlivosti s odkazom na príslušnú monografiu Európskeho liekopisu.

II.2D. **Kontrolné skúšky vykonávané na izolovaných medziproduktoch počas výrobného procesu**

1. Na účely tejto časti „izolovaný medziprodukt“ znamená čiastočne spracovaný materiál, ktorý sa môže skladovať na určitý čas a ktorý prejde ďalším krokom (krokmi) spracovania predtým, ako sa stane hotovým liekom.

2. Pre každý medziprodukt sa stanovia špecifikácie a v prípade potreby sa opíšu a zvalidujú analytické metódy.

3. Uvedú sa informácie o primárnom obale medziproduktu, ak sa líši od informácií týkajúcich sa hotového lieku.

4. Čas použiteľnosti a podmienky uchovávania medziproduktu sa vymedzia na základe údajov vyplývajúcich zo štúdií na stabilitu.

II.2E. **Kontrolné skúšky hotového lieku**

1. Pri kontrole hotového lieku sa za šaržu hotového lieku považuje šarža zložená zo všetkých jednotiek akejkoľvek liekovej formy vyrobených z rovnakého pôvodného množstva materiálu, ktoré prešli rovnakou sériou výrobných a/alebo sterilizačných operácií. V prípade nepretržitej výroby môže byť veľkosť šarže vyjadrená ako časové obdobie alebo množstvo lieku a môže byť vyjadrená ako rozsah.

2. Musia sa uviesť skúšky vykonané na hotovom lieku. Musí sa poskytnúť odôvodnenie navrhovanej špecifikácie. Musí sa odôvodniť frekvencia skúšok, ktoré sa nevykonávajú rutinne. Musia sa uviesť kritériá prijateľnosti týkajúce sa prepúšťania.

3. Do dokumentácie sa zahrnú podrobnosti týkajúce sa skúšok kontroly pri prepustení hotového lieku a ich validácia. Odovzdávajú sa v súlade s nasledujúcimi požiadavkami.

4. Pri použití skúšobných postupov a kritérií prijateľnosti iných, ako sú uvedené v príslušných monografiách a všeobecných kapitolách Európskeho liekopisu alebo v prípade, že v ňom nie sú uvedené, v liekopise členského štátu, je nutné predložiť dôkaz, že príslušný hotový liek, ak by bol podrobený skúškam podľa týchto monografií, by spĺňal požiadavky na kvalitu daného liekopisu pre príslušnú liekovú formu.

II.2E1. **Všeobecné charakteristické vlastnosti hotového lieku**

1. Niektoré skúšky všeobecných charakteristických vlastností lieku musia byť vždy súčasťou skúšok hotového lieku. Tieto skúšky sa týkajú, kde je to možné, kontroly priemerných hmotností/objemov a ich maximálnych odchýlok, mechanických a fyzikálnych skúšok, vzhľadu, fyzikálnych vlastností, ako je pH alebo veľkosť častíc. Žiadateľ uvedie pre každú z týchto charakteristických vlastností normy a kritériá prijateľnosti.

2. Podmienky skúšok, prípadne použité vybavenie/zariadenia a normy musia byť vždy, keď nie sú uvedené v Európskom liekopise alebo liekopise členského štátu, opísané s dostatočnou podrobnosťou; to isté platí aj v prípadoch, keď metódy predpísané v liekopisoch nie sú použiteľné.

II.2E2. **Stanovenie totožnosti a obsahu účinných látok**

1. Stanovenie totožnosti a obsahu účinných látok sa vykonáva buď na reprezentatívnej vzorke výrobnej šarže, alebo individuálnou analýzou daného počtu jednotiek dávky.

2. Ak to nie je primerane preukázané, maximálna povolená odchýlka obsahu účinnej látky v hotovom lieku nemá v čase výroby presiahnuť ± 5 %.

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

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

5. Uvedú sa maximálne prijateľné limity jednotlivých a celkových degradačných produktov bezprostredne po výrobe. Uvedie sa odôvodnenie pre zaradenie degradačných produktov do špecifikácie alebo ich vylúčenie zo špecifikácie.

II.2E3. **Stanovenie totožnosti a obsahu pomocných látok**

Skúška totožnosti a skúška na určenie horného a dolného limitu sú povinné pre každú jednotlivú antimikrobiálnu konzervačnú látku a pre akúkoľvek pomocnú látku, ktoré môžu ovplyvniť biodostupnosť účinnej látky, pokiaľ biodostupnosť nie je zaručená inými vhodnými skúškami. Skúška totožnosti a skúška na určenie horného a dolného limitu sú povinné pre akýkoľvek antioxidant a akúkoľvek pomocnú látku, ktoré môžu nežiaduco ovplyvniť fyziologické funkcie, pričom skúška na určenie dolného limitu sa vykoná aj pre antioxidanty pri prepustení lieku.

II.2E4. **Mikrobiologické kontroly**

Podrobnosti týkajúce sa mikrobiologických skúšok na sterilitu a prítomnosť bakteriálnych endotoxínov musia byť súčasťou analytických údajov, a to vždy, keď je nutné takéto skúšky vykonávať rutinne s cieľom overenia kvality príslušného lieku.

II.2E5. **Rovnorodosť jednotlivých šarží**

S cieľom zabezpečiť, aby bola kvalita lieku konzistentná v rámci jednotlivých šarží a preukázať súlad so špecifikáciou, je potrebné predložiť údaje o šarži, ktoré poskytnú výsledky všetkých skúšok vykonaných vo všeobecnosti na [3] šaržiach vyrobených v navrhovanom výrobnom mieste (miestach) podľa opísaného výrobného procesu.

II.2E6. **Ostatné kontroly**

Všetky ostatné skúšky, ktoré sa považujú za potrebné na potvrdenie kvality lieku, sa musia kontrolovať.

II.2F. **Test na stabilitu**

II.2F1. **Účinná látka**

1. Je potrebné určiť obdobie pre opakovanie skúšok (re-test periódu) a podmienky uchovávania účinnej látky okrem prípadov, v ktorých výrobca hotového lieku vykonal opakované skúšky účinnej látky v plnom rozsahu bezprostredne pred jej použitím vo výrobe hotového lieku.

2. Predložia sa údaje o stabilite s cieľom poskytnúť dôkazy o tom, ako sa kvalita účinnej látky časovo mení pod vplyvom rôznych environmentálnych faktorov, a prípadne na podporu vymedzenej re-test periódy a podmienok uchovávania. Predloží sa typ vykonaných štúdií na stabilitu, použité protokoly, analytické postupy a ich validácia spolu s podrobnými výsledkami.

3. Ak je pre účinnú látku dostupný certifikát vhodnosti z navrhovaného zdroja a je v ňom uvedená re-test perióda a podmienky uchovávania, údaje o stabilite pre účinnú látku z uvedeného zdroja možno nahradiť odkazom na platný certifikát vhodnosti.

4. Ak sa predloží základná dokumentácia účinnej látky z navrhovaného zdroja a špecifikujú sa údaje o stabilite, podrobné informácie o stabilite účinnej látky z tohto zdroja možno nahradiť odkazom na základnú dokumentáciu účinnej látky.

II.2F2. **Hotový liek**

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

2. Predloží sa typ vykonaných štúdií na stabilitu, použité protokoly, analytické postupy a ich validácia spolu s podrobnými výsledkami.

3. Ak si akýkoľvek hotový liek pred podaním vyžaduje rekonštitúciu alebo zriedenie, sú požadované aj údaje o navrhovanom čase použiteľnosti a špecifikácii pre rekonštituovaný/zriedený liek, podporené príslušnými štúdiami na stabilitu.

4. V prípade viacdávkových obalov sa v prípade potreby predkladajú údaje o stabilite na zdôvodnenie času použiteľnosti lieku po prvom načatí alebo otvorení a definuje sa špecifikácia v čase použiteľnosti.

5. Ak je pravdepodobné, že hotový liek môže degradovať, žiadateľ musí dané degradačné produkty uviesť a určiť metódy stanovenia ich totožnosti, ako aj použité skúšobné postupy.

6. Ak údaje o stabilite poukazujú na pokles obsahu účinných látok pri uchovávaní, opis kontrolných skúšok hotového lieku musí zahŕňať, ak je to vhodné, chemické a ak je to potrebné, toxikologicko-farmakologické preskúmanie zmien, ktorými daná látka prešla, a prípadne charakterizáciu a/alebo stanovenie obsahu degradačných produktov.

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

8. Na základe výsledkov testu na stabilitu sa uvedú a zdôvodnia testy a ich kritériá prijateľnosti, ktoré sa vykonávajú na hotovom lieku v priebehu času použiteľnosti.

9. Závery obsahujú výsledky analýz, ktoré odôvodňujú navrhovaný čas použiteľnosti a ak je to vhodné, čas použiteľnosti po otvorení za odporúčaných podmienok uchovávania.

10. Okrem toho sa v prípade veterinárnych liekov určených na zamiešanie do krmiva poskytnú informácie o stabilite a navrhovanom čase použiteľnosti po zamiešaní do krmiva. Poskytnú sa aj špecifikácie medikovaného krmiva, pri výrobe ktorého sa použili tieto veterinárne lieky v súlade s odporúčanými inštrukciami na použitie.

II.2G. **Iné informácie**

Informácie týkajúce sa kvality veterinárneho lieku, ktorý nie je zahrnutý nikde inde v tejto časti, sa môžu zahrnúť do dokumentácie v rámci tohto bodu.

II.3 ***ČASŤ 3: Dokumentácia o bezpečnosti (skúšania bezpečnosti a skúšky na stanovenie rezíduí)***

1. Každá štúdia musí obsahovať tieto údaje:

a) kópiu plánu štúdie (protokol);

b) vyhlásenie o súlade so správnou laboratórnou praxou, ak je to vhodné;

c) opis použitých metód, prístrojov a materiálov;

d) opis a opodstatnenie systému skúšok;

e) opis získaných výsledkov, a to dostatočne podrobne na to, aby bolo možné kriticky vyhodnotiť výsledky nezávisle od ich interpretácie autorom;

f) štatistickú analýzu výsledkov, podľa potreby;

g) rozbor výsledkov s poznámkou o úrovniach s pozorovaným účinkom i bez pozorovaného účinku a o akomkoľvek nezvyčajnom zistení;

h) názov laboratória;

i) meno vedúceho štúdie;

j) podpis a dátum;

k) miesto a obdobie, počas ktorého sa štúdia uskutočnila;

l) zoznam skratiek a kódov bez ohľadu na to, či sú medzinárodne akceptované alebo nie;

m) opis matematických a štatistických postupov.

2. Uverejnené štúdie sa môžu akceptovať, pokiaľ obsahujú dostatočné množstvo údajov a dostatočne podrobné informácie umožňujúce nezávislé posúdenie. Pokusné techniky musia byť opísané tak podrobne, aby ich bolo možné zopakovať, a výskumník stanoví ich platnosť. Zhrnutia štúdií, pre ktoré nie sú k dispozícii podrobné správy, sa neprijmú ako platná dokumentácia. Ak bola látka predtým vyhodnotená z hľadiska stanovenia maximálneho limitu rezíduí (ďalej len „MRL“) s cieľom zohľadniť určité bezpečnostné požiadavky, môže sa uviesť odkaz na európske verejné hodnotiace správy o MRL (ďalej len „EPMAR“). Ak sa uvedie odkaz na správy EPMAR, nie je potrebné predkladať štúdie, ktoré už boli hodnotené v rámci posúdenia MRL; predkladajú sa len nové štúdie, ktoré nie sú k dispozícii na posúdenie MRL. Ak spôsob expozície (napríklad pre používateľa) nie je totožný so spôsobom expozície použitým v súlade s nariadením (EÚ) 2018/782 ([5]), môžu byť potrebné nové štúdie.

II.3A. **Skúšanie bezpečnosti**

1. Dokumentácia o bezpečnosti musí byť primeraná na posúdenie:

a) potenciálnej toxicity daného veterinárneho lieku a akýchkoľvek nebezpečných alebo nežiaducich účinkov, ktoré môže liek za navrhovaných podmienok používania mať na cieľové druhy;

([5]) Nariadenie Komisie (EÚ) 2018/782 z 29. mája 2018, ktorým sa stanovujú metodické princípy týkajúce sa hodnotenia rizika a odporúčaní v oblasti riadenia rizika podľa nariadenia (ES) č. 470/2009 (Ú. v. EÚ L 132, 30.5.2018, s. 5).

b) potenciálnych rizík, ktoré môžu vyplývať z expozície ľudí veterinárnemu lieku, napríklad počas jeho podávania zvieraťu;

c) potenciálnych rizík ohrozenia životného prostredia vyplývajúce z používania veterinárneho lieku.

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

3. S pomocnou látkou, ktorá sa prvýkrát používa vo veterinárnom lieku alebo v prípade ktorej sa používa nová cesta podania, sa zaobchádza ako s účinnou látkou.

II.3A1. **Presné stanovenie totožnosti produktu a jeho účinných látok**

a) medzinárodný nechránený názov (INN);

b) názov podľa Medzinárodnej únie pre teoretickú a aplikovanú chémiu (IUPAC);

c) číslo CAS (Chemical Abstract Service);

d) liečebná, farmakologická a chemická klasifikácia;

e) synonymá a skratky;

f) štruktúrny vzorec;

g) molekulový vzorec;

h) molekulová hmotnosť;

i) stupeň čistoty;

j) kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nečistôt;

k) opis fyzikálnych vlastností:

i) teplota topenia;

ii) teplota varu;

iii) tlak pary;

iv) rozpustnosť vo vode a organických rozpúšťadlách vyjadrená v g/l s uvedením teploty;

v) hustota;

vi) refrakcia svetla, optická otáčavosť atď.;

l) formulácia produktu.

II.3A2. **Farmakológia**

1. Farmakologické štúdie majú zásadný význam pri objasňovaní mechanizmov, prostredníctvom ktorých má príslušný veterinárny liek terapeutický účinok, a preto farmakologické štúdie vykonané na pokusných a cieľových druhoch zvierat musia byť zahrnuté. V prípade potreby sa môže uviesť odkaz na štúdie predložené v časti 4 dokumentácie.

2. V prípadoch, v ktorých má veterinárny liek farmakologické účinky za neprítomnosti toxickej reakcie alebo pri dávkach nižších, ako sú dávky požadované na vyvolanie toxicity, sa tieto farmakologické účinky zohľadnia pri hodnotení bezpečnosti pre používateľa daného veterinárneho lieku.

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

II.3A2.1 **Farmakodynamika**

Poskytnú sa informácie o mechanizme účinku účinnej látky (látok) spolu s informáciami o primárnych a sekundárnych farmakodynamických účinkoch s cieľom napomôcť porozumeniu akýchkoľvek škodlivých účinkov v štúdiách na zvieratách. V časti 4A dokumentácie sa uvádza podrobná správa o farmakodynamických vlastnostiach týkajúcich sa terapeutického účinku.

II.3A2.2 **Farmakokinetika**

Predložia sa údaje o osude účinnej látky a jej metabolitov v laboratórnych zvieratách vrátane absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania (ADME). Údaje sa budú týkať zistení dávky/účinku v rámci farmakologických a toxikologických štúdií na účely zistenia primeranej expozície.

II.3A3. **Toxikológia**

1. Dokumentácia o toxikológii sa musí viesť podľa usmernení uverejnených agentúrou pre všeobecný prístup k skúšaniu a usmernení ku konkrétnym štúdiám. Štúdie toxicity sa vo všeobecnosti vykonajú s účinnou látkou (látkami), nie s prípravkom, pokiaľ sa osobitne nevyžaduje inak.

2. Štúdie na zvieratách sa vykonávajú na zavedených kmeňoch laboratórnych zvierat, pri ktorých sú k dispozícii (pokiaľ možno) historické údaje.

3. Toxicita po jednorazovom podaní

Štúdie o toxicite po jednorazovom podaní možno použiť na stanovenie:

a) možných účinkov akútneho predávkovania u cieľových druhov;

b) možných účinkov náhodného podania ľuďom;

c) dávok, ktoré môžu byť užitočné pri štúdiách týkajúcich sa opakovaného podávania.

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

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

4. Toxicita po opakovanom podaní

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

Zvyčajne postačuje štúdia toxicity po opakovanom podaní vykonaná pre jeden druh pokusného zvieraťa. Túto štúdiu možno nahradiť štúdiou vykonanou u cieľového zvieraťa. Frekvencia a cesta podania, ako aj trvanie štúdie sa zvolí so zreteľom na navrhované podmienky klinického používania a/alebo expozíciu používateľa. Žiadateľ uvedie svoje dôvody na zvolenie daného rozsahu a trvania štúdie a dávok.

5. Znášanlivosť u cieľových druhov zvierat

Poskytne sa zhrnutie akýchkoľvek príznakov neznášanlivosti pozorovaných počas štúdií vykonaných obvykle s finálnou formuláciou na cieľových druhoch podľa požiadaviek časti II.4A4 (Znášanlivosť u cieľových druhov zvierat). Určujú sa príslušné štúdie, dávky, pri ktorých sa vyskytla neznášanlivosť a príslušné živočíšne druhy a plemená. Uvedú sa aj akékoľvek neočakávané fyziologické zmeny. Úplné záznamy o daných štúdiách musia byť obsiahnuté v časti 4 dokumentácie.

6. Reprodukčná toxicita vrátane vývojovej toxicity

Štúdie účinkov na reprodukciu

V prípade liekov určených na použitie u plemenných zvierat sa musia predložiť štúdie reprodukčnej bezpečnosti v súlade s usmernením VICH GL43. Pri hodnotení účinkov na používateľa sa neočakávajú štúdie reprodukčnej toxicity vykonané na laboratórnych zvieratách.

7. Štúdia vývojovej toxicity

Na hodnotenie účinkov na cieľové druhy zvierat sa štúdie vývojovej toxicity nevyžadujú v prípade liekov určených na použitie len u neplemenných zvierat. V prípade iných liekov sa štúdia vývojovej toxicity vykoná aspoň na jednom druhu zvierat, ktorým môže byť cieľový druh. Ak sa štúdia vykonáva u cieľových druhov, musí sa poskytnúť zhrnutie a úplná správa o štúdii sa zahrnie do časti 4 dokumentácie.

Na posúdenie bezpečnosti používateľa sa vo všetkých prípadoch, keď možno očakávať významnú expozíciu používateľa, vykoná štandardné skúšanie vývojovej toxicity v súlade so štandardnými skúškami, ktoré vychádzajú zo stanovených usmernení (vrátane skúšaní VICH GL32 a OECD).

8. Genotoxicita

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

Obvykle sa na účinnej látke (látkach) vykoná štandardný súbor testov genotoxicity v súlade so zavedenými usmerneniami (vrátane skúšaní VICH GL23 a OECD).

9. Karcinogenita

Pri rozhodovaní o tom, či je potrebné vykonať testovanie karcinogenity, sa zohľadnia výsledky testov genotoxicity, vzťahy medzi štruktúrou a účinnosťou a zistenia z testov toxicity po opakovanom podaní, ktoré môžu preukázať potenciál vzniku hyperplastických a neoplastických lézií.

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

Testovanie karcinogenity sa vykonáva v súlade so štandardnými skúšaniami na základe stanovených usmernení (vrátane skúšaní VICH GL28 a OECD).

10. Výnimky

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

a) za predpokladaných podmienok používania možno očakávať prehltnutie veterinárneho lieku zvieraťom alebo

b) za predpokladaných podmienok používania možno očakávať orálnu expozíciu používateľa veterinárneho lieku.

II.3A4. **Ďalšie požiadavky**

II.3A.4.1 **Osobitné štúdie**

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

V prípade produktov, u ktorých môže dôjsť k expozícii pokožky a očí, sa vykonajú skúšky na dráždivosť a skúšky precitlivenosti. Na takéto štúdie sa používa finálna formulácia.

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

II.3A.4.2. **Pozorovania uskutočnené na ľuďoch**

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

II.3A.4.3. **Vznik rezistencie a s tým spojeného rizika u ľudí**

Požiadavky na údaje uvedené v tomto bode sa týkajú antibakteriálnych látok a nemusia byť uplatniteľné na iné druhy antimikrobiálnych látok (konkrétne antivirotiká, antimykotiká a antiprotozoiká), aj keď v zásade sa môžu dodržiavať v prípade potreby.

Údaje o možnom výskyte rezistentných baktérií alebo rezistentných determinantov relevantných pre ľudské zdravie, ktoré súvisia s používaním veterinárnych liekov, sú nevyhnutné pre dané lieky. Obzvlášť dôležitý je v tomto ohľade mechanizmus vzniku a selekcie takejto rezistencie. Ak je to potrebné, žiadateľ navrhne opatrenia na obmedzenie vzniku rezistencie pochádzajúcej z zamýšľaného použitia veterinárneho lieku.

Údaje o rezistencii, ktoré sú relevantné pre klinické použitie produktu u cieľových zvierat, sa riešia v súlade s časťou II.4A2. Pokiaľ je to relevantné, odkazuje sa na údaje stanovené v časti II.4A2.

1. V prípade zvierat určených na produkciu potravín sa posúdenie rizika zameriava na:

a) identifikáciu rezistentných baktérií alebo rezistentných determinantov, ktoré by mohli byť spojené s ľudskými chorobami (zoonotické a/alebo komenzálne baktérie) a ktoré sú selektované použitím antimikrobiálneho veterinárneho lieku u cieľových zvierat (identifikácia nebezpečnosti);

b) pravdepodobnosť uvoľnenia identifikovaného nebezpečenstva (nebezpečenstiev) z cieľových zvierat v dôsledku použitia príslušného veterinárneho lieku;

c) pravdepodobnosť následnej expozície ľudí identifikovanému nebezpečenstvu (nebezpečenstvám) cez potravinový reťazec alebo priamym kontaktom z toho vyplývajúce následky (nepriaznivé účinky na zdravie) na ľudské zdravie. Pokyny sú k dispozícii v usmerneniach VICH GL27 a usmerneniach EÚ.

2. V prípade spoločenských zvierat sa posudzovanie rizika pre ľudské zdravie alebo verejné zdravie zameriava na:

a) identifikáciu rezistentných baktérií alebo rezistentných determinantov, ktoré by mohli byť spojené s ľudskými chorobami a ktoré sú selektované použitím antimikrobiálneho veterinárneho lieku u cieľových zvierat;

b) odhad expozície zoonotickým a komenzálnym baktériám u cieľových druhov zvierat na základe podmienok používania príslušného veterinárneho lieku;

c) posúdenie následnej expozície ľudí antimikrobiálnej rezistencii (AMR) a z toho vyplývajúce následky na ľudské zdravie.

3. Musí sa riešiť rezistencia v životnom prostredí.

II.3A5. **Bezpečnosť používateľa**

Tento oddiel zahŕňa posúdenie účinkov zistených v častiach II.3A až II.3A4 a uvádza ich do súvislosti s typom a rozsahom expozície ľudí príslušnému lieku s cieľom sformulovať vhodné upozornenia pre používateľa a ďalšie opatrenia v oblasti riadenia rizika.

Bezpečnosť používateľa sa rieši v súlade s usmerneniami Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP).

II.3A6. **Posúdenie environmentálneho rizika**

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

2. Posúdenie pozostáva z dvoch fáz: Prvá fáza posúdenia sa vykonáva vždy. Podrobné údaje posúdenia sa poskytnú v súlade s usmerneniami, ktoré uverejnila agentúra. V posúdení sa uvedie možná expozícia životného prostredia lieku a úroveň rizika spojená s akoukoľvek takou expozíciou, a to najmä pri zohľadnení:

a) cieľových druhov zvierat a navrhovaného spôsobu použitia;

b) spôsobu podania, najmä možného rozsahu, v ktorom sa príslušný liek dostane priamo do environmentálnych systémov;

c) možného vylúčenia daného lieku, jeho účinných látok alebo relevantných produktov látkovej premeny liečenými zvieratami do životného prostredia; pretrvania v takýchto výkaloch;

d) zneškodnenia nepoužitého veterinárneho lieku alebo iných odpadových produktov.

3. V druhej fáze sa vykonajú ďalšie presne stanovené skúmania osudu a účinkov lieku na jednotlivé ekosystémy v súlade s usmerneniami, ktoré uverejnila agentúra. Zohľadní sa rozsah expozície životného prostredia danému lieku a dostupné informácie o fyzikálno-chemických, farmakologických a/alebo toxikologických vlastnostiach príslušnej látky (látok), vrátane metabolitov v prípade identifikovaného rizika, ktoré boli získané počas vykonávania ďalších skúšok a pokusov požadovaných v rámci tohto nariadenia.

4. V prípade liekov, ktoré sú pre druhy určené na produkciu potravín, sa perzistentné, bioakumulatívne a toxické látky (PBT) alebo veľmi perzistentné a veľmi bioakumulatívne látky (vPvB) klasifikujú podľa kritérií uvedených v prílohe XIII k nariadeniu Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 ([6]) (nariadenie REACH) a posudzujú sa v súlade s usmerneniami pre posudzovanie týchto látok vo veterinárnych liekoch, ktoré uverejnila agentúra.

II.3B. Skúšky na stanovenie rezíduí

1. Na účely tohto oddielu sa uplatňujú definície nariadenia (ES) č. 470/2009.

2. Účelom študovania deplécie rezíduí v jedlých tkanivách alebo vajciach, mlieku a mede (prípadne vo vosku), ktoré boli získané z liečených zvierat, je určiť, za akých podmienok a do akej miery môžu rezíduá pretrvávať v potravinách vyrobených z týchto zvierat. Tieto štúdie navyše umožnia určiť ochrannú lehotu.

3. V prípade veterinárnych liekov pre zvieratá určené na výrobu potravín musí dokumentácia o rezíduách preukazovať:

a) v akom rozsahu a ako dlho pretrvávajú rezíduá veterinárneho lieku alebo jeho metabolitov v jedlých tkanivách liečeného zvieraťa alebo v mlieku, vo vajciach a/alebo v mede (prípadne vo vosku) z neho získaných;

b) že, aby sa predchádzalo akýmkoľvek rizikám ohrozenia zdravia spotrebiteľa potravín vyrobených z liečených zvierat, je možné stanoviť realistické ochranné lehoty, ktoré možno v praktických chovateľských podmienkach dodržiavať;

c) že analytická metóda (metódy) uplatňovaná pri štúdii deplécie rezíduí je dostatočne validovaná na poskytnutie potrebných záruk, že predložené údaje o rezíduách sú vhodné ako základ na stanovenie ochrannej lehoty.

II.3B1. Stanovenie totožnosti lieku

Stanovenie totožnosti veterinárneho lieku (liekov) použitého pri skúšaní sa predloží vrátane:

a) zloženia;

b) výsledkov fyzikálnych a chemických (účinnosť a čistota) skúšok pre príslušnú šaržu (šarže);

c) stanovenia totožnosti šarže.

II.3B2. Deplécia rezíduí (metabolizmus a kinetika rezíduí)

1. Cieľom týchto štúdií, ktorými sa meria miera deplécie rezíduí v cieľovom zvierati po poslednom podaní veterinárneho lieku, je umožniť stanovenie ochranných lehôt potrebných na zabezpečenie toho, aby sa v potravinách získaných z liečených zvierat nenachádzali žiadne rezíduá, ktoré by mohli pre spotrebiteľov predstavovať riziko.

([6]) Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 z 18. decembra 2006 o registrácii, hodnotení, autorizácii a obmedzovaní chemikálií (REACH) a o zriadení Európskej chemickej agentúry, o zmene a doplnení smernice 1999/45/ES a o zrušení nariadenia Rady (EHS) č. 793/93 a nariadenia Komisie (ES) č. 1488/94, smernice Rady 76/769/EHS a smerníc Komisie 91/155/EHS, 93/67/EHS, 93/105/ES a 2000/21/ES (Ú. v. EÚ L 396, 30.12.2006, s. 1).

2. Oznámi sa súčasný stav maximálnych limitov rezíduí pre zložky veterinárneho lieku v príslušných cieľových druhoch.

3. Po podaní poslednej dávky veterinárneho lieku laboratórnym zvieratám sa v dostatočnom počte opakovaní stanoví prítomné množstvo rezíduí. Štúdie na cicavcoch a vtákoch sa vykonajú podľa usmernenia VICH GL48 a iných príslušných usmernení. Štúdie o rezíduách v mede sa vykonajú podľa usmernenia VICH GL56 a štúdie deplécie vo vodných druhoch podľa usmernenia VICH GL57.

4. Na základe hodnotenia sa zohľadní odôvodnenie navrhovanej ochrannej lehoty.

II.3B3. **Analytická metóda stanovenia rezíduí**

Štúdia (štúdie) deplécie rezíduí, analytická metóda (metódy) a jej (ich) validácia sa vykonajú v súlade s VICH GL49.

Vhodnosť navrhnutej analytickej metódy sa posúdi so zreteľom na stav vedeckých a technických vedomostí v čase podania žiadosti.

II.4. ***ČASŤ 4: Dokumentácia o účinnosti (predklinické štúdie a klinické skúšanie)***

II.4A. **Predklinické štúdie**

Predklinické štúdie sú zamerané na preskúmanie bezpečnosti a účinnosti lieku u cieľových zvierat a sú potrebné na stanovenie farmakologickej aktivity, farmakokinetických vlastností, dávky a dávkového intervalu, rezistencie (ak je to vhodné) a znášanlivosť produktu u cieľových zvierat.

II.4A1. **Farmakológia**

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

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

2. Primerane sa opíše spôsob účinku a farmakologické účinky, na ktorých je založené odporúčané používanie lieku v praxi vrátane druhotných účinkov (ak existujú). Vo všeobecnosti sa skúmajú účinky na hlavné telesné funkcie. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne (napríklad prostredníctvom kriviek účinku v závislosti od dávky, kriviek účinku v závislosti od času atď.) a kedykoľvek je to možné, porovnaním s látkou, ktorej aktivita je dobre známa (ak sa o látke tvrdí, že má vyššiu aktivitu v porovnaní s látkou, ktorej aktivita je dobre známa, príslušný rozdiel sa musí preukázať a potvrdiť, že ide o štatisticky významný rozdiel).

3. Preskúma sa aj akýkoľvek účinok iných charakteristík lieku (ako napríklad cesta podania alebo formulácia) na farmakologickú aktivitu účinnej látky.

4. Pokusné techniky, pokiaľ nejde o štandardné postupy, musia byť opísané tak podrobne, aby bolo možné ich zopakovať a stanoviť ich platnosť. Výsledky pokusov sa prezentujú jednoznačne a uvádza sa výsledok akéhokoľvek štatistického porovnávania.

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

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

1. Vyžadujú sa základné farmakokinetické údaje o účinnej látke v súvislosti s hodnotením bezpečnosti pre cieľové zvieratá a účinnosti veterinárneho lieku u cieľových druhov, najmä ak ide o novú látku alebo formuláciu.

2. Ciele farmakokinetických štúdií u cieľových druhov zvierat je možné rozdeliť do štyroch hlavných oblastí:

a) opis základných farmakokinetických charakteristík (konkrétne absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie) účinnej látky prítomnej vo formulácii;

b) použitie týchto základných farmakokinetických charakteristík na preskúmanie vzťahov medzi dávkovacou schémou, koncentráciou v plazme a tkanivách v priebehu času a farmakologickými, terapeutickými alebo toxickými účinkami;

c) ak je to vhodné, porovnanie farmakokinetických parametrov medzi rôznymi cieľovými druhmi zvierat a preskúmanie možných rozdielov medzi druhmi, ktoré majú vplyv na bezpečnosť a účinnosť veterinárneho lieku u cieľových zvierat,

d) ak je to vhodné, porovnávanie biologickej dostupnosti s cieľom podporiť prepojenie informácií o bezpečnosti a účinnosti medzi rôznymi liekmi, liekovými formami, silami alebo cestami podania alebo porovnávanie vplyvu zmien vo výrobe alebo zložení.

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

4. Ak sa podľa časti 3 predložili farmakokinetické štúdie, je možné uviesť odkazy na takéto štúdie. V prípade produktov s fixnou kombináciou pozri oddiel IV.

II.4A2. **Vznik rezistencie a s tým spojeného rizika u zvierat**

1. V prípade relevantných veterinárnych liekov (napríklad látok s antimikrobiálnym a antiparazitickým účinkom) sa poskytnú informácie o súčasnej rezistencii (ak je to vhodné) a o možnom výskyte rezistencie, ktorá má klinický význam pre uvádzanú indikáciu u cieľových druhov zvierat. Pokiaľ je to možné, poskytnú sa informácie o mechanizme (mechanizmoch) rezistencie, molekulárnom genetickom základe rezistencie a rýchlosti prenosu rezistentných determinantov. Vždy keď je to relevantné, sa poskytnú informácie o korezistencii a krížovej rezistencii. Žiadateľ navrhne opatrenia na obmedzenie vzniku rezistencie v organizmoch, ktoré majú klinický význam pre navrhovaný spôsob použitia veterinárneho lieku.

2. Rezistencia relevantná v súvislosti s rizikami pre ľudí sa rieši v bode 3 časti II.3A4. Pokiaľ je to vhodné, odkazuje sa na údaje stanovené v bode 3 časti II.3A4.

II.4A3. **Určenie a potvrdenie dávky**

Predložia sa vhodné údaje na odôvodnenie navrhovanej dávky, dávkového intervalu, trvanie liečby a akéhokoľvek intervalu opakovanej liečby.

V prípade štúdií vykonávaných v terénnych podmienkach sa poskytnú príslušné informácie opísané v časti II.4B, pokiaľ sú riadne odôvodnené.

II.4A4. **Znášanlivosť u cieľových druhov zvierat**

Preskúma sa miestna a systémová znášanlivosť veterinárneho lieku u cieľových druhov zvierat. Cieľom týchto štúdií bezpečnosti na cieľovom zvierati je charakterizovať príznaky neznášanlivosti a stanoviť adekvátne hranice bezpečnosti, a to uplatnením odporúčaných spôsobov podávania. Túto situáciu možno dosiahnuť zvýšením dávky a/alebo predĺžením trvania liečby. Správa (správy) o štúdiách musí obsahovať podrobnosti o všetkých očakávaných farmakologických účinkoch a všetkých nežiaducich reakciách. Štúdie bezpečnosti na cieľovom zvierati sa vykonávajú v súlade s medzinárodnými usmerneniami Medzinárodnej spolupráce pri harmonizácii technických požiadaviek na registráciu veterinárnych liekov (VICH) a príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou. Iné predklinické štúdie vrátane štúdií poskytnutých v časti 3 a klinické skúšania môžu, spolu s relevantnými informáciami z uverejnenej literatúry, byť takisto zdrojom informácií o bezpečnosti pre cieľové druhy. Zahrnú sa sem štúdie vývojovej toxicity vykonané u cieľových druhov zvierat a zhrnutie sa uvedie v časti 3 dokumentácie.

II.4B. **Klinické skúšanie**

II.4B1. **Všeobecné zásady**

1. Pri vypracovaní návrhu, vykonávaní klinického skúšania, ako aj pri vypracovaní správy o ňom sa zohľadnia medzinárodné usmernenia pre správnu klinickú prax Medzinárodnej spolupráce pri harmonizácii technických požiadaviek na registráciu veterinárnych liekov (VICH) a príslušné usmernenia uverejnené agentúrou. Pri posudzovaní žiadosti o registráciu sa môžu zohľadňovať údaje pochádzajúce z klinických skúšaní uskutočnených mimo Únie iba vtedy, ak sú tieto údaje dostatočne reprezentatívne pre situáciu v Únii.

2. Experimentálne údaje, ako sú údaje z prieskumného/pilotného skúšania, alebo výsledky neexperimentálnych prístupov sa potvrdia klinickým skúšaním, pokiaľ nie je odôvodnené inak.

3. Cieľom klinických skúšaní je preskúmať v terénnych podmienkach bezpečnosť cieľových druhov zvierat a účinnosť veterinárneho lieku za bežných podmienok v chove zvierat a/alebo v rámci správnej veterinárnej praxe. Majú preukázať účinok veterinárneho lieku po jeho podaní cieľovému druhu podľa dávkovacej schémy a navrhovanou cestou (cestami) podania. Cieľom návrhu skúšania je podporiť indikácie a zohľadniť všetky kontraindikácie pre jednotlivé druhy, vekové kategórie, plemená a pohlavia, pokyny na použitie veterinárneho lieku, ako aj akékoľvek možné nežiaduce účinky daného lieku.

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

5. V prípade formulácií určených na použitie pri klinickom skúšaní veterinárnych liekov v Únii sa na označení zreteľne a nezmazateľne uvedú slová „len na použitie pri klinickom skúšaní veterinárnych liekov“.

6. Pokiaľ nie je opodstatnený iný spôsob, klinické skúšania sa vykonávajú na kontrolných zvieratách (kontrolované klinické skúšania). Dosiahnuté výsledky účinnosti nového lieku sa porovnajú s výsledkami získanými z cieľových druhov zvierat, ktorým bol podaný veterinárny liek povolený v Únii, ktorý preukázal prijateľnú úroveň účinnosti a ktorý bol schválený na navrhnuté indikácie na použitie pre rovnaké cieľové druhy zvierat, alebo s výsledkami v prípade podania placeba alebo v prípade neliečenia. Uvádzajú sa všetky dosiahnuté výsledky, či už kladné alebo záporné.

7. V návrhu protokolu, analýze a hodnotení klinických skúšaní sa okrem opodstatnených prípadov použijú zavedené štatistické zásady v súlade s príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou.

II.4B2. **Dokumentácia**

II.4AB2.1. **Výsledky predklinických štúdií**

Kedykoľvek je to možné, uvádzajú sa údaje o výsledkoch:

a) skúšok preukazujúcich farmakologickú aktivitu vrátane skúšok preukazujúcich farmakodynamické mechanizmy, na ktorých je založený terapeutický účinok, a skúšok preukazujúcich hlavný farmakokinetický profil;

b) skúšok a skúmaní rezistencie, ak je to vhodné.

c) skúšok preukazujúcich bezpečnosť cieľového zvieraťa;

d) skúšok, ktorými sa má preukázať a potvrdiť dávka (vrátane dávkového intervalu, trvania liečby a akéhokoľvek intervalu opakovanej liečby);

Ak sa počas týchto skúšok vyskytnú neočakávané výsledky, musia sa tieto výsledky podrobne uviesť. Neuvedenie ktoréhokoľvek z daných údajov sa musí zdôvodniť. Vo všetkých správach o predklinických štúdiách sa poskytnú tieto údaje:

a) zhrnutie;

b) protokol štúdie;

c) podrobný opis cieľa, návrhu a vykonávania vrátane použitých metód, zariadení a materiálov, podrobných údajov, ako sú druh, vek, hmotnosť, pohlavie, počet, plemeno alebo línia zvierat, totožnosť zvierat, dávky, cesta a harmonogram podávania;

d) štatistická analýza výsledkov v prípade potreby;

e) objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, ktorého cieľom sú závery o účinnosti daného veterinárneho lieku a jeho bezpečnosti pre cieľové zvieratá.

II.4AB2.2. **Výsledky klinického skúšania**

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

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

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

a) počet kontrol a pokusných zvierat liečených, či už individuálne alebo hromadne, spolu s rozdelením podľa druhu, plemena alebo línie, veku a pohlavia;

b) počet zvierat vyradených predčasne zo skúšaní a dôvody takýchto vyradení;

c) v prípade kontrolných zvierat skutočnosť, či:

i) neboli liečené;

ii) dostávali placebo alebo

iii) im bol podaný iný veterinárny liek povolený v Únii, ktorý preukázal prijateľnú úroveň účinnosti a ktorý bol schválený pre navrhovanú indikáciu (indikácie) na použitie u rovnakých cieľových druhov zvierat;

iv) im bola podaná rovnaká skúmaná účinná látka v inom zložení alebo inou cestou podania;

d) početnosť výskytu pozorovaných nežiadúcich účinkov;

e) prípadné pozorovania účinku na výkonnosť zvierat;

f) podrobnosti týkajúce sa pokusných zvierat, ktoré môžu byť ohrozené vzhľadom na ich vek, spôsob ich chovu alebo kŕmenia, alebo účel, na ktorý sú určené, alebo zvierat, na ktoré treba brať osobitný zreteľ vzhľadom na ich fyziologický alebo patologický stav;

g) štatistické hodnotenie výsledkov.

Hlavný výskumník vyvodí všeobecné závery týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti veterinárneho lieku za navrhovaných podmienok používania, a najmä uvedie akékoľvek informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemernej doby trvania liečenia a kde je to vhodné, akékoľvek pozorované interakcie s inými veterinárnymi liekmi alebo prísadami do krmív, ako aj akýchkoľvek preventívnych opatrení, ktoré sa majú vykonať počas liečby a klinických symptómov predávkovania, pokiaľ boli spozorované.

ODDIEL III

POŽIADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY

Bez toho, aby boli dotknuté osobitné požiadavky stanovené v právnych predpisoch Únie na kontrolu a eradikáciu osobitných infekčných chorôb zvierat, sa uplatňujú nasledujúce požiadavky na biologické veterinárne lieky okrem prípadov, keď sú určené na používanie u niektorých druhov alebo pre konkrétne indikácie, ako je definované v oddieloch IV a V a v príslušných usmerneniach.

ODDIEL IIIa

POŽIADAVKY NA BIOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY INÉ, AKO SÚ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY

Tieto požiadavky sa uplatňujú na biologické veterinárne lieky vymedzené v článku 4 ods. 6 okrem liekov vymedzených v článku 4 ods. 5 alebo ak je v oddiele IV stanovené inak.

Flexibilita je povolená, pokiaľ ide o súlad s požiadavkami špecifikovanými v tomto oddiele, akékoľvek odchýlky od požiadaviek uvedených v tejto prílohe musia však byť vedecky zdôvodnené a musia vychádzať zo špecifických vlastností biologického produktu. V prípade určitých látok sa okrem požiadaviek uvedených v tomto oddiele môžu v závislosti od povahy produktu vyžadovať aj údaje o bezpečnosti.

IIIa.1. ***Časť 1: Zhrnutie dokumentácie***

Pozri oddiel I.

IIIa.2. ***Časť 2: Dokumentácia o kvalite (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické informácie)***

IIIa.2A. **Opis produktu**

IIIa.2A1. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

1. Uvedie sa kvalitatívne a kvantitatívne zloženie biologického veterinárneho lieku. Tento oddiel obsahuje informácie týkajúce sa:

   a) účinnej látky (látok);

   b) zložky (zložiek) pomocných látok, bez ohľadu na ich povahu alebo použité množstvo, vrátane adjuvansov, konzervačných látok, stabilizátorov, zahusťovacích látok, emulgátorov, farbív, chuťových a aromatických látok, markerov atď.;

   c) zloženia, t. j. zoznamu všetkých zložiek liekovej formy a ich množstiev na jednotkovom základe (vrátane prípadných prebytkov), funkcie zložiek a odkazu na ich normy kvality (napríklad monografie kompendiálneho charakteru alebo špecifikácie výrobcu);

   d) priloženého rozpúšťadla (rozpúšťadiel) na rekonštitúciu;

   e) typu balenia a systému jeho uzáveru používaných pre liekovú formu a v náležitých prípadoch pre akékoľvek rozpúšťadlá a zariadenia na rekonštitúciu. Ak dané zariadenie nie je dodávané spolu s biologickým veterinárnym liekom, poskytnú sa informácie o tomto zariadení.

2. Na uvedenie kvantitatívneho zloženia všetkých účinných a pomocných látok veterinárnych liekov je potrebné v závislosti od danej liekovej formy uviesť pre každú účinnú látku a každú pomocnú látku hmotnosť alebo počet jednotiek biologickej aktivity na jednotku dávky alebo jednotku hmotnosti alebo objemu.

3. Ak je to možné, uvedie sa biologická aktivita na jednotku hmotnosti alebo objemu. Ak existuje definovaná medzinárodná jednotka biologickej aktivity, použije sa, pokiaľ to nie je odôvodnené inak. Ak medzinárodná jednotka nebola definovaná, jednotky biologickej aktivity sa vyjadria takým spôsobom, aby sa poskytli jednoznačné informácie o aktivite látok použitím, v relevantných prípadoch, jednotiek Európskeho liekopisu.

4. Pod pojmom ‚zvyčajná terminológia', ktorá sa má používať pri opise zložiek biologických veterinárnych liekov, sa bez ohľadu na uplatňovanie ostatných ustanovení článku 8 rozumie:

   a) v prípade látok uvedených v Európskom liekopise alebo ak tam daná látka nie je uvedená, v liekopise niektorého z členských štátov – hlavný názov uvedený v záhlaví príslušnej monografie, ktorý bude povinný pre všetky takéto látky, spolu s odkazom na príslušný liekopis;

b) v prípade iných látok – medzinárodný nechránený názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, ktorý môže byť sprevádzaný iným nechráneným názvom, alebo ak to nie je možné, presné vedecké označenie; látky, ktoré nemajú medzinárodný nechránený názov ani presné vedecké označenie, sa opíšu vo vyhlásení o tom, ako a z čoho sa pripravili a prípadne sa doplnia všetky iné dôležité podrobnosti;

c) v prípade farbív označenie kódom „E“ priradeným k daným farbivám smernicou 2009/35/ES.

IIIa.2A2. **Vývoj produktu**

Poskytne sa vysvetlenie, ktoré okrem iného zahŕňa:

a) výber zloženia a výber zložiek, a to najmä vo vzťahu k ich zamýšľaným funkciám a príslušným koncentráciám;

b) pridanie konzervačnej látky do zloženia musí byť odôvodnené;

c) vnútorný obal a vhodnosť obalu a jeho systému uzáveru používaných na uchovávanie a použitie hotového lieku. Štúdie o interakcii hotového lieku s primárnym obalom sa prikladajú vždy vtedy, keď sa riziko interakcie medzi liekom a jeho obalom považuje za možné, najmä však v prípade injekčných liekov;

d) mikrobiologické vlastnosti (mikrobiologická čistota a antimikrobiálna aktivita) a návod na použitie;

e) možný sekundárny obal, v náležitých prípadoch vonkajší obal;

f) navrhované veľkosti balenia súvisiace s navrhovanou cestou podania, dávkovaním a cieľovými druhmi;

g) akýkoľvek prebytok (prebytky) vo formulácii s cieľom zaručiť minimálnu potenciu na konci času použiteľnosti spolu s odôvodnením;

h) výber výrobného procesu účinnej látky a hotového lieku;

i) rozoberú sa rozdiely medzi výrobným procesom (procesmi) použitým na výrobu šarží používaných pri klinických skúšaniach a procesom opísaným v žiadosti o registráciu;

j) ak sa spolu s hotovým liekom poskytuje aj dávkovacie zariadenie, musí sa preukázať presnosť dávky (dávok);

k) ak sa odporúča v prípade hotového lieku použiť sprievodnú skúšku (napr. diagnostický test), poskytnú sa relevantné informácie o danej skúške.

l) Toto vysvetlenie musí byť podporené vedeckými údajmi o vývoji produktu.

IIIa.2A3. **Charakterizácia**

IIIa.2A3.1. **Určenie štruktúry a iných charakteristík**

1. Na stanovenie vhodnej špecifikácie je potrebná charakterizácia biotechnologickej alebo biologickej látky (ktorá zahŕňa stanovenie fyzikálno-chemických vlastností, biologickej aktivity, imunochemických vlastností, čistoty a nečistôt) použitím vhodných techník. Odkaz len na údaje z literatúry nie je prijateľný, pokiaľ to nie je inak odôvodnené predchádzajúcimi poznatkami z podobných molekúl v prípade zmien, ktoré nepredstavujú bezpečnostné riziko. Primeraná charakterizácia sa vykonáva vo fáze vývoja a v prípade potreby po významných zmenách v postupoch.

2. Poskytnú sa všetky príslušné dostupné informácie o primárnej, sekundárnej a vyššej štruktúre vrátane posttranslačných (napríklad glykoformy) a iných zmien účinnej látky.

3. Poskytnú sa podrobné údaje o biologickej aktivite (konkrétne o špecifickej schopnosti alebo kapacite produktu dosiahnuť stanovený biologický účinok). Biologická aktivita sa spravidla určuje alebo hodnotí použitím vhodnej, spoľahlivej a kvalifikovanej metódy. Absencia takejto analýzy sa musí zdôvodniť. Uznáva sa skutočnosť, že rozsah charakterizačných údajov sa v priebehu vývoja rozšíri.

4. Uvedie sa odôvodnenie výberu metód použitých na charakterizáciu a ich vhodnosť sa zdôvodní.

IIIa.2A3.2. **Nečistoty**

1. Nečistoty súvisiace s procesom (napríklad bunkové proteíny, DNA hostiteľskej bunky, rezíduá použitých médií, vylúhovateľné látky z kolón) a nečistoty súvisiace s daným produktom (napríklad prekurzory, štiepené formy, produkty rozkladu, agregáty) sa musia riešiť. Uvedú sa kvantitatívne informácie o nečistotách vrátane maximálneho množstva pre najvyššiu dávku. V prípade určitých nečistôt súvisiacich s postupom (napríklad protipenové činidlá) môže byť odôvodnený odhad pre clearance.

2. V prípade, že sa pre určité nečistoty poskytujú len kvalitatívne údaje, musí sa táto skutočnosť zdôvodniť.

IIIa.2B. **Opis výrobnej metódy**

1. Opis výrobnej metódy priložený k žiadosti o registráciu podľa článku 8 musí byť vypracovaný spôsobom, ktorý ponúka primeraný prehľad povahy použitých operácií.

2. Uvedie sa názov (názvy) a adresa (adresy) a vymedzenie zodpovedností každého výrobcu, vrátane zmluvných dodávateľov, a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zahrnuté do výroby, skúšania a prepustenia šarže.

3. Opis výrobného procesu musí zahŕňať aspoň:

   a) príslušné rôzne fázy výroby vrátane výroby účinnej látky a opis purifikačných postupov;

   b) uvedie sa vývojový diagram všetkých po sebe nasledujúcich stupňov výroby tak, aby bolo možné posúdiť reprodukovateľnosť výrobného procesu a riziká nežiaducich účinkov na hotové lieky, ako napríklad mikrobiologická kontaminácia;

   c) v prípade nepretržitej výroby úplné údaje týkajúce sa preventívnych opatrení, ktoré sa vykonali s cieľom zabezpečiť homogénnosť a konzistentnosť každej šarže hotového lieku. Poskytnú sa informácie o tom, ako je šarža definovaná a o navrhovanej komerčnej veľkosti (veľkostiach) šarže;

   d) uvedenie všetkých látok na vhodných stupňoch výroby, na ktorých sa používajú, vrátane tých, ktoré nie je možné počas výroby opätovne získať;

   e) podrobnosti o zmiešavaní spolu s kvantitatívnymi údajmi o všetkých použitých látkach vrátane príkladu reprezentatívnej výrobnej šarže;

   f) zoznam medzioperačných kontrol vrátane výrobnej fázy, v rámci ktorej sa dané kontroly vykonávajú, ako aj kritéria prijateľnosti;

   g) v prípade sterilných produktov, pri ktorých sa používajú neliekopisné sterilizačné podmienky, podrobné údaje o použitých sterilizačných procesoch a/alebo aseptických postupoch.

4. Opis, dokumentácia a výsledky validačných a/alebo hodnotiacich štúdií sa poskytnú pre kritické stupne výrobného procesu alebo pre kritické skúšky vykonané v rámci výrobného procesu (napríklad validácia sterilizačného procesu alebo aseptického postupu alebo plnenia) a validácia výrobného procesu ako celku sa preukáže poskytnutím výsledkov pre tri po sebe nasledujúce šarže vyrobené pomocou opísanej metódy.

IIIa.2C. **Výroba a kontrola vstupných surovín**

1. Pre potreby tejto časti sa pod pojmom „vstupné suroviny“ rozumejú všetky zložky, vrátane účinnej látky, príslušného biologického veterinárneho lieku použité počas jeho výroby. Kultivačné médiá používané na výrobu účinných látok sa považujú za jednu vstupnú surovinu.

2. Informácie o kvalitatívnych a kvantitatívnych zložkách sa musia predložiť, pokiaľ sa príslušné orgány domnievajú, že takéto informácie sú relevantné pre kvalitu hotového lieku a pre akékoľvek prípadné riziká.

3. V prípade, že sa na prípravu daných kultivačných médií používajú suroviny živočíšneho pôvodu, musia sa zahrnúť použité druhy zvierat a tkanivá a musí sa preukázať súlad s príslušnými monografiami vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu.

4. Žiadateľ poskytne dokumentáciu na preukázanie skutočnosti, že vstupné suroviny vrátane východiskových kultúr, bunkových bank, šarží sér a iného materiálu pochádzajúce z druhov zvierat náchylných na prenos TSE (prenosná spongiformná encefalopatia) a výroba veterinárneho lieku sú v súlade s požiadavkami Oznámenia o pokynoch pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom veterinárnych liekov, ako aj s požiadavkami príslušnej monografie Európskeho liekopisu.

5. Na preukázanie súladu sa môžu použiť certifikáty vhodnosti vydané Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a zdravotnej starostlivosti s odkazom na príslušnú monografiu Európskeho liekopisu.

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

7. Predložia sa certifikáty analýz pre vstupné suroviny s cieľom preukázať zhodu so stanovenými špecifikáciami.

8. Farbivá musia v každom prípade spĺňať požiadavky smernice 2009/35/ES.

9. Používanie antibiotík počas výroby a konzervačných látok musí byť v súlade s Európskym liekopisom.

10. Pre nové pomocné látky, teda pomocné látky, ktoré boli v Únii po prvý raz použité vo veterinárnom lieku alebo pri novej ceste jeho podávania, sa poskytnú údaje o ich výrobe, charakterizácii a kontrolách, s odkazmi na podporné údaje o bezpečnosti, a to klinickej i neklinickej. V prípade farbív sa považujú za dostatočné vyhlásenia o zhode uvedené v časti II.2C2 bodoch 3 a 4.

IIIa.2C1. **Vstupné suroviny uvedené v liekopise**

1. Na všetky vstupné suroviny uvedené v Európskom liekopise sa musia vzťahovať monografie uvedené v tomto liekopise, pokiaľ nie je poskytnuté primerané odôvodnenie.

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

3. Opis analytických postupov možno nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

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

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

IIIa.2C2. **Vstupné suroviny neuvedené v liekopise**

IIIa.2C2.1. **Vstupné suroviny biologického pôvodu**

1. Ak sa pri výrobe veterinárnych liekov používajú východiskové materiály ako sú mikroorganizmy, tkanivá rastlinného alebo živočíšneho pôvodu, bunky alebo tekutiny (vrátane krvi) ľudského alebo živočíšneho pôvodu alebo biotechnologicky konštruované bunky, musí byť opísaný a zdokumentovaný ich pôvod a história vrátane geografickej oblasti. Uvedie sa pôvod, všeobecný zdravotný stav a imunologický stav zvierat používaných pri výrobe a použijú sa určené súbory surovín.

2. V súlade s Európskym liekopisom sa preukáže neprítomnosť cudzorodých látok (baktérie, mykoplazma, huby a vírusy) vo východiskovom kmeňovom materiály vrátane bunkových bánk a zmesí sér a vždy, keď je to možné, vo východiskových materiáloch, z ktorých boli získané.

3. Uvedú sa informácie o všetkých látkach biologického pôvodu použitých na ktoromkoľvek stupni výrobného procesu. Informácie musia obsahovať výrobnú stratégiu, purifikačné a inaktivačné postupy spolu s ich validáciou a všetky kontrolné medzioperačné skúšky navrhnuté na zabezpečenie kvality, bezpečnosti a konzistentnosti jednotlivých šarží hotového lieku, ako aj podrobnosti o akýchkoľvek skúškach kontaminácie vykonaných pre každú šaržu danej látky. Uvádzajú sa akékoľvek zvláštne preventívne opatrenia, ktoré môžu byť potrebné počas uchovávania vstupnej suroviny, a ak je to potrebné, jej re-test perióda.

4. V prípade, že sa použijú vstupné suroviny živočíšneho alebo ľudského pôvodu, opíšu sa opatrenia zabezpečujúce neprítomnosť cudzorodých látok. Ak sa zistí prítomnosť cudzorodých látok alebo existuje podozrenie na ich prítomnosť, príslušná surovina sa vyradí alebo sa pomocou validovaného spôsobu ošetrenia spracuje tak, aby sa znížilo riziko prítomnosti cudzorodých látok. Ak sa po ošetrení zistí prítomnosť cudzorodých látok alebo ak existuje podozrenie na ich prítomnosť, príslušná surovina sa použije výhradne vtedy, keď ďalšie spracovanie produktu zaručuje odstránenie a/alebo inaktiváciu daných cudzorodých látok; odstránenie a/alebo inaktivácia takýchto cudzorodých látok sa musí preukázať.

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

6. V prípade geneticky upravovaných vstupných surovín musí byť súčasťou takýchto informácií napríklad opis východiskových buniek alebo kmeňov, konštrukcia expresného vektora (názov, pôvod, funkcia replikónu, zosilňovač promótora a ostatné regulačné prvky), kontrola účinne vloženej sekvencie DNA alebo RNA, oligonukleotidové sekvencie plazmidového vektora v bunkách, plazmid používaný na kotransfekciu, vsunuté alebo deletované gény, biologické vlastnosti hotového konštruktu a exprimovaných génov, číslo kópie a genetická stabilita.

7. V prípade veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy (GMO) alebo z nich pozostávajú, sa k žiadosti pripoja aj dokumenty požadované v súlade so smernicou 2001/18/ES.

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

IIIa.2C2.2. **Vstupné suroviny nebiologického pôvodu**

1. Opis sa uvádza v podobe monografie pod nasledujúcimi záhlaviami:

   a) názov vstupnej suroviny spĺňajúci požiadavky časti IIIa.2A1 bodu 4 sa dopĺňa akýmikoľvek obchodnými alebo vedeckými synonymami;

   b) opis vstupnej suroviny uvedený vo forme podobnej forme použitej v opisnej položke Európskeho liekopisu;

   c) funkcia vstupnej suroviny;

   d) spôsoby určovania jej totožnosti;

   e) uvádzajú sa akékoľvek zvláštne preventívne opatrenia, ktoré môžu byť potrebné počas uchovávania vstupnej suroviny, a ak je to potrebné, jej re-test perióda.

IIIa.2D. **Kontrolné skúšky v priebehu výrobného procesu**

1. Do dokumentácie sa zahrnú podrobnosti týkajúce sa kontrolných medzioperačných skúšok, ktoré sa vykonávajú na medzistupňoch výroby s cieľom overiť konzistentnosť výrobného procesu a finálneho produktu. Pre každú kontrolnú skúšku sa stanovia špecifikácie a opíšu sa analytické metódy. Pokiaľ nie je odôvodnený iný postup, poskytne sa validácia kontrolných skúšok.

2. V špecifikáciách šarže (šarží) účinnej látky sa stanovujú kritériа prijateľnosti spolu so skúškami používanými na vykonávanie dostatočnej kontroly kvality účinnej látky. Zahrnie sa skúška biologickej aktivity, pokiaľ to nie je odôvodnené inak. Pre nečistoty sa stanovia horné hranice, pričom sa zohľadnia bezpečnostné hľadiská. Musí sa špecifikovať mikrobiologická kvalita účinnej látky. V súlade s Európskym liekopisom sa musí preukázať neprítomnosť cudzorodých látok (baktérie, mykoplazma, huby a vírusy).

3. V súlade so smernicou 2010/63/EÚ a Európskym dohovorom o ochrane stavovcov využívaných na pokusné a iné vedecké účely sa skúšky vykonávajú tak, aby sa pri nich používal minimálny počet zvierat a spôsobila najmenšia bolesť, utrpenie, strach alebo trvalé poškodenie. Ak je k dispozícii, použije sa alternatívny test *in vitro*, ak vedie k nahradeniu alebo obmedzeniu používania zvierat alebo zníženiu utrpenia.

IIIa.2E. **Kontrolné skúšky hotového lieku**

IIIa.2E1 **Špecifikácia hotového lieku**

Pri všetkých skúškach sa uvádza opis techník analyzovania hotového lieku s dostatočnou presnosťou pre hodnotenie kvality.

V prípade, že existujú vhodné monografie, je nutné pri použití iných skúšobných postupov a limitov, ako sú postupy a limity uvedené v monografiách Európskeho liekopisu, alebo v prípade, že v ňom nie sú uvedené, v liekopise členského štátu predložiť dôkaz, že príslušný hotový liek, ak by bol podrobený skúšaniu podľa týchto monografií, by spĺňal požiadavky na kvalitu daného liekopisu pre príslušnú liekovú formu. V žiadosti o registráciu sa uvedú tie skúšky, ktoré sa vykonávajú na reprezentatívnych vzorkách každej šarže hotového lieku. V náležitých prípadoch sa uvedie frekvencia skúšok vykonaných na nerozplnenom lieku, a nie na šarži alebo šaržiach pripravených z neho. Musí sa zdôvodniť frekvencia skúšok, ktoré sa nevykonávajú rutinne. Musia sa uviesť a zdôvodniť kritériá prijateľnosti týkajúce sa prepustenia šarží. Poskytne sa validácia kontrolných skúšok vykonaných na hotovom lieku.

Pre nečistoty sa stanovia horné hranice, pričom sa zohľadnia bezpečnostné hľadiská.

IIIa.2E2. **Opis metód a validácia skúšok prepustenia**

1. Všeobecné charakteristiky

Skúšky všeobecných vlastností sa týkajú, kde je to možné, vzhľadu hotového lieku a fyzikálnych alebo chemických skúšok, ako je pH, osmolalita atď. Žiadateľ v každom jednotlivom prípade uvedie pre každú z daných vlastností špecifikácie s vhodnými hranicami spoľahlivosti.

2. Stanovenie totožnosti a skúška potencie

V prípade potreby sa vykoná špecifická skúška s cieľom stanoviť totožnosť účinnej látky. V prípade potreby sa skúška stanovenia totožnosti môže kombinovať so skúškou potencie.

Vykonáva sa skúška aktivity alebo skúška kvantifikácie účinnej látky alebo skúška kvantitatívneho merania funkčnosti (biologická aktivita/funkčný účinok), ktorá súvisí s príslušnými biologickými vlastnosťami, s cieľom preukázať, že každá šarža bude mať vhodnú potenciu na zaistenie jej bezpečnosti a účinnosti.

V prípade, že fyzikálno-chemické postupy neposkytujú primerané informácie o kvalite daného produktu, vykonajú sa biologické skúšky. Súčasťou takéhoto skúšania musia byť, kedykoľvek je to možné, referenčné materiály a štatistická analýza umožňujúca výpočet hraníc spoľahlivosti. Ak dané skúšky nemožno vykonať na hotovom lieku, možno ich vykonať na medzistupni výroby, čo najneskôr vo výrobnom procese.

Ak sa počas výroby hotového lieku vyskytne degradácia, musia sa bezprostredne po výrobe stanoviť maximálne prijateľné limity jednotlivých a celkových degradačných produktov.

3. Stanovenie totožnosti a obsahu zložiek pomocných látok

Pokiaľ je to potrebné, sa pomocná látka (látky) podrobí aspoň skúškam totožnosti. Pokiaľ ide o konzervačné látky, sú testy na stanovenie horného a dolného limitu povinné. Stanovenie horného limitu je povinné pre akúkoľvek inú zložku pomocnej látky, ktorá môže spôsobiť nežiaduci účinok. V prípade potreby sa v hotovom lieku overuje množstvo a vlastnosti adjuvansu a jeho zložiek, pokiaľ nie je odôvodnené inak.

4. Sterilita a skúšky na čistotu

V súlade s Európskym liekopisom sa musí preukázať neprítomnosť cudzorodých látok (baktérie, mykoplazma, huby a v relevantných prípadoch bakteriálny endotoxín). V závislosti od povahy príslušného biologického veterinárneho lieku, spôsobu a podmienkach jeho výroby sa musia vykonať vhodné skúšky preukazujúce neprítomnosť kontaminácie inými látkami. Ak sa pre každú šaržu rutinne vykonáva menej skúšok, ako sa požaduje podľa Európskeho liekopisu, vykonané skúšky budú zásadné pre súlad s monografiou. Musí sa poskytnúť dôkaz o tom, že biologický veterinárny liek by spĺňal požiadavky, ak by sa v plnom rozsahu skúšal podľa danej monografie.

5. Zvyšková vlhkosť

Každá šarža akéhokoľvek lyofilizovaného produktu alebo tablety sa musí podrobiť skúške zvyškovej vlhkosti.

6. Objem plnenia

Musia sa vykonať vhodné skúšky preukazujúce správny objem plnenia.

IIIa.2E3. **Referenčné normy alebo materiály**

Predložia sa informácie o výrobnom procese použitom na stanovenie referenčného materiálu. Ak sa v rámci konkrétneho skúšania uskutočneného počas vývoja produktu použila viac ako jedna referenčná norma, uvedie sa história kvalifikácie opisujúca, ako sa zachoval vzťah medzi rôznymi normami.

V prípade, že sa použijú iné referenčné materiály a normy než tie uvedené v Európskom liekopise, musia sa určiť a podrobne opísať.

IIIa.2F. **Rovnorodosť jednotlivých šarží**

IIIa.2F1. **Účinná látka**

S cieľom zabezpečiť, aby bola kvalita účinnej látky konzistentná v rámci jednotlivých šarží a preukázať súlad so špecifikáciami, sa predložia údaje z reprezentatívnych šarží.

IIIa.2F2. **Hotový liek**

S cieľom zabezpečiť, aby bola kvalita produktu rovnorodá v rámci jednotlivých šarží a preukázať súlad so špecifikáciami, sa predloží úplný protokol troch po sebe nasledujúcich šarží, ktoré boli vyrobené v priebehu bežnej výroby.

IIIa.2G. **Testy na stabilitu**

1. Testy na stabilitu zahŕňajú stabilitu účinnej látky a hotového lieku vrátane rozpúšťadla (rozpúšťadiel) v relevantných prípadoch. Ak sa účinná látka (látky) uchováva, podmienky a trvanie uchovávania sa stanovia na základe údajov o stabilite; tieto údaje možno získať buď testovaním samotných účinných látok, alebo vhodným testovaním hotového lieku.

2. Predkladá sa opis skúšok, ktoré sa vykonali, aby sa potvrdil čas použiteľnosti, odporúčané podmienky uchovávania a špecifikácie na konci času použiteľnosti, ktoré navrhol žiadateľ. V prípade uvedených skúšok musí ísť vždy o štúdie vykonávané v reálnom čase; vykonávajú sa na nie menej ako troch reprezentatívnych šaržiach vyrobených podľa popísaného výrobného procesu a na produktoch uchovávaných v konečnom balení (baleniach). Tieto skúšky zahŕňajú testy na biologickú a fyzikálno-chemickú stabilitu, ktoré sa vykonávajú v pravidelných intervaloch pre hotový liek až do stanoveného konca času použiteľnosti.

3. Závery musia obsahovať výsledky analýz, ktoré opodstatňujú navrhovaný čas použiteľnosti za všetkých odporúčaných podmienok uchovávania. Výsledky získané počas štúdie stability sa zohľadnia pri stanovení primeraných špecifikácií zloženia a uvoľňovania s cieľom zabezpečiť zhodu produktu s uvádzaným časom použiteľnosti.

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

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

6. V prípade viacdávkových balení sa v prípade potreby predkladajú údaje o stabilite na zdôvodnenie času použiteľnosti produktu po prvom načatí alebo otvorení a definuje sa špecifikácia v čase použiteľnosti.

7. Ak je pravdepodobné, že hotový liek môže degradovať, žiadateľ musí dané degradačné produkty uviesť a určiť metódy stanovenia ich totožnosti, ako aj použité skúšobné postupy.

8. Údaje o stabilite získané z kombinovaných produktov sa môžu použiť v primerane odôvodnených prípadoch pre odvodené produkty obsahujúce jednu alebo viac rovnakých zložiek.

9. Je nutné doložiť účinnosť akéhokoľvek konzervačného systému. Informácie o účinnosti konzervačných látok v prípade iných podobných biologických veterinárnych liekov od rovnakého výrobcu môžu byť postačujúce.

IIIa.2H. **Iné informácie**

Informácie týkajúce sa kvality biologického veterinárneho lieku, ktoré nie sú zaradené do častí IIIa.2 až IIIa2G, sa môžu zahrnúť do dokumentácie.

IIIa.3. ***ČASŤ 3: Dokumentácia o bezpečnosti (skúšania bezpečnosti a skúšky na stanovenie rezíduí)***

1. Každá štúdia obsahuje tieto údaje:

a) kópiu plánu štúdie (protokol);

b) vyhlásenie o súlade so správnou laboratórnou praxou, ak je to vhodné;

c) opis použitých metód, prístrojov a materiálov;

d) opis a opodstatnenie systému skúšok;

e) opis získaných výsledkov, ktorý je dostatočne podrobný na to, aby bolo možné kriticky vyhodnotiť výsledky nezávisle od ich interpretácie autorom;

f) podľa potreby štatistickú analýzu výsledkov;

g) rozbor výsledkov s poznámkou o úrovniach s pozorovaným účinkom i bez pozorovaného účinku a o akomkoľvek nezvyčajnom zistení;

h) názov laboratória;

i) meno vedúceho štúdie;

j) podpis a dátum;

k) miesto a obdobie, počas ktorého sa štúdia uskutočnila;

l) zoznam skratiek a kódov bez ohľadu na to, či sú medzinárodne akceptované alebo nie;

m) opis matematických a štatistických postupov.

2. Uverejnené štúdie sa môžu akceptovať, pokiaľ obsahujú dostatočné množstvo údajov a dostatočne podrobné informácie umožňujúce nezávislé posúdenie. Experimentálne techniky sa opisujú tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať, a skúšajúci musí stanoviť ich validitu. Zhrnutia štúdií, pre ktoré nie sú k dispozícii podrobné správy, sa neakceptujú ako platná dokumentácia. S cieľom riešiť určité požiadavky na bezpečnosť sa môže uviesť odkaz na správu EPMAR, ak bola látka predtým posúdená z hľadiska stanovenia maximálnej hladiny rezíduí (MRL). V prípade, že sa uvedie odkaz na správy EPMAR, nie je potrebné predkladať štúdie, ktoré už boli hodnotené v rámci posúdenia MRL; predkladajú sa len nové štúdie, ktoré nie sú k dispozícii na posúdenie MRL. Ak spôsob expozície (napríklad pre používateľa) nie je totožný so spôsobom expozície použitým v súlade s nariadením (EÚ) 2018/78, môžu byť potrebné nové štúdie.

IIIa.3A. **Skúšanie bezpečnosti**

1. Dokumentácia o bezpečnosti musí byť primeraná na posúdenie:

a) potenciálnej toxicity daného veterinárneho lieku a akýchkoľvek nebezpečných alebo nežiaducich účinkov, ktoré môže liek za navrhovaných podmienok používania mať na cieľové druhy;

b) potenciálnych rizík, ktoré môžu vyplývať z expozície ľudí veterinárnemu lieku, napríklad počas jeho podávania zvieraťu;

c) potenciálnych rizík ohrozenia životného prostredia vyplývajúcich z používania veterinárneho lieku.

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

3. Pomocná látka, ktorá sa prvýkrát používa vo veterinárnom lieku alebo pri novej ceste jeho podávania, sa považuje za účinnú látku.

4. Pozornosť sa musí venovať všetkým oddielom uvedeným v časti IIIa.3A. V závislosti od povahy produktu nemusia byť niektoré oddiely relevantné a štúdie sa môžu v odôvodnených prípadoch vynechať.

IIIa.3A1. **Presné stanovenie totožnosti produktu a jeho účinných látok**

a) medzinárodný nechránený názov (INN);

b) názov podľa Medzinárodnej únie pre teoretickú a aplikovanú chémiu (IUPAC);

c) číslo CAS (Chemical Abstract Service);

d) liečebná, farmakologická a chemická klasifikácia;

e) synonymá a skratky;

f) štruktúrny vzorec;

g) molekulový vzorec;

h) molekulová hmotnosť;

i) stupeň nečistoty;

j) kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nečistôt;

k) opis fyzikálnych vlastností;

l) rozpustnosť vo vode a organických rozpúšťadlách vyjadrená v g/l s uvedením teploty;

m) lom (refrakcia) svetla, optická otáčavosť atď.;

n) formulácia produktu.

IIIa.3A2. **Farmakológia**

1. Farmakologické štúdie majú zásadný význam pri objasňovaní mechanizmov, prostredníctvom ktorých má príslušný veterinárny liek terapeutický účinok, a preto sa zahrnú farmakologické štúdie vykonané na cieľových druhoch zvierat a prípadne na necieľových druhoch. V prípade potreby sa môže uviesť odkaz na štúdie predložené v časti 4 dokumentácie.

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

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

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

Poskytnú sa informácie o mechanizme účinku látky (látok) spoločne s informáciami o primárnych a sekundárnych farmakodynamických účinkoch s cieľom napomôcť porozumeniu akýchkoľvek škodlivých účinkov v štúdiách na zvieratách. V časti 4A dokumentácie sa uvádza podrobná správa o farmakodynamických vlastnostiach týkajúcich sa terapeutického účinku.

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

Predložia sa údaje o osude účinnej látky a jej metabolitov v laboratórnych zvieratách vrátane absorpcie, distribúcie, metabolizmu a vylučovania (ADME). Údaje sa budú týkať zistení dávky/účinku v rámci farmakologických a toxikologických štúdií na účely zistenia primeranej expozície.

IIIa.3A3. **Toxikológia**

1. Dokumentácia o toxikológii sa musí viesť podľa usmernení uverejnených agentúrou pre všeobecný prístup k skúšaniu a usmernení ku konkrétnym štúdiám. Tieto usmernenia zahŕňajú toxikologické údaje potrebné na stanovenie bezpečnosti používateľov, posúdenie nepriaznivých účinkov na cieľové zvieratá a na životné prostredie.

2. Štúdie toxicity sa vykonajú s účinnou látkou (látkami), nie s prípravkom, pokiaľ sa osobitne nevyžaduje inak.

3. Štúdie na zvieratách sa vykonávajú na zavedených kmeňoch laboratórnych zvierat, pri ktorých sú k dispozícii (pokiaľ možno) historické údaje.

IIIa.3A3.1. **Toxicita po jednorazovom podaní**

Štúdie o toxicite po jednorazovom podaní možno použiť na stanovenie:

a) možných účinkov akútneho predávkovania u cieľových druhov;

b) možných účinkov náhodného podania ľuďom;

c) dávok, ktoré môžu byť užitočné pri štúdiách týkajúcich sa opakovaného podávania.

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

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

IIIa.3A3.2. **Toxicita po opakovanom podaní**

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

Zvyčajne postačuje štúdia toxicity po opakovanom podaní vykonaná pre jeden druh pokusného zvieraťa. Túto štúdiu možno nahradiť štúdiou vykonanou u cieľového zvieraťa. Frekvencia a cesta podania, ako aj trvanie štúdie sa zvolí so zreteľom na navrhované podmienky klinického používania a/alebo expozície používateľa. Žiadateľ uvedie svoje dôvody na zvolenie daného rozsahu a trvania štúdie a dávok.

IIIa.3A3.3. **Znášanlivosť u cieľových druhov**

Poskytne sa zhrnutie akýchkoľvek príznakov neznášanlivosti pozorovaných počas štúdií vykonaných obvykle s finálnou formuláciou na cieľových druhoch podľa požiadaviek uvedených v časti IIIa.4A4 (bezpečnosť cieľových zvierat). Identifikujú sa príslušné štúdie, dávky, pri ktorých sa vyskytla neznášanlivosť a príslušné živočíšne druhy a plemená. Uvedú sa aj akékoľvek neočakávané fyziologické zmeny. Časť 4 dokumentácie musí obsahovať úplné záznamy o daných štúdiách.

IIIa.3A3.4. **Reprodukčná toxicita vrátane vývojovej toxicity**

(1) Štúdia účinkov na reprodukciu

V prípade produktov určených na použitie u plemenných zvierat sa musia predložiť štúdie reprodukčnej bezpečnosti v súlade s usmernením VICH GL43. Pri hodnotení účinkov na používateľa sa neočakávajú štúdie reprodukčnej toxicity vykonané na laboratórnych zvieratách.

(2) Štúdia vývojovej toxicity

Na hodnotenie účinkov na cieľové druhy zvierat sa štúdie vývojovej toxicity nevyžadujú v prípade produktov určených na použitie len u neplemenných zvierat. V prípade iných produktov sa štúdia vývojovej toxicity vykoná aspoň na jednom druhu zvierat, ktorým môže byť cieľový druh.

Na posúdenie bezpečnosti používateľa sa vo všetkých prípadoch, keď možno očakávať významnú expozíciu používateľa, vykoná štandardný test vývojovej toxicity v súlade so štandardnými testami, ktoré vychádzajú zo stanovených usmernení (vrátane testov podľa VICH GL32 a OECD).

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

Vykonajú sa testy genotoxického potenciálu, pokiaľ nie je stanovené inak, na zistenie zmien, ktoré môže látka spôsobiť na genetickom materiáli buniek. Akákoľvek látka, ktorá sa po prvý raz zahŕňa do veterinárneho lieku, sa posúdi z hľadiska genotoxických vlastností.

Obvykle sa na účinnej látke (látkach) vykoná štandardný súbor testov genotoxicity v súlade so zavedenými usmerneniami (vrátane testov podľa VICH GL23 a OECD).

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

Pri rozhodovaní o tom, či je potrebné vykonať testovanie karcinogenity, sa zohľadnia výsledky testov genotoxicity, vzťahy medzi štruktúrou a aktivitou a zistenia z testov toxicity po opakovanom podaní, ktoré môžu preukázať potenciál vzniku hyperplastických a neoplastických lézií.

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

Testovanie karcinogenity sa vykonáva v súlade so štandardnými testami na základe stanovených usmernení (vrátane testov podľa VICH GL28 a OECD).

IIIa.3A3.7. **Výnimky**

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

a) za predpokladaných podmienok používania možno očakávať prehltnutie veterinárneho lieku zvieraťom alebo

b) keď za predpokladaných podmienok používania možno predpokladať orálnu expozíciu používateľa veterinárnemu lieku.

IIIa.3A4. **Ďalšie požiadavky**

IIIa.3A4.1. **Osobitné štúdie**

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

V prípade produktov, u ktorých môže dôjsť k expozícii pokožky a očí, sa vykonajú skúšky na dráždivosť a skúšky precitlivenosti. Na takéto štúdie sa zvyčajne používa finálna formulácia.

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

IIIa.3A4.2. **Pozorovania uskutočnené na ľuďoch**

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

IIIa.3A4.3. **Vznik rezistencie a s tým spojeného rizika u ľudí**

Požiadavky na údaje uvedené v tomto bode sa týkajú antibakteriálnych látok a nemusia byť uplatniteľné na iné druhy antimikrobiálnych látok (konkrétne antivirotiká, antimykotiká a antiprotozoiká); pokiaľ ide o iné látky, ako sú antibakteriálne látky, pre ktoré je existencia antimikrobiálnej rezistencie preukázaná, sa v prípade potreby môžu dodržiavať rovnaké požiadavky.

Údaje o možnom výskyte rezistentných baktérií alebo rezistentných determinantov relevantných pre ľudské zdravie, ktoré súvisia s používaním veterinárnych liekov, sú nevyhnutné. Obzvlášť dôležitý je v tomto ohľade mechanizmus vzniku a selekcie takejto rezistencie. V prípade potreby sa navrhnú opatrenia na obmedzenie vzniku rezistencie pochádzajúcej zo zamýšľaného použitia veterinárneho lieku.

Údaje o rezistencii, ktoré sú relevantné pre klinické použitie produktu u cieľových zvierat, sa riešia v súlade s časťou IIIa.4A2. Pokiaľ je to relevantné, odkazuje sa na údaje stanovené v časti IIIa.4A2.

1. V prípade zvierat určených na produkciu potravín sa posúdenie rizika zameriava na:

a) identifikáciu rezistentných baktérií alebo rezistentných determinantov, ktoré by mohli byť spojené s ľudskými chorobami (zoonotické a/alebo komenzálne baktérie) a ktoré sú selektované použitím antimikrobiálneho veterinárneho lieku u cieľových zvierat (identifikácia nebezpečnosti);

b) pravdepodobnosť uvoľnenia identifikovaného nebezpečenstva (nebezpečenstiev) z cieľových zvierat v dôsledku použitia príslušného veterinárneho lieku;

c) pravdepodobnosť následnej expozície ľudí identifikovanému nebezpečenstvu (nebezpečenstvám) cez potravinový reťazec alebo priamym kontaktom a z toho vyplývajúce následky (nepriaznivé účinky na zdravie) na ľudské zdravie. Pokyny sú k dispozícii v usmerneniach VICH GL27 a usmerneniach EÚ.

2. V prípade spoločenských zvierat sa posudzovanie rizika pre ľudské zdravie alebo verejné zdravie zameriava na:

a) identifikáciu rezistentných baktérií alebo rezistentných determinantov, ktoré by mohli byť spojené s ľudskými chorobami a ktoré sú selektované použitím antimikrobiálneho veterinárneho lieku u cieľových zvierat;

b) odhad expozície zoonotickým a komenzálnym baktériám u cieľových druhov zvierat na základe podmienok používania príslušného veterinárneho lieku;

c) posúdenie následnej expozície ľudí antimikrobiálnej rezistencii (AMR) a z toho vyplývajúce následky na ľudské zdravie.

3. Musí sa riešiť rezistencia v životnom prostredí.

IIIa.3A5. **Bezpečnosť používateľa**

Oddiel týkajúci sa bezpečnosti používateľa zahŕňa posúdenie účinkov zistených v častiach IIIa.3A až IIIa.3A4 a uvádza ich do súvislosti s typom a rozsahom expozície ľudí príslušnému produktu s cieľom sformulovať vhodné upozornenia pre používateľa a ďalšie opatrenia v oblasti riadenia rizika.

Bezpečnosť používateľa sa rieši v súlade s usmerneniami Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP).

IIIa.3A6. **Posúdenie environmentálneho rizika**

IIIa.3A6.1. **Posúdenie environmentálneho rizika veterinárnych liekov, ktoré neobsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich nepozostávajú**

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

2. Posúdenie pozostáva z dvoch fáz: prvá fáza posúdenia sa vykonáva vždy. Podrobné údaje z posúdenia sa poskytnú v súlade s usmerneniami, ktoré uverejnila agentúra. V posúdení sa uvedie možná expozícia životného prostredia produktu a úroveň rizika spojená s akoukoľvek takou expozíciou, a to najmä pri zohľadnení:

a) cieľových druhov zvierat a navrhovaného spôsobu použitia;

b) spôsobu podania, najmä možného rozsahu, v ktorom sa príslušný produkt dostane priamo do environmentálnych systémov;

c) možného vylúčenia daného produktu, jeho účinných látok alebo relevantných produktov látkovej premeny liečenými zvieratami do životného prostredia; pretrvania v takýchto výkaloch;

d) zneškodnenia nepoužitého veterinárneho lieku alebo iných odpadových produktov.

3. V druhej fáze sa vykonajú ďalšie presne stanovené skúmania osudu a účinkov produktu na jednotlivé ekosystémy v súlade s usmerneniami, ktoré uverejnila agentúra. Zohľadní sa rozsah expozície životného prostredia danému produktu a dostupné informácie o fyzikálno-chemických, farmakologických a/alebo toxikologických vlastnostiach príslušnej látky (látok), vrátane metabolitov v prípade identifikovaného rizika, ktoré boli získané počas vykonávania ďalších skúšok a pokusov požadovaných v rámci tohto nariadenia.

V prípade produktov, ktoré sú pre druhy určené na produkciu potravín, sa perzistentné, bioakumulatívne a toxické látky (PBT) alebo veľmi perzistentné a veľmi bioakumulatívne látky (vPvB) klasifikujú podľa kritérií uvedených v prílohe XIII k nariadeniu REACH a posudzujú sa v súlade s usmerneniami pre posudzovanie týchto látok vo veterinárnych liekoch, ktoré uverejnila agentúra.

IIIa.3A6.2. **Posúdenie environmentálneho rizika veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostávajú**

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

2. Potenciálne nepriaznivé účinky na ľudské zdravie a životné prostredie, ktoré sa môžu vyskytnúť v dôsledku prenosu z geneticky modifikovaných organizmov na iné organizmy alebo ktoré môžu vyplynúť z genetických modifikácií, sa musia v každom jednotlivom prípade dôsledne posúdiť. Cieľom takéhoto posúdenia environmentálneho rizika je identifikovať a vyhodnotiť potenciálne priame a nepriame, bezprostredné alebo oneskorené nepriaznivé účinky geneticky modifikovaných organizmov na ľudské zdravie a životné prostredie (vrátane rastlín a zvierat) a vykonáva sa v súlade so zásadami uvedenými v prílohe II k smernici 2001/18/ES.

IIIa.3B. **Skúšky na stanovenie rezíduí**

1. Na účely tohto oddielu sa uplatňujú vymedzenia pojmov nariadenia (ES) č. 470/2009.

2. Účelom štúdovania deplécie rezíduí v jedlých tkanivách alebo vajciach, mlieku a mede (prípadne vo vosku), ktoré boli získané z liečených zvierat, je určiť, za akých podmienok a do akej miery môžu rezíduá pretrvávať v potravinách vyrobených z týchto zvierat. Tieto štúdie navyše umožnia určiť ochrannú lehotu.

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

   a) v akom rozsahu a ako dlho pretrvávajú rezíduá veterinárneho lieku alebo jeho metabolitov v jedlých tkanivách liečeného zvieraťa alebo v mlieku, vo vajciach a/alebo v mede (prípadne vo vosku) z neho získaných;

   b) že s cieľom predchádzať akýmkoľvek rizikám ohrozenia zdravia spotrebiteľa potravín vyrobených z liečených zvierat je možné stanoviť realistické ochranné lehoty, ktoré možno v praktických chovateľských podmienkach dodržiavať;

   c) že, analytická metóda (metódy) uplatňovaná pri štúdii deplécie rezíduí je dostatočne validovaná na poskytnutie potrebných záruk, že predložené údaje o rezíduách sú vhodné ako základ na stanovenie ochrannej lehoty.

IIIa.3B1. **Stanovenie totožnosti produktu**

Stanovenie totožnosti veterinárneho lieku (liekov) použitého pri skúšaní sa predloží vrátane:

a) zloženia;

b) výsledkov fyzikálnych a chemických (potencia a čistota) skúšok pre príslušnú šaržu (šarže);

c) stanovenia totožnosti šarže.

IIIa.3B2. **Deplécia rezíduí**

1. Cieľom týchto štúdií, ktorými sa meria miera deplécie rezíduí v cieľovom zvierati po poslednom podaní veterinárneho lieku, je umožniť stanovenie ochranných lehôt potrebných na zabezpečenie toho, aby sa v potravinách získaných z liečených zvierat nenachádzali žiadne rezíduá, ktoré by mohli pre spotrebiteľov predstavovať riziko.

2. Oznamuje sa súčasný stav maximálnych limitov rezíduí pre zložky veterinárneho lieku v príslušných cieľových druhoch.

3. Po podaní poslednej dávky veterinárneho lieku laboratórnym zvieratám sa v dostatočnom počte opakovaní stanoví prítomné množstvo rezíduí. Štúdie na cicavcoch a vtákoch sa vykonajú podľa usmernenia VICH GL48 a iných príslušných usmernení. Štúdie o rezíduách v mede sa vykonajú podľa usmernenia VICH GL56 a štúdie deplécie vo vodných druhoch podľa usmernenia VICH GL57.

4. Na základe hodnotenia sa zohľadní odôvodnenie navrhovanej ochrannej lehoty.

IIIa.3B3. **Analytická metóda stanovenia rezíduí**

1. Štúdia (štúdie) deplécie rezíduí, analytická metóda (metódy) a jej (ich) validácia sa vykoná v súlade s usmernením VICH GL49.

2. Vhodnosť navrhnutej analytickej metódy sa posúdi so zreteľom na stav vedeckých a technických vedomostí v čase podania žiadosti.

IIIa.4. ***ČASŤ 4: Dokumentácia o účinnosti (predklinické štúdie a klinické skúšanie)***

IIIa.4A. **Predklinické štúdie**

Predklinické štúdie sú zamerané na preskúmanie bezpečnosti a účinnosti produktu u cieľových zvierat a sú potrebné na stanovenie farmakologickej aktivity, farmakokinetických vlastností, dávky a dávkového intervalu, rezistencie (ak je to vhodné) a tolerancie cieľových zvierat voči produktu.

IIIa.4A1. **Farmakológia**

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

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

(2) Primerane sa opíše spôsob účinku a farmakologické účinky, na ktorých je založené odporúčané používanie lieku v praxi vrátane druhotných účinkov (ak existujú). Vo všeobecnosti sa skúmajú účinky na hlavné telesné funkcie. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne (napríklad prostredníctvom kriviek účinku v závislosti od dávky, kriviek účinku v závislosti od času atď.) a, kedykoľvek je to možné, porovnaním s látkou, ktorej aktivita je dobre známa. Ak sa o akejkoľvek účinnej látke tvrdí, že má vyššiu aktivitu, príslušný rozdiel sa musí preukázať a potvrdiť, že ide o štatisticky významný rozdiel.

(3) Preskúma sa aj akýkoľvek účinok iných charakteristík produktu (ako napríklad spôsob podania alebo formulácia) na farmakologickú aktivitu účinnej látky.

(4) Pokusné techniky, pokiaľ nejde o štandardné postupy, musia byť opísané tak podrobne, aby bolo možné ich zopakovať a stanoviť ich platnosť. Výsledky pokusov sa prezentujú jednoznačne a uvádza sa výsledok akéhokoľvek štatistického porovnávania.

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

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

(1) Vyžadujú sa základné farmakokinetické údaje o účinnej látke v súvislosti s hodnotením bezpečnosti pre cieľové zvieratá a účinnosti veterinárneho lieku u cieľových druhov, najmä ak ide o novú látku alebo formuláciu.

(2) Ciele farmakokinetických štúdií u cieľových druhov zvierat je možné rozdeliť do štyroch hlavných oblastí:

a) opis základných farmakokinetických charakteristík (konkrétne absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie) účinnej látky prítomnej vo formulácií;

b) preskúmanie vzťahov medzi dávkovacou schémou, koncentráciou v plazme a tkanivách v priebehu času a farmakologickými, terapeutickými alebo toxickými účinkami;

c) ak je to vhodné, porovnanie farmakokinetických parametrov medzi rôznymi cieľovými druhmi zvierat a preskúmanie možných rozdielov medzi druhmi, ktoré majú vplyv na bezpečnosť a účinnosť veterinárneho lieku u cieľových zvierat;

d) ak je to vhodné, porovnanie biologickej dostupnosti s cieľom upevniť preklenutie informácií o bezpečnosti a účinnosti medzi rôznymi produktmi, liekovými formami, silami alebo cestami podania alebo porovnať vplyv zmien vo výrobe alebo zložení vrátane pilotnej a finálnej formulácie.

(3) Farmakokinetické štúdie sú u cieľových druhov zvierat v zásade nevyhnutné ako doplnok k farmakodynamickým štúdiám na podporu stanovenia bezpečných a účinných dávkovacích schém (cesta a miesto podania, dávka, dávkové intervaly, počet podaní atď.). Môžu sa požadovať dodatočné farmakokinetické štúdie na stanovenie dávkovacích schém podľa určitých populačných premenných.

(4) Ak sa v rámci časti 3 dokumentácie predložili farmakokinetické štúdie, je možné uviesť odkazy na takéto štúdie.

(5) V prípade produktov s fixnou kombináciou pozri oddiel IV.

IIIa.4A2. **Vznik rezistencie a s tým spojeného rizika u zvierat**

1. V prípade relevantných biologických veterinárnych liekov (napríklad látok s antimikrobiálnou a antiparazitickou aktivitou) sa poskytnú informácie o súčasnej rezistencii (ak je to vhodné) a o možnom výskyte rezistencie, ktorá má klinický význam pre uvádzanú indikáciu u cieľových druhov zvierat. Pokiaľ je to možné, poskytnú sa informácie o mechanizme (mechanizmoch) rezistencie, molekulárnom genetickom základe rezistencie a rýchlosti prenosu rezistentných determinantov. Pokiaľ je to relevantné, poskytnú sa informácie o korezistencii a krížovej rezistencii. Žiadateľ navrhne opatrenia na obmedzenie vzniku rezistencie v organizmoch, ktoré majú klinický význam pre navrhovaný spôsob použitia veterinárneho lieku.

2. Rezistencia relevantná v súvislosti s rizikami pre ľudí sa rieši v časti 3 dokumentácie. V relevantných prípadoch sa odkazuje na údaje stanovené v časti 3 dokumentácie.

IIIa.4A3. **Určenie a potvrdenie dávky**

1. Predložia sa vhodné údaje na odôvodnenie navrhovanej dávky, dávkového intervalu, trvania liečby a akéhokoľvek intervalu opakovanej liečby.

2. V prípade štúdií vykonávaných v terénnych podmienkach sa poskytnú príslušné informácie opísané v klinických štúdiách.

IIIa.4A4. **Znášanlivosť u cieľových druhov zvierat**

1. Preskúma sa miestna a systémová znášanlivosť veterinárneho lieku u cieľových druhov zvierat. Cieľom týchto štúdií bezpečnosti na cieľových zvieratách je charakterizovať príznaky neznášanlivosti a stanoviť adekvátne hranice bezpečnosti, a to uplatnením odporúčaného spôsobu (spôsobov) podávania. To možno dosiahnuť zvýšením dávky a/alebo predĺžením trvania liečby.

2. Správa (správy) o štúdiách musí obsahovať podrobnosti o všetkých očakávaných farmakologických účinkoch a všetkých nežiaducich účinkoch. Štúdie bezpečnosti na cieľových zvieratách sa vykonávajú v súlade s usmerneniami VICH a príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou. Iné predklinické a klinické štúdie môžu, spolu s relevantnými informáciami z uverejnenej literatúry, byť takisto zdrojom informácií o bezpečnosti cieľových druhov.

IIIa.4B. **Klinické skúšania**

IIIa.4B1. **Všeobecné zásady**

1. Pri vypracovaní koncepcie klinického skúšania, jeho vykonávaní a vypracovaní príslušnej správy sa zohľadnia usmernenia VICH a príslušné usmernenia uverejnené agentúrou. Pri posudzovaní žiadosti o registráciu sa môžu zohľadňovať údaje pochádzajúce z klinických skúšaní uskutočnených mimo Únie iba vtedy, ak sú tieto údaje dostatočne reprezentatívne pre situáciu v Únii.

2. Experimentálne údaje, ako sú údaje z prieskumného/pilotného skúšania alebo výsledky neexperimentálnych prístupov, sa potvrdia údajmi získanými za bežných podmienok v teréne, pokiaľ nie je odôvodnené inak.

3. Účelom klinických skúšaní je preskúmať v terénnych podmienkach bezpečnosť pre cieľové druhy zvierat a účinnosť veterinárneho lieku za bežných podmienok v chove zvierat a/alebo v rámci správnej veterinárnej praxe. Majú preukázať účinok veterinárneho lieku po jeho podaní cieľovému druhu podľa dávkovacej schémy a navrhovanou cestou (cestami) podania. Cieľom koncepcie skúšania je podporiť indikácie a zohľadniť všetky kontraindikácie pre jednotlivé druhy, vekové kategórie, plemená a pohlavia, pokyny na použitie veterinárneho lieku, ako aj akékoľvek možné nežiaduce účinky daného lieku.

4. Všetky veterinárne klinické skúšania sa vykonávajú v súlade s podrobným protokolom o skúšaní. V prípade formulácií určených na použitie pri klinickom skúšaní veterinárnych liekov v Únii sa na označení zreteľne a nezmazateľne uvedú slová „len na použitie pri klinickom skúšaní veterinárnych liekov“.

5. Pokiaľ nie je opodstatnený iný spôsob, klinické skúšania sa vykonávajú na kontrolných zvieratách (kontrolované klinické skúšania). Dosiahnuté výsledky účinnosti nového produktu sa porovnajú s výsledkami získanými z cieľových druhov zvierat, ktorým bol podaný veterinárny liek povolený v Únii, ktorý preukázal prijateľnú úroveň účinnosti a ktorý bol schválený na navrhnuté indikácie na použitie pre rovnaké cieľové druhy zvierat, alebo s výsledkami v prípade podania placeba alebo v prípade neliečenia. Uvádzajú sa všetky dosiahnuté výsledky, či už kladné alebo záporné.

6. Pri navrhovaní protokolu, analýze a hodnotení klinických skúšaní sa okrem opodstatnených prípadov použijú zavedené štatistické zásady v súlade s príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou.

IIIa.4B2. **Dokumentácia**

Do dokumentácie o účinnosti sa zahrnie úplná predklinická a klinická dokumentácia, či už priaznivá alebo nepriaznivá pre veterinárne lieky, s cieľom umožniť objektívne celkové hodnotenie rovnováhy výhod a rizika produktu.

IIIa.4B2.1. **Výsledky predklinických štúdií**

Kedykoľvek je to možné, uvádzajú sa údaje o výsledkoch:

a) skúšok preukazujúcich farmakologickú aktivitu;

b) skúšok preukazujúcich farmakodynamické mechanizmy zodpovedné za terapeutický účinok;

c) skúšok preukazujúcich hlavný farmakokinetický profil;

d) skúšok preukazujúcich bezpečnosť pre cieľové zvieratá;

e) skúšok, ktorými sa má preukázať a potvrdiť dávka (vrátane dávkového intervalu, trvania liečby a akéhokoľvek intervalu opakovanej liečby);

f) skúšok a skúmaní rezistencie, ak je to vhodné.

Ak sa počas týchto skúšaní vyskytnú neočakávané výsledky, tieto výsledky sa musia podrobne uviesť. Okrem toho sa vo všetkých správach o predklinických štúdiách uvádzajú tieto údaje:

a) zhrnutie;

b) protokol štúdie;

c) podrobný opis cieľa, koncepcie a vykonávania vrátane použitých metód, zariadení a materiálov, podrobných údajov, ako sú druh, vek, hmotnosť, pohlavie, počet, plemeno alebo línia zvierat, totožnosť zvierat, dávky, cesta a harmonogram podávania;

d) štatistická analýza výsledkov;

e) objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, ktorého cieľom sú závery o účinnosti daného veterinárneho lieku a jeho bezpečnosti pre cieľové zvieratá.

Neuvedenie ktoréhokoľvek z daných údajov sa musí zdôvodniť.

IIIa.4B2.2. **Výsledky klinického skúšania**

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

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

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

a) počet kontrol a pokusných zvierat liečených, či už individuálne alebo hromadne, spolu s rozdelením podľa druhu, plemena alebo línie, veku a pohlavia;

b) počet zvierat vyradených predčasne zo skúšaní a dôvody takýchto vyradení;

c) v prípade kontrolných zvierat skutočnosť, či:

i) neboli liečené;

ii) dostávali placebo;

iii) im bol podaný iný veterinárny liek povolený v Únii, ktorý preukázal prijateľnú úroveň účinnosti a ktorý bol schválený pre navrhovanú indikáciu (indikácie) na použitie u rovnakých cieľových druhov zvierat, alebo

iv) im bola podaná rovnaká skúmaná účinná látka v inom zložení alebo inou cestou podania;

d) početnosť výskytu pozorovaných nežiadúcich účinkov;

e) prípadné pozorovania účinku na výkonnosť zvierat;

f) podrobnosti týkajúce sa pokusných zvierat, ktoré môžu byť ohrozené vzhľadom na ich vek, spôsob ich chovu alebo kŕmenia, alebo účel, na ktorý sú určené, alebo zvierat, na ktoré treba brať osobitný zreteľ vzhľadom na ich fyziologický alebo patologický stav;

g) štatistické hodnotenie výsledkov.

Hlavný výskumník vyvodí všeobecné závery týkajúce sa účinnosti veterinárneho lieku a jeho bezpečnosti pre cieľové zvieratá za navrhovaných podmienok používania, a najmä uvedie akékoľvek informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemerného obdobia trvania liečenia a kde je to vhodné, akékoľvek pozorované interakcie s inými veterinárnymi liekmi alebo kŕmnymi doplnkovými látkami, ako aj akýchkoľvek preventívnych opatrení, ktoré sa majú vykonať počas liečby a klinických príznakov predávkovania, pokiaľ boli spozorované.

ODDIEL IIIb

POŽIADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNE LIEKY

Tieto požiadavky sa uplatňujú na imunologické veterinárne lieky vymedzené v článku 4 ods. 5 okrem prípadov, keď je v oddiele IV stanovené inak.

IIIb.1. ***Časť 1: Zhrnutie dokumentácie***

Pozri oddiel I.

IIIb.2. ***Časť 2: Dokumentácia o kvalite (fyzikálno-chemické, biologické a mikrobiologické informácie)***

IIIb.2.A. **Opis produktu**

IIIb.2A1. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

1. Pod kvalitatívnym zložením všetkých zložiek imunologického veterinárneho lieku sa rozumie označenie alebo opis:

a) účinnej látky (látok);

b) zložiek adjuvansov;

c) zložky (zložiek) iných pomocných látok, bez ohľadu na ich povahu alebo použité množstvo, vrátane konzervačných látok, stabilizátorov, farbív, chuťových a aromatických látok, markerov atď.;

d) priložených rozpúšťadiel na rekonštitúciu.

2. Údaje uvedené v bode 1 sa doplnia o všetky dôležité informácie týkajúce sa vnútorného obalu a ak je to potrebné, aj vonkajšieho obalu, a v prípade potreby aj spôsob jeho uzatvárania spolu s podrobnosťami o zariadeniach, pomocou ktorých sa liek používa alebo podáva a ktoré sa dodávajú spolu s liekom. Ak dané zariadenie nie je s imunologickým veterinárnym liekom dodané, poskytnú sa informácie o tomto zariadení, pokiaľ sú potrebné na hodnotenie produktu.

3. Pod pojmom „zvyčajná terminológia“, ktorá sa má používať pri opise zložiek imunologických veterinárnych liekov, sa napriek uplatňovaniu ostatných ustanovení článku 8 rozumie:

a) v prípade látok uvedených v Európskom liekopise alebo ak tam daná látka nie je uvedená, v liekopise niektorého z členských štátov – hlavný názov uvedený v záhlaví príslušnej monografie, ktorý bude povinný pre všetky takéto látky, spolu s odkazom na príslušný liekopis;

b) v prípade iných látok – medzinárodný nechránený názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, ktorý môže byť sprevádzaný iným nechráneným názvom, alebo ak to nie je možné, presné vedecké označenie; látky, ktoré nemajú medzinárodný nechránený názov ani presné vedecké označenie, sa opíšu vo vyhlásení o tom, ako a z čoho sa pripravili a prípadne sa doplnia všetky iné dôležité podrobnosti;

c) v prípade farbív – označenie kódom „E“ priradeným k daným farbivám smernicou 2009/35/ES.

4. Na uvedenie kvantitatívneho zloženia účinných látok imunologického veterinárneho lieku je potrebné vždy, keď je to možné, špecifikovať príslušný počet organizmov, obsah špecifických proteínov, hmotnosť, počet medzinárodných jednotiek (IU) alebo počet jednotiek biologickej aktivity na jednotku dávky alebo objemu a pokiaľ ide o adjuvans a zložky pomocných látok, hmotnosť alebo objem každej z nich, pričom sa riadne prihliada na údaje uvedené v časti IIb.2B.

5. Ak existuje definovaná medzinárodná jednotka biologickej aktivity, použije sa.

6. Jednotky biologickej aktivity, pre ktoré neexistujú uverejnené údaje, sa vyjadria spôsobom, ktorý zabezpečí jednoznačné informácie o aktivite zložiek, napríklad uvedením množstva stanoveného titráciou alebo testovaním potencie finálneho produktu.

7. Zloženie sa uvádza v minimálnom množstve a prípadne s maximálnymi množstvami.

IIIb.2A2. **Vývoj produktu**

1. Poskytne sa vysvetlenie, ktoré zahŕňa, ale neobmedzuje sa len na:

a) výber zloženia a výber zložiek, a to najmä vo vzťahu k ich zamýšľaným funkciám a príslušným koncentráciám;

b) pridanie konzervačnej látky do zloženia musí byť odôvodnené;

c) vnútorný obal a vhodnosť obalu a jeho systému uzáveru používaných na uchovávanie a použitie hotového lieku. Štúdie o interakcii hotového lieku s primárnym obalom sa prikladajú vždy vtedy, keď sa riziko interakcie medzi liekom a jeho obalom považuje za možné, najmä však v prípade injekčných liekov;

d) možné sekundárne balenie, v náležitých prípadoch vonkajší obal;

e) navrhované veľkosti balenia súvisiace s navrhovanou cestou podania, dávkovaním a cieľovými druhmi;

f) akýkoľvek prebytok (prebytky) vo formulácii s cieľom zaručiť minimálnu potenciu/obsah antigénu na konci času použiteľnosti spolu s odôvodnením;

g) výber výrobného procesu účinnej látky a hotového lieku;

h) rozoberú sa rozdiely medzi výrobným procesom (procesmi) použitým na výrobu šarží používaných pri klinických skúšaniach a procesom opísaným v žiadosti o registráciu;

i) ak sa odporúča v prípade hotového lieku použiť sprievodnú skúšku (napr. diagnostický test), poskytnú sa relevantné informácie o danej skúške.

2. Toto vysvetlenie musí byť podporené vedeckými údajmi o vývoji produktu.

IIIb.2B. **Opis výrobnej metódy**

1. Opis výrobnej metódy priložený k žiadosti o registráciu podľa článku 8 musí byť vypracovaný spôsobom, ktorý ponúka primeraný prehľad povahy použitých operácií vrátane identifikácie kľúčových fáz výrobného procesu.

2. Opis výrobného procesu musí zahŕňať aspoň:

a) jednotlivé výrobné fázy (vrátane výroby antigénu a purifikačných postupov), ku ktorým je priložený vývojový diagram procesu tak, aby bolo možné posúdiť reprodukovateľnosť výrobného procesu a riziká nežiaducich účinkov na hotové lieky, ako napríklad mikrobiologická kontaminácia;

b) v prípade nepretržitej výroby úplné údaje týkajúce sa preventívnych opatrení, ktoré sa vykonali s cieľom zabezpečiť homogénnosť a konzistentnosť každej šarže hotového lieku; poskytnú sa informácie o tom, ako je šarža definovaná a o navrhovanej komerčnej veľkosti (veľkostiach) šarže;

c) uvedenie všetkých látok na vhodných stupňoch výroby, na ktorých sa používajú, vrátane tých, ktoré nie je možné počas výroby opätovne získať;

d) podrobnosti o zmiešavaní spolu s kvantitatívnymi údajmi o všetkých použitých látkach vrátane príkladu reprezentatívnej výrobnej šarže;

e) zoznam kontrol v priebehu výrobného procesu vrátane výrobnej fázy, v rámci ktorej sa dané kontroly vykonávajú;

f) v prípade sterilných produktov, pri ktorých sa používajú neliekopisné sterilizačné podmienky, podrobné údaje o použitých sterilizačných procesoch a/alebo aseptických postupoch.

3. Ak nie je odôvodnený iný postup, opíše a zdokumentuje sa validácia všetkých metód kontroly použitých vo výrobnom procese a poskytnú sa príslušné výsledky. Preukáže sa validácia kľúčových fáz výrobného procesu, ako aj validácia samotného výrobného procesu ako celku poskytnutím výsledkov pre tri po sebe nasledujúce šarže vyrobené opísanou metódou.

IIIb.2C. **Výroba a kontrola vstupných surovín**

1. Pre potreby tejto časti sa pod pojmom „vstupné suroviny“ rozumejú všetky zložky príslušného imunologického veterinárneho lieku použité počas jeho výroby.

2. Komerčne dostupné systémy adjuvansov pripravené na použitie označené obchodnou značkou, ako aj kultivačné médiá používané na výrobu účinnej látky pozostávajúce z niekoľkých zložiek sa považujú za jednu vstupnú surovinu. Napriek tomu sa predložia údaje o kvalitatívnych a kvantitatívnych zložkách, pokiaľ sa príslušné orgány domnievajú, že takéto informácie sú relevantné pre kvalitu hotového lieku a pre akékoľvek prípadné riziká.

3. Ak sa na prípravu daných kultivačných médií používajú suroviny alebo systémy adjuvansov živočíšneho pôvodu, musia sa zahrnúť použité druhy zvierat a tkanivá a musí sa preukázať súlad s príslušnými monografiami vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol Európskeho liekopisu.

4. Žiadateľ poskytne dokumentáciu na preukázanie skutočnosti, že vstupné suroviny vrátane východiskových kultúr, bunkových bank, šarží sér a iného materiálu pochádzajúce z druhov zvierat náchylných na prenos TSE (prenosná spongiformná encefalopatia) a výroba veterinárneho lieku sú v súlade s požiadavkami Oznámenia o pokynoch pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom veterinárnych liekov, ako aj s požiadavkami príslušnej monografie Európskeho liekopisu. Na preukázanie súladu sa môžu použiť certifikáty vhodnosti vydané Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a zdravotnej starostlivosti s odkazom na príslušnú monografiu Európskeho liekopisu.

5. Dokumentácia musí zahŕňať špecifikácie, informácie o skúškach, ktoré sa majú vykonať s cieľom kontroly kvality všetkých šarží vstupných surovín, a výsledky týkajúce sa šarže všetkých zložiek a má sa predložiť v súlade s ustanoveniami tejto časti.

6. Predložia sa certifikáty analýz pre vstupné suroviny s cieľom preukázať zhodu so stanovenými špecifikáciami.

7. Farbivá musia v každom prípade spĺňať požiadavky smernice 2009/35/ES.

8. Používanie antibiotík a konzervačných látok počas výroby a zahrnutie konzervačných látok do zloženia hotového lieku musia byť odôvodnené a v súlade s Európskym liekopisom.

9. Pre nové pomocné látky, teda pomocné látky v Únii po prvý raz použité vo veterinárnom lieku alebo pri novej ceste jeho podávania, sa poskytnú údaje o ich výrobe, charakterizácii a kontrolách, s odkazmi na podporné údaje o bezpečnosti, a to klinickej i neklinickej. V prípade farbív sa považujú za dostatočné vyhlásenia o zhode uvedené v časti II.2C2 bodoch 3 a 4.

IIIb.2C1. **Vstupné suroviny uvedené v liekopise**

1. Na všetky vstupné suroviny uvedené v Európskom liekopise sa musia vzťahovať monografie uvedené v tomto liekopise, pokiaľ nie je poskytnuté primerané odôvodnenie, prečo to nie je potrebné.

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

3. Opis analytických postupov možno nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

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

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

IIIb.2C2. **Vstupné suroviny neuvedené v liekopise**

IIIb.2C2.1. **Vstupné suroviny biologického pôvodu**

1. Opis sa uvádza v podobe monografie.

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

3. Opíše a zdokumentuje sa pôvod vrátane geografickej oblasti a história vstupných surovín.

4. V prípade geneticky upravovaných vstupných surovín musí byť súčasťou takýchto informácií napríklad opis východiskových buniek alebo kmeňov, konštrukcia expresného vektora (názov, pôvod, funkcia replikónu, zosilňovač promótora a ostatné regulačné prvky), kontrola účinne vloženej sekvencie DNA alebo RNA, oligonukleotidové sekvencie plazmidového vektora v bunkách, plazmid používaný na kotransfekciu, vsunuté alebo deletované gény, biologické vlastnosti hotového konštruktu a exprimovaných génov, číslo kópie a genetická stabilita.

5. V prípade veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy (GMO) alebo z nich pozostávajú, sa k žiadosti pripoja aj dokumenty požadované v súlade so smernicou 2001/18/ES.

6. Východiskové kultúry vrátane bunkových bánk a surového séra na výrobu antiséra sa testujú na totožnosť a neprítomnosť cudzorodých látok sa preukáže v súlade s Európskym liekopisom.

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

a) údaje o zdroji surovín;

b) údaje o akomkoľvek vykonanom spracovaní, purifikácii alebo inaktivácii, spolu s údajmi o validácii týchto procesov a kontrolách počas výroby;

c) údaje o akýchkoľvek skúšaniach kontaminácie vykonaných pre každú šaržu danej látky.

8. Ak sa zistí prítomnosť cudzorodých látok alebo existuje podozrenie na ich prítomnosť, príslušná surovina sa vyradí alebo sa pomocou validovaného spôsobu ošetrenia spracuje tak, aby sa znížilo riziko prítomnosti cudzorodých látok. Ak sa po ošetrení zistí prítomnosť cudzorodých látok alebo ak existuje podozrenie na ich prítomnosť, príslušná surovina sa použije výhradne vtedy, keď ďalšie spracovanie produktu zaručuje odstránenie a/alebo inaktiváciu daných cudzorodých látok; odstránenie a/alebo inaktivácia takýchto cudzorodých látok sa musí preukázať.

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

10. Pri živých atenuovaných vakcínach sa poskytne potvrdenie o stabilite parametrov atenuácie príslušnej východiskovej kultúry. Zvyčajne sa to dosahuje prostredníctvom absencie návratu k virulencii u cieľových druhoch zvierat, pokiaľ nie je s atenuáciou spojená špecifická charakteristika (napríklad genetický marker, teplotná stabilita).

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

IIIb.2C2.2. **Vstupné suroviny nebiologického pôvodu**

Opis sa uvádza v podobe monografie pod nasledujúcimi záhlaviami:

a) názov vstupnej suroviny spĺňajúci požiadavky časti IIIb.2A1 bodu 3 sa dopĺňa akýmikoľvek obchodnými alebo vedeckými synonymami;

b) opis vstupnej suroviny uvedený vo forme podobnej forme použitej v opisnej položke Európskeho liekopisu;

c) funkcia vstupnej suroviny;

d) spôsoby určovania jej totožnosti;

e) uvádzajú sa akékoľvek zvláštne preventívne opatrenia, ktoré môžu byť potrebné počas uchovávania vstupnej suroviny, a ak je to potrebné, jej re-test perióda.

IIIb.2D. **Kontrolné skúšky v priebehu výrobného procesu**

1. Do dokumentácie sa zahrnú podrobnosti týkajúce sa kontrolných skúšok, ktoré sa vykonávajú na medzistupňoch výroby, s cieľom overiť konzistentnosť výrobného procesu a hotového lieku. Pre každú kontrolnú skúšku sa stanovia špecifikácie a opíšu sa analytické metódy. Ak nie je odôvodnený iný postup, poskytne sa validácia kontrolných skúšok zameraných na parametre, ktoré sa považujú za kritické pre výrobný proces.

2. V prípade inaktivovaných a detoxikovaných vakcín sa inaktivácia a detoxikácia skúša počas každého výrobného cyklu čo najskôr po ukončení procesu inaktivácie a detoxikácie a po neutralizácii v prípade, že nastane, avšak pred ďalším výrobným krokom.

3. V súlade s usmerneniami smernice 2010/63/EÚ a Európskym dohovorom o ochrane stavovcov využívaných na pokusné a iné vedecké účely sa skúšky vykonávajú tak, aby sa pri nich používal minimálny počet zvierat a spôsobila najmenšia bolesť, utrpenie, strach alebo trvalé poškodenie. Ak je k dispozícii, použije sa alternatívny test *in vitro*, ak vedie k nahradeniu alebo obmedzeniu používania zvierat alebo zníženiu utrpenia.

IIIb.2E. **Kontrolné skúšky hotového lieku**

1. Pri všetkých skúškach je nutné uviesť opis techník analyzovania hotového lieku s dostatočnou presnosťou pre hodnotenie kvality.

2. Ak existujú vhodné monografie, sa pri použití iných skúšobných postupov a limitov, ako sú postupy a limity uvedené v monografiách Európskeho liekopisu, alebo v prípade, že v ňom nie sú uvedené, v liekopise členského štátu predloží dôkaz o tom, že príslušný hotový liek, ak by bol podrobený skúšaniu podľa týchto monografií, by spĺňal požiadavky na kvalitu daného liekopisu pre príslušnú liekovú formu. V žiadosti o registráciu sa uvedú tie skúšky, ktoré sa vykonávajú na reprezentatívnych vzorkách každej šarže hotového lieku. Uvedie sa frekvencia skúšok vykonaných na finálnej vakcíne pred rozplnením a nie na šarži alebo šaržiach pripravených z nej. Prepúšťacie limity musia byť uvedené a odôvodnené. Poskytne sa validácia kontrolných skúšok vykonaných na hotovom lieku.

3. Poskytnú sa informácie týkajúce sa zavádzania a nahradenia referenčných materiálov. Ak sa použila viac ako jedna referenčná norma, uvedie sa história kvalifikácie opisujúca, ako sa zachoval vzťah medzi rôznymi normami.

4. Prípadne sa použije chemický a biologický referenčný materiál z Európskeho liekopisu. Ak sa použijú iné referenčné materiály a normy, musia sa určiť a podrobne opísať.

5. V súlade s usmerneniami smernice 2010/63/EÚ a Európskym dohovorom o ochrane stavovcov využívaných na pokusné a iné vedecké účely sa skúšky vykonávajú tak, aby sa pri nich používal minimálny počet zvierat a spôsobila najmenšia bolesť, utrpenie, strach alebo trvalé poškodenie. Ak je k dispozícii, použije sa alternatívny test *in vitro*, ak vedie k nahradeniu alebo obmedzeniu používania zvierat alebo zníženiu utrpenia.

6. Všeobecné charakteristické vlastnosti hotového lieku

   Skúšky všeobecných charakteristických vlastností sa vždy, kde je to možné, týkajú vzhľadu a fyzikálnych alebo chemických skúšok, ako je vodivosť, pH, viskozita atď. Žiadateľ uvedie pre každú z daných charakteristických vlastností špecifikácie s vhodnými hranicami prijateľnosti.

7. Stanovenie totožnosti účinných látok

   V prípade potreby sa vykoná špecifická skúška s cieľom určenia totožnosti danej látky. V prípade potreby sa skúška stanovenia totožnosti môže kombinovať s titrom šarže alebo so skúškou potencie.

8. Titer šarže alebo potencia

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

9. Stanovenie totožnosti a obsahu adjuvansov

   V hotovom lieku sa overuje množstvo a vlastnosti adjuvansu a jeho zložiek, pokiaľ nie je odôvodnené inak.

10. Stanovenie totožnosti a obsahu zložiek pomocných látok

    Pokiaľ je to potrebné, sa pomocná látka (látky) podrobí aspoň skúškam totožnosti.

    Pokiaľ ide o konzervačné látky, sú testy na stanovenie horného a dolného limitu povinné. Stanovenie horného limitu je povinné pre akúkoľvek inú zložku pomocnej látky, ktorá môže spôsobiť nežiaduci účinok.

11. Sterilita a skúška na čistotu

    V súlade s Európskym liekopisom sa musí preukázať neprítomnosť cudzorodých látok (baktérie, mykoplazma, huby a v relevantných prípadoch bakteriálny endotoxín) v parenterálne podávaných produktoch. V prípade netekutých produktov, ktoré neboli podávané parenterálne, môže byť v primerane odôvodených prípadoch prijateľné dodržanie maximálneho limitu biologickej záťaže namiesto testu sterility.

V závislosti od povahy príslušného imunologického veterinárneho lieku, spôsobu a podmienkach jeho výroby sa musia vykonať vhodné skúšky preukazujúce neprítomnosť kontaminácie cudzorodými látkami alebo inými látkami. Na preukázanie neprítomnosti cudzorodých látok sa použije prístup založený na riziku, ako je opísané v Európskom liekopise.

12. Zvyšková vlhkosť

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

13. Objem plnenia

Musia sa vykonať vhodné skúšky preukazujúce správny objem plnenia.

IIIb.2F. **Rovnorodosť jednotlivých šarží**

S cieľom zabezpečiť, aby bola kvalita produktu konzistentná v rámci jednotlivých šarží a preukázať súlad so špecifikáciami, je potrebné predložiť úplný protokol troch po sebe nasledujúcich šarží vyrobených v rámci bežnej výroby, ktorý obsahuje výsledky všetkých skúšok vykonaných v priebehu výroby a na hotovom lieku. Údaje o konzistentnosti získané z kombinovaných produktov sa môžu použiť pre odvodené produkty obsahujúce jednu alebo viac rovnakých zložiek.

IIIb.2G. **Testy na stabilitu**

1. Testy na stabilitu zahŕňajú stabilitu účinnej látky a hotového lieku vrátane rozpúšťadla (rozpúšťadiel) v relevantných prípadoch.

2. Predkladá sa opis skúšok vykonaných na podporu času použiteľnosti, odporúčaných podmienok uchovávania a špecifikácií na konci času použiteľnosti navrhnutých pre účinnú látku a hotový liek. V prípade týchto skúšaní musí ísť vždy o štúdie vykonávané v reálnom čase.

Ak sa medziprodukty získané v rôznych fázach výrobného procesu uchovávajú, primerane sa zdôvodnia navrhované podmienky a dĺžka trvania uchovávania, a to na základe dostupných údajov o stabilite.

3. Vykonávajú sa testy na stabilitu hotového lieku na nie menej ako troch reprezentatívnych šaržiach vyrobených podľa opísaného výrobného procesu a na produktoch uchovávaných v konečnom balení (baleniach); tieto testy zahŕňajú testy na biologickú a fyzikálno-chemickú stabilitu, ktoré sa vykonávajú v pravidelných intervaloch pre hotový liek až do troch mesiacov po uvádzanom konci času použiteľnosti.

4. Závery musia obsahovať výsledky analýz, ktoré opodstatňujú navrhovaný čas použiteľnosti za všetkých odporúčaných podmienok uchovávania. Výsledky získané počas štúdie stability sa zohľadnia pri stanovení primeraných špecifikácii zloženia a uvoľňovania s cieľom zabezpečiť zhodu produktu s uvádzaným časom použiteľnosti.

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

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

7. Údaje o stabilite získané z kombinovaných produktov sa môžu použiť v primerane odôvodnených prípadoch pre odvodené produkty obsahujúce jednu alebo viac rovnakých zložiek.

8. Pri viacdávkových baleniach sa v prípade potreby predkladajú údaje o stabilite na zdôvodnenie času použiteľnosti produktu po prvom načatí alebo otvorení a definuje sa špecifikácia v čase použiteľnosti.

9. Je nutné doložiť účinnosť akéhokoľvek konzervačného systému.

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

11. Ak sa účinné látky uchovávajú, navrhované podmienky a trvanie uchovávania sa stanovia na základe údajov o stabilite. Tieto údaje možno získať buď skúšaním samotných účinných látok, alebo vhodným skúšaním hotového lieku.

IIIb.2H. **Iné informácie**

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

IIIb.3. **ČASŤ 3: Dokumentácia o bezpečnosti (skúšania bezpečnosti a skúšky na stanovenie rezíduí)**

IIIb.3A. **Všeobecné požiadavky**

1. Dokumentácia o bezpečnosti musí byť primeraná na posúdenie:

a) bezpečnosti daného veterinárneho lieku, keď sa podáva cieľovým druhom, a akýchkoľvek nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť za navrhovaných podmienok používania; tieto nežiaduce účinky sa hodnotia vo vzťahu k možným prínosom produktu;

b) potenciálnych škodlivých účinkov rezíduí daného veterinárneho lieku alebo látky obsiahnutej v potravinách získaných z liečených zvierat na ľudí;

c) potenciálnych rizík, ktoré môžu vyplývať z expozície ľudí veterinárnemu lieku, napríklad počas jeho podávania zvieraťu;

d) potenciálnych rizík ohrozenia životného prostredia vyplývajúcich z používania veterinárneho lieku.

2. Predklinické štúdie sa vykonávajú v súlade s požiadavkami správnej laboratórnej praxe (Good Laboratory Practice – GLP).

Štúdie, ktoré nie sú v súlade s GLP, sa za primerane kontrolovaných podmienok môžu uznať v prípade štúdií týkajúcich sa necieľových druhov, ako aj štúdií hodnotiacich imunologické, biologické alebo genetické vlastnosti vakcinačných kmeňov. Ostatné výnimky sa musia zdôvodniť.

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

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

5. Klinické skúšania (terénne pokusy) sa vykonávajú v súlade so zavedenými zásadami správnej klinickej praxe (good clinical practice – GCP). Výnimky sa musia zdôvodniť.

6. Štúdie bezpečnosti musia byť v súlade s príslušnými požiadavkami Európskeho liekopisu. Výnimky sa musia zdôvodniť.

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

8. Dávka veterinárneho lieku, ktorá sa má použiť pri laboratórnych skúškach opísaných v oddieloch B.1, B.2 a B.3, musí obsahovať maximálny titer, maximálne množstvo antigénu alebo maximálnu potenciu. V prípade potreby sa môže koncentrácia antigénu upraviť na dosiahnutie požadovanej dávky.

9. Bezpečnosť imunologického veterinárneho lieku sa musí preukázať pre každú kategóriu cieľového druhu zvierat, pre ktorý sa odporúča použitie daného lieku, každou odporúčanou cestou a odporúčaným spôsobom podania a za použitia odporúčaného harmonogramu podávania. Ak je to vedecky odôvodnené, môže sa v prípade cesty a spôsobu podávania použiť najhorší scenár.

10. V prípade imunologických veterinárnych liekov pozostávajúcich zo živých organizmov sú v oddiele B.6 zahrnuté osobitné požiadavky.

11. Podrobnosti a dokumenty pripojené k žiadosti o registráciu sa predložia v súlade s požiadavkami pre predklinické skúšania a klinické skúšania uvedené v časti IIIb.4B bode 4 a časti IIIb.4C bode 3.

IIIb.3B. **Predklinické štúdie**

1. Bezpečnosť podania jednej dávky

Imunologický veterinárny liek sa podá v odporúčanej dávke každou odporúčanou cestou a odporúčaným spôsobom podania zvieratám každého druhu a každej relevantnej kategórie (napr. v relevantných prípadoch minimálny vek, gravidné zvieratá), pre ktoré je určený.

Zvieratá sa denne pozorujú a vyšetrujú na príznaky systémových a lokálnych reakcií, až pokiaľ už nemožno očakávať žiadne reakcie, avšak v každom prípade aspoň 14 dní po podaní daného lieku. Kde je to vhodné, dané štúdie musia obsahovať podrobné postmortálne makroskopické a mikroskopické vyšetrenie miesta vpichu injekcie. Zaznamenajú sa aj ostatné objektívne kritériá, ako napríklad rektálna teplota a miera úžitkovosti.

Táto štúdia môže byť súčasťou štúdie týkajúcej sa podania opakovanej dávky požadovanej podľa bodu 3 alebo sa môže vynechať, ak výsledky štúdie týkajúcej sa predávkovania podľa bodu 2 neodhalili žiadne vážne príznaky systémových a lokálnych reakcií. V prípade, že sa vynechá, použijú sa ako základ pre opis bezpečnosti produktu v súhrne charakteristických vlastností lieku systémové alebo lokálne reakcie pozorované v štúdii týkajúcej sa predávkovania.

2. Bezpečnosť podania jednej dávky, ktorá spôsobí predávkovanie

Skúšanie predávkovania sa požaduje iba pri živých imunologických veterinárnych liekoch.

Zvieratám najcitlivejších kategórií cieľových druhov sa každou odporúčanou cestou a odporúčaným spôsobom podania podá taká dávka príslušného imunologického veterinárneho lieku, ktorá spôsobí predávkovanie, za bežných okolností je to desať dávok, okrem prípadov, keď je výber najcitlivejšieho z niekoľkých spôsobov podaní odôvodnený. V prípade podania imunologického veterinárneho lieku injekčnou cestou sa dávky a cesta (cesty) a spôsob (spôsoby) podania vyberú s prihliadnutím na maximálny objem, ktorý je možné podať na akomkoľvek jednom mieste vpichu.

Zvieratá sa denne pozorujú a vyšetrujú na príznaky systémových a lokálnych reakcií počas aspoň 14 dní po podaní daného lieku. Zaznamenajú sa aj ostatné kritériá, ako napríklad rektálna teplota a miera úžitkovosti.

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

3. Bezpečnosť opakovaného podania jednej dávky

V prípade, že sa imunologický veterinárny liek podáva viac ako jedenkrát ako súčasť základného harmonogramu podávania, požaduje sa štúdia o opakovanom podávaní jednej dávky s cieľom zistiť akékoľvek nežiaduce účinky vyvolané takýmto podaním.

Táto skúška sa vykoná na najcitlivejších kategóriách cieľových druhov zvierat (napr. určité plemeno, veková skupina) za použitia každého odporúčaného spôsobu podania.

Počet podaní nesmie byť nižší ako odporúčaný maximálny počet podaní; v prípade vakcín sa berie do úvahy počet podaní pri prvej vakcinácii a pri prvej revakcinácii.

Interval podávania môže byť kratší ako interval uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. Zvolený interval sa zdôvodní vzhľadom na navrhované podmienky používania.

Zvieratá sa denne pozorujú a vyšetrujú na príznaky systémových a lokálnych reakcií aspoň 14 dní po podaní daného lieku. Zaznamenajú sa aj ostatné objektívne kritériá, ako napríklad rektálna teplota a miera úžitkovosti.

4. Posúdenie rozmnožovacej výkonnosti

Posúdenie rozmnožovacej výkonnosti sa musí zvážiť, keď je veterinárny liek určený na použitie alebo sa môže používať u gravidných zvierat alebo u nosníc a keď údaje naznačujú, že vstupné suroviny, z ktorých je vyrobený príslušný produkt, môžu v tomto ohľade predstavovať rizikový faktor.

Za použitia odporúčanej dávky a najcitlivejšou cestou a najcitlivejším spôsobom podania sa skúma rozmnožovacia výkonnosť samcov a negravidných a gravidných samíc.

V prípade imunologických veterinárnych liekov, ktoré sa odporúčajú na použitie u gravidných zvierat, sa preskúmaním rozmnožovacej výkonnosti rieši bezpečnosť podávania počas celého obdobia gravidity alebo počas konkrétneho obdobia gravidity, zohľadňujúc pritom zamýšľané použitie produktu.

Obdobie pozorovania sa predĺži na pôrod s cieľom skúmať možné škodlivé účinky na potomstvo vrátane účinkov spôsobujúcich vznik vývojových defektov a účinkov vyvolávajúcich prerušenie gravidity.

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

5. Posúdenie imunologických funkcií

V prípadoch, keď imunologický veterinárny liek môže nežiaducim spôsobom ovplyvniť imunitnú reakciu vakcinovaného zvieraťa alebo jeho potomstva, sa vykonajú vhodné skúšania imunologickej funkcie.

6. Osobitné požiadavky na živé vakcíny

(1) Šírenie vakcinačného kmeňa

Preskúma sa šírenie vakcinačného kmeňa z vakcinovaných zvierat na nevakcinované, pričom sa použije taká odporúčaná cesta podania, ktorá čo najpravdepodobnejšie spôsobí takéto šírenie. Okrem toho môže byť nutné preskúmať šírenie na necieľové živočíšne druhy, ktoré môžu byť voči kmeňom živej vakcíny veľmi vnímavé. Poskytne sa posúdenie počtu pasáží z jedného zvieraťa na iné zviera, ktoré sa pravdepodobne vyskytnú za normálnych podmienok používania, ako aj posúdenie možných dôsledkov.

(2) Rozširovanie vo vakcinovanom zvierati

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

(3) Zvýšenie virulencie

Zvýšenie alebo reverzia virulencie sa zisťuje na východiskových materských kmeňových kultúrach. Ak východiskové materské kmeňové kultúry nie sú k dispozícii v dostatočnom množstve, preskúma sa najnižšia pasáž pre výrobu. Použitie inej pasáže sa musí odôvodniť. Prvotná vakcinácia sa vykoná prostredníctvom takej cesty a takého spôsobu podania, ktorý bude mať čo najpravdepodobnejšie za následok zvýšenie virulencie, čo naznačuje návrat k virulencii. Vykoná sa za sebou nasledujúce pasážovanie u cieľových druhov na piatich skupinách zvierat okrem prípadov, keď existujú dôvody na vykonanie viacerých pasáží alebo keď organizmus zmizne z testovaného zvieraťa skôr. Ak sa organizmus nereplikuje adekvátnym spôsobom, vykoná sa toľko pasáží, koľko je možné u cieľového zvieraťa uskutočniť.

(4) Biologické vlastnosti vakcinačného kmeňa

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

V prípade vakcín obsahujúcich živý geneticky modifikovaný organizmus (organizmy), keď je produkt cudzieho génu začlenený do kmeňa ako štrukturálny proteín, sa rieši riziko zmeny tropizmu alebo virulencie kmeňa a v prípade potreby sa vykonajú osobitné skúšania.

(5) Rekombinácia alebo výmena genomických segmentov kmeňov

Posúdi sa pravdepodobnosť rekombinácie alebo výmeny genomických segmentov s terénnymi alebo ostatnými kmeňmi a rozoberú sa dôsledky takýchto udalostí.

7. Bezpečnosť používateľa

Tento oddiel zahŕňa diskusie o účinkoch zistených v častiach IIIb.3A až IIIb.3B a uvádza dané účinky do súvislosti s typom a rozsahom expozície ľudí príslušnému produktu s cieľom sformulovať vhodné upozornenia pre používateľa a ďalšie opatrenia v oblasti riadenia rizika.

Bezpečnosť používateľa sa rieši v súlade s príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou.

8. Interakcie

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

IIIb.3C. **Klinické skúšania**

Ak nie je odôvodnené inak, sa k výsledkom predklinických štúdií priložia aj údaje z klinických skúšaní, pričom sa použijú šarže vyrobené podľa výrobného procesu opísaného v žiadosti o registráciu. V rámci jedného klinického skúšania sa zároveň môžu skúmať bezpečnosť aj účinnosť.

IIIb.3D. **Posúdenie environmentálneho rizika**

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

2. Posúdenie pozostáva z dvoch fáz: prvá fáza posúdenia sa vykonáva vždy. Podrobné údaje z posúdenia sa poskytnú v súlade s usmerneniami, ktoré uverejnila agentúra. V posúdení sa uvedie možná expozícia životného prostredia produktu a úroveň rizika spojená s akoukoľvek takou expozíciou, a to najmä pri zohľadnení týchto bodov:

a) cieľové druhy zvierat a navrhovaný spôsob použitia;

b) cesta a spôsob podania, najmä možný rozsah, v ktorom sa príslušný produkt dostane priamo do environmentálneho systému;

c) možné vylúčenie alebo sekrécia daného produktu, jeho účinných látok zvieraťom do životného prostredia, pretrvanie vo výkaloch alebo sekrétoch;

d) zneškodnenie nepoužitých produktov alebo jeho odpadových materiálov.

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

4. Ak závery vyvodené z prvej fázy naznačujú relevantné riziko pre životné prostredie vyplývajúce z daného produktu, žiadateľ pokračuje druhou fázou a vyhodnotí možné riziko (riziká), ktoré môže príslušný veterinárny liek predstavovať pre životné prostredie. Ak je to potrebné, vykonajú sa ďalšie skúmania o dosahu produktu na životné prostredie (pôdu, vodu, ovzdušie, vodné systémy, organizmy iné ako cieľové organizmy).

5. Osobitné bezpečnostné riziko v prípade rekombinantných vakcín je potenciálna migrácia DNA do gonadálnych tkanív a potenciálny prenos DNA do zárodočných línií buniek vakcinovaných samcov a samíc zvierat, a teda potenciálny prenos na potomstvo. Žiadateľ posúdi a preberie potenciálne riziko (riziká), ktoré by takéto imunologické veterinárne lieky mohli predstavovať pre ľudské zdravie a životné prostredie (vrátane rastlín a zvierat). Ak sa zistí možné riziko (riziká), preskúma sa vplyv vakcíny v závislosti od jej použitia u spoločenských zvierat alebo u zvierat určených na produkciu potravín s cieľom poskytnúť informácie o tomto bode.

IIIb.3E. **Posúdenie požadované pri veterinárnych liekoch, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostávajú**

1. V prípade veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostávajú, sa k žiadosti pripoja dokumenty požadované podľa článku 2 a časti C smernice 2001/18/ES a podľa osobitných usmernení týkajúcich sa geneticky modifikovaných organizmov.

2. Potenciálne nepriaznivé účinky na ľudské zdravie a životné prostredie, ktoré sa môžu vyskytnúť v dôsledku prenosu z geneticky modifikovaných organizmov na iné organizmy alebo ktoré môžu vyplynúť z genetických modifikácií, sa musia v každom jednotlivom prípade dôsledne posúdiť. Cieľom takéhoto posúdenia environmentálneho rizika je identifikovať a vyhodnotiť potenciálne priame a nepriame, bezprostredné alebo oneskorené nepriaznivé účinky geneticky modifikovaných organizmov na ľudské zdravie a životné prostredie (vrátane rastlín a zvierat) a musí sa vykonať v súlade so zásadami uvedenými v prílohe II k smernici 2001/18/ES.

IIIb.3F. **Skúšky na stanovenie rezíduí, ktoré sa majú zahrnúť do predklinických štúdií**

1. Pri imunologických veterinárnych liekoch nie je zvyčajne potrebné vykonávať štúdiu rezíduí.

2. Ak sa antibiotiká, adjuvansy, konzervačné látky alebo akákoľvek iná pomocná látka používajú pri výrobe imunologických veterinárnych liekov pre zvieratá určené na produkciu potravín a/alebo sú zahrnuté do konečného zloženia, musí sa zohľadniť možnosť expozície spotrebiteľov rezíduám v potravinách vyrobených z liečených zvierat a súlad s právnymi predpismi o MRL. Musia sa riešiť dôsledky pre bezpečnosť spotrebiteľov vyplývajúce z potenciálnej prítomnosti daných látok v hotovom lieku.

3. V prípade živých vakcín proti osvedčeným zoonotickým chorobám sa okrem štúdií šírenia môže vyžadovať stanovenie reziduálnych organizmov z vakcíny v mieste vpichu. Ak je to potrebné, preskúmajú sa účinky takýchto rezíduí.

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

IIIb.4. ***Časť 4: Dokumentácia o účinnosti (predklinické štúdie a klinické skúšanie)***

IIIb.4A. **Všeobecné požiadavky**

1. Musia sa dodržať tieto všeobecné požiadavky:

   a) štúdie účinnosti musia byť v súlade s príslušnými požiadavkami Európskeho liekopisu. Výnimky sa musia zdôvodniť;

   b) je potrebné, aby výskumník vo fáze koncepcie štúdie stanovil primárny parameter, na ktorom je založené stanovenie účinnosti, a tento parameter sa po ukončení štúdie nesmie meniť;

   c) plánovaná štatistická analýza sa podrobne opíše v protokoloch štúdie;

   d) výber antigénov alebo kmeňov očkovacích látok musí byť opodstatnený na základe epizoologických údajov;

   e) skúšky účinnosti vykonané v laboratóriu musia byť vykonané formou kontrolovaných pokusov s využitím neliečených kontrolných zvierat okrem prípadov, keď to z dôvodu zabezpečenia dobrých životných podmienok zvierat nie je možné a účinnosť možno preukázať iným spôsobom.

2. Vo všeobecnosti sa predklinické štúdie podporujú pokusmi vykonanými za podmienok existujúcich v teréne.

   Ak predklinické štúdie plne podporujú tvrdenia uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku, skúšky vykonané v terénnych podmienkach sa nevyžadujú.

   Ak nie je odôvodnené inak, sa k výsledkom predklinických štúdií priložia aj údaje z klinických skúšaní, pričom sa použijú šarže vyrobené podľa výrobného procesu opísaného v žiadosti o registráciu. V rámci jedného klinického skúšania sa zároveň môžu skúmať bezpečnosť aj účinnosť.

3. Všetky skúšania sa musia opísať dostatočne podrobne, aby ich príslušné orgány mohli riadne posúdiť. Musí sa preukázať platnosť všetkých techník použitých v skúšaní.

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

a) účinnosť imunologického veterinárneho lieku sa preukáže pre každú kategóriu cieľového druhu zvierat, pre ktorý sa odporúča použitie daného lieku, každou odporúčanou cestou a odporúčaným spôsobom podania a za použitia odporúčaného harmonogramu podávania. S výnimkou odôvodnených prípadov sa nástup a trvanie imunity stanoví a podporí údajmi získanými zo skúšaní;

b) v prípade potreby sa adekvátne vyhodnotí vplyv pasívne nadobudnutých alebo materských protilátok na účinnosť akýkoľvek vakcín podávaných zvieratám vo veku, v ktorom je stále prítomná imunita získaná od matky.

c) Preukáže sa účinok každej zo zložiek polyvalentných a kombinovaných imunologických veterinárnych liekov. Ak sa odporúča podávanie daného produktu v kombinácii alebo súčasne s iným veterinárnym liekom, musí sa preukázať účinnosť tohto spojenia podporená vhodnými štúdiami. Opíšu sa akékoľvek známe interakcie s inými veterinárnymi liekmi.

d) Ak akýkoľvek produkt predstavuje súčasť vakcinačného programu odporúčaného žiadateľom, preukazuje sa indukčný (priming) alebo podporný (booster) účinok alebo príspevok imunologického veterinárneho lieku k účinnosti očkovacieho programu ako celku.

e) Použitá dávka musí zodpovedať množstvu produktu odporúčanému na použitie a šarža použitá na skúšanie účinnosti sa odoberie zo šarže alebo šarží vyrobených v súlade s výrobným postupom opísaným v časti 2 žiadosti.

f) V prípade diagnostických imunologických veterinárnych liekov podávaných zvieratám žiadateľ uvedie spôsob, akým sa majú reakcie na príslušný produkt interpretovať.

g) V prípade vakcín určených na umožnenie rozlíšenia očkovaných a nakazených zvierat (markerové vakcíny), pre ktoré sa tvrdenie o účinnosti opiera o diagnostické testy *in vitro*, sa poskytnú dostatočné údaje o diagnostických testoch s cieľom umožniť adekvátne hodnotenie tvrdení týkajúcich sa markerových vlastností.

IIIb.4B. **Predklinické štúdie**

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

2. Pokiaľ ide o živé vakcíny, sa produkt použitý na testovanie účinnosti odoberie zo šarže alebo šarží s obsahom minimálneho titra alebo potencie. Pokiaľ ide o iné produkty, použije sa produkt zo šarží s očakávaným minimálnym obsahom alebo potenciou účinnej látky na konci obdobia platnosti okrem odôvodnených prípadov.

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

4. Pri všetkých predklinických štúdiách sa uvádzajú tieto údaje:

a) zhrnutie;

b) vyhlásenie o súlade so správnou laboratórnou praxou pre predklinické štúdie bezpečnosti, ak je to vhodné;

c) názov orgánu, ktorý štúdie vykonal;

d) podrobný protokol pokusu uvádzajúci opis použitých metód, zariadení a materiálov, údaje o druhoch a plemenách zvierat, kategóriách zvierat, ich pôvod, ich totožnosť a počet a podmienky, za ktorých boli chované a kŕmené (uvádzajúc okrem iného, či vykazovali prítomnosť akýchkoľvek špecifických patogénov a/alebo špecifických protilátok, povahu a množstvo akýchkoľvek prísad obsiahnutých v krmive), dávkovanie, cestu podania, plán a dátumy podania a opis a odôvodnenie použitých štatistických metód;

e) v prípade kontrolných zvierat, či im bolo podané placebo alebo či neboli liečené;

f) v prípade liečených zvierat a v prípade potreby, či im bol podaný skúšaný produkt alebo iný produkt registrovaný v Únii;

g) všetky dosiahnuté všeobecné a individuálne pozorovania a výsledky (spolu s priemernými hodnotami a štandardnými odchýlkami) bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nepriaznivé. Údaje musia byť opísané dostatočne podrobne na to, aby ich bolo možné kriticky vyhodnotiť nezávisle od ich interpretácie autorom. Príslušné údaje sa predložia vo forme tabuliek. Výsledky môžu byť vysvetlené a znázornené sprievodnými reprodukciami záznamov, mikrofotografiami atď.;

h) povaha, frekvencia a trvanie pozorovaných vedľajších účinkov;

i) počet zvierat vyradených predčasne z pokusov a dôvody takýchto vyradení;

j) štatistická analýza výsledkov, ak si ju príslušný program skúšaní vyžaduje, spolu s odchýlkou údajov;

k) výskyt a priebeh akýchkoľvek pridružených chorôb;

l) všetky údaje o veterinárnych liekoch (iných ako tých, ktoré sú predmetom štúdie), ktoré bolo nutné podať počas štúdie;

m) Akékoľvek iné pozorovania a odchýlky od protokolu a možný vplyv na výsledky;

n) objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, ktorý vedie k záverom o bezpečnosti a účinnosti príslušného produktu.

IIIb.4C. **Klinické skúšania**

1. Ak nie je odôvodnené inak, sa k výsledkom predklinických štúdií priložia aj údaje z terénnych pokusov, pričom sa použijú šarže vyrobené podľa výrobného procesu opísaného v žiadosti o registráciu. V rámci jedného terénneho pokusu sa zároveň môžu skúmať bezpečnosť aj účinnosť.

2. Ak účinnosť nemožno podporiť predklinickými štúdiami, je možné akceptovať vykonanie len pokusov v teréne.

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

a) zhrnutie;

b) vyhlásenie o súlade so správnou klinickou praxou;

c) meno, adresu, funkciu a odbornú spôsobilosť zodpovedného výskumníka;

d) miesto a dátum podania, identifikačný kód, ktorý môže odkazovať na meno a adresu vlastníka zvieraťa (zvierat);

e) údaje zo skúšobného protokolu opisujúce použité metódy, zariadenia a materiály, údaje ako cesta a spôsob podania, harmonogram podávania, dávku, kategóriu zvierat, trvanie pozorovania, sérologickú reakciu a iné skúmania zvierat po podaní daného lieku;

f) v prípade kontrolných zvierat, či im bolo podané placebo, konkurenčný produkt alebo či neboli liečené;

g) určenie totožnosti liečených a kontrolných zvierat (hromadne alebo jednotlivo, podľa vhodnosti), ako napríklad druhy, plemená, línie, vek, hmotnosť, pohlavie, fyziologický stav;

h) stručný opis metódy chovu a kŕmenia, pričom sa uvádza typ a množstvo akýchkoľvek prísad obsiahnutých v krmivách;

i) všetky údaje o pozorovaniach, výkonnosti a výsledkoch (spolu s priemernými hodnotami a štandardnými odchýlkami); ak boli vykonané skúšania a merania jednotlivých zvierat, príslušné údaje sa zodpovedajúco označia;

j) štatistickú analýzu výsledkov, ak si ju príslušný program skúšaní vyžaduje, spolu s odchýlkou údajov;

k) všetky pozorovania a výsledky štúdií, či už priaznivé alebo nepriaznivé, spolu s úplným prehlásením o pozorovaniach a výsledkami objektívnych skúšok aktivity, potrebnými na posúdenie príslušného produktu; musia byť uvedené použité techniky a musí sa vysvetliť dôležitosť akýchkoľvek odchýlok vo výsledkoch;

l) účinky na úžitkovosť zvierat;

m) počet zvierat vyradených predčasne z pokusov a dôvody takýchto vyradení;

n) povahu, frekvenciu a trvanie pozorovaných vedľajších účinkov;

o) výskyt a priebeh akýchkoľvek pridružených chorôb;

p) všetky údaje o veterinárnych liekoch (iných, ako tých, ktoré sú predmetom štúdie) podaných buď pred, alebo súčasne so skúšaným produktom, alebo počas obdobia pozorovania; údaje o akýchkoľvek pozorovaných interakciách;

q) akékoľvek iné pozorovania a odchýlky od protokolu a možný vplyv na výsledky;

r) objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, ktorý vedie k záverom o bezpečnosti a účinnosti príslušného produktu.

ODDIEL IV

POŽIADAVKY NA OSOBITNÉ ŽIADOSTI O REGISTRÁCIU

IV.1. Žiadosti o registráciu generických veterinárnych liekov

IV.1.1. Žiadosti založené na článku 18 (generické veterinárne lieky) musia obsahovať údaje uvedené v oddiele II častiach 1 a 2 tejto prílohy. Zahrnie sa posúdenie environmentálneho rizika podľa článku 18 ods. 7, ak sa to vyžaduje. Dokumentácia musí okrem toho obsahovať údaje preukazujúce, že produkt má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie účinnej látky (látok) a rovnakú liekovú formu ako referenčný liek, a údaje, ktoré dokazujú jeho bioekvivalenciu s referenčným liekom alebo odôvodnenie, prečo takéto štúdie neboli vykonané s odkazom na zavedené usmernenia. Všetky okamžite sa uvoľňujúce orálne liekové formy sa považujú za rovnakú liekovú formu.

V prípade biologických (vrátane imunologických) veterinárnych liekov sa generický štandardizovaný prístup v zásade nepovažuje za vhodný a uplatňuje sa hybridný prístup (pozri oddiel IV.2.).

IV.1.2. Pri generických veterinárnych liekov sa kritické správy expertov o bezpečnosti a účinnosti zameriavajú najmä na tieto prvky:

a) dôvody, na základe ktorých sa liek považuje za biologicky rovnocenný;

b) Súhrn nečistôt v šaržiach účinnej látky (látok), ako aj nečistôt v hotovom lieku (a keď počas uchovávania vznikajú príslušné rozkladné produkty) spolu s hodnotením týchto nečistôt;

c) hodnotenie štúdií biologickej rovnocennosti alebo iné informácie, ktorými možno podporiť tvrdenie o biologickej rovnocennosti v súlade s príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou;

d) akékoľvek ďalšie údaje s cieľom preukázať rovnocennosť vlastností bezpečnosti a účinnosti jednotlivých solí, esterov alebo derivátov povolenej účinnej látky;

e) preskúmanie hodnotenia rizík pre používateľa so zameraním na rozdiely medzi generickými a referenčnými veterinárnymi liekmi (napríklad zloženie pomocných látok);

f) v relevantných prípadoch preskúmanie posudzovania environmentálnych rizík.

IV.1.3. V prípade žiadosti o registráciu generického veterinárneho lieku, ktorý obsahuje antimikrobiálnu látku, sa poskytnú informácie o úrovni rezistencie, ako sú známe z bibliografických údajov.

IV.1.4. V prípade generického veterinárneho lieku, ktorý obsahuje antiparazitikum, sa poskytnú informácie o úrovni rezistencie, ako sú známe z bibliografických údajov.

IV.1.5. Pokiaľ ide o generické veterinárne lieky určené na podávanie intramuskulárnou, podkožnou cestou alebo podávaním cez kožu, je potrebné predložiť tieto údaje:

a) dôkazy preukazujúce zhodnú alebo odlišnú depléciu rezíduí z miesta podania, ktoré môžu byť doložené vhodnými štúdiami o deplécii rezíduí;

b) dôkazy o preukázaní tolerancie u cieľových druhov v mieste podania, ktoré môžu byť doložené vhodnými štúdiami tolerancie u cieľových druhov.

IV.2. **Žiadosti o registráciu hybridných veterinárnych liekov**

IV.2.1. Žiadosti založené na článku 19 (hybridné veterinárne lieky) týkajúce sa veterinárnych liekov, ktoré sú podobné referenčnému veterinárnemu lieku, avšak nespĺňajú požiadavky v rámci vymedzenia generického veterinárneho lieku.

IV.2.2. V prípade takýchto žiadostí sa poskytnú tieto informácie:

a) podľa potreby všetky údaje uvedené v oddieloch II a III častiach 1 a 2 tejto prílohy;

b) pokiaľ ide o časti 3 a 4 dokumentácie, žiadosti o registráciu hybridných liekov sa môžu čiastočne opierať o výsledky vhodných štúdií bezpečnosti, rezíduí, predklinických štúdií a klinických skúšaní vykonaných pre už registrovaný referenčný veterinárny liek a čiastočne o nové údaje. Nové údaje zahŕňajú podľa potreby posúdenie rizika pre bezpečnosť používateľov a posúdenie environmentálneho rizika v súlade s článkom 18 ods. 7 V prípade relevantných produktov (napríklad antimikrobiká, antiparazitiká) sa okrem toho podľa potreby rieši riziko vzniku rezistencie.

IV.2.3. V prípade biologických (vrátane imunologických) veterinárnych liekov sa poskytne komplexný súbor porovnávacích štúdií týkajúcich sa časti o kvalite, bezpečnosti a účinnosti.

IV.2.4. Ak sa odkazuje na údaje pochádzajúce z iného registrovaného veterinárneho lieku, poskytne sa odôvodnenie použitia a relevantnosti týchto údajov pre nový produkt.

IV.2.5. Rozsah nových údajov vyžadovaných na podporu bezpečnosti a účinnosti bude závisieť od špecifických vlastností príslušného nového produktu a od rozdielov, ktoré vykazuje oproti referenčnému veterinárnemu lieku, a stanoví sa osobitne pre každý jednotlivý prípad. Nové predklinické a klinické údaje o novom produkte sa predkladajú pre všetky aspekty, pri ktorých referenčný veterinárny liek neposkytuje relevantnú podporu.

IV.2.6. Ak sa nové štúdie vykonávajú so šaržami referenčného veterinárneho lieku registrovaného v tretej krajine, žiadateľ preukáže, že referenčný veterinárny liek bol registrovaný v súlade s požiadavkami rovnocennými s požiadavkami stanovenými v Únii a že tieto lieky sú natoľko podobné, že pri predklinických štúdiách alebo klinických skúšaniach ich možno vzájomne nahradiť.

IV.3. **Žiadosti o registráciu kombinovaných veterinárnych liekov**

IV.3.1. Žiadosť o registráciu produktu s fixnou kombináciou jednotlivých účinných látok, ktoré už boli predmetom registrácie veterinárneho lieku v EHP, sa predkladá podľa článku 20.

Žiadosť o registráciu produktu s fixnou kombináciou účinných látok, z ktorých aspoň jedna je nová účinná látka, ktorá doposiaľ nebola schválená pre veterinárny liek v EHP, sa predkladá podľa článku 8.

IV.3.2. V prípade žiadostí predložených podľa článku 20 sa poskytne úplná dokumentácia obsahujúca časti 1, 2, 3 a 4.

IV.3.3. Pre kombináciu účinných látok sa poskytne spoľahlivé vedecké odôvodnenie založené na platných terapeutických zásadách vrátane klinických údajov, ktoré preukazuje potrebu a prínos všetkých účinných látok v čase liečby.

IV.3.4. V zásade sa údaje o bezpečnosti a účinnosti musia poskytnúť pre produkt s fixnou kombináciou a nevyžaduje sa poskytnutie údajov o bezpečnosti a účinnosti každej jednotlivej účinnej látky s výnimkou objasnenia ich jednotlivých farmakologických vlastností.

IV.3.5. Ak má žiadateľ k dispozícii dostatočne podrobné údaje o bezpečnosti a účinnosti príslušnej známej účinnej látky, tieto údaje možno poskytnúť s cieľom predísť potrebe vykonať určité štúdie s danou fixnou kombináciou alebo poskytnúť relevantné informácie. V takom prípade sa preskúma aj možná interakcia medzi účinnými látkami.

IV.3.6. S produktom s fixnou kombináciou sa musia vykonať štúdie bezpečnosti používateľa, posúdenia environmentálnych rizík, štúdie deplécie rezíduí a klinické štúdie.

IV.3.7. Poskytne sa štúdia bezpečnosti na cieľových zvieratách uskutočnená s finálnou formuláciou, pokiaľ vynechanie takejto štúdie nie je opodstatnené.

IV.4. **Žiadosti založené na informovanom súhlase**

IV.4.1. Žiadosti založené na článku 21 sa týkajú produktov s rovnakým zložením, rovnakou liekovou formou a výrobným procesom (vrátane vstupných surovín, parametrov procesu a miest výroby) ako už registrované veterinárne lieky.

IV.4.2. Dokumentácia k takýmto žiadostiam obsahuje len údaje pre časti 1A a 1B uvedené v prílohe I (body 1 až 6.4) za predpokladu, že držiteľ rozhodnutia o registrácii už registrovaného veterinárneho lieku udelil žiadateľovi písomný súhlas, aby odkazoval na obsah častí 1C, 2, 3 a 4 dokumentácie týkajúcej sa tohto produktu. V tomto prípade rovnako nie je potrebné predložiť kritické správy expertov týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti. Žiadateľ spolu so žiadosťou poskytne dôkaz o písomnom súhlase.

IV.5. **Žiadosti založené na bibliografických údajoch**

IV.5.1. Na veterinárne lieky, ktorých účinná látka (látky) sa dobre osvedčila pri veterinárnom používaní podľa článku 22, s uznanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti, sa uplatňujú nasledujúce osobitné pravidlá.

IV.5.2. Poskytne sa úplná dokumentácia (zahŕňajúca časti 1, 2, 3 a 4). Žiadateľ predloží časti 1 a 2 podľa opisu v tejto prílohe. Pre časti 3 a 4 sa predloží podrobná vedecká bibliografia spolu s informáciami, ktorými sa preukáže vhodné prepojenie medzi bibliografickými odkazmi a veterinárnym liekom s cieľom riešiť bezpečnosť a účinnosť. Na odôvodnenie akejkoľvek navrhovanej ochrannej lehoty (lehôt) bude možno potrebné doplniť bibliografické údaje o dokumentáciu špecifickú pre daný produkt, ako napríklad posúdenie bezpečnosti používateľov a environmentálnych rizík alebo údaje zo štúdie rezíduí.

IV.5.3. Na preukázanie osvedčeného veterinárneho použitia sa uplatnia osobitné pravidlá stanovené v častiach IV.5.3.1 až IV.5.3.12.

IV.5.3.1. Zohľadnia sa nasledujúce faktory s cieľom preukázať osvedčené veterinárne použitie zložiek veterinárneho lieku:

a) čas pravidelného používania účinnej látky u cieľových druhov prostredníctvom navrhovanej cesty podania a harmonogramu dávkovania;

b) kvantitatívne aspekty použitia účinnej látky (účinných látok) zohľadňujúc rozsah, v akom sa látka (látky) používa alebo sa používala v praxi, a rozsah použitia na geografickom základe;

c) miera vedeckého záujmu o použitie účinnej látky (látok) (preukázaná v uverejnenej vedeckej literatúre);

d) súlad vedeckých hodnotení.

IV.5.3.2. Pre rôzne účinné látky môžu byť na stanovenie osvedčeného použitia preto potrebné rôzne dlhé časové obdobia. V každom prípade časové obdobie požadované na stanovenie osvedčeného veterinárneho použitia zložky lieku nesmie byť kratšie ako desať rokov od prvého systematického a zdokumentovaného použitia tejto látky ako veterinárneho lieku v Únii.

IV.5.3.3. Veterinárne použitie neznamená výlučne použitie ako registrovaný veterinárny liek. Osvedčené veterinárne použitie sa vzťahuje na použitie na osobitné terapeutické účely u cieľových druhov.

IV.5.3.4. Ak sa látka, ktorej veterinárne použitie sa osvedčilo, navrhuje pre úplne nové terapeutické indikácie, nie je možné odkazovať len na osvedčené veterinárne použitie. Predložia sa dodatočné údaje o novej terapeutickej indikácii spolu s príslušnými skúškami bezpečnosti a rezíduí a predklinickými a klinickými údajmi a v takom prípade nie je možné podať žiadosti o registráciu na základe článku 21.

IV.5.3.5. Uverejnená dokumentácia predložená žiadateľom musí byť voľne prístupná verejnosti a uverejnená prostredníctvom dôveryhodného zdroja, ktorý je v ideálnom prípade odborne recenzovaný.

IV.5.3.6. Dokumentácia musí obsahovať dostatočne podrobné informácie umožňujúce nezávisle posúdenie.

IV.5.3.7. Dokumentácia pokryje všetky aspekty hodnotenia bezpečnosti a/alebo účinnosti produktu pre navrhované indikácie u cieľových druhov prostredníctvom navrhovanej cesty podania a harmonogramu dávkovania. Dokumentácia musí obsahovať alebo odkazovať na prehľad príslušnej literatúry pri zohľadnení štúdií pred a po umiestnení na trh a uverejnenej vedeckej literatúry prezentujúcej skúsenosti vo forme epidemiologických štúdií, a najmä porovnávacie epidemiologické štúdie.

IV.5.3.8. Odovzdá sa úplná dokumentácia, priaznivá aj nepriaznivá. So zreteľom na ustanovenia týkajúce sa osvedčeného lekárskeho použitia je predovšetkým potrebné objasniť, že bibliografický odkaz na iné zdroje dôkazu (štúdie po umiestnení na trh, epidemiologické štúdie atď.) a nielen údaje týkajúce sa skúšaní a pokusov sa môžu považovať za platné overenie bezpečnosti a účinnosti produktu, ak žiadateľ uspokojivo vysvetlí a odôvodní použitie týchto zdrojov informácií.

IV.5.3.9. Verejné hodnotiace správy alebo súhrnné správy uverejnené v súlade s právom na informácie sa nemôžu považovať za zdroje poskytujúce dostatočné informácie okrem hodnotiacej správy, ktorú uverejnila agentúra po posúdení žiadosti o ustanovenie maximálnych limitov rezíduí, ktorá sa môže primeraným spôsobom použiť ako literatúra, najmä pre skúšky bezpečnosti.

IV.5.3.10 . Osobitná pozornosť sa musí venovať každej chýbajúcej informácii a musí sa uviesť zdôvodnenie, prečo je možné podporiť preukázanie prijateľnej úrovne bezpečnosti a/alebo účinnosti, aj keď chýbajú niektoré informácie.

IV.5.3.11. V kritických správach expertov týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti sa musí vysvetliť relevantnosť akýchkoľvek predložených údajov, ktoré sa týkajú iného produktu, ako je produkt určený na registráciu. Musí sa poskytnúť posudok, či je možné napriek existujúcim rozdielom stanoviť uspokojivé alebo vedecké prepojenie medzi produktom skúmaným v bibliografii a produktom, pre ktorý sa podala žiadosť o registráciu.

IV.5.3.12. Skúsenosti získané po registrácii iných produktov obsahujúcich tie isté zložky sú osobitne dôležité a žiadateľ musí klásť zvláštny dôraz na takúto otázku.

IV.6. **Žiadosti týkajúce sa obmedzených trhov**

IV.6.1. Registrácia sa môže vykonať pre obmedzený trh v prípade, že neexistujú súhrnné údaje o bezpečnosti a/alebo účinnosti, ak žiadateľ tak, ako sa stanovuje v článku 23, preukáže, že produkt je určený na použitie na obmedzenom trhu a že prínos vyplývajúci z dostupnosti nového produktu prevažuje nad rizikom spojeným s vypustením niektorých údajov o bezpečnosti alebo účinnosti požadovaných v tejto prílohe.

IV.6.2. V prípade takýchto žiadostí žiadateľ predloží časti 1 a 2 podľa opisu v tejto prílohe.

IV.6.3. Pre časti 3 a 4 možno niektoré údaje o bezpečnosti alebo účinnosti požadované v tejto prílohe vypustiť. Pokiaľ ide o rozsah údajov o bezpečnosti a účinnosti, ktoré možno vypustiť, zohľadnia sa príslušné usmernenia uverejnené agentúrou.

IV.7. **Žiadosti predložené za výnimočných okolností**

IV.7.1. Vo výnimočných prípadoch súvisiacich so zdravím zvierat alebo verejným zdravím sa môže s výhradou určitých osobitných povinností, podmienok a/alebo obmedzení vykonať registrácia veterinárneho lieku podľa článku 25.

IV.7.2. V prípade takýchto žiadostí žiadateľ predloží časť 1, ako sa opisuje v tejto prílohe, spolu s odôvodnením, prečo prínos okamžitej dostupnosti príslušného veterinárneho lieku na trhu prevažuje nad rizikom spojeným so skutočnosťou, že určitá dokumentácia týkajúca sa kvality, bezpečnosti alebo účinnosti nebola predložená.

IV.7.3. Pre časti 2, 3 a 4 možno určité údaje o kvalite, bezpečnosti alebo účinnosti požadované v tejto prílohe vypustiť, ak žiadateľ odôvodní, že tieto údaje nie je možné poskytnúť v čase predloženia žiadosti. Pokiaľ ide o identifikáciu základných požiadaviek pre všetky takéto žiadosti, zohľadnia sa príslušné usmernenia uverejnené agentúrou.

IV.7.4. Ako súčasť podmienok na vykonanie registrácie sa môžu požadovať postregistračné štúdie, ktoré musia byť koncipované, vykonané, analyzované a prezentované v súlade so všeobecnými zásadami pre skúšky kvality, bezpečnosti a účinnosti stanovenými v tejto prílohe a príslušnými usmerňujúcimi dokumentmi, podľa potreby v závislosti od otázky, ktorá sa má v štúdii riešiť.

ODDIEL V

POŽIADAVKY NA ŽIADOSTI O REGISTRÁCIU PRE URČITÉ VETERINÁRNE LIEKY

V tomto oddiele sa stanovujú osobitné požiadavky pre určité veterinárne lieky týkajúce sa povahy účinných látok, ktoré sa v nich nachádzajú.

V.1. **Veterinárne lieky na nové liečebné použitie**

V.1.1. **Všeobecné požiadavky**

V.1.1.1. Veterinárny liek na nové liečebné použitie by v závislosti od účinnej látky a spôsobu účinku mohol patriť do ktorejkoľvek z týchto troch kategórií produktov:

a) veterinárne lieky iné, ako sú biologické veterinárne lieky;

b) biologické veterinárne lieky iné, ako sú imunologické veterinárne lieky;

c) imunologické veterinárne lieky.

V.1.1.2. Žiadosti o registráciu veterinárneho lieku na nové liečebné použitie, ako sú vymedzené v článku 4 bode 43, sa v zásade riadia požiadavkami na formát a údaje opísané v oddiele II alebo III tejto prílohy v závislosti od toho, ako je nová liečba kategorizovaná. Zvyčajne sa poskytne úplná dokumentácia obsahujúca časti 1, 2, 3 a 4 v súlade s požiadavkami opísanými v oddiele II alebo III a všetkými príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou. V odôvodnených prípadoch sú možné odchýlky od požiadaviek tejto prílohy. V prípade potreby a pri zohľadnení špecifík liekov na nové liečebné použitie môžu byť pre konkrétne druhy produktov relevantné dodatočné požiadavky.

V.1.1.3. Výrobné procesy pre veterinárne lieky na nové liečebné použitie musia byť v súlade so zásadami správnej výrobnej praxe [Good Manufacturing Practice (GMP)] a v prípade potreby sa upravia tak, aby odrážali špecifickú povahu týchto produktov. Vypracujú sa usmernenia špecifické pre veterinárne lieky určené na nové liečebné použitie, aby sa náležite zohľadnila osobitná povaha ich výrobného procesu.

V.1.1.4. V závislosti od osobitnej povahy lieku na nové liečebné použitie môže byť použitie produktu potenciálne spojené so špecifickými rizikami. Tieto riziká sa identifikujú použitím metodiky vypracovania rizikových profilov s cieľom určiť riziká spojené s konkrétnym produktom a rizikové faktory, ktoré k týmto rizikám prispievajú. V tejto súvislosti by rizikami boli akékoľvek potenciálne nepriaznivé účinky, ktoré možno pripísať používaniu lieku na nové liečebné použitie a ktoré sa týkajú cieľovej populácie a/alebo používateľa, spotrebiteľa a/alebo životného prostredia. Analýza rizík sa môže vzťahovať na celý vývoj. Medzi rizikové faktory, ktoré sa môžu zohľadniť, patria pôvod vstupnej suroviny (bunky atď.), spôsob účinku u zvieraťa (poliferácia, iniciácia imunitnej reakcie, pretrvávanie v tele atď.), úroveň manipulácie buniek (napríklad výrobný proces), kombinácia účinnej látky s bioaktívnymi molekulami alebo štrukturálnymi materiálmi, schopnosť replikácie vírusov alebo mikroorganizmov používaných *in vivo*, úroveň integrácie sekvencií nukleových kyselín alebo génov do genómu, dlhodobá funkčnosť, riziko onkogenity, necielené účinky a spôsob podávania alebo použitia.

V.1.1.5. Na základe vyhodnotenia informácií o identifikovaných rizikách a rizikových faktoroch sa stanoví osobitný profil pre každé jednotlivé riziko spojené s konkrétnym produktom a tento rizikový profil sa môže použiť na stanovenie a odôvodnenie spôsobu, akým predložený súbor údajov poskytuje potrebné záruky kvality, bezpečnosti a účinnosti a je primeraný na podporu žiadosti o registráciu, a to najmä v súvislosti s tými aspektmi liekov na nové liečebné použitie, ktoré presahujú rámec súčasných poznatkov.

V.1.1.6. Na riešenie nedostatkov údajov alebo neistôt v čase registrácie produktu sa v jednotlivých prípadoch môže zvážiť vykonanie postregistračných opatrení alebo štúdií. S cieľom odhaliť včasné alebo oneskorené signály nežiaducich účinkov, zabrániť klinickým dôsledkom takýchto reakcií a zabezpečiť včasnú liečbu a získať informácie o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti veterinárnych liekov na nové liečebné použitie sa vypracuje plán riadenia rizík, v ktorom sa podrobne uvedú plánované opatrenia na zabezpečenie takéhoto sledovania.

V.1.1.7. Pre každý liek na nové liečebné použitie, a najmä pre tie produkty, ktoré sa považujú za úplne novú oblasť veterinárnej medicíny, sa odporúča požiadať agentúru o usmernenie včas pred predložením registračnej dokumentácie s cieľom klasifikovať liek, určiť príslušnú štruktúru dokumentácie a získať relevantné informácie o súbore dodatočných údajov, ktoré môžu byť potrebné na podporu kvality, bezpečnosti a účinnosti.

V.1.2. **Požiadavky na kvalitu**

V.1.2.1. Vo všeobecnosti sa predkladá opis zloženia, výrobnej metódy, konzistentnosti výroby, kontroly vstupných surovín, kontrol vykonaných v priebehu výrobného procesu, skúšania hotového lieku vrátane vykonávania skúšky aktivity alebo kvantifikácie účinnej látky a údajov o stabilite.

V.1.2.2. Požiadavky na údaje pri výrobe a skúšaní veterinárnych liekov na nové liečebné použitie biologického pôvodu a klasifikovaných ako biologický liek alebo imunologický liek musia byť vo všeobecnosti v súlade s požiadavkami na biologické alebo imunologické lieky (ako sa opisuje v oddiele III tejto prílohy) vrátane potreby príslušnej skúšky potencie. Môžu sa vyskytnúť prípady, keď sa uplatňujú dodatočné požiadavky, ako napríklad konštrukty buniek a konštrukty pozostávajúce z vektorov a génov.

V.1.2.3. V prípade veterinárnych liekov na nové liečebné použitie vyrobených chemickou syntézou sú všeobecne uplatniteľné rovnaké požiadavky na údaje, ako v prípade veterinárnych liekov iných ako biologické lieky (ako sa opisuje v oddiele II tejto prílohy). Môžu sa vyskytnúť prípady, keď sa uplatňujú dodatočné požiadavky, ako napríklad relevantná skúška potencie.

V.1.3. **Požiadavky na bezpečnosť**

V.1.3.1. V závislosti od povahy produktu a jeho navrhovaného použitia by mohli byť relevantné ďalšie údaje na hodnotenie bezpečnosti pre cieľové zviera, používateľa, spotrebiteľa alebo životné prostredie, ako sa stanovuje analýzou rizika v každom jednotlivom prípade.

V.1.3.2. Požiadavky smernice 2001/18/ES sa zohľadnia, keď sa samotné liečené zviera môže stať geneticky modifikovaným organizmom. Hoci sa smernica 2001/18/ES vzťahuje na hotové lieky obsahujúce genetické modifikované organizmy, zostáva najlepšou technickou príručkou, ktorá je v súčasnosti k dispozícii na uvedenie potrebných údajov. Hlavným problémom je najmä miera integrácie DNA do zárodočných buniek (teda prenosná na potomstvo) alebo potenciálny prenos geneticky modifikovaných buniek na potomstvo. Treba tiež poznamenať, že tento problém nie je úplne rovnaký, pokiaľ ide o spoločenské zvieratá a zvieratá určené na produkciu potravín (ľudská spotreba výrobkov obsahujúcich genetické modifikované organizmy).

V.1.3.3. V prípade látok určených na integráciu do genómu alebo na jeho úpravu sa vykonajú príslušné skúšky na hodnotenie rizika necielených modifikácií a/alebo inzerčnej mutagenézy.

V.1.4. **Požiadavky na účinnosť**

V.1.4.1. Požiadavky na údaje o účinnosti sa líšia predovšetkým v závislosti od navrhovaných indikácií na použitie u cieľových druhov. V závislosti od kategorizácie lieku na nové liečebné použitie a navrhovaného použitia u cieľových druhov sa na veterinárny liek na nové liečebné použitie môžu uplatňovať požiadavky na účinnosť stanovené v oddiele II alebo III.

V.1.4.2. Uvedené indikácie musia byť doložené vhodnými údajmi získanými z cieľových druhov.

V.1.5. **Osobitné požiadavky na údaje pre konkrétne typy liekov na nové liečebné použitie**

V.1.5.1. **Zásady**

V.1.5.1.1. Vzhľadom na špecifiká liekov na nové liečebné použitie môžu byť vhodné osobitné požiadavky dopĺňajúce štandardné požiadavky na hodnotenie kvality, bezpečnosti a účinnosti.

V.1.5.1.2. V nasledujúcich oddieloch sa zdôrazňujú osobitné požiadavky, ktoré sa majú zohľadniť pri konkrétnom type liekov na nové liečebné použitie. Tieto osobitné požiadavky stanovené pre konkrétny typ lieku na nové liečebné použitie predstavujú neúplný zoznam požiadaviek, ktorý bude prípadne potrebné prispôsobiť konkrétnemu príslušnému produktu na individuálnom základe vychádzajúc pritom z analýzy rizika.

V.1.5.1.3. Vo všetkých prípadoch, a najmä v prípade nových terapií, ktoré sa považujú za úplne novú oblasť veterinárnej medicíny, budú žiadatelia musieť zohľadniť súčasný stav poznatkov veterinárnej medicíny a vedecké usmernenia uverejnené agentúrou a Komisiou v súlade s oddielom I tejto prílohy.

V.1.5.2. **Veterinárne lieky určené na génovú terapiu**

V.1.5.2.1. Produkty určené na génovú terapiu sú biologické veterinárne lieky, ktoré obsahujú účinnú látku, ktorá obsahuje rekombinantnú nukleovú kyselinu alebo z nej pozostáva, používané u zvierat alebo podávané zvieratám s cieľom regulácie, opravy, nahradenia, pridania alebo odstránenia genetickej sekvencie. Ich terapeutický, profylaktický alebo diagnostický účinok sa vzťahuje priamo na sekvenciu rekombinantnej nukleovej kyseliny, ktorú obsahuje, alebo na produkt génovej expresie tejto sekvencie.

V.1.5.2.2. Okrem požiadaviek na údaje stanovených v oddieloch II alebo III sa uplatňujú tieto požiadavky:

a) poskytnú sa informácie o všetkých vstupných surovinách použitých na výrobu účinnej látky vrátane produktov potrebných na genetickú modifikáciu buniek a podľa potreby na následnú kultiváciu a konzerváciu geneticky modifikovaných buniek, s ohľadom na prípadnú absenciu purifikačných krokov;

b) v prípade produktov obsahujúcich mikroorganizmus alebo vírus sa poskytnú údaje o genetickej modifikácii, sekvenčnej analýze, oslabení virulencie, tropizme v prípade osobitných tkanív a typov buniek, o závislosti mikroorganizmu alebo vírusu od bunkového cyklu, o patogenite a vlastnostiach rodičovského kmeňa;

c) v príslušných oddieloch dokumentácie musia byť opísané nečistoty súvisiace s procesmi a produktmi, a najmä vírusové kontaminanty schopné replikácie, ak daný vektor nemá byť schopný replikácie;

d) v prípade plazmidov sa kvantifikujú rôzne formy plazmidov počas celého obdobia použiteľnosti produktu;

e) v prípade geneticky modifikovaných buniek sa testujú vlastnosti buniek pred genetickou modifikáciou a po nej a pred prípadnými následnými postupmi zmrazenia/uchovávania a po nich. V prípade geneticky modifikovaných buniek sa okrem osobitných požiadaviek na lieky určené na génovú terapiu uplatnia požiadavky na kvalitu liekov určených na bunkovú terapiu a produktov pripravených metódou tkanivového inžinierstva;

f) v cieľových druhoch sa musí zohľadniť necielená inzercia (ktorá má za následok napríklad vznik tumoru/rakoviny, metabolické disfunkcie) a inzerčná mutagenéza a genotoxicita (inzercia genetických prvkov a expresia proteínov modifikujúcich DNA ako mediátorov genotoxických vedľajších účinkov);

g) ak nie je odôvodnené inak, musia sa poskytnúť štúdie o prenose na zárodočnú líniu.

V.1.5.3. **Regeneračné lieky, tkanivové inžinierstvo a veterinárne lieky určené na bunkovú terapiu**

V.1.5.3.1. Regeneračné lieky zahŕňajú širokú škálu produktov a terapií, ktorých všeobecným účelom je obnoviť funkcie. Tieto lieky zahŕňajú bunkové terapie, do ktorých patria produkty tkanivového inžinierstva.

V.1.5.3.2. Veterinárne lieky určené na bunkovú terapiu sú biologické veterinárne lieky, ktoré obsahujú bunky alebo tkanivá alebo pozostávajú z buniek alebo tkanív, ktoré boli podrobené podstatnej manipulácii buď z hľadiska povahy, alebo funkcie tak, že boli zmenené biologické vlastnosti, fyziologické funkcie alebo štrukturálne vlastnosti relevantné pre navrhované klinické použitie, alebo ktoré pozostávajú z buniek alebo tkanív, ktoré nie sú určené na použitie pre rovnakú základnú funkciu (funkcie) u príjemcu a darcu. Sú prezentované ako lieky, ktoré sa používajú u zvierat, podávajú zvieratám alebo ktoré sú z hľadiska svojich vlastností vhodné na použitie u zvierat, a to na účely liečenia, prevencie alebo diagnostikovania choroby prostredníctvom farmakologického, imunologického alebo metabolického účinku buniek alebo tkanív týchto liekov, alebo na účely regenerácie, opravy alebo nahradenia tkaniva.

V.1.5.3.3. Okrem požiadaviek na údaje stanovených v oddieloch II alebo III sa uplatňujú tieto požiadavky:

a) poskytne sa zhrnutie informácií o odbere a skúšaní zvieracích tkanív a buniek použitých ako vstupné suroviny. Ak sa ako vstupné suroviny používajú nezdravé bunky alebo tkanivá, ich použitie sa musí zdôvodniť;

b) v rámci validácie výrobného procesu, charakterizácie účinnej látky a hotového lieku, vývoja skúšok, stanovenia špecifikácií a stability sa zohľadní potenciálna variabilita spôsobená zvieracími tkanivami a bunkami;

c) na genetickú modifikáciu buniek sa uplatňujú technické požiadavky špecifikované pre lieky určené na génovú terapiu;

d) uvedú sa podstatné informácie o charakterizácii bunkovej populácie alebo zmesi buniek, pokiaľ ide o totožnosť, čistotu (napríklad cudzorodé látky a bunkové kontaminanty), životaschopnosť, potenciu, karyológiu a tumorogenitu a vhodnosť na zamýšľané liečebné použitie. Musí sa preukázať genetická stabilita buniek;

e) preskúma sa vplyv a vzájomné pôsobenie akýchkoľvek zložiek, u ktorých je pravdepodobné vzájomné pôsobenie (priame alebo ako výsledok degradácie či metabolizmu) s účinnými látkami;

f) ak je súčasťou zamýšľanej funkcie trojrozmerná štruktúra, musí charakterizácia týchto produktov na báze buniek obsahovať úroveň diferenciácie, štruktúrne a funkčné usporiadanie buniek a prípadne vytvorenú extracelulárnu matricu.

V.1.5.4. **Veterinárny liek osobitne určený na fágovú terapiu**

V.1.5.4.1. Bakteriofágy sú vírusy, ktoré sú schopné rozmnožovania iba pomocou bakteriálnych hostiteľov a ktoré veľmi špecificky pôsobia na určité bakteriálne kmene. Fágová terapia sa môže použiť napríklad ako alternatíva k antibiotikám. Bakteriofágy pozostávajú z genómu zloženého z jednovláknovej alebo dvojvláknovej DNA alebo RNA, uloženého v bielkovinovom obale (kapsid). Vzhľadom na rôznorodosť zamýšľaných cieľov liečby a špecifickosť bakteriofágov bude potrebné v každom jednotlivom prípade zvoliť vhodný bakteriofágový kmeň v závislosti od bakteriálneho kmeňa spôsobujúceho ochorenie, a to pri každom jednotlivom výskyte ohniska choroby.

V.1.5.4.2. Kvalita a množstvo bakteriofágov, ktoré sa majú použiť v hotovom lieku, sú zvyčajne variabilné. Pevné stanovenie kvalitatívneho a kvantitatívneho zloženia bakteriofágov preto nebude bežným postupom, keďže fágy je potrebné priebežne prispôsobovať. Na základe toho je potrebné vytvoriť a udržiavať zásoby kmeňovej kultúry bakteriofágov (porovnateľné s prístupom založeným na viacerých kmeňoch).

V.1.5.4.3. Bakteriofágy by sa rovnako ako hostiteľské baktérie/zásoby materských buniek určené na výrobu mali prednostne vyrábať na základe systému východiskových materských kmeňových kultúr. Predloží sa potvrdenie o tom, že použitý bakteriofág je lytický.

V.1.5.4.4. U všetkých východiskových materských kmeňových kultúr sa musí preukázať neprítomnosť génu (génov) rezistencie a neprítomnosť génov kódujúcich faktory virulencie.

V.1.5.4.5. Indikáciou je profylaktická, metafylaktická a/alebo terapeutická liečba jednej alebo viacerých infekcií alebo infekčných chorôb. Účinnosť liečby je spojená s lytickou aktivitou fágov, čo znamená, že tieto bakteriofágy majú baktericídny účinok špecifický pre príslušný bakteriálny kmeň.

V.1.5.4.6. V prípade geneticky modifikovaných fágov sa opíše daná genetická modifikácia.

V.1.5.5. **Veterinárny liek vychádzajúci z nanotechnológií**

V.1.5.5.1. Nanotechnológie sa považujú predovšetkým za technológiu na vytváranie nosičov pre chemicky syntetizované látky, ale môžu byť aj nosičmi biologických látok. Používanie nanočastíc môže byť spôsobom kontroly cieleného transportu látok s nízkou rozpustnosťou alebo toxickými zložkami.

V.1.5.5.2. „Nanotechnológia“ sa zaoberá navrhovaním, charaketrizáciou a výrobou nanomateriálov kontrolovaním ich štruktúry a rozmerov na nanoúrovni (do 100 nm).

V.1.5.5.3. „Nanočastice“ sa považujú za častice, ktoré majú dva alebo viac rozmerov na nanoúrovni.

V.1.5.5.4. Nanočastice určené pre systém cieleného transportu lieku sú vo veterinárnej oblasti významné ako „produkty vychádzajúce z nanotechnológií“: nanočastice sú konjugované s látkami s cieľom zmeniť farmakokinetické a/alebo farmakodynamické vlastnosti. Lieky obsahujúce mRNA sú skôr enkapsulované do systému nanočastíc na cielený transport lieku.

V.1.5.5.5. Okrem požiadaviek na kvalitu údajov stanovených v oddieloch II alebo III sa uplatňujú tieto požiadavky:

a) stanoví sa rozloženie veľkosti častíc;

b) použije sa vhodná skúška *in vitro* zameraná na ich funkciu a možnú kapacitu cieleného transportu (ak sa používajú ako systém cieleného transportu lieku).

V.1.5.5.6. Pokiaľ ide o bezpečnosť, druhy nebezpečenstiev, ktoré sa zavádzajú používaním nanočastíc pri cielenom transporte lieku, môžu presahovať konvenčné nebezpečenstvá, ktoré chemikálie spôsobujú v klasickom matrixe určenom na transport lieku. Preto sa v súvislosti s bezpečnosťou musia zvážiť tieto aspekty:

a) nanočastice určené na cielený transport by mohli ovplyvniť toxicitu lieku. Toxicita účinnej látky je pre produkt rozhodujúca, ale musí sa zohľadniť aj toxicita nanočastíc určených na cielený transport, keďže mnohé zavádzajú špecifické riziká (aglomeráty, cytotoxicita), môžu adsorpciou prenášať nečistoty, môžu degradáciou alebo rozpustnosťou vytvárať toxické materiály alebo môžu prechádzať cez fyziologické bariéry (hematoencefalická bariéra, placentrána bariéra, bunkové a jadrové membrány atď.). V tejto súvislosti:

i) ak dôjde k prieniku cez fyziologické bariéry, preskúma sa vplyv nanočastíc určených na cielený transport lieku na príslušný orgán (orgány);

ii) preskúma sa vplyv aglomerátov v rôznych cieľových orgánoch so zameraním najmä na riziko vzniku embólie v menších krvných cievach;

iii) otázky bezpečnosti nanočastíc určených na cielený transport lieku môžu súvisieť s kumulatívnym účinkom, profilom degradácie alebo perzistenciou v tele s negatívnymi účinkami na funkcie cieľových orgánov;

iv) otázky bezpečnosti by sa mohli vnímať aj na úrovni buniek. Bunky nemusia byť vždy schopné eliminovať nanočastice prenášané bunkovou membránou, čo vedie k cytotoxicite najmä indukciou oxidatívneho stresu. Toxikologickými skúškami, ktoré sa majú vykonať, musí byť možné posúdiť túto cytotoxicitu a súvisiace aspekty, ako je tvorba netoxických radikálov a bioperzistencia.

b) Toxikologický profil účinných látok obsiahnutých v nanočasticiach určených na cielený transport lieku sa môže líšiť, keďže dané účinné látky môžu byť rozdielne distribuované v rôznych vnútorných orgánoch (rozdielna rozpustnosť v bilogických matrixách) alebo môžu neočakávane prechádzať rôznymi biologickými bariérami v tele, ako je mozgová bariéra.

c) Vedľajšie účinky spojené s účinnými látkami sa môžu ešte zosilniť, keď sú účinné látky transportované nanočasticami.

d) Otázky imunologickej bezpečnosti, ako je imunotoxicita (priame poškodenie imunitných buniek), imunostimulácia, imunosupresia a imunomodulácia (ako napríklad aktivácia komplementu, zápal, aktivácia vrodenej alebo získanej imunity) už boli pre nanomedicínu identifikované.

e) Musí sa zohľadniť schopnosť nanočastíc vyvolať zápalové alebo alergické reakcie. Schopnosť preniknúť do krvného obehu a vyvolať zápalové reakcie môže viesť k diseminovanej intravaskulárnej koagulácií alebo fibrinolýze s ďalšími dôsledkami, ako napríklad trombóza. Preto sa musí kontrolovať hemokompatibilita nanočastíc.

V.1.5.6. **RNA antisense terapeutické produkty a RNA interferenčné terapeutické produkty**

V.1.5.6.1. RNA antisense terapeutické produkty a RNA interferenčné terapeutické produkty môžu byť generované syntézou alebo technikami rekombinácie.

V.1.5.6.2. Antisense RNA je jednovláknová RNA, ktorá je komplementárna k mediátorovej RNA kódujúcej proteín pričom dôjde ich hybridizácii, čím sa zablokuje translácia mediátorovej RNA do proteínu.

V.1.5.6.3. RNA interferencia je biologický mechanizmus, v rámci ktorého molekuly RNA inhibujú expresiu alebo transláciu génu neutralizáciou cieľových molekúl mRNA.

V.1.5.6.4. Okrem požiadaviek na údaje stanovených v oddieloch II alebo III sa uplatňujú tieto požiadavky:

a) ako súčasť kontrolných skúšok hotového lieku je potrebné stanoviť minimálne množstvo segmentov RNA na objem, a tiež je potrebné potvrdiť, že dané segmenty RNA predstavujú správnu sekvenciu;

b) v prípade určitých RNA antisense terapeutických produktov, na ktoré sa vzťahuje oddiel II tejto prílohy, môže byť na skúšanie prepúšťania potrebná biologická analýza potencie;

c) štúdie stability zahŕňajú skúšku monitorovania rýchlosti degradácie segmentov RNA v priebehu času;

d) v prípade RNA antisense terapeutických produktov sa musia zohľadniť možné škodlivé účinky v dôsledku cielenej alebo necielenej väzby, ako aj možné škodlivé účinky iné ako antisens vyvolané v dôsledku napríklad akumulácie, zápalových reakcií a aptamerickej väzby;

e) v prípade RNA interferenčných (RNAi) terapeutických produktov sa musia zohľadniť možné škodlivé účinky necielenej interferencie (v dôsledku pozitívneho reťazca RNAi), ako aj možnosti prieniku cez bariéru krv-mozog a vyvolania porúch centrálneho nervového systému;

f) v prípade RNA antisense terapeutických produktov a RNA interferenčných terapeutických produktov určených na génovú terapiu sa musia zohľadniť požiadavky na veterinárne lieky určené na génovú terapiu.

V.2. **Základná dokumentácia k antigénu vakcíny**

Pre určité imunologické veterinárne lieky a odchylne od ustanovení oddielu IIIb časti 2 sa zavádza koncept základnej dokumentácie k antigénu vakcíny.

V.2.1. Zásady

V.2.1.1. Na účely tejto prílohy sa pod základnou dokumentáciou k antigénu vakcíny rozumie samostatná časť dokumentácie k žiadosti o registráciu, ktorá obsahuje všetky podstatné informácie týkajúce sa každej účinnej látky, ktorá je súčasťou daného veterinárneho lieku. Táto samostatná časť môže byť spoločná pre jednu alebo viac jednozložkových (monovalentných) a/alebo zložených (polyvalentných) vakcín uvádzaných tým istým žiadateľom alebo držiteľom rozhodnutia o registráciu.

V.2.1.2. Použitie základnej dokumentácie k antigénu vakcíny je nepovinné. V prípade kombinovaných vakcín sa musí špecifikovať antigén (antigény) vakcíny, ktorý sa má zahrnúť do základnej dokumentácie (dokumentácií) k antigénu vakcíny a pre každý jeden z týchto antigénov sa vyžaduje samostatná základná dokumentácia k antigénu vakcíny.

V.2.1.3. Predloženie a schválenie základnej dokumentácie k antigénu vakcíny musí byť v súlade s príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou.

V.2.2. Obsah

Základná dokumentácia k antigénu vakcíny obsahuje informácie uvedené v častiach V.2.2.1 až V.2.3.3 z príslušných oddielov časti 1 (Zhrnutie dokumentácie) a časti 2 (Dokumentácia kvality), ako sa stanovuje v oddiele IIIb tejto prílohy:

V.2.2.1. Zhrnutie dokumentácie (časť 1)

Uvedie sa názov a adresa výrobcu (výrobcov) a miesta (miest) podieľajúcich sa na jednotlivých stupňoch výroby a kontroly účinnej látky spolu s kópiami príslušných povolení na výrobu.

V.2.2.2. Kvalitatívne a kvantitatívne údaje o zložkách (časť 2.A)

Poskytne sa úplný a presný názov účinnej látky (napríklad vírusový alebo bakteriálny kmeň, antigén) rovnakým spôsobom, ako sa uvádza v prípade akéhokoľvek hotového lieku. Predložia sa informácie o vývoji produktu relevantné pre danú účinnú látku.

V.2.2.3. Opis výrobnej metódy (časť 2.B)

Predloží sa opis výrobnej metódy účinnej látky vrátane validácie kľúčových stupňov výroby a v prípade potreby odôvodnenie akéhokoľvek navrhovaného prechodného uchovávania. V prípade inaktivovaných vakcín sa poskytnú údaje relevantné pre fázu inaktivácie účinnej látky vrátane validácie procesu inaktivácie.

V.2.2.4. Výroba a kontrola vstupných surovín (časť 2.C)

V.2.2.4.1. Uplatňujú sa štandardné požiadavky opísané v oddiele IIIb.2C relevantné pre danú účinnú látku.

V.2.2.4.2. Predložia sa informácie o účinnej látke (napríklad vírusový/bakteriálny kmeň), substráte/substrátoch (bunky, médium na kultiváciu buniek) a všetkých surovinách (uvedené alebo neuvedené v liekopise, biologické alebo nebiologické) použité pri výrobe účinnej látky.

V.2.2.4.3. Do dokumentácie sa zahrnú špecifikácie, informácie o zavedených procesoch a o skúškach, ktoré sa majú vykonať s cieľom kontroly kvality všetkých šarží vstupných surovín a výsledky týkajúce sa šarží všetkých použitých zložiek.

V.2.2.4.4. Prípadne sa predloží posúdenie rizika TSE (transmisívna spongiformná encefalopatia) a cudzorodých látok. Treba poznamenať, že v rámci posúdenia rizika TSE a cudzorodých látok sa musia zohľadniť cieľové druhy zachované pre hotové lieky s odkazom na základnú dokumentáciu k antigénu vakcíny. V závislosti od predložených informácií možno v základnej dokumentácii k antigénu vakcíny uviesť upozornenia alebo obmedzenia použitia, ktoré sa môžu zmierniť počas analýzy rizika na úrovni hotového lieku.

V.2.2.4.5. Ak sa vakcína získa technikami rekombinácie, poskytnú sa všetky zodpovedajúce relevantné údaje o geneticky modifikovanom víruse/baktériách.

V.2.2.5. Kontrolné skúšky v priebehu výrobného procesu (časť 2.D)

Na kontrolné skúšky vykonané v priebehu výroby účinnej látky sa uplatňujú štandardné požiadavky opísané v oddiele IIIb.2D vrátane validácie kľúčových kontrolných skúšok a v prípade potreby akéhokoľvek navrhovaného prechodného uchovávania (pred zmiešaním).

V.2.2.6. Rovnorodosť jednotlivých šarží (časť 2.F)

Na preukázanie konzistentnosti pri výrobe antigénu sa uplatňujú štandardné požiadavky opísané v oddiele IIIb.2F.

V.2.2.7. Stabilita (časť 2.G)

Na preukázanie stability antigénu a v prípade potreby akéhokoľvek prechodného uchovávania sa uplatňujú štandardné požiadavky opísané v oddiele IIIb.2G.

V.2.3. Vyhodnotenie a certifikácia

V.2.3.1. V prípade vakcín obsahujúcich nový vakcínový antigén (antigény), pre ktorý neexistuje základná dokumentácia k antigénu vakcíny, žiadateľ predloží agentúre úplnú dokumentáciu k žiadosti o registráciu vrátane všetkých dokumentácií k antigénu vakcíny zodpovedajúcich každému jednotlivému antigénu vakcíny, pre ktorý je určené použitie základnej dokumentácie k antigénu vakcíny. Vedecké a odborné posudzovanie základnej dokumentácie k antigénu vakcíny vykoná agentúra. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie certifikátu o zhode s právnymi predpismi Únie pre každú základnú dokumentáciu k antigénu vakcíny, ktoré sa má doplniť hodnotiacou správou. Certifikát je platný v celej Únii.

V.2.3.2. Časť V.2.3.1 sa takisto uplatňuje na každú vakcínu, ktorá pozostáva z novej kombinácie antigénov vakcíny, bez ohľadu na to, či jeden alebo viaceré z týchto antigénov vakcíny sú alebo nie sú súčasťou vakcín už registrovaných v Únii.

V.2.3.3. Zmeny obsahu základnej dokumentácie k antigénu vakcíny pre vakcínu registrovanú v Únii podliehajú vedeckému a odbornému posudzovaniu, ktoré vykoná agentúra. V prípade pozitívneho stanoviska agentúra vydá certifikát o zhode s právnymi predpismi Únie pre základnú dokumentáciu k antigénu vakcíny. Vydaný certifikát je platný v celej Únii.

V.3. **Dokumentácia pre viac kmeňov**

V.3.1. Pre určité imunologické veterinárne lieky a odchylne od ustanovení oddielu IIIb časti 2 sa zavádza koncept dokumentácie pre viac kmeňov.

V.3.2. Dokumentácia pre viac kmeňov je definovaná ako jedna dokumentácia obsahujúca príslušné údaje pre jedinečné a dôkladné vedecké posúdenie rôznych možností kmeňov/kombinácií kmeňov, čo umožňuje registráciu inaktivovaných vakcín proti antigénne variabilným vírusom alebo baktériám, v prípade ktorých je potrebná rýchla alebo častá zmena zloženia formulácií vakcín, aby sa zabezpečila účinnosť vzhľadom na epidemiologickú situáciu v praxi. V závislosti od epidemiologickej situácie, v ktorej sa zamýšľa použitie vakcíny, sa na formuláciu finálneho produktu môže vybrať niekoľko kmeňov z tých, ktoré sú zahrnuté v dokumentácii.

V.3.3. Každá dokumentácia pre viac kmeňov je platná len pre jeden druh vírusu, rod baktérie alebo vektor pre danú chorobu; V rámci dokumentácie pre viac kmeňov nie je možné schváliť zmesi rôznych vírusov patriacich do rôznych čeľadí, rodov, druhov alebo baktérií patriacich do rôznych čeľadí alebo rodov.

V.3.4. V súvislosti s novými žiadosťami o registráciu týkajúcich sa viacerých kmeňov, v prípade ktorých neexistuje registrovaná viackmeňová vakcína určená pre konkrétny vírus/baktériu/chorobu, agentúra pred podaním žiadosti potvrdí oprávnenosť prístupu založeného na dokumentácii pre viac kmeňov.

V.3.5. Predloženie dokumentácie pre viac kmeňov musí byť v súlade s príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou.

V.4. **Technologické platformy pre vakcíny**

V.4.1. Zásady

V.4.1.1. Technologické platformy pre vakcíny sú súborom technológií, ktoré spoločne využívajú „základný“ nosič alebo vektor modifikovaný iným antigénom alebo súborom antigénov pre každú vakcínu získanú prostredníctvom danej platformy. Zahŕňa to okrem iného platformy na báze proteínov (častice podobné vírusom), platformy pre DNA vakcíny, platformy pre vakcíny obsahujúce mRNA, replikóny (samoreplikujúca sa RNA) a vírusové a bakteriálne vektorové vakcíny.

V.4.1.2. V prípade žiadostí o registráciu imunologických veterinárnych liekov vyrobených na základe technologických platforiem sa považuje sa oprávnené znížiť požiadavky na údaje. Od výrobcu sa vyžaduje úplná dokumentácia pre prvý produkt vyrobený na základe konkrétnej technologickej platformy pre konkrétny cieľový druh. V čase predloženia prvej (úplnej) dokumentácie na základe technologickej platformy môže žiadateľ súčasne predložiť „základnú dokumentáciu k technologickej platforme“, ktorá obsahuje všetky údaje týkajúce sa danej platformy, v prípade ktorej existuje primeraná vedecká istota, že zostane nezmenená bez ohľadu na príslušné antigény/gény pridané do platformy. Povaha údajov, ktoré sa majú zahrnúť do základnej dokumentácie k technologickej platforme, budú závisieť od typu platformy.

V.4.1.3. Po certifikácii základnej dokumentácie k technologickej platforme sa certifikát môže použiť na splnenie príslušných požiadaviek na údaje v následných žiadostiach o registráciu založených na rovnakej platforme a zamýšľaných pre ten istý cieľový druh.

V.4.2. Vyhodnotenie a certifikácia

V.4.2.1. Predloženie dokumentácie k technologickej platforme musí byť v súlade s príslušnými usmerneniami uverejnenými agentúrou. Vedecké a odborné posudzovanie základnej dokumentácie k technologickej platforme vykoná agentúra. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie certifikátu o zhode základnej dokumentácie k technologickej platforme s právnymi predpismi Únie, ktorá sa má doplniť hodnotiacou správou. Certifikát je platný v celej Únii.

V.4.2.2. Zmeny obsahu základnej dokumentácie k technologickej platforme pre vakcínu registrovanú v Únii podliehajú vedeckému a odbornému posudzovaniu, ktoré vykoná agentúra.

V.4.2.3. V prípade pozitívneho stanoviska agentúra vydá certifikát o zhode s právnymi predpismi Únie pre základnú dokumentáciu k technologickej platforme.

V.5. Registrované homeopatické veterinárne lieky

V.5.1. Kvalita (časť 2)

Na dokumentáciu k registrácii homeopatických veterinárnych liekov uvedených v článku 85 ods. 2 sa uplatňujú ustanovenia uvedené v oddiele II.2 časti 2 s týmto výnimkami.

V.5.2. Terminológia

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

V.5.3 Kontrola vstupných surovín

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

Všeobecné požiadavky na kvalitu platia pre všetky materiály a suroviny, ako aj pre medzistupne výrobného postupu až po finálne riedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom homeopatickom lieku. Ak je prítomná toxická zložka, musí sa podľa možnosti kontrolovať vo finálnom riedení. Ak to z dôvodu vysokého stupňa riedenia nie je možné, toxická zložka sa bežne kontroluje na skorších stupňoch. Každý stupeň výrobného procesu sa musí úplne opísať, počnúc vstupnými surovinami až po finálne riedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom lieku.

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

V.5.4. **Kontrolné skúšky hotového lieku**

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

Uskutoční sa stanovenie totožnosti a obsahu všetkých toxikologicky významných zložiek. Ak je odôvodnená skutočnosť, že stanovenie totožnosti a/alebo obsahu všetkých toxikologicky významných zložiek nie je možné, napríklad pre ich zriedenie v hotovom lieku, kvalita sa preukáže celkovou validáciou procesu výroby a zriedenia.

V.5.5. **Skúšky stability**

Je potrebné preukázať stabilitu hotového lieku. Údaje o stabilite homeopatického základu sú vo všeobecnosti prenosné aj na lieky z neho získané zriedením/potencovaním. Ak stanovenie totožnosti alebo obsahu účinnej látky nie sú možné pre vysoký stupeň zriedenia, môžu byť posudzované údaje o stabilite liekovej formy.

V.5.6. **Dokumentácia o bezpečnosti (časť 3)**

Časť 3 sa uplatňuje na homeopatické veterinárne lieky uvedené v článku 4 ods. 10 tohto nariadenia s nasledujúcou špecifikáciou bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia nariadenia Komisie (EÚ) č. 37/2010 ([7]) o farmakologicky účinných látkach a ich klasifikácii, pokiaľ ide o maximálne limity rezíduí v potravinách živočíšneho pôvodu.

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

([7]) Nariadenie Komisie (EÚ) č. 37/2010 z 22. decembra 2009 o farmakologicky účinných látkach a ich klasifikácii, pokiaľ ide o maximálne limity rezíduí v potravinách živočíšneho pôvodu (Ú. v. EÚ L 15, 20.1.2010, s. 1).