# DELEGIRANA UREDBA KOMISIJE (EU) 2021/805

## z dne 8. marca 2021

## o spremembi Priloge II k Uredbi (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta

**(Besedilo velja za EGP)**

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Uredbe (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. decembra 2018 o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in razveljavitvi Direktive 2001/82/ES ([1]) ter zlasti člena 146(2) Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Ustrezno je znatno posodobiti zahteve iz Priloge II k Uredbi (EU) 2019/6, v kateri so bile prevzete zahteve glede dokumentacije iz Priloge I k Direktivi 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([2]), saj v navedeni uredbi te zahteve glede dokumentacije ob razveljavitvi navedene direktive niso bile posodobljene. Zahteve glede dokumentacije iz Priloge I k Direktivi 2001/82/ES so bile nazadnje posodobljene leta 2009. Prilogo II bi bilo zato treba spremeniti, da bi se upoštevala znanstveni napredek in razvoj od leta 2009, vključno z mednarodnimi smernicami mednarodnega sodelovanja o harmonizaciji tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini (VICH) in Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) ter standardov Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD).

(2) Ustrezno je tudi določiti zahteve za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini in zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, ki so bila z Uredbo (EU) 2019/6 uvedena kot novi kategoriji zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Za navedena zdravila bi bilo treba opredeliti posebne tehnične zahteve, ki se predložijo hkrati z vlogo za pridobitev dovoljenja za promet.

(3) V Uredbi (EU) 2019/6 so bile ob priznavanju, da je mikrobna odpornost proti zdravilom naraščajoč zdravstveni problem v Uniji in po svetu, uvedene posebne pravne določbe za omejitev tveganja, da se razvije mikrobna odpornost proti zdravilom. Zato je ustrezno uvesti posebne tehnične zahteve za protimikrobna zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(4) To uredbo bi bilo treba v skladu s členom 153(3) Uredbe (EU) 2019/6 uporabljati od 28. januarja 2022.

(5) Uredbo (EU) 2019/6 bi bilo zato treba ustrezno spremeniti –

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

*Člen 1*

Priloga II k Uredbi (EU) 2019/6 se nadomesti z besedilom iz Priloge k tej uredbi.

*Člen 2*

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

Uporablja se od 28. januarja 2022.

([1]) UL L 4, 7.1.2019, str. 43.

([2]) Direktiva 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 1).

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 8. marca 2021

*Za Komisijo*
*predsednica*
Ursula VON DER LEYEN

*PRILOGA*

*„PRILOGA II*

**ZAHTEVE IZ TOČKE (B) ČLENA 8(1)**

**Kazalo**

ODDELEK I SPLOŠNA NAČELA IN ZAHTEVE ....11

I.1 **Splošna načela** ....11

I.2 **Zahteve glede sestave dokumentacije** ....11

I.2.1 **Del 1: Povzetek dokumentacije** ....11

I.2.2 **Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)** ....12

I.2.3 **Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)** ....13

I.2.4 **Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)** ....13

I.2.5 **Podrobne zahteve za različne vrste zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali dokumentacij vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom** ....14

ODDELEK II ZAHTEVE ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI ....14

II.1 **Del 1: Povzetek dokumentacije** ....14

II.2 **Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)** ....14

II.2A **Opis zdravila** ....14

II.2A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava** ....14

II.2A2 **Razvoj zdravila** ....16

II.2B **Opis načina proizvodnje** ....16

II.2C **Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi** ....16

II.2C1 **Učinkovine** ....17

II.2C1.1 **Učinkovine, navedene v farmakopejah** ....18

II.2C1.2 **Učinkovine, ki niso navedene v farmakopejah** ....18

II.2C1.3. **Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost** ....18

II.2C2 **Pomožne snovi** ....19

II.2C3 **Ovojnina (vsebniki in njihovi sistemi zapiranja)** ....19

II.2C3.1 **Učinkovina** ....19

II.2C3.2 **Končno zdravilo** ....19

II.2C4 **Snovi biološkega izvora** ....20

II.2D **Kontrolni preskusi, ki se izvajajo za izolirane intermediate med proizvodnim postopkom** ....20

II.2E **Kontrolni preskusi končnega zdravila** ....20

II.2E1 **Splošne značilnosti končnega zdravila** ....21

II.2E2 **Identifikacija in določanje vsebnosti učinkovin** ....21

II.2E3 **Identifikacija in določanje vsebnosti komponent pomožnih snovi** ....21

II.2E4 **Mikrobiološke kontrole** ....21

II.2E5 **Konsistentnost med serijami** ....21

II.2E6 **Druge kontrole** ....22

II.2F **Preskus stabilnosti** ..... 22
II.2F1 **Učinkovine** ..... 22
II.2F2 **Končno zdravilo** ..... 22
II.2G **Druge informacije** ..... 23
II.3 **Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)** ..... 23
II.3A **Preskusi varnosti** ..... 23
II.3A1 **Natančna identifikacija zdravila in njegovih učinkovin** ..... 24
II.3A2 **Farmakologija** ..... 24
II.3A2.1. **Farmakodinamika** ..... 24
II.3A2.2. **Farmakokinetika** ..... 25
II.3A3 **Toksikologija** ..... 25
II.3A4 **Druge zahteve** ..... 26
II.3A.4.1. **Posebne študije** ..... 26
II.3A.4.2. **Ugotovitve pri ljudeh** ..... 26
II.3A.4.3. **Razvoj odpornosti in povezano tveganje pri ljudeh** ..... 27
II.3A5 **Varnost za uporabnike** ..... 27
II.3A6 **Ocena tveganja za okolje** ..... 27
II.3B **Preskusi ostankov** ..... 28
II.3B1 **Identifikacija zdravila** ..... 28
II.3B2 **Deplecija ostankov (metabolizem in kinetika ostankov)** ..... 28
II.3B3 **Analitska metoda za ostanke** ..... 29
II.4 **Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)** ..... 29
II.4A **Predklinične študije** ..... 29
II.4A1 **Farmakologija** ..... 29
II.4A.1.1 **Farmakodinamika** ..... 29
II.4A.1.2 **Farmakokinetika** ..... 29
II.4A2 **Razvoj odpornosti in s tem povezano tveganje pri živalih** ..... 30
II.4A3 **Določitev in potrditev odmerka** ..... 30
II.4A4 **Toleranca pri ciljni živalski vrsti** ..... 30
II.4B **Klinična preskušanja** ..... 31
II.4B1 **Splošna načela** ..... 31
II.4B2 **Dokumentacija** ..... 31
II.4AB2.1 **Rezultati predkliničnih študij** ..... 31
II.4AB2.2 **Rezultati kliničnih preskušanj** ..... 32

ODDELEK III ZAHTEVE ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI ..... 32

ODDELEK IIIa ZAHTEVE ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI ..... 33

IIIa.1 **Del 1: Povzetek dokumentacije** ..... 33

IIIa.2 **Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)** ..... 33

IIIa.2A **Opis zdravila** ..... 33

IIIa.2A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava** ..... 33

IIIa.2A2 **Razvoj zdravila** ..... 34

IIIa.2A3 **Karakterizacija** ..... 34

IIIa.2A3.1. **Pojasnitev strukture in drugih značilnosti** ..... 34

IIIa.2A3.2. **Nečistoče** ..... 35

IIIa.2B **Opis načina proizvodnje** ..... 35

IIIa.2C **Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi** ..... 35

IIIa.2C1 **Vhodne snovi, navedene v farmakopejah** ..... 36

IIIa.2C2 **Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji** ..... 36

IIIa.2C2.1 **Vhodne snovi biološkega izvora** ..... 36

IIIa.2C2.2 **Vhodne snovi nebiološkega izvora** ..... 37

IIIa.2D **Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom** ..... 37

IIIa.2E **Kontrolni preskusi končnega zdravila** ..... 38

IIIa.2E1 **Specifikacija končnega zdravila** ..... 38

IIIa.2E2 **Opisi metod in potrditev preskusov sproščanja** ..... 38

IIIa.2E3. **Referenčni standardi ali snovi** ..... 39

IIIa.2F **Konsistentnost med serijami** ..... 39

IIIa.2F1. **Učinkovina** ..... 39

IIIa.2F2. **Končno zdravilo** ..... 39

IIIa.2G **Preskusi stabilnosti** ..... 39

IIIa.2H **Druge informacije** ..... 40

IIIa.3 **Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)** ..... 40

IIIa.3A **Preskusi varnosti** ..... 41

IIIa.3A1 **Natančna identifikacija zdravila in njegovih učinkovin:** ..... 41

IIIa.3A2 **Farmakologija** ..... 41

IIIa.3A2.1 **Farmakodinamika** ..... 42

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

IIIa.3A3 **Toksikologija** ..... 42

IIIa.3A3.1 **Toksičnost enkratnega odmerka** ..... 42

IIIa.3A3.2 **Toksičnost pri ponovljenih odmerkih** ..... 42

IIIa.3A3.3 **Toleranca pri ciljni vrsti** ....43

IIIa.3A3.4 **Reproduktivna toksičnost, vključno z razvojno toksičnostjo** ....43

IIIa.3A3.5. **Genotoksičnost** ....43

IIIa.3A3.6. **Rakotvornost** ....43

IIIa.3A3.7. **Izjeme** ....43

IIIa.3A4 **Druge zahteve** ....44

IIIa.3A4.1 **Posebne študije** ....44

IIIa.3A4.2 **Ugotovitve pri ljudeh** ....44

IIIa.3A4.3 **Razvoj odpornosti in povezano tveganje pri ljudeh** ....44

IIIa.3A5 **Varnost za uporabnike** ....45

IIIa.3A6 **Ocena tveganja za okolje** ....45

IIIa.3A6.1. **Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki ne vsebujejo gensko spremenjenih organizmov ali niso sestavljena iz njih** ....45

IIIa.3A6.2. **Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so sestavljena iz njih** ....45

IIIa.3B **Preskusi ostankov** ....46

IIIa.3B1 **Identifikacija zdravila** ....46

IIIa.3B2 **Deplecija ostankov** ....46

IIIa.3B3 **Analitska metoda za ostanke** ....46

IIIa.4 **Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)** ....47

IIIa.4A **Predklinične študije** ....47

IIIa.4A1 **Farmakologija** ....47

IIIa.4A1.1 **Farmakodinamika** ....47

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

IIIa.4A2 **Razvoj odpornosti in s tem povezano tveganje pri živalih** ....48

IIIa.4A3 **Določitev in potrditev odmerka** ....48

IIIa.4A4 **Toleranca pri ciljni živalski vrsti** ....48

IIIa.4B **Klinična preskušanja** ....48

IIIa.4B1. **Splošna načela** ....48

IIIa.4B2. **Dokumentacija** ....49

IIIa.4B2.1. **Rezultati predkliničnih študij** ....49

IIIa.4B2.2. **Rezultati kliničnih preskušanj** ....49

ODDELEK IIIb ZAHTEVE ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI ....50
IIIb.1 **Del 1: Povzetek dokumentacije** ....50
IIIb.2 **Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke in mikrobiološke informacije)** ....50
IIIb.2.A **Opis zdravila** ....50
IIIb.2A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava** ....50
IIIb.2A2 **Razvoj zdravila** ....51
IIIb.2B **Opis načina proizvodnje** ....52
IIIb.2C **Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi** ....52
IIIb.2C1 **Vhodne snovi, navedene v farmakopejah** ....53
IIIb.2C2 **Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji** ....53
IIIb.2C2.1 **Vhodne snovi biološkega izvora** ....53
IIIb.2C2.2 **Vhodne snovi nebiološkega izvora** ....54
IIIb.2D **Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom** ....54
IIIb.2E **Kontrolni preskusi končnega zdravila** ....55
IIIb.2F **Konsistentnost med serijami** ....56
IIIb.2G **Preskusi stabilnosti** ....56
IIIb.2H **Druge informacije** ....57
IIIb.3 **Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)** ....57
IIIb.3A **Splošne zahteve** ....57
IIIb.3B **Predklinične študije** ....58
IIIb.3C **Klinična preskušanja** ....60
IIIb.3D **Ocena tveganja za okolje** ....60
IIIb.3E **Ocena, ki se zahteva za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so sestavljena iz njih** ....61
IIIb.3F **Preskusi ostankov, ki se vključijo v predklinične študije** ....61
IIIb.4 **Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)** ....61
IIIb.4A **Splošne zahteve** ....61
IIIb.4B **Predklinične študije** ....62
IIIb.4C **Klinična preskušanja** ....63
ODDELEK IV ZAHTEVE ZA POSEBNE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM ....64
IV.1 **Vloge za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini** ....64
IV.2 **Vloge za hibridna zdravila za uporabo v veterinarski medicini** ....65
IV.3 **Vloge za kombinirana zdravila za uporabo v veterinarski medicini** ....66
IV.4 **Vloge na podlagi informirane privolitve** ....66
IV.5 **Vloge na podlagi bibliografskih podatkov** ....66
IV.6 **Vloge za omejene trge** ....68
IV.7 **Vloge v izjemnih okoliščinah** ....68

ODDELEK V ZAHTEVE ZA VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZA DOLOČENA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI ..... 68

V.1 **Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije** ..... 68

V.1.1 **Splošne zahteve** ..... 68

V.1.2 **Zahteve glede kakovosti** ..... 69

V.1.3 **Zahteve glede varnosti** ..... 70

V.1.4 **Zahteve glede učinkovitosti** ..... 70

V.1.5 **Posebne podatkovne zahteve za določene vrste zdravil za nove terapije** ..... 70

V.1.5.1 **Načela** ..... 70

V.1.5.2 **Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za gensko terapijo** ..... 70

V.1.5.3 **Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za regenerativno medicino, tkivno inženirstvo in celično terapijo** ..... 71

V.1.5.4 **Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, posebej zasnovano za bakteriofagno terapijo** ..... 72

V.1.5.5 **Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, izdelano z nanotehnologijami** ..... 72

V.1.5.6 **Zdravila za terapijo z negativno usmerjeno RNK in terapijo z RNK-interferenco** ..... 73

V.2 **Glavni dosje o antigenu cepiva** ..... 74

V.3 **Dokumentacija za več sevov** ..... 75

V.4 **Tehnologija platforme za cepiva** ..... 75

V.5 **Dovoljena homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini** ..... 76

ODDELEK I

**SPLOŠNA NAČELA IN ZAHTEVE**

## I.1 Splošna načela

I.1.1 Dokumentacija, priložena vlogi za pridobitev dovoljenja za promet v skladu s členi 8 in 18 do 25, se predloži v skladu z zahtevami iz te priloge, pri čemer se upoštevajo smernice, ki jih objavi Komisija, in zahteve glede elektronske oblike, ki jih objavi Agencija.

I.1.2 Predlagatelji pri pripravi dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet upoštevajo tudi najsodobnejše znanje na področju veterinarske medicine ter znanstvene smernice v zvezi s kakovostjo, varnostjo in učinkovitostjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih objavi Agencija.

I.1.3 Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini se za ustrezne dele dokumentacije uporabljajo vse ustrezne monografije Evropske farmakopeje, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji.

I.1.4 Proizvodni postopki za učinkovine in končna zdravila so v skladu z dobro proizvodno prakso.

I.1.5 V vlogo se vključijo vse za izdelek ugodne ali neugodne informacije, ki so pomembne za oceno zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Še zlasti se predložijo vsi pomembni podatki za vsako nedokončano ali opuščeno študijo ali preskušanje v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

I.1.6 Farmakološke, toksikološke in predklinične študije ter študije o ostankih se izvedejo v skladu z določbami glede dobre laboratorijske prakse iz direktiv 2004/10/ES ([1]) in 2004/9/ES ([2]) Evropskega parlamenta in Sveta.

I.1.7 Vsi poskusi na živalih se izvajajo ob upoštevanju načel iz Direktive 2010/63/EU, ne glede na kraj izvajanja poskusov.

I.1.8 Dokumentacija kot ločen dokument vključuje oceno tveganja za okolje v zvezi s sprostitvijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta ali so sestavljena iz njih. Informacije se predložijo v skladu z določbami Direktive 2001/18/ES ob upoštevanju smernic, ki jih objavi Komisija.

I.1.9 Predlagatelj v delu 1 dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet potrdi, da za nobene predložene podatke, pomembne za kakovost, varnost in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno z javno dostopnimi podatki, ne velja varstvo tehnične dokumentacije.

## I.2 Zahteve glede sestave dokumentacije

Vsako dokumentacijo za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini sestavljajo naslednji deli:

### I.2.1 *Del 1: Povzetek dokumentacije*

Del 1 vključuje upravne informacije, kot so navedene v Prilogi I, kot sledi:

(a) del 1A: točke 1 do 4 in 6.1 do 6.4;

(b) del 1B: točka 5;

(c) del 1C: točka 6.5.

([1]) Direktiva 2004/10/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. februarja 2004 o usklajevanju zakonov in drugih predpisov o uporabi načel dobre laboratorijske prakse ter preverjanju njihove uporabe pri preskusih kemičnih snovi (UL L 50, 20.2.2004, str. 44).

([2]) Direktiva 2004/9/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. februarja 2004 o inšpekcijskih pregledih in preverjanju dobre laboratorijske prakse (DLP) (UL L 50, 20.2.2004, str. 28).

Kar zadeva točko 5.1 dela 1B v povezavi s točko (l) člena 35(1), vloga, v kateri se predlaga razvrstitev zdravila za uporabo v veterinarski medicini med zdravila, ‚za katera ni potreben veterinarski recept', vključuje kritičen pregled značilnosti zdravila za utemeljitev primernosti take razvrstitve ob upoštevanju varnosti za ciljne in neciljne živali, javnega zdravja in varstva okolja, kot je opredeljeno v merilih iz točk (a) do (g) člena 34(3).

Vsako kritično izvedensko poročilo se pripravi ob upoštevanju najnovejših znanstvenih spoznanj ob predložitvi vloge. Vsebuje oceno različnih preskusov in preskušanj iz dokumentacije vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ter obravnava vse vidike, pomembne za oceno kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini. V njem se navedejo podrobni rezultati predloženih preskusov in preskušanj ter natančni bibliografski sklici. Zagotovijo se kopije navedenih bibliografskih sklicev.

Kritična izvedenska poročila podpiše in datira izvedenec, ki je avtor poročila, priložijo pa se tudi informacije o izobrazbi, usposabljanju ter poklicnih izkušnjah izvedenca. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med izvedencem in predlagateljem.

Kritična izvedenska poročila in dodatki vsebujejo natančne in jasne navzkrižne sklice na informacije, ki jih vsebuje tehnična dokumentacija.

Kadar se del 2 predloži v obliki skupnega tehničnega dokumenta, se za kritično izvedensko poročilo o kakovosti uporabi splošni povzetek kakovosti.

Pri delih 3 in 4 kritično izvedensko poročilo vključuje tudi v preglednici prikazan povzetek vse tehnične dokumentacije in ustreznih podatkov, ki so bili predloženi.

I.2.2 ***Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)***

(1) Za učinkovine in končna zdravila za uporabo v veterinarski medicini (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) podatki o farmacevtski kakovosti vključujejo informacije o proizvodnem postopku, karakterizaciji in lastnostih, postopkih in zahtevah za nadzor kakovosti in o stabilnosti ter opis sestave, razvoja in pakiranja zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(2) Uporabljajo se vse monografije, vključno s specifičnimi monografijami, splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje. Za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini se uporabljajo vse monografije, vključno s specifičnimi monografijami, splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje, razen če je utemeljeno drugače. Če ni monografije Evropske farmakopeje, se lahko uporabi monografija farmakopeje države članice. Kadar ni snov opisana niti v Evropski farmakopeji niti v farmakopeji države članice, se lahko sprejme skladnost z monografijo farmakopeje tretje države, če se dokaže njena ustreznost; v takih primerih predlagatelj predloži kopijo monografije in po potrebi njen prevod. Predložijo se podatki, ki dokazujejo, da monografija omogoča ustrezen nadzor kakovosti snovi.

(3) Če se uporabijo preskusi, ki niso navedeni v farmakopeji, se njihova uporaba utemelji z zagotovitvijo dokaza, da bi materiali, če bi bili preskušeni v skladu s farmakopejo, izpolnjevali zahteve glede kakovosti iz ustrezne monografije farmakopeje.

(4) Pri vseh postopkih preskušanja za analizo in nadzor kakovosti se upoštevajo uveljavljene smernice in zahteve. Predložijo se rezultati potrditvenih študij. Vsi postopki preskušanja se opišejo dovolj podrobno, da se lahko obnovijo v kontrolnih preskusih, izvedenih na zahtevo pristojnega organa, in da jih lahko pristojni organ ustrezno oceni. Primerno se opišejo vse posebne naprave in oprema, ki se lahko uporabljajo, po potrebi s shemo. Formulam laboratorijskih reagentov se po potrebi doda metoda priprave. Pri postopkih preskušanja, vključenih v Evropsko farmakopejo ali farmakopejo države članice, se lahko ta opis nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

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

(6) Za učinkovino in/ali končno zdravilo se lahko (fizikalno-kemijski, biološki ali mikrobiološki) podatki o farmacevtski kakovosti v dokumentacijo vključijo v obliki skupnega tehničnega dokumenta.

(7) Za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno z imunološkimi zdravili, se v dokumentacijo vključijo informacije o topilih, potrebnih za izdelavo pripravka končnega zdravila. Biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se šteje za eno zdravilo, tudi če je potrebnih več topil za pripravo različnih pripravkov končnega zdravila, ki so lahko primerni za uporabo po različnih poteh ali na različne načine. Topila, priložena biološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, se lahko pakirajo skupaj s stekleničkami učinkovine ali ločeno.

(8) V skladu z Direktivo 2010/63/EU in Evropsko konvencijo za zaščito vretenčarjev, ki se uporabljajo v poskusne in druge znanstvene namene, se preskusi izvajajo tako, da se uporabi najmanjše število živali in da se povzroči najmanj bolečine, trpljenja, stiske ali trajnih poškodb. Če je na voljo, se uporabi alternativni preskus *in vitro*, kadar se s tem nadomesti ali zmanjša uporaba živali ali zmanjša trpljenje.

I.2.3 ***Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)***

(1) Dokumentacija o študijah o varnosti vključuje:

(a) zbirno poročilo o preskusih, ki so bili izvedeni v skladu s tem delom, s podrobnimi sklici na objavljeno literaturo, ki vsebuje objektivno razpravo o vseh dobljenih rezultatih. Opustitev katerega koli navedenega preskusa ali preskušanja in vključitev nadomestne vrste študije se navedeta in obrazložita;

(b) po potrebi izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse za predklinične študije o varnosti ter razpravo o tem, kako lahko na skupno oceno tveganja vplivajo študije, ki niso skladne z dobro laboratorijsko prakso, in utemeljitev statusa neskladnosti z dobro laboratorijsko prakso.

(2) Dokumentacija vključuje:

(a) seznam vseh študij in preskušanj, vključenih v dokumentacijo;

(b) utemeljitev izpustitve katere koli vrste študije ali preskušanja;

(c) obrazložitev vključitve nadomestne vrste študije ali preskušanja;

(d) razpravo o tem, kako lahko na skupno oceno tveganja vplivajo študije ali preskušanja, ki niso skladni z dobro laboratorijsko prakso, in utemeljitev statusa neskladnosti z dobro laboratorijsko prakso.

I.2.4 ***Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)***

(1) Dokumentacija o učinkovitosti vključuje vso predklinično in klinično dokumentacijo, ugodno ali neugodno za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, da se omogoči objektivna skupna ocena razmerja med tveganji in koristmi zdravila.

(2) Dokumentacija o študijah o učinkovitosti vključuje:

(a) zbirno poročilo o preskusih, ki so bili izvedeni v skladu s tem delom, s podrobnimi sklici na objavljeno literaturo, ki vsebuje objektivno razpravo o vseh dobljenih rezultatih. Opustitev katerega koli navedenega preskusa ali preskušanja in vključitev nadomestne vrste študije se navedeta in obrazložita;

(b) po potrebi izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse za predklinične študije o varnosti ter razpravo o tem, kako lahko na skupno oceno tveganja vplivajo študije, ki niso skladne z dobro laboratorijsko prakso, in utemeljitev statusa neskladnosti z dobro laboratorijsko prakso.

(3) Dokumentacija vključuje:

(a) seznam vseh študij, vključenih v dokumentacijo;

(b) utemeljitev izpustitve katere koli vrste študije;

(c) obrazložitev vključitve nadomestne vrste študije.

(4) Namen preskušanj, ki jih opisuje ta del, je dokazati učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Vse trditve predlagatelja glede lastnosti, učinkov in uporabe zdravila se v celoti podprejo z rezultati posebnih preskušanj, ki se priložijo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

(5) Vsa preskušanja učinkovitosti se izvedejo v skladu z dobro premišljenim podrobnim protokolom, ki se pripravi v pisni obliki pred začetkom preskušanja. Dobrobit poskusnih živali je pod veterinarskim nadzorom ter se v celoti upošteva pri pripravi katerega koli protokola preskušanja in pri celotnem izvajanju preskušanja.

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

(7) Pred začetkom vsakega terenskega preskušanja se pridobi in dokumentira informirana privolitev lastnika živali, ki se uporabljajo v preskušanju. Še zlasti se lastnik živali pisno obvesti o posledicah sodelovanja v preskušanju, in sicer glede poznejše odstranitve zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz navedenih živali.

I.2.5 ***Podrobne zahteve za različne vrste zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali dokumentacij vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom***

(1) Podrobne zahteve za različne vrste zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali posebne vrste dokumentacij vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so opredeljene v naslednjih oddelkih te priloge:

(a) v oddelku II so opisane standardizirane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

(b) v oddelku III so opisane standardizirane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z biološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini:

(i) v oddelku IIIa so opisane standardizirane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z biološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

(ii) v oddelku IIIb so opisane standardizirane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini;

(c) v oddelku IV so opisane zahteve glede dokumentacije za posebne vrste dokumentacij vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom;

(d) v oddelku V so opisane zahteve glede dokumentacije za določene vrste zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

ODDELEK II

**ZAHTEVE ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se uporabljajo naslednje podrobne zahteve, razen kadar je drugače določeno v oddelku IV.

II.1 ***Del 1: Povzetek dokumentacije***

Glej oddelek I.

II.2 ***Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)***

II.2A **Opis zdravila**

II.2A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava**

(1) Podatki o kvalitativni sestavi vseh sestavin zdravila pomenijo navedbo ali opis:

(a) učinkovin,

(b) pomožnih snovi, sestavin pomožnih snovi, ne glede njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, adjuvanti, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami,

(c) drugih sestavin zunanjega ovoja zdravil za uporabo v veterinarski medicini (kapsul, želatinskih kapsul, intraruminalnih naprav), ki jih žival zaužije ali se kako drugače dajejo živalim,

(d) vseh ustreznih podatkov o stični ovojnini in po potrebi zunanji ovojnini, in kadar je to ustrezno, načinu zapiranja ovojnine ter podatkov o pripomočkih, s katerimi se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporablja ali daje in ki bodo priloženi zdravilu.

(2) Običajna terminologija, ki se uporablja pri opisovanju sestavin zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ne glede na uporabo drugih določb člena 8 pomeni:

(a) pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v glavi zadevne monografije s sklicem na zadevno farmakopejo;

(b) pri drugih snoveh mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali kadar ti imeni ne obstajata, natančno znanstveno oznako;

(c) pri sestavinah, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se v izjavi opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je to ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki;

(d) pri barvilih označitev s kodo ‚E', ki jim je dodeljena v skladu z Direktivo 2009/35/ES Evropskega parlamenta in Sveta.

(3) Za podrobne podatke o kvantitativni sestavi vseh učinkovin in pomožnih snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini je treba glede na zadevno farmacevtsko obliko za vsako zdravilno učinkovino in pomožno snov navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali volumna.

(4) Enote biološke aktivnosti se uporabljajo za snovi, ki jih ni mogoče kemijsko opredeliti. Uporabi se mednarodna enota biološke aktivnosti, če je opredeljena. Če mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da zagotavljajo nedvoumne informacije o aktivnosti snovi, in sicer z enotami Evropske farmakopeje, kadar je to ustrezno.

(5) Kvantitativna sestava se dopolni:

(a) pri pripravkih z enkratnim odmerkom: z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako učinkovino v enem vsebniku ob upoštevanju uporabnega volumna zdravila po rekonstituciji, kadar je to ustrezno;

(b) pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo po kapljicah: z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako učinkovino, ki jo vsebuje kapljica ali tako število kapljic, ki ustreza 1 ml ali 1 g pripravka;

(c) pri farmacevtskih oblikah, ki se dajejo v odmerjenih količinah: z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako učinkovino na odmerjeno količino.

(6) Za učinkovine, ki so prisotne v obliki spojin ali derivatov, se količina izrazi s skupno maso, in če je potrebno ali ustrezno, z maso aktivnega dela ali delov molekule.

(7) Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Uniji, se količina učinkovine, ki je sol ali hidrat, sistematično izrazi z maso aktivnega dela ali delov molekule. Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, za katera se pozneje pridobi dovoljenje za promet v državah članicah, se kvantitativna sestava za isto učinkovino izrazi na enak način.

II.2A2 **Razvoj zdravila**

(1) Predloži se obrazložitev izbire sestave, sestavin, ovojnine, predvidene funkcije pomožnih snovi v končnem zdravilu in proizvodnega postopka, vključno z utemeljitvijo izbire postopka in podatki o postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih, uporabljenih pri končnem zdravilu. Obrazložitev se podpre z znanstvenimi podatki o farmacevtskem razvoju. Navede in obrazloži se morebitni presežek. Dokaže se, da mikrobiološke lastnosti (mikrobiološka čistost in protimikrobna aktivnost) in navodila za uporabo ustrezajo predvideni uporabi zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kakor je opredeljeno v dokumentaciji vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

(2) Študija o medsebojnih vplivih med končnim zdravilom in primarno ovojnino se predloži, če obstaja možnost tveganja za takšne medsebojne vplive, zlasti pri pripravkih za vbrizgavanje.

(3) Predlagane velikosti pakiranj se utemeljijo glede na predlagano pot uporabe, odmerjanje in ciljno vrsto, zlasti za protimikrobne snovi (učinkovine).

(4) Kadar je končnemu zdravilu priložena dozirna naprava, se dokaže točnost odmerkov.

(5) Kadar je pri končnem zdravilu priporočena uporaba spremljevalnega preskusa (npr. diagnostičnega preskusa), se zagotovijo ustrezne informacije o testu.

(6) Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih vključitvi v krmo, se predložijo informacije o stopnjah vključitve, homogenosti v krmi in ustreznosti/primernosti krme ter navodila za vključitev.

II.2B **Opis načina proizvodnje**

(1) Opis načina proizvodnje, ki je priložen vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 8, se pripravi tako, da zagotavlja ustrezen strnjen pregled značilnosti uporabljenih postopkov.

(2) Za ta namen opis vsebuje vsaj:

(a) dejansko proizvodno formulo za predlagane velikosti komercialne serije s podrobnimi podatki o kvantitativni sestavi uporabljenih snovi. Navedejo se vse snovi, ki se v proizvodnem postopku lahko izgubijo; navedejo se vsi presežki;

(b) opis različnih stopenj proizvodnje z informacijami o operativnih pogojih postopka, in sicer v obliki besedilnega opisa in diagrama poteka postopka;

(c) v primeru neprekinjene proizvodnje vse podrobnosti o sprejetih previdnostnih ukrepih za zagotovitev homogenosti končnega zdravila. Zagotovijo se informacije o tem, kako je opredeljena serija (npr. izrazi se s časovnim obdobjem ali količino zdravila, lahko tudi v razponih);

(d) seznam medprocesnih kontrol, ki vključuje stopnjo proizvodnje, na kateri se izvedejo, in merila za sprejemljivost;

(e) eksperimentalne študije, ki potrjujejo proizvodni postopek, in po potrebi shemo postopka potrditve za serije obsega proizvodnje;

(f) pri sterilnih zdravilih, kadar se uporabljajo nefarmakopejski sterilizacijski pogoji, podatke o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih.

II.2C **Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi**

(1) V tej točki ‚vhodne snovi' pomenijo učinkovine, pomožne snovi in ovojnino (stično ovojnino s sistemom zapiranja, in če je to ustrezno, zunanjo ovojnino ter katero koli dozirno napravo, priloženo zdravilu za uporabo v veterinarski medicini).

(2) V dokumentaciji se navedejo specifikacije in informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi.

(3) Rutinski preskusi, ki se izvajajo za vhodne snovi, se izvajajo enako, kot je navedeno v dokumentaciji.

(4) Kadar je Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva za vhodno snov, učinkovino ali pomožno snov že izdal potrdilo o ustreznosti, je navedeno potrdilo sklic na ustrezno monografijo Evropske farmakopeje.

(5) V primeru sklica na potrdilo o ustreznosti proizvajalec pisno zagotovi predlagatelju, da se proizvodni postopek ni spremenil, odkar je Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva izdal potrdilo o ustreznosti. Če je v potrdilu izpolnjeno in podpisano polje ‚okence o dostopu', se navedena zahteva šteje za izpolnjeno, ne da bi bilo potrebno dodatno zagotovilo.

(6) Za vhodne snovi se predložijo potrdila o analizi, da se dokaže skladnost z opredeljenimi specifikacijami.

II.2C1 **Učinkovine**

(1) Zahtevani podatki se predložijo na enega od treh načinov, opredeljenih v točkah 2 do 4.

(2) Predložijo se navedeni podatki:

(a) informacije o identiteti in strukturi učinkovine ter seznam njenih fizikalno-kemijskih in drugih pomembnih lastnosti, zlasti fizikalno-kemijskih lastnosti, ki lahko vplivajo na varnost in učinkovitost učinkovine. Kadar je to ustrezno, dokazi o molekulski strukturi vključujejo shematično aminokislinsko zaporedje in relativno molekulsko maso;

(b) informacije o proizvodnem postopku vključujejo opis proizvodnega postopka učinkovine, ki je zaveza predlagatelja za proizvodnjo učinkovine. Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za proizvodnjo učinkovin, in opredeli, kje v postopku se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se informacije o kakovosti in nadzoru navedenih snovi. Navedejo se informacije, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ustrezne za njihovo predvideno uporabo;

(c) informacije o nadzoru kakovosti vključujejo preskuse (vključno z merili za sprejemljivost), izvedene za vsak kritičen korak, informacije o kakovosti in kontroli intermediatov ter študije potrditve postopka in/ali ocenjevanja, kot je ustrezno. Po potrebi vključujejo tudi podatke o potrditvi analitskih metod, ki se uporabljajo za učinkovino;

(d) v informacijah o nečistočah se navedejo predvidene nečistoče ter ravni in narava ugotovljenih nečistoč. Kadar je to ustrezno, se navedejo tudi informacije o varnosti navedenih nečistoč.

(3) Glavni dosje o učinkovini

Za nebiološko učinkovino lahko predlagatelj uredi, da njen proizvajalec informacije o učinkovini iz točke 2 predloži neposredno pristojnim organom kot glavni dosje o učinkovini. V tem primeru proizvajalec učinkovine predlagatelju zagotovi vse podatke (predlagateljev del glavnega dosjeja o učinkovini), ki bi jih ta lahko potreboval pri prevzemanju odgovornosti za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Kopija podatkov, ki jih proizvajalec učinkovine zagotovi predlagatelju, se vključi v dokumentacijo zdravila. Proizvajalec učinkovine predlagatelju pisno potrdi, da zagotavlja konsistentnost med serijami ter da ne bo spreminjal proizvodnega postopka ali specifikacij brez obvestila predlagatelju.

(4) Potrdilo o ustreznosti, ki ga izda Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva

Predložijo se potrdilo o ustreznosti in vsi dodatni podatki, pomembni za farmacevtsko obliko, ki ni zajeta v potrdilu o ustreznosti.

II.2C1.1 **Učinkovine, navedene v farmakopejah**

(1) Za učinkovine, ki izpolnjujejo zahteve Evropske farmakopeje, ali, v nasprotnem primeru, farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 8. V tem primeru se opis analitskih metod in postopkov v vsakem ustreznem oddelku nadomesti z ustreznim sklicem na zadevno farmakopejo.

(2) Kadar specifikacija iz monografije Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice ne zadostuje za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja zahtevajo ustreznejše specifikacije, vključno z merili za sprejemljivost za specifične nečistoče, določenimi s potrjenimi postopki preskušanja.

(3) Pristojni organi obvestijo organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom organom zadevne farmakopeje predloži podatke o domnevnih pomanjkljivostih in dodatnih uporabljenih specifikacijah.

II.2C1.2 **Učinkovine, ki niso navedene v farmakopejah**

(1) Učinkovine, ki niso navedene v nobeni farmakopeji, se opišejo v obliki monografije po naslednjih poglavjih:

(a) ime sestavine, ki izpolnjuje zahteve iz točke 2 dela II.2A1, se dopolni z morebitno blagovno ali znanstveno sopomenko;

(b) opredelitev snovi, opisane v podobni obliki, kot se uporablja v Evropski farmakopeji, spremljajo vse potrebne utemeljitve, zlasti glede molekulske strukture. Kadar se snovi lahko opišejo le z načinom proizvodnje, je opis dovolj podroben, da se lahko opredeli snov s konstantno sestavo in konstantnimi učinki;

(c) metode identifikacije se lahko opišejo v obliki celotnih tehnik, kot se uporabljajo za proizvodnjo snovi, ter v obliki preskusov, ki jih je treba izvajati rutinsko;

(d) preskusi čistosti se opišejo za vsako posamezno predvidljivo nečistočo, zlasti za tiste, ki imajo lahko škodljiv učinek, in po potrebi tiste, ki bi v kombinaciji snovi, na katere se vloga nanaša, lahko imele škodljiv učinek na stabilnost zdravila ali bi lahko popačile analitske rezultate;

(e) opišejo se preskusi in merila za sprejemljivost kontrolnih parametrov, pomembnih za končno zdravilo, kot je sterilnost, po potrebi pa se potrdijo tudi metode;

(f) pri kompleksnih snoveh rastlinskega ali živalskega izvora se razlikuje med primeri, ko je zaradi farmakoloških učinkov potrebna kemijska, fizikalna ali biološka kontrola glavnih komponent, in primeri, ko snovi vsebujejo eno ali več skupin učinkovin s podobnim delovanjem, za katere se lahko sprejme enotna metoda analize

(2) Z navedenimi podatki se dokaže, da je predlagani sklop postopkov preskušanja zadosten za nadzor kakovosti učinkovine iz opredeljenega vira.

II.2C1.3. **Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost**

Kot del splošnega opisa učinkovin se, če je od njih odvisna biološka uporabnost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, predložijo naslednji podatki o učinkovinah:

(a) kristalinična oblika in topnost,

(b) velikost delcev,

(c) stopnja vsebnosti vlage,

(d) porazdelitveni koeficient olje/voda,

(e) vrednosti pK/pH.

Točke (a) do (c) se ne uporabljajo za snovi, ki se uporabljajo samo v raztopinah.

II.2C2 **Pomožne snovi**

(1) Za pomožne snovi, ki izpolnjujejo zahteve Evropske farmakopeje, ali, v nasprotnem primeru, farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 8. V tem primeru se opis analitskih metod in postopkov v vsakem ustreznem oddelku nadomesti z ustreznim sklicem na zadevno farmakopejo. Po potrebi zahteve monografije dopolnjujejo dodatni preskusi za kontrolo parametrov, kot so velikost delcev, sterilnost in/ali ostanek topil.

(2) Kadar monografija farmakopeje ne obstaja, se predlaga in utemelji specifikacija. Za učinkovino se upoštevajo zahteve za specifikacije iz točk (a) do (e) dela II.2C1.2(1). Predložijo se predlagane metode in podatki o potrditvi, ki jih podpirajo.

(3) Predloži se izjava, ki potrjuje, da barvila, ki se uporabljajo v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, izpolnjujejo zahteve iz Direktive 2009/35/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([3]), razen kadar se vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom nanaša na nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini za lokalno uporabo, kot so medicinski ovratniki in ušesne znamke.

(4) Predloži se izjava, ki potrjuje, da uporabljena barvila izpolnjujejo merila čistosti iz Uredbe Komisije (EU) št. 231/2012 ([4]).

(5) Za nove pomožne snovi, tj. pomožne snovi, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini v Uniji uporabljajo prvič ali imajo novo pot uporabe, se predložijo podatki o proizvodnji, karakterizaciji in kontrolah ter sklici v podporo podatkom o klinični in neklinični varnosti. Za barvila se izjave o skladnosti iz točk 3 in 4 štejejo za zadostne.

II.2C3 **Ovojnina (vsebniki in njihovi sistemi zapiranja)**

II.2C3.1 **Učinkovina**

(1) Predložijo se informacije o vsebniku za učinkovino in njegovem sistemu zapiranja, vključno z identiteto vsake stične ovojnine in njenimi specifikacijami. Raven zahtevanih informacij je določena na podlagi fizikalnega stanja učinkovine (tekoče, trdno).

(2) Kadar je predloženo potrdilo o ustreznosti učinkovine iz predlaganega vira in sta v njem opredeljena vsebnik in njegov sistem zapiranja, se lahko podrobne informacije o vsebniku in njegovem sistemu zapiranja za učinkovino iz navedenega vira nadomestijo s sklicem na veljavno potrdilo o ustreznosti.

(3) Kadar je predložen glavni dosje o učinkovini iz predlaganega vira ter sta v njem opredeljena vsebnik in njegov sistem zapiranja, se lahko podrobne informacije o vsebniku in njegovem sistemu zapiranja za učnkovino iz navedenega vira nadomestijo s sklicem na glavni dosje o učinkovini.

II.2C3.2 **Končno zdravilo**

(1) Predložijo se informacije o vsebniku in njegovem sistemu zapiranja ter kateri koli napravi za končno zdravilo, vključno z identiteto vsake stične ovojnine in njenimi specifikacijami. Raven zahtevanih informacij je določena na podlagi poti uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini in fizikalnega stanja farmacevtske oblike (tekoče, trdno).

([3]) Direktiva 2009/35/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. aprila 2009 o barvilih, ki se lahko dodajajo zdravilom (UL L 109, 30.4.2009, str. 10).

([4]) Uredba Komisije (EU) št. 231/2012 z dne 9. marca 2012 o določitvi specifikacij za aditive za živila, navedene v prilogah II in III k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 83, 22.3.2012, str. 1).

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

(3) Za ovojnine, ki se v Uniji uporabljajo prvič in so v stiku z zdravilom, se predložijo informacije o njihovi sestavi, proizvodnji in varnosti.

II.2C4 **Snovi biološkega izvora**

(1) Predložijo se informacije o izvoru, predelavi, karakterizaciji in nadzoru vseh snovi biološkega izvora (človeškega, živalskega, rastlinskega ali iz mikroorganizmov), uporabljenih pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, vključno s podatki o virusni varnosti, v skladu z zadevnimi smernicami.

(2) Priloži se dokumentacija, ki dokazuje, da so materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivnih spongiformnih encefalopatij, skladni z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini ter z ustrezno monografijo Evropske farmakopeje. Kot dokaz o skladnosti se lahko uporabi potrdilo o ustreznosti, ki ga je izdal Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva, s sklicem na ustrezno monografijo Evropske farmakopeje.

II.2D **Kontrolni preskusi, ki se izvajajo za izolirane intermediate med proizvodnim postopkom**

(1) V tem oddelku ‚izolirani intermediati' pomenijo delno predelano snov, ki se lahko shrani za določen čas in za katero se uporabijo še dodatni koraki predelave, preden postane končno zdravilo.

(2) Za vsak intermediat se določi specifikacija, po potrebi pa se tudi opišejo in potrdijo analitske metode.

(3) Predložijo se informacije o primarni ovojnini vmesnega proizvoda, če je drugačna od primarne ovojnine za končno zdravilo.

(4) Rok uporabnosti in pogoji shranjevanja vmesnega proizvoda se opredelijo na podlagi podatkov, ki izhajajo iz študij o stabilnosti.

II.2E **Kontrolni preskusi končnega zdravila**

(1) Za kontrolo končnega zdravila obsega serija končnega zdravila vse enote farmacevtske oblike, ki so izdelane iz enake začetne količine snovi in z istimi proizvodnimi postopki in/ali postopki sterilizacije. V primeru neprekinjene proizvodnje se lahko velikost serije izrazi s časovnim obdobjem ali količino zdravila, lahko pa se izrazi tudi v razponih.

(2) Navedejo se preskusi, ki se izvedejo za končno zdravilo. Predloži se utemeljitev predlagane specifikacije. Navede in utemelji se pogostost preskusov, ki se ne izvajajo rutinsko. Navedejo se merila za sprejemljivost za sproščanje.

(3) Dokumentacija vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskusih končnega zdravila pri sproščanju in o njihovi potrditvi. Predložijo se v skladu z naslednjimi zahtevami.

(4) Če se uporabljajo drugi postopki preskušanja in merila za sprejemljivost, kot so navedeni v ustreznih monografijah in splošnih poglavjih Evropske farmakopeje ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji države članice, se navedeni postopki in merila utemeljijo s predložitvijo dokaza, da bi končno zdravilo, če bi bilo preskušeno v skladu z navedenimi monografijami, izpolnjevalo zahteve glede kakovosti iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko.

II.2E1 **Splošne značilnosti končnega zdravila**

(1) Nekateri preskusi splošnih značilnosti zdravila se vedno vključijo med preskuse končnega zdravila. Navedeni preskusi se, kadar je to ustrezno, nanašajo na kontrolo povprečnih mas/volumnov in največjih odstopanj, mehanske ali fizikalne preskuse, videz ter fizikalne lastnosti, kot je pH ali velikost delcev. Predlagatelj za vsako od navedenih značilnosti opredeli standarde in merila za sprejemljivost.

(2) Kadar pogoji preskušanja, kadar je to ustrezno, uporabljena oprema/naprave, in standardi niso podani v Evropski farmakopeji ali farmakopeji države članice, se dovolj podrobno opišejo; enako velja v primerih, kadar se ne uporabljajo predpisane metode iz teh farmakopej.

II.2E2 **Identifikacija in določanje vsebnosti učinkovin**

(1) Identifikacija in določanje vsebnosti učinkovin se izvedeta na reprezentativnem vzorcu proizvodne serije ali na več enotah odmerka, ki se analizirajo posamično.

(2) Pri proizvodnji najvišja dopustna meja odstopanja vsebnosti učinkovine v končnem zdravilu ne presega ± 5 %, razen če za to obstaja ustrezna utemeljitev.

(3) V nekaterih primerih izrazito kompleksnih mešanic in kadar bi bila zaradi številnih učinkovin ali zaradi zelo nizkih vsebnosti za določanje vsebnosti učinkovin potrebna zapletena raziskava, ki bi jo bilo težko izvesti za vsako proizvodno serijo posebej, se lahko izpusti določanje vsebnosti ene ali več učinkovin v končnem zdravilu pod izrecnim pogojem, da se to določanje izvede na vmesnih stopnjah proizvodnega postopka. Navedena poenostavljena tehnika se ne sme razširiti na karakterizacijo zadevnih učinkovin. Dopolni se z metodo kvantitativnega vrednotenja, kar pristojnemu organu omogoča, da preveri skladnost zdravila s specifikacijo po tem, ko je zdravilo že dano v promet.

(4) Biološka analiza *in vivo* ali *in vitro* je obvezna, kadar fizikalno-kemijske metode ne morejo zagotoviti ustreznih informacij o kakovosti zdravila. Taka analiza, kadar je le mogoče, vključuje referenčne snovi in statistično analizo, ki omogoča izračunavanje mej zaupanja. Kadar se ti preskusi ne morejo izvesti na končnem zdravilu, se lahko opravijo na vmesni stopnji, in sicer čim pozneje v proizvodnem postopku.

(5) Navedejo se najvišje dopustne ravni posameznih in vseh razgradnih produktov neposredno po proizvodnji. Predloži se obrazložitev te vključitve razgradnih produktov v specifikacijo ali njihove izključitve iz nje.

II.2E3 **Identifikacija in določanje vsebnosti komponent pomožnih snovi**

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

II.2E4 **Mikrobiološke kontrole**

V analitske podrobne podatke se vključijo podrobni podatki o mikrobioloških preskusih, kot so preskusi sterilnosti in bakterijskih endotoksinov, kadar se ti preskusi izvajajo rutinsko, da se preveri kakovost zdravila.

II.2E5 **Konsistentnost med serijami**

Za zagotovitev konsistentne kakovosti zdravila med serijami in za dokaz skladnosti s specifikacijo se predložijo podatki o serijah z rezultati za vse preskuse, na splošno izvedene na [3] serijah, proizvedenih na predlaganih mestih proizvodnje, v skladu z opisanim proizvodnim postopkom.

II.2E6 **Druge kontrole**

Opravi se kontrola vseh drugih preskusov, ki se štejejo za potrebne za potrditev kakovosti zdravila.

II.2F **Preskus stabilnosti**

II.2F1 **Učinkovine**

(1) Določijo se obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja učinkovine, razen kadar proizvajalec končnega zdravila v celoti ponovno preskusi učinkovino neposredno pred njeno uporabo pri proizvodnji končnega zdravila.

(2) Predložijo se podatki o stabilnosti, da se dokaže, kako se kakovost učinkovine pod vplivom različnih okoljskih dejavnikov s časom spreminja, ter da se podprejo opredeljeno obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja, če je to ustrezno. Skupaj s podrobnimi rezultati se predložijo vrsta izvedenih študij o stabilnosti, uporabljeni protokoli, uporabljeni analitski postopki in njihova potrditev.

(3) Kadar je za učinkovino na voljo potrdilo o ustreznosti iz predlaganega vira in so v njem opredeljeni obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja, se lahko podatki o stabilnosti za učinkovino iz navedenega vira nadomestijo s sklicem na veljavno potrdilo o ustreznosti.

(4) Kadar je predložen glavni dosje o učinkovini iz predlaganega vira in so v njem navedeni podatki o stabilnosti, se lahko podrobne informacije o stabilnosti za učinkovino iz navedenega vira nadomestijo s sklicem na veljavni glavni dosje o učinkovini.

II.2F2 **Končno zdravilo**

(1) Opišejo se raziskave, na podlagi katerih so bili določeni rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja in specifikacije ob izteku roka uporabnosti, ki jih predlaga predlagatelj.

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

(3) Kadar je v zvezi s končnim zdravilom potrebna rekonstitucija ali razredčitev pred dajanjem zdravila, se zahtevajo podatki o predlaganem roku uporabnosti za rekonstituirano/razredčeno zdravilo in specifikacija za tako zdravilo, ki jih podpirajo ustrezni podatki o stabilnosti.

(4) Za vsebnike z več odmerki se po potrebi predložijo podatki o stabilnosti, ki utemeljujejo rok uporabnosti zdravila po tem, ko je zamašek prvič predrt ali odprt, določijo pa se tudi specifikacije po odprtju.

(5) Kadar je možno, da bodo v končnem zdravilu nastali razgradni produkti, predlagatelj navede te produkte ter uporabljene metode identifikacije in postopke preskušanja.

(6) Kadar podatki o stabilnosti kažejo zmanjšanje pri določanju vsebnosti učinkovine pri shranjevanju, opis kontrolnih preskusov končnega zdravila, kadar je to ustrezno, vsebuje kemijske in po potrebi toksikološko-farmakološke raziskave sprememb, do katerih je prišlo v tej snovi, in po možnosti še karakterizacijo in/ali določitev vsebnosti razgradnih produktov.

(7) Navede in utemelji se najvišja dopustna raven posameznih in vseh razgradnih produktov ob izteku roka uporabnosti.

(8) Na podlagi rezultatov preskusov stabilnosti se navedejo in utemeljijo preskusi in njihova merila za sprejemljivost, ki se izvedejo za končna zdravila do roka uporabnosti.

(9) Sklepne ugotovitve vsebujejo rezultate analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti, in če je to ustrezno, rok uporabnosti po odprtju v priporočenih pogojih shranjevanja.

(10) Poleg tega se za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena vključitvi v krmo, predložijo informacije o stabilnosti in predlaganem roku uporabnosti po vključitvi v krmo. Predloži se tudi specifikacija za medicirano krmo, proizvedeno z uporabo navedenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini v skladu s priporočenimi navodili za uporabo.

II.2G **Druge informacije**

V tej točki se lahko v dokumentacijo vključijo informacije o kakovosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso zajete drugje v tem delu.

II.3 ***Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)***

(1) Vsako poročilo o študiji vključuje:

(a) kopijo načrta študije (protokola),

(b) izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse, kadar je to ustrezno,

(c) opis uporabljenih metod, naprav in materialov,

(d) opis in utemeljitev sistema preskusa,

(e) opis dobljenih rezultatov, ki je dovolj podroben, da omogoči neodvisno kritično oceno rezultatov neodvisno od razlage avtorja,

(f) statistično analizo rezultatov, kadar je to ustrezno,

(g) razpravo o rezultatih s pripombami o ugotovljenih ali neugotovljenih ravneh učinka in o nenavadnih ugotovitvah,

(h) ime laboratorija,

(i) ime vodje študije,

(j) podpis in datum,

(k) kraj in obdobje, v katerem je študija potekala,

(l) legendo za okrajšave in oznake, ne glede na to, ali so mednarodno sprejete ali ne,

(m) opis matematičnih in statističnih postopkov.

(2) Objavljene študije se lahko sprejmejo, če vsebujejo dovolj podatkov in dovolj podrobnosti, da omogočajo neodvisno oceno. Eksperimentalne tehnike se opišejo dovolj podrobno, da jih je mogoče obnoviti, raziskovalec pa dokaže njihovo veljavnost. Povzetki študij, za katere podrobna poročila niso na voljo, se ne sprejmejo kot veljavna dokumentacija. Kadar je bila snov že ocenjena za določitev mejne vrednosti ostankov (v nadaljnjem besedilu: MRL) za izpolnitev nekaterih varnostnih zahtev, se lahko navede sklic na evropska javna poročila o oceni mejne vrednosti ostankov (v nadaljnjem besedilu: poročilo o oceni MRL). Kadar je naveden sklic na poročilo o oceni MRL, ni treba predložiti študij, ki so bile že ocenjene kot del ocene MRL; predložijo se le nove študije, ki za oceno MRL niso bile na voljo. Če način izpostavljenosti (na primer za uporabnika) ni enak načinu, ki se uporablja v skladu z Uredbo Komisije (EU) 2018/782 ([5]), so lahko potrebne nove študije.

II.3A **Preskusi varnosti**

(1) Dokumentacija o varnosti je ustrezna za oceno:

(a) morebitne toksičnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vseh nevarnih ali neželenih učinkov pri ciljnih vrstah, ki se lahko pojavijo pri predlaganih pogojih uporabe;

([5]) Uredba Komisije (EU) 2018/782 z dne 29. maja 2018 o določitvi metodoloških načel ocene tveganja in priporočil za obvladovanje tveganja iz Uredbe (ES) št. 470/2009 (UL L 132, 30.5.2018, str. 5).

(b) morebitnih tveganj, ki so lahko posledica izpostavljenosti ljudi zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali;

(c) morebitnih tveganj za okolje, ki so posledica uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(2) V nekaterih primerih je morda treba testirati metabolite izhodne spojine, če gre za problematične ostanke.

(3) Pomožna snov, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporablja prvič ali ima novo pot uporabe, se obravnava enako kot učinkovina.

II.3A1 **Natančna identifikacija zdravila in njegovih učinkovin**

(a) Mednarodno nelastniško ime (INN);

(b) Mednarodna zveza za čisto in uporabno kemijo (IUPAC);

(c) številka Službe za izvlečke o kemikalijah (CAS);

(d) terapevtska, farmakološka in kemijska klasifikacija;

(e) sopomenke in okrajšave;

(f) strukturna formula;

(g) molekulska formula;

(h) molekulska masa;

(i) stopnja čistosti;

(j) kvalitativna in kvantitativna sestava nečistoč;

(k) opis fizikalnih lastnosti:

(i) tališče,

(ii) vrelišče,

(iii) parni tlak,

(iv) topnost v vodi in organskih topilih, izražena v g/l, z navedbo temperature,

(v) gostota,

(vi) lom svetlobe, optična rotacija itd.;

(l) formulacija zdravila.

II.3A2 **Farmakologija**

(1) Farmakološke študije so poglavitnega pomena za razumevanje mehanizmov, iz katerih izhajajo terapevtski učinki zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zato se vključijo farmakološke študije, ki so bile izvedene za poskusno in ciljno živalsko vrsto. Če je to ustrezno, se lahko navedejo sklici na študije, predložene v delu 4 dokumentacije.

(2) Kadar ima zdravilo za uporabo v veterinarski medicini farmakološke učinke brez toksičnega odziva ali v odmerkih, ki so nižji od tistih, pri katerih se izzove toksičnost, se navedeni farmakološki učinki upoštevajo pri oceni varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini za uporabnika.

(3) Pred zbiranjem dokumentacije o varnosti se pridobijo podatki o farmakoloških raziskavah v zvezi z laboratorijskimi živalmi ter vse ustrezne informacije, pridobljene med kliničnimi študijami v zvezi s ciljnimi živalmi.

II.3A2.1 **Farmakodinamika**

Za pomoč pri razumevanju morebitnih škodljivih učinkov pri študijah na živalih se predložijo informacije o mehanizmu delovanja učinkovin ter informacije o primarnih in sekundarnih farmakodinamičnih učinkih. Podrobno poročanje o farmakodinamičnih lastnostih v zvezi s terapevtskim učinkom se zagotovi v delu 4A dokumentacije.

II.3A2.2 **Farmakokinetika**

Predložijo se podatki o usodi učinkovine in njenih metabolitov pri laboratorijskih živalih, ki zajemajo absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje (ADME). Podatki zajemajo ugotovitve glede odmerka/učinka v farmakoloških in toksikoloških študijah za določitev ustrezne izpostavljenosti.

II.3A3 **Toksikologija**

(1) Pri pripravi dokumentacije o toksikologiji se upoštevajo smernice, ki jih objavi Agencija, o splošnem pristopu k preskušanju in smernice o določenih študijah. Na splošno se toksikološke študije izvajajo z učinkovinami in ne s formuliranim zdravilom, razen če se izrecno zahteva drugače.

(2) Študije na živalih se izvajajo za uveljavljene seve laboratorijskih živali, za katere so (po možnosti) na voljo podatki iz preteklosti.

(3) Toksičnost enkratnega odmerka

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov se lahko uporabijo za napoved:

(a) mogočih učinkov akutnega prevelikega odmerjanja na ciljno vrsto,

(b) mogočih učinkov po nenamerni uporabi pri ljudeh,

(c) odmerkov, ki se lahko koristno uporabijo v študijah o ponovljenih odmerkih.

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov navajajo akutne toksične učinke snovi, čas njihovega nastopa in čas nastopa remisije.

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

(4) Toksičnost pri ponovljenih odmerkih

Preskusi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih so namenjeni odkrivanju fizioloških in/ali patoloških sprememb, ki jih povzroča ponavljajoče dajanje učinkovine ali kombinacije učinkovin, ki se preučujejo, ter določanju povezav med navedenimi spremembami in odmerki.

Običajno zadostuje študija toksičnosti pri ponovljenih odmerkih za eno vrsto poskusnih živali. Ta študija se lahko nadomesti s študijo, ki se izvede za ciljne živali. Pogostost in pot uporabe ter trajanje študije se izberejo glede na predlagane pogoje klinične uporabe in/ali izpostavljenost uporabnika. Predlagatelj navede razloge za obseg in trajanje študij ter izbrane odmerke.

(5) Toleranca pri ciljni vrsti

Predloži se povzetek vseh znakov netolerance, ugotovljenih med študijami za ciljno vrsto, ki so bile izvedene (običajno s končno formulacijo) v skladu z zahtevami iz dela II.4A4 (Toleranca pri ciljni živalski vrsti). Navedejo se zadevne študije, odmerki, pri katerih se je pojavila netoleranca, ter zadevne vrste in pasme. Navedejo se tudi podatki o morebitnih nepričakovanih fizioloških spremembah. V del 4 dokumentacije se vključijo celotna poročila o navedenih študijah.

(6) Reproduktivna toksičnost, vključno z razvojno toksičnostjo

Študija o učinkih na razmnoževanje

Za zdravila, namenjena uporabi pri plemenskih živalih, se predložijo študije o reproduktivni varnosti v skladu s smernicami VICH GL43. Za oceno učinkov na uporabnika se študije o reproduktivni toksičnosti za laboratorijske živali ne pričakujejo.

(7) Študija o razvojni toksičnosti

Za oceno učinkov pri ciljni živalski vrsti niso potrebne študije o razvojni toksičnosti za zdravila, namenjena le uporabi pri neplemenskih živalih. Za druga zdravila se izvede študija o razvojni toksičnosti pri vsaj eni vrsti, ki je lahko ciljna vrsta. Če se študija izvede za ciljno vrsto, se tukaj predloži povzetek, celotno poročilo o študiji pa se vključi v del 4 dokumentacije.

Za oceno varnosti za uporabnika se v vseh primerih, kadar se lahko pričakuje znatna izpostavljenost uporabnika, izvede standardno preskušanje razvojne toksičnosti v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL32 in preskusi OECD).

(8) Genotoksičnost

Preskusi genotoksičnosti se izvedejo, da se ugotovijo spremembe, ki jih snov lahko povzroča na genskem materialu celic. Za vsako snov, ki naj bi bila prvič vključena v zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, se ocenijo njene genotoksične lastnosti.

Za učinkovine se izvede standardni sklop preskusov genotoksičnosti v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL23 in preskusi OECD).

(9) Rakotvornost

Pri odločitvi o tem, ali so potrebni preskusi rakotvornosti, se upoštevajo rezultati preskusov genotoksičnosti, odnosi med strukturo in aktivnostjo ter ugotovitve preskusov toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, ki lahko kažejo na možnost hiperplastičnih/neoplastičnih sprememb.

Upoštevajo se vsi znani mehanizmi toksičnosti, ki so specifični za vrsto, ter vse razlike v metabolizmu poskusne vrste, ciljne živalske vrste in ljudi.

Preskušanje rakotvornosti se izvede v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL28 in preskusi OECD).

(10) Izjeme

Kadar je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno lokalni uporabi, se pri ciljni živalski vrsti preuči sistemska absorpcija. Če je dokazano, da je sistemska absorpcija zanemarljiva, se lahko preskusi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, preskusi reproduktivne in razvojne toksičnosti ter preskusi rakotvornosti izpustijo, razen če:

(a) se lahko pod predvidenimi pogoji uporabe pričakuje, da žival zdravilo za uporabo v veterinarski medicini zaužije oralno, ali

(b) se pod predvidenimi pogoji uporabe pričakuje, da je uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini zdravilu izpostavljen oralno.

II.3A4 **Druge zahteve**

II.3A.4.1 **Posebne študije**

Za določene skupine snovi ali če se v študijah s ponovljenim odmerkom pri živalih pojavijo spremembe v opaženih učinkih, ki nakazujejo na primer imunotoksičnost, nevrotoksičnost ali motnjo hormonske funkcije, se zahtevajo nadaljnji preskusi, kot so študije o senzibilizaciji ali preskusi zapoznele nevrotoksičnosti. Odvisno od narave zdravila je morda treba izvesti dodatne študije za oceno mehanizma, ki povzroča toksični učinek ali lahko draži.

Za proizvode, pri katerih so lahko izpostavljeni koža ali oči, se predložijo študije o dražilnosti in senzibilizaciji. Navedene študije se izvedejo s končno formulacijo.

Pri načrtovanju teh študij in oceni njihovih rezultatov se upoštevajo najnovejša znanstvena spoznanja in uveljavljene smernice.

II.3A.4.2 **Ugotovitve pri ljudeh**

Predložijo se informacije o tem, ali se farmakološko aktivne snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo kot zdravila pri zdravljenju ljudi. Če se uporabljajo, se pripravi poročilo o vseh ugotovljenih učinkih (vključno z neželenimi učinki) pri ljudeh in vzrokih učinkov, ki so lahko pomembni za oceno varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, v poročilo pa se, kadar je to ustrezno, vključijo rezultati iz objavljenih študij; kadar se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini same kot take ne uporabljajo ali se ne uporabljajo več kot zdravila pri zdravljenju ljudi, se navedejo razlogi, če so javno dostopni.

II.3A.4.3 **Razvoj odpornosti in povezano tveganje pri ljudeh**

Zahteve glede podatkov, opisane v tej točki, so povezane s protibakterijskimi snovmi in se morda ne uporabljajo v celoti za druge vrste protimikrobnih snovi (in sicer protivirusna zdravila, antimikotike in antiprotozoike), čeprav se lahko načeloma zahteve upoštevajo, kadar je to ustrezno.

Za navedena zdravila so potrebni podatki o morebitnem pojavu odpornih bakterij ali determinantah odpornosti, ki so pomembne za zdravje ljudi in ki so povezane z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Pri tem je zlasti pomemben mehanizem razvoja in selekcije te odpornosti. Predlagatelj po potrebi predlaga ukrepe za omejitev razvoja odpornosti zaradi predvidene uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Podatki o odpornosti, pomembni za klinično uporabo zdravila pri ciljnih živalih, se obravnavajo v skladu z delom II.4A2. Kadar je to ustrezno, se navedejo sklici na podatke iz dela II.4A2.

(1) Pri živalih za proizvodnjo živil se ocena tveganja nanaša na:

(a) prepoznavanje odpornih bakterij ali determinant odpornosti, ki bi bile lahko povezane z boleznijo ljudi (zoonotskih in/ali komenzalnih bakterij) in ki nastanejo s selekcijo zaradi uporabe protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih živalih (prepoznavanje nevarnosti);

(b) verjetnost sproščanja prepoznanih nevarnosti iz ciljne živalske vrste zaradi uporabe obravnavanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

(c) verjetnost poznejše izpostavljenosti ljudi prepoznanim nevarnostim s prenosom z živili ali z neposrednim stikom ter njene posledice (škodljivi učinki na zdravje) za zdravje ljudi. Navodila so na voljo v smernicah VICH GL27 in smernicah EU.

(2) Pri hišnih živalih se upoštevanje tveganja za zdravje ljudi ali javno zdravje nanaša na:

(a) prepoznavanje odpornih bakterij ali determinant odpornosti, ki bi lahko bile povezane z boleznijo ljudi in ki nastanejo s selekcijo zaradi uporabe protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih živalih;

(b) oceno izpostavljenosti zoonotskim in komenzalnim bakterijam pri ciljni živalski vrsti na podlagi pogojev uporabe obravnavanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

(c) upoštevanje poznejše izpostavljenosti ljudi mikrobni odpornosti in njenih posledic za zdravje ljudi.

(3) Obravnava se odpornost v okolju.

II.3A5 **Varnost za uporabnike**

Ta oddelek vključuje oceno učinkov, ugotovljenih v delih II.3A do II.3A4, in navedene učinke povezuje z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikujejo ustrezna opozorila za uporabnike in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

Varnost za uporabnike se obravnava v skladu s smernicami Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

II.3A6 **Ocena tveganja za okolje**

(1) Ocena tveganja za okolje se izvede, da se ocenijo morebitni škodljivi učinki, ki jih ima lahko uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini na okolje, in določi tveganje teh učinkov. V oceni se navedejo tudi vsi previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takega tveganja.

(2) Ocena zajema dve stopnji. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podrobnosti ocene se predložijo v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija. Vključujejo morebitno izpostavljenost okolja zdravilu in stopnjo tveganja zaradi tovrstne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih vidikov:

(a) ciljne živalske vrste in predlaganega vzorca uporabe,

(b) načina dajanja zdravila, zlasti verjetnega obsega neposrednega prehajanja zdravila v okoljske sisteme,

(c) morebitnega izločanja zdravila, njegovih učinkovin ali zadevnih metabolitov v okolje prek zdravljenih živali, obstojnosti v takih izločkih,

(d) odstranjevanja neuporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali drugih odpadnih proizvodov.

(3) Na drugi stopnji se v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija, izvedejo nadaljnje specifične raziskave o usodi zdravila in njegovih učinkih na določene ekosisteme. Upoštevajo se obseg izpostavljenosti okolja zdravilu in razpoložljive informacije o fizikalnih/kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih zadevnih snovi, vključno z metaboliti v primeru ugotovljenega tveganja, ki so bile pridobljene pri izvajanju drugih preskusov in preskušanj, ki jih zahteva ta uredba.

(4) Pri zdravilih, namenjenih živalim za proizvodnjo živil, se obstojne, bioakumulativne in strupene ali zelo obstojne in zelo bioakumulativne snovi razvrstijo glede na merila iz Priloge XIII k Uredbi (ES) št. 1907/2006 Evropskega parlamenta in Sveta ([6]) (v nadaljnjem besedilu: uredba REACH) ter ocenijo glede na objavljene smernice Agencije za ocenjevanje, koliko so snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini obstojne, bioakumulativne in strupene ter zelo obstojne in zelo bioakumulativne.

II.3B **Preskusi ostankov**

(1) V tej točki se uporabljajo opredelitve iz Uredbe (ES) št. 470/2009.

(2) Namen preučevanja deplecije ostankov iz užitnih tkiv ali jajc, mleka in meda (voska, če je to ustrezno), pridobljenih iz zdravljenih živali, je ugotoviti, pod katerimi pogoji in v kakšni količini lahko ostanki ostanejo v živilih, proizvedenih iz navedenih živali. Poleg tega študije omogočajo določitev karence.

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

(a) v kolikšni meri in kako dolgo ostanki zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali njihovi metaboliti ostanejo v užitnih tkivih zdravljene živali ali v mleku, jajcih in/ali medu (vosku, če je to ustrezno), ki so pridobljeni iz take živali;

(b) da je mogoče določiti realistične karence, ki jih je mogoče ugotoviti pod praktičnimi pogoji kmetovanja, da se prepreči tveganje za zdravje potrošnike živil, pridobljenih iz zdravljenih živali;

(c) da so analitske metode, uporabljene pri študijah o depleciji ostankov, zadostno potrjene za potrebno zagotovitev, da so predloženi podatki o ostankih primerni za podlago za določanje karence.

II.3B1 **Identifikacija zdravila**

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

(a) sestavo,

(b) rezultate fizikalnih in kemijskih preskusov (potenca in čistost) za ustrezne serije,

(c) identifikacijo serije.

II.3B2 **Deplecija ostankov (metabolizem in kinetika ostankov)**

(1) Namen teh študij, pri katerih se meri hitrost deplecije ostankov iz ciljne živali po zadnjem dajanju zdravila za uporabo v veterinarski medicini, je omogočiti določitev karenc, potrebnih za zagotovitev, da v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali, ni ostankov, ki so lahko nevarni za potrošnike.

([6]) Uredba (ES) št. 1907/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 18. decembra 2006 o registraciji, evalvaciji, avtorizaciji in omejevanju kemikalij (REACH) ter o ustanovitvi Evropske agencije za kemikalije in o spremembi Direktive 1999/45/ES ter razveljavitvi Uredbe Sveta (EGS) št. 793/93 in Uredbe Komisije (ES) št. 1488/94 ter Direktive Sveta 76/769/EGS in direktiv Komisije 91/155/EGS, 93/67/EGS, 93/105/ES in 2000/21/ES (UL L 396, 30.12.2006, str. 1).

(2) Sporoči se trenutno stanje MRL za komponente zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri zadevni ciljni vrsti.

(3) Ravni prisotnih ostankov se določijo z zadostno pogostostjo po tem, ko so preskusne živali prejele zadnji odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Študije za sesalce in ptice se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL48 in drugimi ustreznimi smernicami. Študije o ostankih v medu se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL56, študije o depleciji pri vodnih vrstah pa v skladu s smernicami VICH GL57.

(4) Na podlagi ocene se obravnava utemeljitev za predlagano karenco.

II.3B3 **Analitska metoda za ostanke**

Študije o depleciji ostankov, analitske metode in njihove potrditve se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL49.

Pri analitski metodi se upoštevajo najnovejša znanstvena in tehnična spoznanja ob predložitvi vloge.

II.4 ***Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)***

II.4A **Predklinične študije**

Namen predkliničnih študij je preučiti varnost in učinkovitost zdravila za ciljne živali, potrebne pa so za določitev farmakološke aktivnosti, farmakokinetičnih lastnosti, odmerka in dozirnega intervala, odpornosti (kadar je to ustrezno) ter tolerance zdravila pri ciljni živali.

II.4A1 **Farmakologija**

II.4A1.1 **Farmakodinamika**

(1) Opredelijo se farmakodinamični učinki učinkovin v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

(2) Ustrezno se opišejo način delovanja in farmakološki učinki, na katerih temelji priporočena uporaba v praksi, vključno s sekundarnimi učinki (če obstajajo). Na splošno se preučijo učinki na glavne funkcije organizma. Rezultati se izrazijo kvantitativno (na primer s krivuljami odmerek-učinek in/ali krivuljami čas-učinek) in po možnosti v primerjavi s snovjo, katere aktivnost je dobro znana (kadar se trdi, da je aktivnost večja kot pri snovi, katere aktivnost je dobro znana, se prikaže razlika in dokaže njena statistična značilnost).

(3) Preučijo se vsi učinki drugih značilnosti zdravila (kot je pot uporabe ali formulacija) na farmakološko aktivnost učinkovine.

(4) Eksperimentalne tehnike, razen če gre za standardne postopke, se opišejo dovolj podrobno, da jih je mogoče obnoviti in določiti njihovo veljavnost. Eksperimentalni rezultati se jasno predstavijo; predstavijo se tudi rezultati morebitnih statističnih primerjav.

(5) Razen če so podani utemeljeni nasprotni razlogi, se preučijo tudi vse kvantitativne spremembe odzivov, ki so posledica večkratnega dajanja zdravila.

II.4A1.2 **Farmakokinetika**

(1) V okviru ocene varnosti za ciljne živali in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljni vrsti se zahtevajo osnovni farmakokinetični podatki o učinkovini, zlasti če se to nanaša na novo snov ali formulacijo.

(2) Cilji farmakokinetičnih študij za ciljno živalsko vrsto se lahko razdelijo na štiri glavna področja:

(a) opisati osnovne farmakokinetične značilnosti (in sicer absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje) učinkovine v formulaciji;

(b) uporabiti te osnovne farmakokinetične značilnosti za preučitev razmerij med režimom odmerjanja, plazemsko koncentracijo in koncentracijo v tkivih v odvisnosti od časa ter farmakološkimi, terapevtskimi ali toksičnimi učinki;

(c) kadar je to ustrezno, primerjati farmakokinetične parametre pri različnih ciljnih vrstah in preučiti mogoče razlike, povezane z vrsto, ki vplivajo na varnost za ciljne živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

(d) kadar je to ustrezno, primerjati biološko uporabnost v podporo povezovanju informacij o varnosti in učinkovitosti med različnimi zdravili, farmacevtskimi oblikami, jakostmi ali potmi uporabe ali primerjati vpliv sprememb pri proizvodnji ali sestavi.

(3) Pri ciljni živalski vrsti so farmakokinetične študije načeloma potrebne za dopolnitev farmakodinamičnih študij za podporo določitvi varnih in učinkovitih režimov odmerjanja (pot uporabe in mesto dajanja, odmerek, dozirni interval, število dajanj itd.). Včasih so potrebne dodatne farmakokinetične študije za določitev režimov odmerjanja v skladu z nekaterimi značilnostmi populacije.

(4) Kadar se farmakokinetične študije predložijo v okviru dela 3 dokumentacije, se lahko navedejo sklici na tovrstne študije. Za fiksne kombinacije glej oddelek IV.

II.4A2 **Razvoj odpornosti in s tem povezano tveganje pri živalih**

(1) Za zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini (na primer protimikrobna zdravila, antiparazitike) se predložijo informacije o trenutni odpornosti (če je to ustrezno) in morebitnem pojavu odpornosti, ki je klinično pomembna za navedeno indikacijo pri ciljni živalski vrsti. Po možnosti se predložijo informacije o mehanizmih odpornosti, molekulski genski osnovi odpornosti in hitrosti prenosa determinant odpornosti. Kadar je to ustrezno, se predložijo informacije o soodpornosti in navzkrižni odpornosti. Predlagatelj predlaga ukrepe za omejitev razvoja odpornosti pri klinično pomembnih organizmih v zvezi s predvideno uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(2) Odpornost, pomembna za tveganja za ljudi, se obravnava v skladu s točko 3 dela II.3A4. Kadar je to ustrezno, se navedejo navzkrižni sklici na podatke iz točke 3 dela II.3A4.

II.4A3 **Določitev in potrditev odmerka**

Zagotovijo se ustrezni podatki za utemeljitev predlaganega odmerka, dozirnega intervala, trajanja zdravljenja in intervala ponovnega zdravljenja.

Za študije, izvedene v terenskih pogojih, se predložijo ustrezne informacije, kot je navedeno v delu II.4B, razen v ustrezno utemeljenih primerih.

II.4A4 **Toleranca pri ciljni živalski vrsti**

Preučita se lokalna in sistemska toleranca zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljni živalski vrsti. Namen študij o varnosti za ciljne živali je opredeliti znake netolerance in določiti ustrezno mejo varnosti pri uporabi priporočenih poti uporabe. To je mogoče doseči s povečevanjem odmerka in/ali podaljševanjem trajanja zdravljenja. Poročila o študijah vključujejo podatke o vseh pričakovanih farmakoloških učinkih in vseh neželenih učinkih. Študije o varnosti za ciljne živali se izvajajo v skladu z mednarodnimi smernicami mednarodnega sodelovanja o harmonizaciji tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini (VICH) in ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija.. Informacije o varnosti za ciljno vrsto se lahko zagotovijo tudi z drugimi predkliničnimi študijami, vključno s študijami iz dela 3, in kliničnimi preskušanji ter pomembnimi informacijami iz objavljene literature. Tu se vključijo študije o razvojni toksičnosti, izvedene za ciljno živalsko vrsto, povzetek pa se predloži v delu 3 dokumentacije.

II.4B **Klinična preskušanja**

II.4B1 **Splošna načela**

(1) Klinična preskušanja se načrtujejo, izvajajo in sporočajo ob ustreznem upoštevanju mednarodnih smernic o dobri klinični praksi VICH in ustreznih smernic, ki jih objavi Agencija. Podatki, ki izhajajo iz kliničnih preskušanj, izvedenih zunaj Unije, se lahko pri oceni vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom upoštevajo le, če so dovolj reprezentativni za razmere v Uniji.

(2) Eksperimentalni podatki, kot so raziskovalna/pilotna preskušanja, ali rezultati neeksperimentalnih pristopov se potrdijo s kliničnimi preskušanji, razen če je utemeljeno drugače.

(3) Namen kliničnih preskušanj je v terenskih pogojih preučiti varnost za ciljne živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini v normalnih pogojih reje živali in/ali kot del dobre veterinarske prakse. Z njimi se dokaže učinek zdravila za uporabo v veterinarski medicini po dajanju predvideni ciljni vrsti pri uporabi predlaganega režima odmerjanja in predlaganih poteh uporabe. Preskušanje se načrtuje tako, da je v podporo indikacijam in da se pri njem upoštevajo vse kontraindikacije glede na vrsto, starost, pasmo in spol, navodila za uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vsi neželeni učinki, ki jih lahko ima.

(4) Vsa veterinarska klinična preskušanja se izvajajo v skladu s podrobnim protokolom preskušanja.

(5) Pri formulacijah, namenjenih uporabi v veterinarskih kliničnih preskušanjih v Uniji, se na oznaki jasno in neizbrisno navede besedilo ‚samo za uporabo v veterinarskem kliničnem preskušanju'.

(6) Razen če je utemeljeno drugače, se klinična preskušanja izvajajo s kontrolnimi živalmi (kontrolirana klinična preskušanja). Rezultati glede učinkovitosti, dobljeni za novo zdravilo, se primerjajo z rezultati za ciljno živalsko vrsto, ki je prejela zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, za katero je bilo izdano dovoljenje za promet v Uniji, za katero je bila dokazana sprejemljiva raven učinkovitosti in ki je bilo odobreno za predlagane indikacije za uporabo pri isti ciljni živalski vrsti, ali ki je prejela placebo ali ni bila zdravljena. Poroča se o vseh pozitivnih ali negativnih rezultatih.

(7) Pri načrtovanju protokola, analizi in ocenjevanju kliničnih preskušanj se uporabljajo uveljavljena statistična načela v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija, razen če je utemeljeno drugače.

II.4B2 **Dokumentacija**

II.4B2.1 **Rezultati predkliničnih študij**

Kadar je mogoče, se podajo podrobni podatki o rezultatih:

(a) preskusov, s katerimi se preučuje farmakološka aktivnost, vključno s preskusi, s katerimi se preučujejo farmakodinamični mehanizmi, na katerih temelji terapevtski učinek, in preskusov, s katerimi se preučuje glavni farmakokinetični profil;

(b) preskusov in raziskav odpornosti, kadar je to ustrezno;

(c) preskusov, s katerimi se preučuje varnost za ciljne živali;

(d) preskusov za določitev in potrditev odmerka (vključno z dozirnim intervalom, trajanjem zdravljenja in morebitnim intervalom ponovnega zdravljenja);

Če se med preskusi pojavijo nepričakovani rezultati, se ti rezultati podrobno opišejo. Izpustitev katerih koli takih podatkov se utemelji. V vseh poročilih o predkliničnih študijah se predložijo naslednji podrobni podatki:

(a) povzetek;

(a) protokol študije;

(b) podroben opis ciljev, načrtovanja in izvedbe z vključitvijo uporabljenih metod, naprav in materialov, podatki, kot so vrsta, starost, teža, spol, število, pasma ali sev živali, identifikacija živali, odmerek, pot uporabe in časovni razpored dajanja zdravila;

(c) statistična analiza rezultatov, če je to ustrezno;

(d) objektivna razprava o dobljenih rezultatih s sklepi o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini in varnosti za ciljne živali.

II.4B2.2 **Rezultati kliničnih preskušanj**

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sprejme vse potrebne ukrepe, da zagotovi, da se originalni dokumenti, ki so podlaga za predložene podatke, hranijo vsaj pet let po tem, ko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ni več dovoljeno.

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

(a) število kontrolnih in poskusnih živali, zdravljenih individualno ali skupinsko, ki so razdeljene glede na vrsto, pasmo ali sev, starost in spol;

(b) število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušanj, in razlogi za izločitev;

(c) za kontrolne živali podatki o tem, ali:

(i) niso bile zdravljene,

(ii) so prejele placebo ali

(iii) so prejele drugo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, dovoljeno v Uniji, za katero je bila dokazana sprejemljiva raven učinkovitosti in ki je bilo odobreno za predlagane indikacije za uporabo pri isti ciljni živalski vrsti, ali

(iv) so prejele isto učinkovino, ki se preskuša, v drugačni formulaciji ali po drugi poti;

(d) pogostost ugotovljenih neželenih učinkov;

(e) ugotovitve o vplivu na proizvodnost živali, kadar je to ustrezno;

(f) podatki o poskusnih živalih, pri katerih je tveganje povečano zaradi njihove starosti, načina reje ali hranjenja ali namena njihove uporabe, ali živalih, ki jih je treba posebej obravnavati zaradi njihovega fiziološkega ali patološkega stanja;

(g) statistična ocena rezultatov.

Glavni raziskovalec pripravi splošne sklepne ugotovitve o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini in njegovi varnosti za ciljne živali pod predlaganimi pogoji uporabe ter predloži zlasti vse informacije o indikacijah in kontraindikacijah, odmerkih, povprečnem trajanju zdravljenja, in kadar je to ustrezno, o vseh ugotovljenih medsebojnih vplivih z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini ali krmnimi dodatki in o posebnih previdnostnih ukrepih, ki jih je treba sprejeti med zdravljenjem, ter kliničnih znakih prevelikega odmerjanja, kadar so ugotovljeni.

ODDELEK III

**ZAHTEVE ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Brez poseganja v posebne zahteve iz zakonodaje Unije za nadzor in izkoreninjenje specifičnih nalezljivih živalskih bolezni se za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo naslednje zahteve, razen kadar so zdravila namenjena uporabi pri nekaterih vrstah ali za posebne indikacije, kot so opredeljene v oddelkih IV in V ter v ustreznih smernicah.

ODDELEK IIIa

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

Za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kot so opredeljena v členu 4(6), razen za zdravila, opredeljena v členu 4(5), ali če je v oddelku IV drugače določeno, se uporabljajo naslednje zahteve.

Dovoljena je prožnost glede skladnosti z zahtevami iz tega oddelka, vendar se vsa odstopanja od zahtev iz te priloge znanstveno utemeljijo in temeljijo na posebnih lastnostih biološkega zdravila. Za določene snovi se lahko poleg zahtev iz tega oddelka zahtevajo podatki o varnosti, odvisno od narave zdravila.

IIIa.1 ***Del 1: Povzetek dokumentacije***

Glej oddelek I.

IIIa.2 ***Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)***

IIIa.2A **Opis zdravila**

IIIa.2A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava**

(1) Navedeta se kvalitativna in kvantitativna sestava biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Ta oddelek vključuje informacije o:

(a) učinkovinah,

(b) sestavinah pomožnih snovi ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno z adjuvanti, konzervansi, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, barvili, snovmi za izboljšanje okusa, aromami, označevalci itd.,

(c) sestavi, tj. seznam vseh komponent oblike odmerka in njihovih količin na enoto (vključno z morebitnimi presežki), funkcija komponent in sklic na zadevne standarde kakovosti (npr. kompendijske monografije ali specifikacije proizvajalcev),

(d) spremljajočih rekonstitucijskih topilih,

(e) vrsti vsebnika in njegovega zapiranja, ki se uporabljata pri obliki odmerka ter pri vseh spremljajočih topilih za rekonstitucijo in pripomočkih, če je to ustrezno. Če pripomoček ni priložen biološkemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, se predložijo ustrezne informacije o njem.

(2) Za podrobne podatke o kvantitativni sestavi vseh učinkovin in pomožnih snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini je treba glede na zadevno farmacevtsko obliko za vsako zdravilno učinkovino in pomožno snov navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali volumna.

(3) Kadar je mogoče, se navede biološka aktivnost na enoto mase ali volumna. Uporabi se mednarodna enota biološke aktivnosti, če je opredeljena, razen če je utemeljeno drugače. Če mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da dajejo nedvoumne informacije o aktivnosti snovi, in sicer z enotami Evropske farmakopeje, kadar je to ustrezno.

(4) ‚Običajna terminologija', ki se uporablja pri opisovanju sestavin bioloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ne glede na uporabo drugih določb člena 8 pomeni:

(a) pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji, ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov zadevne monografije, ki bo obvezna za vse take snovi, s sklicem na zadevno farmakopejo;

(b) pri drugih snoveh mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali kadar ti imeni ne obstajata, natančno znanstveno oznako; pri snoveh, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se v izjavi opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je to ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki;

(c) pri barvilih označitev s kodo ‚E', ki jim je dodeljena v skladu z Direktivo 2009/35/ES.

IIIa.2A2 **Razvoj zdravila**

Predloži se obrazložitev, ki med drugim vključuje:

(a) izbiro sestave in izbiro sestavin, zlasti v zvezi z njihovimi predvidenimi funkcijami in koncentracijami;

(b) vključitev konservansa v sestavo se utemelji;

(c) stično ovojnino ter primernost vsebnika in njegovega sistema zapiranja, ki se uporabljajo za shranjevanje in uporabo končnega zdravila. Študija o medsebojnih vplivih med končnim zdravilom in primarno ovojnino se predloži, če obstaja možnost tveganja za take medsebojne vplive, zlasti pri pripravkih za vbrizgavanje;

(d) mikrobiološke lastnosti (mikrobiološka čistost in protimikrobna aktivnost) in navodila za uporabo;

(e) mogočo nadaljnjo ovojnino, zunanjo ovojnino, če je to ustrezno;

(f) predlagane velikosti pakiranj v zvezi s predlagano potjo uporabe, odmerjanjem in ciljno vrsto;

(g) morebitne presežke v formulaciji za zagotovitev minimalne potence ob izteku roka uporabnosti z utemeljitvijo;

(h) izbiro postopka proizvodnje učinkovine in končnega zdravila;

(i) razpravo o razlikah med proizvodnimi postopki za proizvodnjo serij, uporabljenih v kliničnih preskušanjih, in postopkom, opisanim v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet;

(j) kadar je končnemu zdravilu priložena dozirna naprava, se dokaže točnost odmerkov;

(k) kadar je pri končnem zdravilu priporočena uporaba spremljevalnega preskusa (npr. diagnostičnega preskusa), se zagotovijo ustrezne informacije o testu.

(l) Obrazložitev se podpre z znanstvenimi podatki o razvoju zdravila.

IIIa.2A3 **Karakterizacija**

IIIa.2A3.1 **Pojasnitev strukture in drugih značilnosti**

(1) Karakterizacija biotehnološke ali biološke snovi (kar vključuje določitev fizikalno-kemijskih lastnosti, biološke aktivnosti, imunokemijskih lastnosti, čistosti in nečistoč) z ustreznimi tehnikami je potrebna, da se omogoči določitev primerne specifikacije. Zgolj sklicevanje na podatke iz literature ni sprejemljivo, razen če je drugače utemeljeno s predhodnim znanjem v zvezi s podobnimi molekulami za spremembe, pri katerih ni pomislekov glede varnosti. Ustrezna karakterizacija se izvede v fazi razvoja in po potrebi po znatnih spremembah postopka.

(2) Predložijo se vse ustrezne informacije, ki so na voljo o primarni in sekundarni strukturi ter strukturi višjega reda, vključno s posttranslacijskimi (npr. glikoforme) in drugimi modifikacijami učinkovine.

(3) Predložijo se podatki o biološki aktivnosti (in sicer posebni sposobnosti ali zmožnosti zdravila, da doseže opredeljen biološki učinek). Biološka aktivnost se običajno določi ali oceni z ustrezno, zanesljivo in kvalificirano metodo. Neobstoj take analize se utemelji. Priznano je, da se obseg podatkov o karakterizaciji med razvojem poveča.

(4) Navede se utemeljitev za izbiro metod, uporabljenih za karakterizacijo, in utemelji njihova primernost.

IIIa.2A3.2 **Nečistoče**

(1) Obravnavajo se s postopkom povezane nečistoče (npr. beljakovine gostiteljske celice, DNK gostiteljske celice, ostanki gojišč, kolonske izlužnine) in z izdelkom povezane nečistoče (npr. predhodne sestavine, razcepljene oblike, razgradni produkti, agregati). Predložijo se kvantitativne informacije o nečistočah, vključno z največjo količino pri največjem odmerku. Pri nekaterih s postopkom povezanih nečistočah (npr. sredstva proti penjenju), je lahko utemeljena ocena izločanja.

(2) Če se za nekatere nečistoče predložijo samo kvalitativni podatki, se to utemelji.

IIIa.2B **Opis načina proizvodnje**

(1) Opis načina proizvodnje, ki je priložen vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 8, se pripravi tako, da zagotavlja ustrezen opis značilnosti uporabljenih postopkov.

(2) Navedejo se imena, naslovi in odgovornosti vsakega proizvajalca, vključno s pogodbenimi izvajalci, in vsak predlagani proizvodni obrat ali objekt, vključen v proizvodnjo, preskušanje in sproščanje serij.

(3) Opis proizvodnega postopka vključuje vsaj:

(a) različne stopnje proizvodnje, vključno z izdelavo učinkovine in opisom korakov čiščenja;

(b) zagotovi se shematski prikaz poteka vseh zaporednih korakov, tako da je mogoče oceniti obnovljivost proizvodnega postopka in tveganja škodljivih učinkov na končna zdravila, kot je mikrobiološka kontaminacija;

(c) v primeru neprekinjene proizvodnje vse podrobnosti o sprejetih previdnostnih ukrepih za zagotavljanje homogenosti in konsistentnosti vseh serij končnega zdravila. Predložijo se informacije o tem, kako je opredeljena serija, in o predlaganih velikostih komercialne serije;

(d) seznam vseh snovi z ustreznimi koraki, v katerih se uporabijo, vključno s snovmi, ki jih med proizvodnjo ni mogoče reciklirati;

(e) podatke o mešanju in podrobne podatke o količini vseh uporabljenih snovi, vključno s primerom za reprezentativno proizvodno serijo;

(f) seznam medprocesnih kontrol, ki vključuje stopnjo proizvodnje, na kateri se izvedejo, in merila za sprejemljivost;

(g) pri sterilnih zdravilih, kadar se uporabljajo nefarmakopejski sterilizacijski pogoji, podatke o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih.

(4) Za kritične korake ali kritične analize, uporabljene v proizvodnem postopku (npr. potrditev postopka sterilizacije ali aseptične obdelave ali polnjenja), se predložijo opis, dokumentacija in rezultati študij potrditve in/ali ocenjevanja, potrditev proizvodnega postopka kot celote pa se dokaže s predložitvijo rezultatov za tri zaporedne serije, proizvedene po opisanem postopku.

IIIa.2C **Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi**

(1) V tej točki ‚vhodne snovi' pomenijo vse komponente, vključno z učinkovinami, ki so uporabljene pri proizvodnji biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Gojišče, ki se uporablja pri proizvodnji učinkovin, se šteje za eno vhodno snov.

(2) Kvalitativna in kvantitativna sestava se predložita, kadar organi menijo, da so te informacije pomembne za kakovost končnega zdravila in za tveganja, ki jih lahko pomeni.

(3) Če se pri pripravi navedenih gojišč uporabijo snovi živalskega izvora, je treba navesti uporabljene živalske vrste in tkiva, poleg tega pa se dokaže skladnost z ustreznimi monografijami, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje.

(4) Predlagatelj priloži dokumentacijo, ki dokazuje, da vhodne snovi, vključno s semenskimi materiali, celičnimi semeni, serijami serumov in drugimi materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije in ki so pomembne pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izpolnjujejo zahteve iz Navodil o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini ter iz ustrezne monografije Evropske farmakopeje.

(5) Kot dokaz o skladnosti se lahko uporabi potrdilo o ustreznosti, ki ga je izdal Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva, s sklicem na ustrezno monografijo Evropske farmakopeje.

(6) Dokumentacija vključuje specifikacije, informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi, in rezultate serije za vse uporabljene komponente ter se predloži v skladu z naslednjimi določbami.

(7) Za vhodne snovi se predložijo potrdila o analizi, da se dokaže skladnost z opredeljenimi specifikacijami.

(8) Barvilo v vseh primerih izpolnjuje zahteve iz Direktive 2009/35/ES.

(9) Uporaba antibiotikov med proizvodnjo in konzervansov je v skladu z Evropsko farmakopejo.

(10) Za nove pomožne snovi, tj. pomožne snovi, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini v Uniji uporabljajo prvič ali imajo novo pot uporabe, se predložijo podatki o proizvodnji, karakterizaciji in kontrolah ter sklici v podporo podatkom o klinični in neklinični varnosti. Za barvila se izjave o skladnosti iz točk 3 in 4 dela II.2C2 štejejo za zadostne.

IIIa.2C1 **Vhodne snovi, navedene v farmakopejah**

(1) Monografije Evropske farmakopeje se uporabljajo za vse vhodne snovi, ki so v njej navedene, razen če je predložena ustrezna utemeljitev.

(2) Za druge snovi lahko vsaka država članica zahteva, da se za zdravila, ki se proizvajajo na njenem ozemlju, upošteva njena nacionalna farmakopeja.

(3) Opis analitskih metod se lahko nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

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

(5) Kadar specifikacija ali druge določbe iz monografije Evropske farmakopeje ali farmakopeje države članice morda ne zadostujejo za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustreznejše specifikacije. Domnevna nezadostnost se sporoči organom, pristojnim za zadevno farmakopejo.

IIIa.2C2 **Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji**

IIIa.2C2.1 **Vhodne snovi biološkega izvora**

(1) Kadar se pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo izvorne snovi, kot so mikroorganizmi, tkiva rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo) človeškega ali živalskega izvora ali biotehnološki celični konstrukti, se opišeta in dokumentirata izvor, vključno z geografsko regijo, in zgodovina vhodnih snovi. Navedejo se izvor ter splošno zdravstveno in imunološko stanje živali, uporabljenih pri proizvodnji, ter uporabijo opredeljeni zbiri izvornih snovi.

(2) Za semenske materiale, vključno s celičnimi semeni in zbiri serumov, ter po možnosti za izvorne snovi, iz katerih izhajajo, se odsotnost naključnih snovi (bakterij, mikoplazme, gliv in virusov) dokaže v skladu z Evropsko farmakopejo.

(3) Predložijo se informacije o vseh snoveh biološkega izvora, uporabljenih na kateri koli stopnji proizvodnega postopka. Informacije vključujejo proizvodno strategijo, postopke čiščenja in inaktivacije z njihovo potrditvijo ter vse medprocesne kontrolne postopke za zagotavljanje kakovosti, varnosti in konsistentnosti med serijami končnega zdravila ter podatke o vseh preskusih kontaminacije, izvedenih za vsako serijo snovi. Navedejo se vsi posebni previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni med shranjevanjem vhodne snovi, in po potrebi rok trajanja.

(4) Kadar se uporabljajo vhodne snovi živalskega ali človeškega izvora, se opišejo ukrepi, s katerimi se zagotavlja odsotnost naključnih snovi. Če obstaja sum o prisotnosti naključnih snovi ali se ta ugotovi, se zadevni material zavrže ali predela, da se zmanjša tveganje prisotnosti pri potrjenjem zdravljenju. Če se prisotnost ugotovi ali sumi po zdravljenju, se zadevni material uporabi le, kadar nadaljnja predelava zdravila zagotavlja, da se te snovi lahko odstranijo in/ali inaktivirajo; odstranitev in/ali inaktivacija takih naključnih snovi se dokažeta.

(5) Pri uporabi celičnih semen se dokaže, da se lastnosti celic niso spremenile vse do najvišje ravni prenosa, uporabljene pri proizvodnji.

(6) Pri gensko spremenjenih vhodnih snoveh te informacije vsebujejo podatke, kot so opis začetnih celic ali sevov, konstrukcija ekspresijskega vektorja (ime, izvor, funkcija replikona, ojačevalec promotorja ter drugi regulacijski elementi), kontrola zaporedja učinkovito vrinjene DNK ali RNK, oligonukleotidno zaporedje plazmidnega vektorja v celicah, uporabljeni plazmid za kotransfekcijo, dodani ali izbrisani geni, biološke lastnosti končnega konstrukta ter izraženi geni, število kopij in genska stabilnost.

(7) Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) ali so sestavljena iz njih, se delu vloge o kakovosti priložijo tudi dokumenti, zahtevani v skladu z Direktivo 2001/18/ES.

(8) Na zahtevo se zagotovijo vzorci biološke vhodne snovi ali reagentov, uporabljenih v postopkih preskušanja, da se pristojnemu organu omogoči izvajanje kontrolnih preskusov.

IIIa.2C2.2 **Vhodne snovi nebiološkega izvora**

(1) Opis v obliki monografije vključuje:

(a) ime vhodne snovi, ki izpolnjuje zahteve iz točke IIIa.2A1(4), se dopolni z morebitno blagovno ali znanstveno sopomenko,

(b) opis vhodne snovi v podobni obliki, kot se v Evropski farmakopeji uporablja za opis snovi,

(c) funkcijo vhodne snovi,

(d) metode identifikacije,

(e) navedejo se vsi posebni previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni med shranjevanjem vhodne snovi, in po potrebi rok trajanja.

IIIa.2D **Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom**

(1) Dokumentacija vključuje podrobne podatke o medprocesnih kontrolnih preskusih, ki se izvedejo na vmesnih stopnjah proizvodnje za potrditev konsistentnosti proizvodnega postopka in končnega zdravila. Za vsak kontrolni preskus se določijo specifikacije in opišejo analitske metode. Predloži se potrditev kontrolnih preskusov, razen če je utemeljeno drugače.

(2) V specifikacijah za serije učinkovin se opredelijo merila za sprejemljivost in preskusi, ki se uporabljajo za izvajanje zadostnega nadzora nad kakovostjo učinkovine. Vključi se preskus biološke aktivnosti, razen če je utemeljeno drugače. Za nečistoče se določijo zgornje meje, pri čemer se upoštevajo pomisleki glede varnosti. Opredeli se mikrobiološka kakovost učinkovine. Odsotnost naključnih snovi (bakterij, mikoplazme, gliv in virusov) se dokaže v skladu z Evropsko farmakopejo.

(3) V skladu z Direktivo 2010/63/EU in Evropsko konvencijo za zaščito vretenčarjev, ki se uporabljajo v poskusne in druge znanstvene namene, se preskusi izvajajo tako, da se uporabi najmanjše število živali in da se povzroči najmanj bolečine, trpljenja, stiske ali trajnih poškodb. Če je na voljo, se uporabi alternativni preskus *in vitro*, kadar se s tem nadomesti ali zmanjša uporaba živali ali zmanjša trpljenje.

## IIIa.2E **Kontrolni preskusi končnega zdravila**

### IIIa.2E1 **Specifikacija končnega zdravila**

Za vse preskuse se za oceno kakovosti navede dovolj podroben opis tehnik, ki se uporabijo pri analizi končnega zdravila.

Kadar obstajajo ustrezne monografije ter če se uporabljajo postopki preskušanja in mejne vrednosti, ki niso navedeni v monografijah Evropske farmakopeje ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji države članice, je treba predložiti dokaz, da bi končno zdravilo, če bi se preskus izvajal v skladu z navedenimi monografijami, izpolnjevalo zahteve glede kakovosti iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko. V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se navedejo preskusi, ki se izvajajo na reprezentativnih vzorcih vsake serije končnega zdravila. Kadar je to ustrezno, se navede pogostost preskusov, ki se izvedejo za končno zdravilo v rinfuznem stanju namesto za eno ali več serij, pripravljenih iz njega. Utemelji se pogostost preskusov, ki se ne izvajajo rutinsko. Navedejo in utemeljijo se merila za sprejemljivost za sproščanje. Predloži se potrditev kontrolnih preskusov, ki se izvedejo za končno zdravilo.

Za nečistoče se določijo zgornje meje, pri čemer se upoštevajo pomisleki glede varnosti.

### IIIa.2E2 **Opisi metod in potrditev preskusov sproščanja**

(1) Splošne značilnosti

Preskusi splošnih značilnosti se, kadar je to ustrezno, nanašajo na videz končnega zdravila ter na fizikalne ali kemijske preskuse, npr. pH in osmolalnosti. Za vsak posamezni primer predlagatelj za vsako navedeno značilnost navede specifikacije z ustreznimi mejami zaupanja.

(2) Identifikacija in preskus potence

Po potrebi se izvede poseben preskus za identifikacijo učinkovine. Kadar je to ustrezno, se lahko preskus za identifikacijo kombinira s preskusom potence.

Izvede se preskus aktivnosti ali preskus za določitev količine učinkovine ali preskus za kvantitativno meritev funkcionalnosti (biološka aktivnost/funkcionalni učinek), ki je povezana z ustreznimi biološkimi lastnostmi, da se dokaže, da bo vsaka serija vsebovala ustrezno potenco, da se zagotovita njena varnost in učinkovitost.

Biološka analiza je obvezna, kadar fizikalno-kemijske metode ne zagotovijo ustreznih informacij o kakovosti zdravila. Taka analiza, kadar je le mogoče, vključuje referenčne snovi in statistično analizo, ki omogoča izračunavanje mej zaupanja. Kadar se navedeni preskusi ne morejo izvesti na končnem zdravilu, se lahko opravijo na vmesni stopnji, in sicer čim pozneje v proizvodnem postopku.

Kadar pri proizvodnji končnega zdravila pride do razgradnje, se navedejo najvišje dopustne ravni posameznih in vseh razgradnih produktov neposredno po proizvodnji.

(3) Identifikacija in določanje vsebnosti komponent pomožnih snovi

Kolikor je to potrebno, se za pomožne snovi opravijo vsaj identifikacijski preskusi. Pri konzervansih je obvezen preskus zgornje in spodnje mejne vrednosti. Preskus zgornje mejne vrednosti je obvezen za katere koli druge komponente pomožnih snovi, ki bi lahko povzročile neželene učinke. Če je to ustrezno, se potrdijo količina in lastnosti adjuvantov ter njihovih komponent v končnem zdravilu, razen če je utemeljeno drugače.

(4) Preskusi sterilnosti in čistosti

Odsotnost naključnih snovi (bakterij, mikoplazme, gliv in bakterijskih endotoksinov, kadar je to ustrezno) se dokaže v skladu z Evropsko farmakopejo. Da se dokaže odsotnost kontaminacije z drugimi snovmi, se izvedejo ustrezni preskusi glede na naravo biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, način in pogoje proizvodnje. Če se za vsako serijo rutinsko izvede manj preskusov, kot je zahtevano v ustrezni Evropski farmakopeji, so ti preskusi ključni za skladnost z monografijo. Predloži se dokaz, da bi biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izpolnjevalo zahteve, če bi bilo v celoti preskušeno v skladu z monografijo.

(5) Rezidualna vlaga

Za vsako serijo lipofiliziranega zdravila ali tablete se izvede preskus glede rezidualne vlage.

(6) Količina polnjenja

Izvedejo se ustrezni preskusi, da se dokaže ustrezna količina polnjenja.

IIIa.2E3 **Referenčni standardi ali snovi**

Predložijo se informacije o proizvodnem postopku, uporabljenem za določitev referenčne snovi. Če je bil pri razvoju zdravila za določen preskus uporabljen več kot en referenčni standard, se predloži zgodovina kvalifikacije z opisom, kako se je ohranjalo razmerje med različnimi standardi.

Če se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, kot so določeni v Evropski farmakopeji, se opredelijo in podrobno opišejo.

IIIa.2F **Konsistentnost med serijami**

IIIa.2F1 **Učinkovina**

Za zagotovitev, da je kakovost učinkovine konsistentna med serijami, in dokaz skladnosti s specifikacijami se predložijo podatki o reprezentativnih serijah.

IIIa.2F2 **Končno zdravilo**

Za zagotovitev, da je kakovost zdravila konsistentna med serijami, in dokaz skladnosti s specifikacijami se predloži celoten protokol o treh zaporednih serijah, ki so reprezentativne za rutinsko proizvodnjo.

IIIa.2G **Preskusi stabilnosti**

(1) Preskusi stabilnosti se nanašajo na stabilnost učinkovine in končnega zdravila, vključno s topili, če je to ustrezno. Če se učinkovine shranjujejo, se predvideni pogoji in trajanje shranjevanja opredelijo na podlagi podatkov o stabilnosti; ti se lahko pridobijo s preskušanjem samih učinkovin ali ustreznim preskušanjem končnega zdravila.

(2) Opišejo se preskusi, na podlagi katerih so bili določeni rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja in specifikacije ob izteku roka uporabnosti, ki jih predlaga predlagatelj. Navedeni preskusi se vedno izvajajo v realnem času; izvedejo se za vsaj tri reprezentativne serije, proizvedene v skladu z opisanim proizvodnim postopkom, in za zdravila, shranjena v končnih vsebnikih; vključujejo biološke in fizikalno-kemijske preskuse stabilnosti, izvedene v rednih intervalih, za končno zdravilo do navedenega konca roka uporabnosti.

(3) Sklepne ugotovitve vsebujejo rezultate analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti v vseh predlaganih pogojih shranjevanja. Rezultati, dobljeni pri študiji o stabilnosti, se upoštevajo pri opredelitvi ustrezne formulacije in specifikacij sproščanja za zagotovitev skladnosti zdravila z navedenim rokom uporabnosti.

(4) Kadar se zdravila dajejo s krmo, se po potrebi predložijo tudi informacije o roku uporabnosti zdravila za različne stopnje mešanja, kadar se vmešava v skladu s priporočenimi navodili.

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

(6) Za vsebnike z več odmerki se po potrebi predložijo podatki o stabilnosti, ki utemeljujejo rok uporabnosti zdravila po tem, ko je zamašek prvič predrt ali odprt, določijo pa se tudi specifikacije po odprtju.

(7) Kadar je možno, da bodo v končnem zdravilu nastali razgradni produkti, predlagatelj navede te produkte ter uporabljene metode identifikacije in postopke preskušanja.

(8) Podatki o stabilnosti, pridobljeni v zvezi s kombiniranimi zdravili, se lahko uporabijo, kadar je to ustrezno utemeljeno, za izvedena zdravila, ki vsebujejo eno ali več enakih komponent.

(9) Dokaže se učinkovitost vsakega sistema konzerviranja. Zadostujejo lahko informacije o učinkovitosti konzervansov v drugih podobnih bioloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih proizvaja isti proizvajalec.

IIIa.2H **Druge informacije**

V dokumentacijo se lahko vključijo informacije o kakovosti biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso zajete v delih IIIa.2 do IIIa.2G.

IIIa.3 ***Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)***

(1) Vsako poročilo o študiji vključuje:

(a) kopijo načrta študije (protokola),

(b) izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse, kadar je to ustrezno,

(c) opis uporabljenih metod, naprav in materialov,

(d) opis in utemeljitev sistema preskusa,

(e) opis dobljenih rezultatov, ki je dovolj podroben, da omogoči neodvisno kritično oceno rezultatov neodvisno od razlage avtorja,

(f) statistično analizo rezultatov, kadar je to ustrezno,

(g) razpravo o rezultatih s pripombami o ugotovljenih ali neugotovljenih ravneh učinka in o nenavadnih ugotovitvah,

(h) ime laboratorija,

(i) ime vodje študije,

(j) podpis in datum,

(k) kraj in obdobje, v katerem je študija potekala,

(l) legendo za okrajšave in oznake, ne glede na to, ali so mednarodno sprejete ali ne,

(m) opis matematičnih in statističnih postopkov.

(2) Objavljene študije se lahko sprejmejo, če vsebujejo dovolj podatkov in dovolj podrobnosti, da omogočajo neodvisno oceno. Eksperimentalne tehnike se opišejo dovolj podrobno, da jih je mogoče obnoviti, raziskovalec pa dokaže njihovo veljavnost. Povzetki študij, za katere podrobna poročila niso na voljo, se ne sprejmejo kot veljavna dokumentacija. Kadar je bila snov že ocenjena za določitev MRL, se lahko za izpolnitev nekaterih varnostnih zahtev navede sklic na poročilo o oceni MRL. Kadar je naveden sklic na poročilo o oceni MRL, ni treba predložiti študij, ki so bile že ocenjene kot del ocene MRL; predložijo se le nove študije, ki za oceno MRL niso bile na voljo. Če način izpostavljenosti (na primer za uporabnika) ni enak načinu, ki se uporablja v skladu z Uredbo (EU) 2018/78, so lahko potrebne nove študije.

IIIa.3A **Preskusi varnosti**

(1) Dokumentacija o varnosti je ustrezna za oceno:

(a) morebitne toksičnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vseh nevarnih ali neželenih učinkov pri ciljnih vrstah, ki se lahko pojavijo pri predlaganih pogojih uporabe;

(b) morebitnih tveganj, ki so lahko posledica izpostavljenosti ljudi zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali;

(c) morebitnih tveganj za okolje, ki so posledica uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(2) V nekaterih primerih je morda treba preskusiti metabolite izhodne spojine, če gre za problematične ostanke.

(3) Pomožna snov, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporablja prvič ali ima nov način uporabe, se obravnava kot učinkovina.

(4) Obravnavajo se vsi oddelki iz dela IIIa.3A. Odvisno od narave zdravila nekateri oddelki morda niso relevantni in se lahko študije izpustijo, kadar je to utemeljeno.

IIIa.3A1 **Natančna identifikacija zdravila in njegovih učinkovin:**

(a) mednarodno nelastniško ime (INN);

(b) Mednarodna zveza za čisto in uporabno kemijo (IUPAC);

(c) številka Službe za izvlečke o kemikalijah (CAS);

(d) terapevtska, farmakološka in kemijska klasifikacija;

(e) sopomenke in okrajšave;

(f) strukturna formula;

(g) molekulska formula;

(h) molekulska masa;

(i) stopnja nečistosti;

(j) kvalitativna in kvantitativna sestava nečistoč;

(k) opis fizikalnih lastnosti;

(l) topnost v vodi in organskih topilih, izražena v g/l, z navedbo temperature;

(m) lom svetlobe, optična rotacija itd.;

(n) formulacija zdravila.

IIIa.3A2 **Farmakologija**

(1) Farmakološke študije so poglavitnega pomena za razumevanje mehanizmov, iz katerih izhajajo terapevtski učinki zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zato se vključijo farmakološke študije, ki so bile izvedene za ciljno živalsko vrsto, in kadar je to ustrezno, za neciljno vrsto. Če je to ustrezno, se lahko navedejo sklici na študije, predložene v delu 4 dokumentacije.

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

(3) Pred zbiranjem dokumentacije o varnosti se pridobijo podatki o farmakoloških raziskavah v zvezi z laboratorijskimi živalmi ter vse ustrezne informacije, pridobljene med kliničnimi študijami v zvezi s ciljnimi živalmi.

IIIa.3A2.1 **Farmakodinamika**

Za pomoč pri razumevanju morebitnih škodljivih učinkov pri študijah na živalih se predložijo informacije o mehanizmu delovanja učinkovin ter informacije o primarnih in sekundarnih farmakodinamičnih učinkih. Podrobno poročanje o farmakodinamičnih lastnostih v zvezi s terapevtskim učinkom se zagotovi v delu 4A dokumentacije.

IIIa.3A2.2 **Farmakokinetika**

Predložijo se podatki o usodi učinkovine in njenih metabolitov pri laboratorijskih živalih, ki zajemajo absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje (ADME). Podatki zajemajo ugotovitve glede odmerka/učinka v farmakoloških in toksikoloških študijah za določitev ustrezne izpostavljenosti.

IIIa.3A3 **Toksikologija**

(1) Pri pripravi dokumentacije o toksikologiji se upoštevajo smernice, ki jih objavi Agencija, o splošnem pristopu k preskušanju in smernice o določenih študijah. Te smernice vključujejo toksikološke podatke, potrebne za določanje varnosti za uporabnika, ter oceno škodljivih učinkov na ciljne živali in okolje.

(2) Toksikološke študije se izvajajo z učinkovinami in ne s formuliranim zdravilom, razen če se izrecno zahteva drugače.

(3) Študije na živalih se izvajajo za uveljavljene seve laboratorijskih živali, za katere so (po možnosti) na voljo podatki iz preteklosti.

IIIa.3A3.1 **Toksičnost enkratnega odmerka**

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov se lahko uporabijo za napoved:

(a) mogočih učinkov akutnega prevelikega odmerjanja na ciljno vrsto,

(b) mogočih učinkov po nenamerni uporabi pri ljudeh,

(c) odmerkov, ki se lahko koristno uporabijo v študijah o ponovljenih odmerkih.

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov navajajo akutne toksične učinke snovi, čas njihovega nastopa in čas nastopa remisije.

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

IIIa.3A3.2 **Toksičnost pri ponovljenih odmerkih**

Preskusi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih so namenjeni odkrivanju fizioloških in/ali patoloških sprememb, ki jih povzroča ponavljajoče dajanje učinkovine ali kombinacije učinkovin, ki se preučujejo, ter določanju povezav med navedenimi spremembami in odmerki.

Običajno zadostuje študija toksičnosti pri ponovljenih odmerkih za eno vrsto poskusnih živali. Ta študija se lahko nadomesti s študijo, ki se izvede za ciljne živali. Pogostost in pot uporabe ter trajanje študije se izberejo glede na predlagane pogoje klinične uporabe in/ali izpostavljenost uporabnika. Predlagatelj navede razloge za obseg in trajanje študij ter izbrane odmerke.

IIIa.3A3.3 **Toleranca pri ciljni vrsti**

Predloži se povzetek vseh znakov netolerance, ugotovljenih med študijami za ciljno vrsto, ki so bile izvedene (običajno s končno formulacijo) v skladu z zahtevami iz dela IIIa.4A4 (varnost za ciljne živali). Navedejo se zadevne študije, odmerki, pri katerih se je pojavila netoleranca, ter zadevne vrste in pasme. Navedejo se tudi podatki o morebitnih nepričakovanih fizioloških spremembah. V del 4 dokumentacije se vključijo celotna poročila o navedenih študijah.

IIIa.3A3.4 **Reproduktivna toksičnost, vključno z razvojno toksičnostjo**

(1) Študija o učinkih na razmnoževanje

Za zdravila, namenjena uporabi pri plemenskih živalih, se predložijo študije o reproduktivni varnosti v skladu s smernicami VICH GL43. Za oceno učinkov na uporabnika se študije o reproduktivni toksičnosti za laboratorijske živali ne pričakujejo.

(2) Študija o razvojni toksičnosti

Za oceno učinkov pri ciljni živalski vrsti niso potrebne študije o razvojni toksičnosti za zdravila, namenjena le uporabi pri neplemenskih živalih. Za druga zdravila se izvede študija o razvojni toksičnosti pri vsaj eni vrsti, ki je lahko ciljna vrsta.

Za oceno varnosti za uporabnika se v vseh primerih, kadar se lahko pričakuje znatna izpostavljenost uporabnika, izvede standardno preskušanje razvojne toksičnosti v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL32 in preskusi OECD).

IIIa.3A3.5 **Genotoksičnost**

Preskusi genotoksičnosti se izvedejo, da se ugotovijo spremembe, ki jih snov lahko povzroča na genskem materialu celic, razen če je utemeljeno drugače. Za vsako snov, ki naj bi bila prvič vključena v zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, se ocenijo njene genotoksične lastnosti.

Za učinkovine se običajno izvede standardni sklop preskusov genotoksičnosti v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL23 in preskusi OECD).

IIIa.3A3.6 **Rakotvornost**

Pri odločitvi o tem, ali so potrebni preskusi rakotvornosti, se upoštevajo rezultati preskusov genotoksičnosti, odnosi med strukturo in aktivnostjo ter ugotovitve preskusov toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, ki lahko kažejo na možnost hiperplastičnih/neoplastičnih sprememb.

Upoštevajo se vsi znani mehanizmi toksičnosti, ki so specifični za vrsto, ter vse razlike v metabolizmu poskusne vrste, ciljne živalske vrste in ljudi.

Preskušanje rakotvornosti se izvede v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL28 in preskusi OECD).

IIIa.3A3.7 **Izjeme**

Kadar je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno okalni uporabi, se pri ciljni živalski vrsti preuči sistemska absorpcija. Če je dokazano, da je sistemska absorpcija zanemarljiva, se lahko preskusi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, preskusi razvojne toksičnosti in preskusi rakotvornosti izpustijo, razen če:

(a) se lahko pod predvidenimi pogoji uporabe pričakuje, da žival zdravilo za uporabo v veterinarski medicini zaužije oralno, ali

(b) se pod predvidenimi pogoji uporabe pričakuje, da je uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini zdravilu izpostavljen oralno.

IIIa.3A4 **Druge zahteve**

IIIa.3A4.1 **Posebne študije**

Za določene skupine snovi ali če se v študijah s ponovljenim odmerkom pri živalih pojavijo spremembe v opaženih učinkih, ki nakazujejo na primer imunogenost, imunotoksičnost, nevrotoksičnost ali motnjo hormonske funkcije, se zahtevajo nadaljnji preskusi, kot so študije o senzibilizaciji ali preskusi zapoznele nevrotoksičnosti. Odvisno od narave zdravila je morda treba izvesti dodatne študije za oceno mehanizma, ki povzroča toksični učinek ali lahko draži.

Za proizvode, pri katerih so lahko izpostavljeni koža ali oči, se predložijo študije o dražilnosti in senzibilizaciji. Navedene študije se običajno izvedejo s končno formulacijo.

Pri načrtovanju teh študij in oceni njihovih rezultatov se upoštevajo najnovejša znanstvena spoznanja in uveljavljene smernice.

IIIa.3A4.2 **Ugotovitve pri ljudeh**

Predložijo se informacije o tem, ali se farmakološko aktivne snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo kot zdravila pri zdravljenju ljudi; če je tako, se na podlagi objavljenih študij pripravi poročilo o vseh ugotovljenih učinkih (vključno z neželenimi učinki) pri ljudeh in njihovih vzrokih, če so lahko pomembni za oceno varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini; kadar se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini same ne uporabljajo ali ne uporabljajo več kot zdravila pri zdravljenju ljudi iz varnostnih razlogov, se navedejo, če so javno dostopne.

IIIa.3A4.3 **Razvoj odpornosti in povezano tveganje pri ljudeh**

Zahteve glede podatkov, navedene v tej točki, so povezane s protibakterijskimi snovmi in se morda ne uporabljajo za druge vrste protimikrobnih snovi (in sicer protivirusna zdravila, antimikotike in antiprotozoike); pri snoveh, ki niso protibakterijske in pri katerih je obstoj mikrobne odpornosti dobro dokazan, se lahko upoštevajo iste zahteve, kadar je to ustrezno.

Potrebni so podatki o morebitnem pojavu odpornih bakterij ali determinantah odpornosti, ki so pomembne za zdravje ljudi in ki so povezane z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Pri tem je zlasti pomemben mehanizem razvoja in selekcije te odpornosti. Po potrebi se predlagajo ukrepi za omejitev razvoja odpornosti zaradi predvidene uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Podatki o odpornosti, pomembni za klinično uporabo zdravila pri ciljnih živalih, se obravnavajo v skladu z delom IIIa.4A2. Kadar je to ustrezno, se navedejo sklici na podatke iz dela IIIa.4A2.

(1) Pri živalih za proizvodnjo živil se ocena tveganja nanaša na:

(a) prepoznavanje odpornih bakterij ali determinant odpornosti, ki bi bile lahko povezane z boleznijo ljudi (zoonotskih in/ali komenzalnih bakterij) in ki nastanejo s selekcijo zaradi uporabe protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih živalih (prepoznavanje nevarnosti);

(b) verjetnost sproščanja prepoznanih nevarnosti iz ciljne živalske vrste zaradi uporabe obravnavanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

(c) verjetnost poznejše izpostavljenosti ljudi prepoznanim nevarnostim s prenosom z živili ali z neposrednim stikom ter njene posledice (škodljivi učinki na zdravje) za zdravje ljudi. Navodila so na voljo v smernicah VICH GL27 in smernicah EU.

(2) Pri hišnih živalih se upoštevanje tveganja za zdravje ljudi ali javno zdravje nanaša na:

(a) prepoznavanje odpornih bakterij ali determinant odpornosti, ki bi lahko bile povezane z boleznijo ljudi in ki nastanejo s selekcijo zaradi uporabe protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih živalih;

(b) oceno izpostavljenosti zoonotskim in komenzalnim bakterijam pri ciljni živalski vrsti na podlagi pogojev uporabe obravnavanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

(c) upoštevanje poznejše izpostavljenosti ljudi mikrobni odpornosti in njenih posledic za zdravje ljudi.

(3) Obravnava se odpornost v okolju.

IIIa.3A5 **Varnost za uporabnike**

Oddelek o varnosti za uporabnike vključuje oceno učinkov, ugotovljenih v delih IIIa.3A do IIIa.3A4, in navedene učinke povezuje z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikujejo ustrezna opozorila za uporabnike in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

Varnost za uporabnike se obravnava v skladu s smernicami Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

IIIa.3A6 **Ocena tveganja za okolje**

IIIa.3A6.1 **Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki ne vsebujejo gensko spremenjenih organizmov ali niso sestavljena iz njih**

(1) Ocena tveganja za okolje se izvede, da se ocenijo morebitni škodljivi učinki, ki jih ima lahko uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini na okolje, in določi tveganje teh učinkov. V oceni se navedejo tudi vsi previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takega tveganja.

(2) Ocena zajema dve stopnji. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podrobnosti ocene se predložijo v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija. Vključujejo morebitno izpostavljenost okolja zdravilu in stopnjo tveganja zaradi tovrstne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih vidikov:

(a) ciljne živalske vrste in predlaganega vzorca uporabe,

(b) načina dajanja zdravila, zlasti verjetnega obsega neposrednega prehajanja zdravila v okoljske sisteme,

(c) morebitnega izločanja zdravila, njegovih učinkovin ali zadevnih metabolitov v okolje prek zdravljenih živali, obstojnosti v takih izločkih,

(d) odstranjevanja neuporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali drugih odpadnih proizvodov.

(3) Na drugi stopnji se v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija, izvedejo nadaljnje specifične raziskave o usodi zdravila in njegovih učinkih na določene ekosisteme. Upoštevajo se obseg izpostavljenosti okolja zdravilu in razpoložljive informacije o fizikalnih/kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih zadevnih snovi, vključno z metaboliti v primeru ugotovljenega tveganja, ki so bile pridobljene pri izvajanju drugih preskusov in preskušanj, ki jih zahteva ta uredba.

Pri zdravilih, namenjenih živalim za proizvodnjo živil, se obstojne, bioakumulativne in strupene ali zelo obstojne in zelo bioakumulativne snovi razvrstijo glede na merila iz Priloge XIII k uredbi REACH ter ocenijo glede na objavljene smernice Agencije za ocenjevanje, koliko so snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini obstojne, bioakumulativne in strupene ter zelo obstojne in zelo bioakumulativne.

IIIa.3A6.2 **Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so sestavljena iz njih**

(1) Vlogi za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme ali je sestavljeno iz njih, se priložijo tudi dokumenti, zahtevani v skladu s členom 2 in delom C Direktive 2001/18/ES.

(2) Morebitni škodljivi učinki na zdravje ljudi in okolje, ki se lahko pojavijo ob prenosu genov z GSO na druge organizme ali nastanejo zaradi genskih sprememb, se natančno ocenijo za vsak primer posebej. Namen take ocene tveganja za okolje je ugotoviti in oceniti morebitne neposredne in posredne, takojšnje ali zapoznele škodljive učinke GSO na zdravje ljudi in okolje (vključno z rastlinami in živalmi), izvede pa se v skladu z načeli iz Priloge II k Direktivi 2001/18/ES.

IIIa.3B **Preskusi ostankov**

(1) V tej točki se uporabljajo opredelitve iz Uredbe (ES) št. 470/2009.

(2) Namen preučevanja deplecije ostankov iz užitnih tkiv ali jajc, mleka in meda (voska, če je to ustrezno), pridobljenih iz zdravljenih živali, je ugotoviti, pod katerimi pogoji in v kakšni količini lahko ostanki ostanejo v živilih, proizvedenih iz navedenih živali. Poleg tega študije omogočajo določitev karence.

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

(a) v kolikšni meri in kako dolgo ostanki zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali njihovi metaboliti ostanejo v užitnih tkivih zdravljene živali ali v mleku, jajcih in/ali medu (vosku, če je to ustrezno), ki so pridobljeni iz take živali;

(b) da je mogoče določiti realistične karence, ki jih je mogoče ugotoviti pod praktičnimi pogoji kmetovanja, da se prepreči tveganje za zdravje potrošnike živil, pridobljenih iz zdravljenih živali;

(c) da so analitske metode, uporabljene pri študijah o depleciji ostankov, zadostno potrjene za potrebno zagotovitev, da so predloženi podatki o ostankih primerni za podlago za določanje karence.

IIIa.3B1 **Identifikacija zdravila**

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

(a) sestavo,

(b) rezultate fizikalnih in kemijskih preskusov (potenca in čistost) za ustrezne serije,

(c) identifikacijo serije.

IIIa.3B2 **Deplecija ostankov**

(1) Namen teh študij, pri katerih se meri hitrost deplecije ostankov iz ciljne živali po zadnjem dajanju zdravila za uporabo v veterinarski medicini, je omogočiti določitev karenc, potrebnih za zagotovitev, da v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali, ni ostankov, ki bi lahko bili nevarni za potrošnike.

(2) Sporoči se trenutno stanje MRL za komponente zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri zadevni ciljni vrsti.

(3) Ravni prisotnih ostankov se določijo z zadostno pogostostjo po tem, ko so preskusne živali prejele zadnji odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Študije za sesalce in ptice se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL48 in drugimi ustreznimi smernicami. Študije o ostankih v medu se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL56, študije o depleciji pri vodnih vrstah pa v skladu s smernicami VICH GL57.

(4) Na podlagi ocene se obravnava utemeljitev za predlagano karenco.

IIIa.3B3 **Analitska metoda za ostanke**

(1) Študije o depleciji ostankov, analitske metode in njihove potrditve se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL49.

(2) Primernost predlaganih analitskih metod se oceni glede na najnovejša znanstvena in tehnična spoznanja ob predložitvi vloge.

IIIa.4 ***Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)***

IIIa.4A **Predklinične študije**

Namen predkliničnih študij je preučiti varnost in učinkovitost zdravila za ciljne živali, potrebne pa so za določitev farmakološke aktivnosti, farmakokinetičnih lastnosti, odmerka in dozirnega intervala, odpornosti (kadar je to ustrezno) ter tolerance zdravila pri ciljni živali.

IIIa.4A1 **Farmakologija**

IIIa.4A1.1 **Farmakodinamika**

(1) Opredelijo se farmakodinamični učinki učinkovin v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

(2) Ustrezno se opišejo način delovanja in farmakološki učinki, na katerih temelji priporočena uporaba v praksi, vključno s sekundarnimi učinki (če obstajajo). Na splošno se preučijo učinki na glavne funkcije organizma. Rezultati se izrazijo kvantitativno (na primer s krivuljami odmerek-učinek, krivuljami čas-učinek itd.) in po možnosti v primerjavi s snovjo, katere aktivnost je dobro znana. Kadar se trdi, da je aktivnost učinkovine večja, se prikaže razlika in dokaže njena statistična značilnost.

(3) Preučijo se vsi učinki drugih značilnosti zdravila (kot je pot uporabe ali formulacija) na farmakološko aktivnost učinkovine.

(4) Eksperimentalne tehnike, razen če gre za standardne postopke, se opišejo dovolj podrobno, da jih je mogoče obnoviti in določiti njihovo veljavnost. Eksperimentalni rezultati se jasno predstavijo; predstavijo se tudi rezultati morebitnih statističnih primerjav.

(5) Razen če so podani ustrezni nasprotni razlogi, se preučijo tudi vse kvantitativne spremembe odzivov, ki so posledica večkratnega dajanja zdravila.

IIIa.4A1.2 **Farmakokinetika**

(1) V okviru ocene varnosti za ciljne živali in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljni vrsti se zahtevajo osnovni farmakokinetični podatki o učinkovini, zlasti če se to nanaša na novo snov ali formulacijo.

(2) Cilji farmakokinetičnih študij za ciljno živalsko vrsto se lahko razdelijo na štiri glavna področja:

(a) opisati osnovne farmakokinetične značilnosti (in sicer absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje) učinkovine v formulaciji;

(b) preučiti razmerja med režimom odmerjanja, plazemsko koncentracijo in koncentracijo v tkivih v odvisnosti od časa ter farmakološkimi, terapevtskimi ali toksičnimi učinki;

(c) kadar je to ustrezno, primerjati farmakokinetične parametre pri različnih ciljnih vrstah in preučiti mogoče razlike, povezane z vrsto, ki vplivajo na varnost za ciljne živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

(d) kadar je to ustrezno, primerjati biološko uporabnost v podporo povezovanju informacij o varnosti in učinkovitosti med različnimi zdravili, farmacevtskimi oblikami, jakostmi ali potmi uporabe ali primerjati vpliv sprememb pri proizvodnji ali sestavi, vključno s pilotnimi in končnimi formulacijami.

(3) Pri ciljni živalski vrsti so farmakokinetične študije načeloma potrebne za dopolnitev farmakodinamičnih študij za podporo določitvi varnih in učinkovitih režimov odmerjanja (pot uporabe in mesto dajanja, odmerek, dozirni interval, število dajanj itd.). Včasih so potrebne dodatne farmakokinetične študije za določitev režimov odmerjanja v skladu z nekaterimi značilnostmi populacije.

(4) Kadar se farmakokinetične študije predložijo v okviru dela 3 dokumentacije, se lahko navedejo sklici na tovrstne študije.

(5) Za fiksne kombinacije glej oddelek IV.

IIIa.4A2 **Razvoj odpornosti in s tem povezano tveganje pri živalih**

(1) Za zadevna biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini (na primer snovi s protimikrobno in antiparazitsko aktivnostjo) se predložijo informacije o trenutni odpornosti (če je to ustrezno) in morebitnem pojavu odpornosti, ki je klinično pomembna za navedeno indikacijo pri ciljni živalski vrsti. Po možnosti se predložijo informacije o mehanizmih odpornosti, molekulski geneski osnovi odpornosti in hitrosti prenosa determinant odpornosti. Kadar je to ustrezno, se predložijo informacije o soodpornosti in navzkrižni odpornosti. Predlagatelj predlaga ukrepe za omejitev razvoja odpornosti pri klinično pomembnih organizmih v zvezi s predvideno uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(2) Odpornost, pomembna za tveganja za ljudi, se obravnava v delu 3 dokumentacije. Kadar je to ustrezno, se navedejo sklici na podatke iz dela 3 dokumentacije.

IIIa.4A3 **Določitev in potrditev odmerka**

(1) Zagotovijo se ustrezni podatki za utemeljitev predlaganega odmerka, dozirnega intervala, trajanja zdravljenja in intervala ponovnega zdravljenja.

(2) Za študije, izvedene v terenskih pogojih, se predložijo ustrezne informacije, kot je navedeno pri kliničnih študijah.

IIIa.4A4 **Toleranca pri ciljni živalski vrsti**

(1) Preučita se lokalna in sistemska toleranca zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljni živalski vrsti. Namen študij o varnosti za ciljne živali je opredeliti znake netolerance in določiti ustrezno mejo varnosti pri uporabi priporočenih poti uporabe. To je mogoče doseči s povečevanjem odmerka in/ali podaljševanjem trajanja zdravljenja.

(2) Poročila o študijah vključujejo podatke o vseh pričakovanih farmakoloških učinkih in vseh neželenih učinkih. Izvajanje študij o varnosti za ciljne živali je v skladu s smernicami VICH in zadevnimi smernicami, ki jih objavi Agencija. Informacije o varnosti za ciljno vrsto se lahko zagotovijo tudi z drugimi predkliničnimi študijami in kliničnimi študijami ter pomembnimi informacijami iz objavljene literature.

IIIa.4B **Klinična preskušanja**

IIIa.4B1 **Splošna načela**

(1) Klinična preskušanja se načrtujejo, izvajajo in sporočajo ob upoštevanju smernic VICH in ustreznih smernic, ki jih objavi Agencija. Podatki, ki izhajajo iz kliničnih preskušanj, izvedenih zunaj Unije, se lahko pri oceni vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom upoštevajo le, če so dovolj reprezentativni za razmere v Uniji.

(2) Eksperimentalni podatki, kot so raziskovalna/pilotna preskušanja, ali rezultati neeksperimentalnih pristopov se potrdijo s podatki, pridobljenimi v normalnih pogojih na terenu, razen če je utemeljeno drugače.

(3) Namen kliničnih preskušanj je v terenskih pogojih preučiti varnost za ciljne živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini v normalnih pogojih reje živali in/ali kot del dobre veterinarske prakse. Z njimi se dokaže učinek zdravila za uporabo v veterinarski medicini po dajanju predvideni ciljni vrsti pri uporabi predlaganega režima odmerjanja in predlaganih poteh uporabe. Preskušanje se načrtuje tako, da je v podporo indikacijam in da se pri njem upoštevajo vse kontraindikacije glede na vrsto, starost, pasmo in spol, navodila za uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vsi neželeni učinki, ki jih lahko ima.

(4) Vsa veterinarska klinična preskušanja se izvajajo v skladu s podrobnim protokolom preskušanja. Pri formulacijah, namenjenih uporabi v veterinarskih kliničnih preskušanjih v Uniji, se na oznaki jasno in neizbrisno navede besedilo ‚samo za uporabo v veterinarskem kliničnem preskušanju‘.

(5) Razen če je utemeljeno drugače, se klinična preskušanja izvajajo s kontrolnimi živalmi (kontrolirana klinična preskušanja). Rezultati glede učinkovitosti, dobljeni za novo zdravilo, se primerjajo z rezultati za ciljno živalsko vrsto, ki je prejela zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, za katero je bilo izdano dovoljenje za promet v Uniji, za katero je bila dokazana sprejemljiva raven učinkovitosti in ki je bilo odobreno za predlagane indikacije za uporabo pri isti ciljni živalski vrsti, ali ki je prejela placebo ali ni bila zdravljena. Poroča se o vseh pozitivnih ali negativnih rezultatih.

(6) Pri načrtovanju protokola, analizi in ocenjevanju kliničnih preskušanj se uporabljajo uveljavljena statistična načela v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija, razen če je utemeljeno drugače.

IIIa.4B2 **Dokumentacija**

Dokumentacija o učinkovitosti vključuje vso predklinično in klinično dokumentacijo, ugodno ali neugodno za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, da se omogoči objektivna skupna ocena razmerja med tveganji in koristmi zdravila.

IIIa.4B2.1 **Rezultati predkliničnih študij**

Kadar je mogoče, se podajo podrobni podatki o rezultatih:

(a) preskusov, s katerimi se preučuje farmakološka aktivnost;

(b) preskusov, s katerimi se preučujejo farmakodinamični mehanizmi, na katerih temelji terapevtski učinek;

(c) preskusov, s katerimi se preučuje glavni farmakokinetični profil;

(d) preskusov, s katerimi se preučuje varnost za ciljne živali;

(e) preskusov za določitev in potrditev odmerka (vključno z dozirnim intervalom, trajanjem zdravljenja in morebitnim intervalom ponovnega zdravljenja);

(f) preskusov in raziskav odpornosti, kadar je to ustrezno.

Če se med preskusi pojavijo nepričakovani rezultati, se ti rezultati dovolj podrobno opišejo. Poleg tega se v vseh poročilih o predkliničnih študijah predložijo naslednji podrobni podatki:

(a) povzetek;

(b) protokol študije;

(c) podroben opis ciljev, načrtovanja in izvedbe z vključitvijo uporabljenih metod, naprav in materialov, podatki, kot so vrsta, starost, teža, spol, število, pasma ali sev živali, identifikacija živali, odmerek, pot uporabe in časovni razpored dajanja zdravila;

(d) statistična analiza rezultatov;

(e) objektivna razprava o dobljenih rezultatih s sklepi o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini in varnosti za ciljne živali.

Izpustitev katerih koli takih podatkov se utemelji.

IIIa.4B2.2 **Rezultati kliničnih preskušanj**

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sprejme vse potrebne ukrepe, da zagotovi, da se originalni dokumenti, ki so podlaga za predložene podatke, hranijo vsaj pet let po tem, ko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ni več dovoljeno.

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

(a) število kontrolnih in poskusnih živali, zdravljenih individualno ali skupinsko, ki so razdeljene glede na vrsto, pasmo ali sev, starost in spol;

(b) število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušanj, in razlogi za izločitev;

(c) za kontrolne živali podatki o tem, ali:

(i) niso bile zdravljene,

(ii) so prejele placebo,

(iii) so prejele drugo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, dovoljeno v Uniji, za katero je bila dokazana sprejemljiva raven učinkovitosti in ki je bilo odobreno za predlagane indikacije za uporabo pri isti ciljni živalski vrsti, ali

(iv) so prejele isto učinkovino, ki se preskuša, v drugačni formulaciji ali po drugi poti;

(d) pogostost ugotovljenih neželenih učinkov;

(e) ugotovitve o vplivu na proizvodnost živali, kadar je to ustrezno;

(f) podatki o poskusnih živalih, pri katerih je tveganje povečano zaradi njihove starosti, načina reje ali hranjenja ali namena njihove uporabe, ali živalih, ki jih je treba posebej obravnavati zaradi njihovega fiziološkega ali patološkega stanja;

(g) statistična ocena rezultatov.

Glavni raziskovalec pripravi splošne sklepne ugotovitve o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini in njegovi varnosti za ciljne živali pod predlaganimi pogoji uporabe ter predloži zlasti vse informacije o indikacijah in kontraindikacijah, odmerkih, povprečnem trajanju zdravljenja, in kadar je to ustrezno, o vseh ugotovljenih medsebojnih vplivih z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini ali krmnimi dodatki in o posebnih previdnostnih ukrepih, ki jih je treba sprejeti med zdravljenjem, ter kliničnih znakih prevelikega odmerjanja, kadar so ugotovljeni.

ODDELEK IIIb

## ZAHTEVE ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kot so opredeljena v členu 4(5), se uporabljajo naslednje zahteve, razen če je drugače določeno v oddelku IV.

IIIb.1 ***Del 1: Povzetek dokumentacije***

Glej oddelek I.

IIIb.2 ***Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke in mikrobiološke informacije)***

IIIb.2.A **Opis zdravila**

IIIb.2A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava**

(1) Podatki o kvalitativni sestavi vseh sestavin imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pomenijo navedbo ali opis:

(a) učinkovin,

(b) sestavin adjuvantov,

(c) sestavin drugih pomožnih snovi ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno s konzervansi, stabilizatorji, barvili, snovmi za izboljšanje okusa, aromami, označevalci itd.,

(d) spremljajočih rekonstitucijskih topil.

(2) Navedeni podatki iz točke 1 se dopolnijo z vsemi ustreznimi podatki o stični ovojnini in po potrebi zunanji ovojnini, in kadar je to ustrezno, načinu zapiranja ovojnine ter podatki o pripomočkih, s katerimi se imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporablja ali daje in ki bodo priloženi zdravilu. Če pripomoček ni priložen imunološkemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, se predložijo ustrezne informacije o njem, kadar je to potrebno za oceno zdravila.

(3) Običajna terminologija, ki se uporablja pri opisovanju sestavin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ne glede na uporabo drugih določb člena 8 pomeni:

(a) pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji, ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov zadevne monografije, ki bo obvezna za vse take snovi, s sklicem na zadevno farmakopejo;

(b) pri drugih snoveh mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali kadar ti imeni ne obstajata, natančno znanstveno oznako; pri snoveh, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se v izjavi opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je to ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki;

(c) pri barvilih označitev s kodo ‚E', ki jim je dodeljena v skladu z Direktivo 2009/35/ES.

(4) Za podatke o kvantitativni sestavi učinkovin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini je treba, kadar je le mogoče, opredeliti število organizmov, vsebnost specifičnih beljakovin, maso, število mednarodnih enot (IU) ali enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto volumna, pri sestavinah pomožnih snovi in adjuvantih pa maso ali volumen vsakega posebej, ob ustreznem upoštevanju podatkov iz dela IIb.2B.

(5) Uporabi se mednarodna enota biološke aktivnosti, če je opredeljena.

(6) Enote biološke aktivnosti, za katere ne obstajajo objavljeni podatki, se izrazijo tako, da zagotavljajo nedvoumne informacije o aktivnosti sestavin, npr. z navedbo količine, kot je določena s titracijo ali preskušanjem potence končnega zdravila.

(7) Sestava se navede v smislu najmanjših količin, in kadar je to ustrezno, z največjimi količinami.

IIIb.2A2 **Razvoj zdravila**

(1) Predloži se obrazložitev vsaj za:

(a) izbiro sestave in izbiro sestavin, zlasti v zvezi z njihovimi predvidenimi funkcijami in koncentracijami;

(b) vključitev konservansa v sestavo se utemelji;

(c) stično ovojnino ter primernost vsebnika in njegovega sistema zapiranja, ki se uporabljajo za shranjevanje in uporabo končnega zdravila. Študija o medsebojnih vplivih med končnim zdravilom in primarno ovojnino se predloži, če obstaja možnost tveganja za takšne medsebojne vplive, zlasti pri pripravkih za vbrizgavanje;

(d) mogočo nadaljnjo ovojnino, zunanjo ovojnino, če je to ustrezno;

(e) predlagane velikosti pakiranj v zvezi s predlagano potjo uporabe, odmerjanjem in ciljno vrsto;

(f) morebitne presežke v formulaciji za zagotovitev minimalne potence/vsebnosti antigena ob izteku roka uporabnosti z utemeljitvijo;

(g) izbiro postopka proizvodnje učinkovine in končnega zdravila;

(h) razpravo o razlikah med proizvodnimi postopki za proizvodnjo serij, uporabljenih v kliničnih preskušanjih, in postopkom, opisanim v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet;

(i) kadar je pri končnem zdravilu priporočena uporaba spremljevalnega preskusa (npr. diagnostičnega preskusa), se zagotovijo ustrezne informacije o testu.

(2) Obrazložitev se podpre z znanstvenimi podatki o razvoju zdravila.

IIIb.2B **Opis načina proizvodnje**

(1) Opis načina proizvodnje, ki je priložen vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 8, se pripravi tako, da zagotavlja ustrezen opis značilnosti uporabljenih postopkov, vključno z opredelitvijo ključnih stopenj proizvodnega postopka.

(2) Opis proizvodnega postopka vključuje vsaj:

(a) različne stopnje proizvodnje (vključno s proizvodnjo antigena in postopki čiščenja) skupaj s shematskim prikazom poteka, tako da je mogoče oceniti obnovljivost proizvodnega postopka in tveganja škodljivih učinkov na končna zdravila, kot je mikrobiološka kontaminacija;

(b) v primeru neprekinjene proizvodnje vse podrobnosti o sprejetih previdnostnih ukrepih za zagotavljanje homogenosti in konsistentnosti vseh serij končnega zdravila. Predložijo se informacije o tem, kako je opredeljena serija, in o predlaganih velikostih komercialne serije;

(c) seznam vseh snovi z ustreznimi koraki, v katerih se uporabijo, vključno s snovmi, ki jih med proizvodnjo ni mogoče reciklirati;

(d) podatke o mešanju in podrobne podatke o količini vseh uporabljenih snovi, vključno s primerom za reprezentativno proizvodno serijo;

(e) seznam medprocesnih kontrol, ki vključuje stopnjo proizvodnje, na kateri se izvedejo;

(f) pri sterilnih zdravilih, kadar se uporabljajo nefarmakopejski sterilizacijski pogoji, podatke o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih.

(3) Opiše in dokumentira se potrditev vseh metod nadzora, ki se uporabljajo v proizvodnem postopku, predložijo pa se tudi zadevni rezultati, razen če je utemeljeno drugače. Prikažeta se postopek potrditve ključnih stopenj proizvodnega postopka in postopek potrditve celotnega proizvodnega postopka, pri čemer se predložijo rezultati za tri zaporedne serije, proizvedene po opisani metodi.

IIIb.2C **Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi**

(1) V tem delu ‚vhodne snovi' pomenijo vse komponente, ki so uporabljene pri proizvodnji imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(2) Komercialno razpoložljivi sistemi adjuvantov, že pripravljeni za uporabo, ki so označeni z blagovno znamko, in gojišča, ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovin, ki imajo več komponent, se štejejo za eno vhodno snov. Vendar se kvalitativna in kvantitativna sestava se predložita, kadar organi menijo, da so te informacije pomembne za kakovost končnega zdravila in tveganja, ki jih lahko predstavlja.

(3) Če se pri pripravi navedenih gojišč ali sistemov adjuvantov uporabijo snovi živalskega izvora, je treba navesti uporabljene živalske vrste in tkiva, poleg tega pa se dokaže skladnost z ustreznimi monografijami, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje.

(4) Predlagatelj priloži dokumentacijo, ki dokazuje, da vhodne snovi, vključno s semenskimi materiali, celičnimi semeni, serijami serumov in drugimi materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije in ki so pomembne pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izpolnjujejo zahteve iz Navodil o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini ter iz ustrezne monografije Evropske farmakopeje. Kot dokaz o skladnosti se lahko uporabi potrdilo o ustreznosti, ki ga je izdal Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva, s sklicem na ustrezno monografijo Evropske farmakopeje.

(5) Dokumentacija vključuje specifikacije, informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi, in rezultate serije za vse uporabljene komponente ter se predloži v skladu z zahtevami iz tega dela.

(6) Za vhodne snovi se predložijo potrdila o analizi, da se dokaže skladnost z opredeljenimi specifikacijami.

(7) Barvilo v vseh primerih izpolnjuje zahteve iz Direktive 2009/35/ES.

(8) Uporaba antibiotikov med proizvodnjo in vključitev konzervansov v sestavo končnega zdravila je utemeljena in skladna z Evropsko farmakopejo.

(9) Za nove pomožne snovi, tj. pomožne snovi, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini v Uniji uporabljajo prvič ali imajo novo pot uporabe, se predložijo podatki o proizvodnji, karakterizaciji in kontrolah ter sklici v podporo podatkom o klinični in neklinični varnosti. Za barvila se izjave o skladnosti iz točk 3 in 4 dela II.2C2 štejejo za zadostne.

IIIb.2C1 **Vhodne snovi, navedene v farmakopejah**

(1) Monografije Evropske farmakopeje se uporabljajo za vse vhodne snovi, ki so v njej navedene, razen če je predložena ustrezna utemeljitev.

(2) Za druge snovi lahko vsaka država članica zahteva, da se za zdravila, ki se proizvajajo na njenem ozemlju, upošteva njena nacionalna farmakopeja.

(3) Opis analitskih metod se lahko nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

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

(5) Kadar specifikacija ali druge določbe iz monografije Evropske farmakopeje ali farmakopeje države članice morda ne zadostujejo za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustreznejše specifikacije. Domnevna nezadostnost se sporoči organom, pristojnim za zadevno farmakopejo.

IIIb.2C2 **Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji**

IIIb.2C2.1 **Vhodne snovi biološkega izvora**

(1) Opišejo se v obliki monografije.

(2) Proizvodnja cepiva temelji na sistemu semenskih partij in vzpostavljenih celičnih semenih, kadar je to mogoče. Pri proizvodnji imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, sestavljenih iz seruma, se navedejo izvor ter splošno zdravstveno in imunološko stanje proizvodnih živali, uporabijo pa se opredeljeni zbiri izvornih snovi.

(3) Opišeta in dokumentirata se izvor vhodnih snovi, vključno z geografsko regijo, in njihova zgodovina.

(4) Pri gensko spremenjenih vhodnih snoveh te informacije vsebujejo podatke, kot so opis začetnih celic ali sevov, konstrukcija ekspresijskega vektorja (ime, izvor, funkcija replikona, ojačevalec promotorja ter drugi regulacijski elementi), kontrola zaporedja učinkovito vrinjene DNK ali RNK, oligonukleotidno zaporedje plazmidnega vektorja v celicah, uporabljeni plazmid za kotransfekcijo, dodani ali izbrisani geni, biološke lastnosti končnega konstrukta ter izraženi geni, število kopij in genska stabilnost.

(5) Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) ali so sestavljena iz njih, se delu vloge o kakovosti priložijo tudi dokumenti, zahtevani v skladu z Direktivo 2001/18/ES.

(6) Preskusi se identiteta semenskih materialov, vključno s celičnimi semeni in surovim serumom za proizvodnjo antiseruma, poleg tega se dokaže odsotnost naključnih snovi v skladu z Evropsko farmakopejo.

(7) Predložijo se informacije o vseh snoveh biološkega izvora, uporabljenih na kateri koli stopnji proizvodnega postopka. Te informacije vključujejo:

(a) podatke o izvoru snovi,

(b) podatke o uporabljeni predelavi, čiščenju in inaktivaciji ter o potrditvi navedenih postopkov in kontrol med proizvodnjo,

(c) podatke o vseh preskusih kontaminacije, izvedenih za vsako serijo snovi.

(8) Če obstaja sum o prisotnosti naključnih snovi ali se ta ugotovi, se zadevni material zavrže ali predela, da se zmanjša tveganje prisotnosti pri potrjenjem zdravljenju. Če se prisotnost ugotovi ali sumi po zdravljenju, se zadevni material uporabi le, kadar nadaljnja predelava zdravila zagotavlja, da se te snovi lahko odstranijo in/ali inaktivirajo; odstranitev in/ali inaktivacija takih naključnih snovi se dokažeta.

(9) Pri uporabi celičnih semen se dokaže, da se lastnosti celic niso spremenile vse do najvišje ravni prenosa, uporabljene pri proizvodnji.

(10) Pri atenuiranih živih cepivih se predloži potrditev stabilnosti značilnosti atenuacije materiala. To se običajno doseže z odsotnostjo reverzije virulence pri ciljni živalski vrsti, razen če je z atenuacijo povezana posebna značilnost (npr. genski označevalec, termična obstojnost).

(11) Na zahtevo se zagotovijo vzorci biološke vhodne snovi ali reagentov, uporabljenih v postopkih preskušanja, da se pristojnemu organu omogoči izvajanje kontrolnih preskusov.

IIIb.2C2.2 **Vhodne snovi nebiološkega izvora**

Opis v obliki monografije vključuje:

(a) ime vhodne snovi, ki izpolnjuje zahteve iz točke 3 dela IIIb.2A1, se dopolni z morebitno blagovno ali znanstveno sopomenko,

(b) opis vhodne snovi v podobni obliki, kot se v Evropski farmakopeji uporablja za opis snovi,

(c) funkcijo vhodne snovi,

(d) metode identifikacije,

(e) navedejo se vsi posebni previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni med shranjevanjem vhodne snovi, in po potrebi rok trajanja.

IIIb.2D **Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom**

(1) Dokumentacija vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskusih, ki se izvedejo na vmesnih stopnjah proizvodnje za potrditev konsistentnosti proizvodnega postopka in končnega zdravila. Za vsak kontrolni preskus se določijo specifikacije in opišejo analitske metode. Predloži se potrditev kontrolnih preskusov za parametre, ki se štejejo za ključne za proizvodni postopek, razen če je utemeljeno drugače.

(2) Pri inaktiviranih ali detoksiciranih cepivih se inaktivacija ali detoksikacija preskusi med vsakim proizvodnim nizom čim prej po postopku inaktivacije ali detoksikacije in po nevtralizaciji, če do nje pride, vendar pred naslednjim korakom proizvodnje.

(3) V skladu z določbami Direktive 2010/63/EU in Evropske konvencije za zaščito vretenčarjev, ki se uporabljajo v poskusne in druge znanstvene namene, se preskusi izvajajo tako, da se uporabi najmanjše število živali in da se povzroči najmanj bolečine, trpljenja, stiske ali trajnih poškodb. Če je na voljo, se uporabi alternativni preskus *in vitro*, kadar se s tem nadomesti ali zmanjša uporaba živali ali zmanjša trpljenje.

IIIb.2E **Kontrolni preskusi končnega zdravila**

(1) Za vse preskuse se za oceno kakovosti navede dovolj podroben opis tehnik, ki se uporabijo pri analizi končnega zdravila.

(2) Kadar obstajajo ustrezne monografije ter če se uporabljajo postopki preskušanja in mejne vrednosti, ki niso navedeni v monografijah Evropske farmakopeje ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji države članice, se predloži dokaz, da bi končno zdravilo, če bi se preskus izvajal v skladu z navedenimi monografijami, izpolnjevalo zahteve glede kakovosti iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko. V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se navedejo preskusi, ki se izvajajo na reprezentativnih vzorcih vsake serije končnega zdravila. Navede se pogostost preskusov, ki se izvedejo za končno cepivo v rinfuznem stanju namesto za eno ali več serij, pripravljenih iz njega. Navedejo in utemeljijo se meje za sproščanje. Predloži se potrditev kontrolnih preskusov, ki se izvedejo za končno zdravilo.

(3) Predložijo se informacije o določitvi in zamenjavi referenčne snovi. Če je bil uporabljen več kot en referenčni standard, se predloži zgodovina kvalifikacije z opisom, kako se je ohranjalo razmerje med različnimi standardi.

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

(5) V skladu z določbami Direktive 2010/63/EU in Evropske konvencije za zaščito vretenčarjev, ki se uporabljajo v poskusne in druge znanstvene namene, se preskusi izvajajo tako, da se uporabi najmanjše število živali in da se povzroči najmanj bolečine, trpljenja, stiske ali trajnih poškodb. Če je na voljo, se uporabi alternativni preskus *in vitro*, kadar se s tem nadomesti ali zmanjša uporaba živali ali zmanjša trpljenje.

(6) Splošne značilnosti končnega zdravila

Preskusi splošnih značilnosti se, kadar je to ustrezno, nanašajo na videz ter fizikalne ali kemijske preskuse, npr. prevodnosti, pH, viskoznosti itd. Predlagatelj za vsako navedeno značilnost navede specifikacije z ustreznimi mejami sprejemljivosti.

(7) Identifikacija učinkovin

Po potrebi se izvede poseben preskus za identifikacijo. Kadar je to ustrezno, se lahko preskus za identifikacijo kombinira s preskusom titra ali potence serije.

(8) Titer ali potenca serije

Količina učinkovine se določi za vsako serijo, da se dokaže, da je v vsaki seriji ustrezna potenca ali titer ter se tako zagotovita njena varnost in učinkovitost.

(9) Identifikacija in določanje vsebnosti adjuvantov

Potrdijo se količina in lastnosti adjuvantov ter njihovih komponent v končnem zdravilu, razen če je utemeljeno drugače.

(10) Identifikacija in določanje vsebnosti komponent pomožnih snovi

Kolikor je to potrebno, se za pomožne snovi opravijo vsaj identifikacijski preskusi.

Pri konzervansih je obvezen preskus zgornje in spodnje mejne vrednosti. Preskus zgornje mejne vrednosti je obvezen za katere koli druge komponente pomožnih snovi, ki bi lahko povzročile neželene učinke.

(11) Preskusi sterilnosti in čistosti

Odsotnost naključnih snovi (bakterij, mikoplazme, gliv in bakterijskih endotoksinov, kadar je to ustrezno) se dokaže za zdravila, ki se dajejo parenteralno, v skladu z Evropsko farmakopejo. Pri zdravilih, ki niso v tekoči obliki in se ne dajejo parenteralno, je lahko namesto preskusa sterilnosti sprejemljiva skladnost z najvišjo mejo biološke obremenitve, kadar je to ustrezno utemeljeno.

Izvedejo se ustrezni preskusi, da se dokaže odsotnost kontaminacije z naključnimi snovmi ali drugimi snovmi glede na naravo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, način in pogoje proizvodnje. Uporabi se pristop na podlagi tveganja, da se dokaže odsotnost naključnih snovi, kot je opisano v Evropski farmakopeji.

(12) Rezidualna vlaga

Pri vsaki seriji lipofiliziranega zdravila se izvede preskus glede rezidualne vlage.

(13) Količina polnjenja

Izvedejo se ustrezni preskusi, da se dokaže ustrezna količina polnjenja.

IIIb.2F **Konsistentnost med serijami**

Za zagotovitev, da je kakovost zdravila konsistentna med serijami, in dokaz skladnosti s specifikacijami se predloži celoten protokol o treh zaporednih serijah, ki so reprezentativne za rutinsko proizvodnjo, z rezultati vseh preskusov, izvedenih med proizvodnjo in za končno zdravilo. Podatki o konsistentnosti, pridobljeni v zvezi s kombiniranimi zdravili, se lahko uporabijo za izvedena zdravila, ki vsebujejo eno ali več enakih komponent.

IIIb.2G **Preskusi stabilnosti**

(1) Preskusi stabilnosti se nanašajo na stabilnost učinkovine in končnega zdravila, vključno s topili, če je to ustrezno.

(2) Opišejo se preskusi, na podlagi katerih so bili določeni rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja in specifikacije ob izteku roka uporabnosti, ki so predlagani za učinkovino in končno zdravilo. Ti preskusi se vedno izvajajo v realnem času.

Če se vmesni proizvodi, pridobljeni na različnih stopnjah proizvodnega postopka, shranijo, se predvideni pogoji in trajanje shranjevanja ustrezno utemeljijo na podlagi razpoložljivih podatkov o stabilnosti.

(3) Preskusi stabilnosti končnega zdravila se izvedejo za vsaj tri reprezentativne serije, proizvedene v skladu z opisanim proizvodnim postopkom, in za zdravila, shranjena v končnih vsebnikih; vključujejo biološke in fizikalno-kemijske preskuse stabilnosti, izvedene v rednih intervalih, za končno zdravilo še tri mesece po navedenem koncu roka uporabnosti.

(4) Sklepne ugotovitve vsebujejo rezultate analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti v vseh predlaganih pogojih shranjevanja. Rezultati, dobljeni pri študiji o stabilnosti, se upoštevajo pri opredelitvi ustrezne formulacije in specifikacij sproščanja za zagotovitev skladnosti zdravila z navedenim rokom uporabnosti.

(5) Kadar se zdravila dajejo s krmo, se po potrebi predložijo tudi informacije o roku uporabnosti zdravila za različne stopnje mešanja, kadar se vmešava v skladu s priporočenimi navodili.

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

(7) Podatki o stabilnosti, pridobljeni v zvezi s kombiniranimi zdravili, se lahko uporabijo, kadar je to ustrezno utemeljeno, za izvedena zdravila, ki vsebujejo eno ali več enakih komponent.

(8) Za vsebnike z več odmerki se po potrebi predložijo podatki o stabilnosti, ki utemeljujejo rok uporabnosti zdravila po tem, ko je zamašek prvič predrt ali odprt, določijo pa se tudi specifikacije roka uporabnosti po odprtju.

(9) Dokaže se učinkovitost vsakega sistema konzerviranja.

(10) Zadoščajo lahko informacije o učinkovitosti konzervansov v drugih podobnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih proizvaja isti proizvajalec.

(11) Če se učinkovine shranjujejo, se predvideni pogoji in trajanje shranjevanja opredelijo na podlagi podatkov o stabilnosti. Navedeni podatki se pridobijo s preskušanjem samih učinkovin ali ustreznim preskušanjem končnega zdravila.

IIIb.2H **Druge informacije**

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

IIIb.3 **Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)**

IIIb.3A **Splošne zahteve**

(1) Dokumentacija o varnosti je ustrezna za oceno:

(a) varnosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri dajanju ciljni vrsti in vseh neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri predlaganih pogojih uporabe; navedeni neželeni učinki se ocenijo glede na morebitne koristi zdravila;

(b) morebitnih škodljivih učinkov za ljudi, ki jih imajo lahko ostanki zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali;

(c) morebitnih tveganj, ki so lahko posledica izpostavljenosti ljudi zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali;

(d) morebitnih tveganj za okolje, ki so posledica uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

(2) Predklinične študije se izvedejo v skladu z zahtevami dobre laboratorijske prakse.

Študije, ki niso skladne z dobro laboratorijsko prakso, so lahko sprejemljive za študije za neciljne vrste in študije, s katerimi se ocenjujejo imunološke, biološke ali genske lastnosti cepivnih sevov v ustrezno kontroliranih pogojih. Druga odstopanja se utemeljijo.

(3) Vsa preskušanja varnosti se izvedejo v skladu z dobro premišljenim podrobnim protokolom, ki se pripravi v pisni obliki pred začetkom preskušanja. Dobrobit poskusnih živali je pod veterinarskim nadzorom ter se v celoti upošteva pri pripravi katerega koli protokola preskušanja in pri celotnem izvajanju preskušanja.

(4) Zahtevajo se predhodno določeni sistematični pisni postopki za organizacijo, izvajanje, zbiranje podatkov, dokumentacijo in preverjanje preskušanj varnosti.

(5) Klinična preskušanja (terenska preskušanja) se izvajajo v skladu z uveljavljenimi načeli dobre laboratorijske prakse. Odstopanja se utemeljijo.

(6) Študije o varnosti so v skladu z zadevnimi zahtevami iz Evropske farmakopeje. Odstopanja se utemeljijo.

(7) Študije o varnosti se izvedejo za ciljno vrsto. Odmerek, ki se uporabi, je količina zdravila, ki se priporoča za uporabo, serija, ki se uporabi pri preskušanju varnosti, pa je ena od serij, proizvedenih v skladu s proizvodnim postopkom, opisanim v delu 2 vloge.

(8) Pri laboratorijskih testih, opisanih v oddelkih B.1, B.2 in B.3, odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini vsebuje največji titer, vsebnost antigena ali potenco. Koncentracija antigena se po potrebi prilagodi, da se doseže zahtevani odmerek.

(9) Varnost imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se dokaže za vsako kategorijo ciljne živalske vrste, za katero se priporoča njegova uporaba, in sicer za vsako priporočeno pot uporabe in način dajanja ter ob uporabi predlaganega časovnega razporeda dajanja zdravila. Najslabši scenarij za pot uporabe in način dajanja se lahko uporabi, če je znanstveno utemeljen.

(10) Za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so sestavljena iz živih organizmov, so v oddelek B.6 vključene posebne zahteve.

(11) Podrobni podatki in dokumenti, ki se priložijo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, se predložijo v skladu z zahtevami za predklinične študije in klinična preskušanja, opisanimi v točki 4 dela IIIb.4B in točki 3 dela IIIb.4C..

IIIb.3B **Predklinične študije**

(1) Varnost pri dajanju enega odmerka

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se daje v priporočenem odmerku ter po vsaki priporočeni poti in na priporočen način vsaki živalski vrsti in zadevni kategoriji (kot so minimalna starost, breje živali, kot je ustrezno), za katero je predvidena njegova uporaba.

Živali se dnevno opazujejo in pregledujejo glede znakov sistemskih in lokalnih reakcij, dokler reakcij ni več mogoče pričakovati, v vsakem primeru pa vsaj 14 dni po dajanju zdravila. Kadar je to ustrezno, navedene študije vključujejo podrobne makroskopske in mikroskopske preiskave *post mortem* na mestu vbrizgavanja. Evidentirajo se tudi druga objektivna merila, kot so rektalna temperatura in meritve proizvodnosti.

Ta študija je lahko del študije s ponovljenimi odmerki iz točke 3, lahko pa se tudi izpusti, če rezultati študije prevelikega odmerjanja iz točke 2 niso pokazali pomembnih znakov sistemskih ali lokalnih reakcij. Če se opusti, se sistemske ali lokalne reakcije iz študije prevelikega odmerjanja uporabijo kot podlaga za opis varnosti zdravila v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

(2) Varnost pri dajanju enega prevelikega odmerka

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

Prevelik odmerek imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki običajno vsebuje deset odmerkov, se da po vsaki priporočeni poti in na vsak priporočeni način živalim iz najobčutljivejših kategorij ciljne vrste, razen če je utemeljen izbor najobčutljivejše od več podobnih poti. Kadar se imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini vbrizgavajo, se pri izbiri odmerkov, poti uporabe in načinov dajanja upošteva največja količina, ki se lahko da na posameznem mestu vbrizgavanja.

Živali se najmanj 14 dni po dajanju zdravila dnevno opazujejo in pregledujejo glede znakov sistemskih ali lokalnih reakcij. Evidentirajo se tudi druga merila, kot so rektalna temperatura in meritve proizvodnosti.

Kadar je to ustrezno, navedene študije vključujejo podrobne makroskopske in mikroskopske preiskave *post mortem* na mestu vbrizgavanja, če to ni bilo opravljeno pri točki 1.

(3) Varnost pri ponovljenem dajanju enega odmerka

Kadar se imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini daje večkrat kot del osnovne sheme dajanja, se zahteva študija ponovljenega dajanja enega odmerka, da se ugotovijo morebitni škodljivi učinki, ki jih povzroči tako dajanje.

Preskus se izvede za najobčutljivejše kategorije ciljne vrste (kot so nekatere pasme in starostne skupine), zdravilo pa se daje po vsaki priporočeni poti in na vsak priporočeni način dajanja.

Število dajanj ni manjše od največjega priporočenega števila; za cepiva se pri tem upošteva število dajanj pri primarnem cepljenju in prvem ponovnem cepljenju.

Interval med dajanji je lahko krajši od intervala, navedenega v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Izbrani interval se utemelji glede na predlagane pogoje uporabe.

Živali se najmanj 14 dni po zadnjem dajanju dnevno opazujejo in pregledujejo glede znakov sistemskih in lokalnih reakcij. Evidentirajo se tudi druga objektivna merila, kot so rektalna temperatura in meritve proizvodnosti.

(4) Pregled sposobnosti razmnoževanja

Pregled sposobnosti razmnoževanja se lahko izvede, kadar je imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno uporabi ali se lahko uporabi pri brejih živalih ali pticah nesnicah in kadar podatki nakazujejo, da je lahko vhodna snov, iz katere je zdravilo izvedeno, morebiten dejavnik tveganja.

Sposobnost razmnoževanja samcev ter brejih in nebrejih samic se preuči tako, da se uporabijo priporočeni odmerek ter najobčutljivejša pot uporabe in način dajanja.

Pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so priporočena za uporabo pri brejih živalih, se pregled sposobnosti razmnoževanja nanaša na varnost dajanja zdravila v celotnem obdobju gestacije ali posebnem obdobju gestacije, pri katerem se upošteva predvidena uporaba zdravila.

Obdobje opazovanja se podaljša na kotitev, da se preučijo mogoči škodljivi učinki na potomstvo, vključno s teratogenimi in abortivnimi učinki.

Navedene študije so lahko del študij o varnosti iz točk 1, 2 in 3 ali terenskih preskušanj iz oddelka IIIb.3C.

(5) Pregled imunoloških funkcij

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

(6) Posebne zahteve za živa cepiva

(6)(1) Širjenje cepivnega seva

Preuči se širjenje cepivnega seva s cepljenih na necepljene ciljne živali, in sicer z uporabo priporočene poti uporabe, pri kateri bi najverjetneje prišlo do širjenja. Poleg tega je morda treba preučiti razširitev na neciljne živalske vrste, ki bi lahko bile zelo dovzetne za živi cepivni sev. Predloži se ocena števila prenosov z živali na žival, ki bi se lahko zgodili v normalnih pogojih uporabe, in mogočih posledic.

(6)(2) Razširitev v cepljeni živali

Blato, urin, mleko, jajca, izločki iz nosu in ust ter drugi izločki se preskusijo na prisotnost organizmov, kot je ustrezno. Poleg tega se lahko zahtevajo študije razširitve cepivnega seva v telesu, pri čemer se posebna pozornost posveti predilekcijskim mestom za razmnoževanje organizma. Pri živih cepivih za zoonoze v smislu Direktive 2003/99/ES Evropskega parlamenta in Sveta, ki se uporabljajo pri živalih za proizvodnjo živil, se pri navedenih študijah upošteva zlasti obstojnost organizma na mestu vbrizgavanja.

(6)(3) Povečanje virulence

Povečanje ali reverzija virulence se preuči z matično kulturo. Če matična kultura ni na voljo v zadostni količini, se pregleda material z najnižje ravni prenosa, ki se uporablja pri proizvodnji. Uporaba drugega prenosa se utemelji. Začetno cepljenje se izvede po poti uporabe in na način dajanja, pri katerih bi najverjetneje prišlo do povečanja virulence, ki kaže na reverzijo virulence. Pri petih skupinah ciljnih živalih se opravijo zaporedni prenosi, razen če je utemeljeno, da se opravi več prenosov, ali je organizem prej zapustil preskusne živali. Kadar se organizem ne razmnožuje ustrezno, se pri ciljni vrsti opravi najvišje možno število prenosov.

(6)(4) Biološke lastnosti cepivnega seva

Lahko so potrebni še drugi preskusi za čim natančnejše določanje intrinzičnih bioloških lastnosti cepivnega seva (kot je nevrotropizem).

Pri cepivih, ki vsebujejo žive gensko spremenjene organizme in pri katerih je produkt tujega gena vključen v sev kot strukturna beljakovina, se obravnava tveganje spremembe tropizma ali virulence seva, po potrebi pa se izvedejo posebni preskusi.

(6)(5) Rekombinacija ali genomska preureditev sevov

Oceni se verjetnost rekombinacije ali genomske preureditve s terenskimi ali drugimi sevi in pripravi razprava o posledicah takih dogodkov.

(7) Varnost za uporabnike

Ta oddelek vključuje razpravo o učinkih, ugotovljenih v delih IIIb.3A do IIIb.3B, in navedene učinke povezuje z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikujejo ustrezna opozorila za uporabnike in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

Varnost za uporabnike se obravnava v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija.

(8) Medsebojni vplivi

Če je v povzetku glavnih značilnosti zdravila izjava o združljivosti z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, se preuči varnost združevanja. Opišejo se vsi drugi znani medsebojni vplivi z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

IIIb.3C **Klinična preskušanja**

Rezultati predkliničnih študij se dopolnijo s podatki kliničnih preskušanj z uporabo serij, reprezentativnih za proizvodni postopek, opisan v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, razen če je utemeljeno drugače. Varnost in učinkovitost se lahko preučujeta z istimi kliničnimi preskušanji.

IIIb.3D **Ocena tveganja za okolje**

(1) Ocena tveganja za okolje se izvede, da se ocenijo morebitni škodljivi učinki, ki jih ima lahko uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini na okolje, in določi tveganje teh učinkov. V oceni se navedejo tudi vsi previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takega tveganja.

(2) Ocena zajema dve stopnji. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podrobnosti ocene se predložijo v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija. Vključujejo morebitno izpostavljenost okolja zdravilu in stopnjo tveganja zaradi tovrstne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih vidikov:

(a) ciljne živalske vrste in predlaganega vzorca uporabe,

(b) poti uporabe in načina dajanja zdravila, zlasti verjetnega obsega neposrednega prehajanja zdravila v okoljski sistem,

(c) mogočega izločanja zdravila in njegovih učinkovin iz zdravljenih živalih v okolje ter obstojnosti v teh izločkih,

(d) odlaganja neuporabljenih ali odpadnih proizvodov.

(3) Pri živih cepivnih sevih, ki so morda zoonotski, se oceni tveganje za ljudi.

(4) Kadar sklepne ugotovitve iz prve stopnje nakazujejo, da zdravilo pomeni pomembno morebitno tveganje za okolje, predlagatelj izvede še drugo stopnjo in oceni morebitna tveganja, ki jih zdravilo za uporabo v veterinarski medicini pomeni za okolje. Po potrebi se izvedejo nadaljnje raziskave o vplivih zdravila (na tla, vodo, zrak, vodne sisteme in neciljne organizme).

(5) Pri cepivih DNK sta posebno varnostno vprašanje morebitno tveganje migracije DNK v gonadna tkiva in morebiten prenos DNK v celice zarodne linije cepljenih samcev in samic ter s tem morebiten prenos na potomstvo. Predlagatelj oceni in predstavi morebitna tveganja, ki bi ji tako imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko pomenilo za zdravje ljudi in okolje (vključno z rastlinami in živalmi). Če se ugotovijo morebitna tveganja, se izvedejo raziskave o vplivu cepiva glede na njegovo uporabo pri hišnih živalih ali živalih za proizvodnjo živil, da se zagotovijo informacije o tem.

IIIb.3E **Ocena, ki se zahteva za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so sestavljena iz njih**

(1) Vlogi za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO) ali je sestavljeno iz njih, se priložijo tudi dokumenti, zahtevani v skladu s členom 2 in delom C Direktive 2001/18/ES ter posebnimi smernicami v zvezi z GSO.

(2) Morebitni škodljivi učinki na zdravje ljudi in okolje, ki se lahko pojavijo ob prenosu genov z GSO na druge organizme ali nastanejo zaradi genskih sprememb, se natančno ocenijo za vsak primer posebej. Namen take ocene tveganja za okolje je ugotoviti in oceniti morebitne neposredne in posredne, takojšnje ali zapoznele škodljive učinke GSO na zdravje ljudi in okolje (vključno z rastlinami in živalmi), izvede pa se v skladu z načeli iz Priloge II k Direktivi 2001/18/ES.

IIIb.3F **Preskusi ostankov, ki se vključijo v predklinične študije**

(1) Pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini študija o ostankih običajno ni potrebna.

(2) Kadar se pri proizvodnji imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih živalim za proizvodnjo živil, uporabijo antibiotiki, adjuvanti, konzervansi ali druge pomožne snovi in/ali so ti vključeni v končno formulacijo, se obravnavata možnost izpostavljenosti potrošnika ostankom v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali, in skladnost z zakonodajo o MRL. Obravnavajo se posledice za varnost potrošnikov, ki izhajajo iz njihove morebitne prisotnosti v končnem zdravilu.

(3) Pri živih cepivih za dobro raziskane zoonotske bolezni je lahko poleg študij o razširitvi potrebna določitev ostanka organizmov iz cepiva na mestu vbrizgavanja. Po potrebi se preučijo učinki takih ostankov.

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

IIIb.4 ***Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)***

IIIb.4A **Splošne zahteve**

(1) Izpolnijo se naslednje splošne zahteve:

(a) študije o učinkovitosti so v skladu s splošnimi zahtevami iz Evropske farmakopeje. Odstopanja se utemeljijo;

(b) raziskovalec mora primarni parameter, na katerem temelji določitev učinkovitosti, opredeliti ob načrtovanju študije, pri čemer se ta parameter po dokončanju študije ne spremeni;

(c) načrtovana statistična analiza se podrobno opiše v protokolih študije;

(d) izbor antigenov ali cepivnih sevov se utemelji na podlagi epizooloških podatkov;

(e) preskušanja učinkovitosti, izvedena v laboratoriju, so kontrolirana preskušanja, ki vključujejo nezdravljene kontrolne živali, razen če to ni utemeljeno zaradi dobrobiti živali in se lahko učinkovitost dokaže drugače.

(2) Na splošno se predklinične študije podprejo s preskušanji, izvedenimi v terenskih pogojih.

Če predklinične študije v celoti podpirajo trditve iz povzetka glavnih značilnosti zdravila, preskušanja, izvedena v terenskih pogojih, niso potrebna.

Rezultati predkliničnih študij se dopolnijo s podatki kliničnih preskušanj z uporabo serij, reprezentativnih za proizvodni postopek, opisan v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, razen če je utemeljeno drugače. Varnost in učinkovitost se lahko preučujeta z istimi kliničnimi preskušanji.

(3) Vsa preskušanja se opišejo dovolj podrobno, da jih lahko pristojni organi ustrezno ocenijo. Dokaže se veljavnost vseh tehnik, uporabljenih pri preskušanju.

(4) Poroča se o vseh ugodnih ali neugodnih rezultatih:

(a) učinkovitost imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se dokaže za vsako kategorijo ciljne živalske vrste, za katero se priporoča njegova uporaba, in sicer za vsako priporočeno pot uporabe in način dajanja ter ob uporabi predlaganega časovnega razporeda dajanja zdravila. Začetek in trajanje imunosti se določita in podpreta s podatki iz preskušanj, razen če je utemeljeno drugače;

(b) vpliv pasivno pridobljenih maternalnih protiteles na učinkovitost cepiv, danih živalim pri starosti, pri kateri maternalna imunost še traja, se po potrebi ustrezno oceni;

(c) dokaže se učinkovitost vsake komponente večvalentega in kombiniranega imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Če je zdravilo priporočeno za dajanje v kombinaciji z drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ali istočasno z njim, se učinkovitost združevanja dokaže z ustreznimi študijami. Opišejo se vsi znani medsebojni vplivi z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini;

(d) kadar koli je zdravilo del sheme cepljenja, ki jo priporoča predlagatelj, se dokaže sprožilni ali poživilni učinek ali kako imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini prispeva k učinkovitosti sheme kot celote;

(e) odmerek, ki se uporabi, je količina zdravila, ki se priporoča za uporabo, serija, ki se uporabi pri preskušanju učinkovitosti, pa je ena od serij, proizvedenih v skladu s proizvodnim postopkom, opisanim v delu 2 vloge;

(f) pri diagnostičnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo živalim, predlagatelj navede, kako je treba razlagati reakcije na zdravilo;

(g) za cepiva, ki so namenjena razlikovanju med cepljenimi in okuženimi živalmi (markirna cepiva), se predložijo zadostni podatki o diagnostičnih preskusih, kadar je trditev o učinkovitosti podprta z *in vitro* diagnostičnimi preskusi, da se lahko ustrezno ocenijo trditve o markirnih lastnostih.

IIIb.4B **Predklinične študije**

(1) Učinkovitost se načeloma dokaže v dobro kontroliranih laboratorijskih pogojih s stimulacijo po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljni živali v priporočenih pogojih uporabe. Kolikor je mogoče, so pogoji stimulacije podobni naravnim pogojem za okužbo. Predložijo se podatki o stimulacijskem sevu in njegovi pomembnosti.

(2) Pri živih cepivih se zdravilo, uporabljeno za preskus učinkovitosti, vzame iz serije ali serij z najmanjšim titrom ali potenco. Pri drugih zdravilih se uporabi zdravilo iz serij z najnižjo aktivno vsebnostjo ali potenco, ki se pričakuje ob izteku obdobja veljavnosti, razen če je utemeljeno drugače.

(3) Po možnosti se opredeli in dokumentira imunski mehanizem (celično/humoralni, lokalno/sistemski imunoglobulinski razredi), ki se sproži po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljnim živalim po priporočeni poti uporabe.

(4) Za vse predklinične študije se predložijo:

(a) povzetek;

(b) izjava o upoštevanju dobre laboratorijske prakse za predklinične študije, kadar je to ustrezno;

(c) ime organa, ki je študije izvajal;

(d) podroben protokol poskusa z opisom uporabljenih metod, naprav in materialov, podatki, kot so živalska vrsta ali pasma, kategorije živali, njihov izvor, identifikacija in številka, razmere, v katerih so bile nastanjene in krmljene (med drugim se navedejo podatek o tem, ali so bile proste določenih patogenih organizmov in/ali brez določenih protiteles, vrsta in količina dodatkov, ki jih je vsebovala krma), odmerek, pot uporabe, časovni razpored dajanja in datumi dajanja zdravila ter opis in utemeljitev uporabljenih statističnih metod;

(e) za kontrolne živali podatek, ali so prejele placebo ali niso bile zdravljene;

(f) za zdravljene živali, kadar je to ustrezno, podatek, ali so prejele preskušano zdravilo ali drugo zdravilo, dovoljeno v Uniji;

(g) vse splošne in posamezne ugotovitve ter ugodni ali neugodni rezultati (s povprečji in standardnimi odstopanji). Podatki se opišejo dovolj podrobno, da se lahko rezultati kritično ocenijo neodvisno od razlage avtorja. Posamezni podatki se predložijo v obliki tabele. Rezultate lahko spremljajo razlage in ilustracije v obliki kopij zapisov, fotomikrografov itd.;

(h) vrsta, pogostost in trajanje ugotovljenih neželenih učinkov;

(i) število živali, predčasno izločenih iz študij, ter razlogi za tako izločitev;

(j) statistična analiza rezultatov, kadar to zahteva program preskušanja, in razlike v podatkih;

(k) pojav in potek morebitne interkurentne bolezni;

(l) vsi podatki o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (razen tistih, ki se preskušajo), ki jih je bilo treba dajati med potekom študije;

(m) vse druge ugotovitve in odstopanja od protokola ter morebiten vpliv na rezultate;

(n) objektivna razprava o rezultatih, na podlagi katere je mogoče sprejeti sklepe o varnosti in učinkovitosti zdravila.

IIIb.4C **Klinična preskušanja**

(1) Rezultati predkliničnih študij se dopolnijo s podatki terenskih preskušanj z uporabo serij, reprezentativnih za proizvodni postopek, opisan v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, razen če je utemeljeno drugače. Varnost in učinkovitost se lahko preučujeta z istim terenskim preskušanjem.

(2) Kadar se učinkovitost s predkliničnimi študijami ne more dokazati, je lahko sprejemljiva tudi samo izvedba terenskih preskušanj.

(3) Podatki o terenskih preskušanjih so dovolj podrobni, da je mogoča objektivna ocena. Podatki vključujejo:

(a) povzetek;

(b) izjavo o upoštevanju dobre klinične prakse;

(c) ime, naslov, funkcijo in kvalifikacije glavnega raziskovalca;

(d) kraj in datum dajanja zdravila, identifikacijsko oznako, s katero se lahko ugotovita ime in naslov lastnika živali;

(e) podatke o protokolu preskušanja z opisom uporabljenih metod, naprav in materialov, podatke o poti uporabe in načinu dajanja, časovnem razporedu dajanja zdravila, odmerku, kategorijah živali, trajanju opazovanja, serološkem odzivu ter drugih raziskavah, izvedenih pri živalih po dajanju zdravila;

(f) za kontrolne živali podatek, ali so prejele placebo, konkurenčno zdravilo ali niso bile zdravljene;

(g) identifikacijo zdravljenih in kontrolnih živali (skupinsko ali individualno, kot je ustrezno), ki zajema podatke, kot so vrsta, pasma ali sev, starost, teža, spol, fiziološko stanje;

(h) kratek opis metode reje in krmljenja z navedbo vrste in količin dodatkov, ki jih je vsebovala krma;

(i) vse podrobne podatke o ugotovitvah, delovanju in rezultatih (z navedbo povprečij in standardnih odstopanj); kadar so bili preskusi in meritve opravljeni na individualnih živalih, se navedejo individualni podatki;

(j) statistično analizo rezultatov, kadar to zahteva program preskušanja, in razlike v podatkih;

(k) vse ugotovitve in ugodne ali neugodne rezultate preskušanj z izčrpnim poročilom o ugotovitvah in rezultatih objektivnih preskusov aktivnosti, ki so potrebni za oceno zdravila; navedejo se uporabljene tehnike in pojasni pomen morebitnih razlik pri rezultatih;

(l) učinke na proizvodnost živali;

(m) število živali, predčasno izločenih iz preskušanj, in razloge za tako izločitev;

(n) vrsto, pogostost in trajanje ugotovljenih neželenih učinkov;

(o) pojav in potek morebitne interkurentne bolezni;

(p) vse podatke o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (razen tistih, ki se preskušajo), ki so bila dana živalim pred preskušanim zdravilom ali hkrati z njim ali v obdobju opazovanja; podatke o vseh ugotovljenih medsebojnih vplivih;

(q) vse druge ugotovitve in odstopanja od protokola ter morebiten vpliv na rezultate;

(r) objektivno razpravo o rezultatih, na podlagi katere je mogoče sprejeti sklepe o varnosti in učinkovitosti zdravila.

ODDELEK IV

**ZAHTEVE ZA POSEBNE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## IV.1 Vloge za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini

IV.1.1 Vloge na podlagi člena 18 (generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini) vsebujejo podatke iz delov 1 in 2 oddelka II te priloge. Po potrebi se v skladu s členom 18(7) vključi ocena tveganja za okolje. Poleg tega dokumentacija vsebuje podatke, ki dokazujejo, da ima zdravilo enako kvalitativno in kvantitativno sestavo učinkovin ter enako farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo, ter podatke, ki dokazujejo bioekvivalenco z referenčnim zdravilom, ali utemeljitev, zakaj take študije niso bile izvedene, ter sklic na uveljavljene smernice. Vse peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem se štejejo za enake farmacevtske oblike.

Pri bioloških (vključno z imunološkimi) zdravilih za uporabo v veterinarski medicini se standardni generični pristop načeloma ne obravnava kot ustrezen, temveč se uporablja hibridni pristop (glej del IV.2).

IV.1.2 Za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini se v kritičnih izvedenskih poročilih o varnosti in učinkovitosti opišejo zlasti naslednji elementi:

(a) razlogi za trditev o bioekvivalenci;

(b) povzetek nečistoč, prisotnih v serijah učinkovin, in nečistoč v končnem zdravilu (ter kadar je to ustrezno, razgradnih produktov, ki nastanejo med shranjevanjem) ter ocena navedenih nečistoč;

(c) ocena študij o bioekvivalenci ali druge informacije, ki lahko podprejo trditev o bioekvivalenci, v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija;

(d) dodatni podatki za dokaz enakovrednosti glede varnosti in učinkovitosti različnih soli, estrov ali derivatov dovoljene učinkovine;

(e) pregled ocene varnostnega tveganja za uporabnike z osredotočenostjo na razlike med generičnimi in referenčnimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini (npr. sestava pomožnih snovi);

(f) pregled ocene tveganja za okolje, kadar je to ustrezno.

IV.1.3 Za generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje protimikrobno snov, se predložijo informacije o stopnji odpornosti, kot je znana iz bibliografskih podatkov.

IV.1.4 Za generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje antiparazitsko snov, se predložijo informacije o stopnji odpornosti, kot je znana iz bibliografskih podatkov.

IV.1.5 Za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo intramuskularno, subkutano ali transdermalno, se predložijo naslednji dodatni podatki:

(a) dokaz enake ali različne deplecije ostankov z mesta aplikacije, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami o depleciji ostankov;

(b) dokaz o toleranci pri ciljni živali na mestu aplikacije, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami o toleranci pri ciljnih živalih.

## IV.2 Vloge za hibridna zdravila za uporabo v veterinarski medicini

IV.2.1 Vloge na podlagi člena 19 (hibridna zdravila za uporabo v veterinarski medicini) se nanašajo na zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so podobna referenčnemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, vendar ne izpolnjujejo pogojev iz opredelitve za generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.

IV.2.2 Pri takih vlogah se predložijo naslednje informacije:

(a) vsi podatki iz delov 1 in 2 oddelka II ali III te priloge, kot je ustrezno;

(b) pri delih 3 in 4 dokumentacije se lahko vloge za hibridna zdravila delno opirajo na rezultate ustreznih študij o varnosti in ostankih, predkliničnih študij in kliničnih preskušanj za že dovoljeno referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, delno pa na nove podatke. Novi podatki vključujejo oceno varnostnega tveganja za uporabnike in oceno tveganja za okolje v skladu s členom 18(7), če je to ustrezno. Poleg tega se pri ustreznih zdravilih (na primer protimikrobnih zdravilih, antiparazitikih) obravnava tveganje razvoja odpornosti, če je to ustrezno.

IV.2.3 Pri bioloških (vključno z imunološkimi) zdravilih za uporabo v veterinarski medicini se predloži celovit pregled primerljivosti, pri katerem se obravnava kakovost, varnost in učinkovitost.

IV.2.4 Ob sklicevanju na podatke, ki izhajajo iz drugega dovoljenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se utemeljita uporaba in relevantnost navedenih podatkov za novo zdravilo.

IV.2.5 Obseg novih podatkov, potrebnih za dokaz varnosti in učinkovitosti, je odvisen od posebnih značilnosti posameznega novega zdravila in tega, kako se razlikuje od referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ter se določi za vsak primer posebej. Novi predklinični in klinični podatki za novo zdravilo se predložijo za vse vidike, v zvezi s katerimi referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ne zagotavlja ustreznega dokaza.

IV.2.6 Če se izvedejo nove študije za serije referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, dovoljenega v tretji državi, predlagatelj dokaže, da je bilo referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini dovoljeno v skladu z zahtevami, ki so enakovredne zahtevam v Uniji, in da sta si zdravili tako zelo podobni, da bi se lahko zamenjali v predkliničnih študijah ali kliničnih preskušanjih.

IV.3 **Vloge za kombinirana zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

IV.3.1 Vloga za zdravilo s fiksno kombinacijo s posameznimi učinkovinami, ki so že bile predmet dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v EGP, se predloži v skladu s členom 20.

Vloga za zdravilo s fiksno kombinacijo, ki vsebuje vsaj eno novo učinkovino, ki še ni bila dovoljena za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini v EGP, se predloži v skladu s členom 8.

IV.3.2 Pri vlogah, predloženih v skladu s členom 20, se predloži celotna dokumentacija, ki vključuje dele 1, 2, 3 in 4.

IV.3.3 Za kombinacijo učinkovin se predloži trdna znanstvena utemeljitev na podlagi veljavnih terapevtskih načel, vključno s kliničnimi podatki, ki dokazuje potrebo po vseh učinkovinah in njihov prispevek v času zdravljenja.

IV.3.4 Na splošno se predložijo vsi podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila s fiksno kombinacijo, podatki o varnosti in učinkovitosti posamezne učinkovine same pa niso potrebni, razen za pojasnitev njihovih individualnih farmakoloških lastnosti.

IV.3.5 Če so predlagatelju na voljo dovolj podrobni podatki o varnosti in učinkovitosti posamezne znane učinkovine, se lahko predložijo navedeni podatki, da se tako zaobide potreba po nekaterih študijah, ki se nanašajo na fiksno kombinacijo, ali prispevajo ustrezne informacije. V tem primeru se preučijo tudi mogoči medsebojni vplivi med učinkovinami.

IV.3.6 Za zdravilo s fiksno kombinacijo se izvedejo ocena varnosti za uporabnike, ocena tveganja za okolje, študije o depleciji ostankov in klinične študije.

IV.3.7 Razen če je izpustitev utemeljena, se predloži študija o varnosti za ciljne živali s končno formulacijo.

IV.4 **Vloge na podlagi informirane privolitve**

IV.4.1 Vloge na podlagi člena 21 se nanašajo na zdravila z enako sestavo, farmacevtsko obliko in proizvodnim postopkom (vključno s surovinami in vhodnimi snovmi, parametri postopka in mesti proizvodnje) kot pri že dovoljenih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini.

IV.4.2 Dokumentacija za take vloge vključuje le podatke za dela 1A in 1B, kot je opisano v Prilogi I (točke 1 do 6.4), če je imetnik dovoljenja za promet z že dovoljenim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini dal predlagatelju pisno privolitev, da se lahko sklicuje na vsebino delov 1C, 2, 3 in 4 dokumentacije navedenega zdravila. V takem primeru ni treba predložiti kritičnih izvedenskih poročil o kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Predlagatelj vlogi priloži dokaz o pisni privolitvi.

IV.5 **Vloge na podlagi bibliografskih podatkov**

IV.5.1 Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pri katerih je uporaba učinkovin dobro uveljavljena v veterinarski medicini v skladu s členom 22, in sicer ob priznani učinkovitosti in sprejemljivi ravni varnosti, se uporabljajo naslednja posebna pravila.

IV.5.2 Predloži se celotna dokumentacija (ki vključuje dele 1, 2, 3 in 4). Predlagatelj predloži dela 1 in 2, kot je opisano v tej prilogi. Za obravnavo varnosti in učinkovitosti se pri delih 3 in 4 predložijo podrobna znanstvena bibliografija in informacije, ki dokazujejo ustrezne povezave med bibliografskimi sklici in zdravilom za uporabo v veterinarski medicini. Bibliografske podatke je morda treba dopolniti s posebno dokumentacijo za zdravilo, na primer z ocenami varnostnega tveganja za uporabnike in okolje ali podatki iz študije o ostankih, da se utemelji morebitna predlagana karenca.

IV.5.3 Da se dokaže dobro uveljavljena uporaba v veterinarski medicini, se uporabljajo se posebna pravila iz dela IV.5.3.1 do IV.5.3.12.

IV.5.3.1 Za dokaz, da je uporaba sestavin zdravil za uporabo v veterinarski medicini dobro uveljavljena v veterinarski medicini, se upoštevajo naslednji dejavniki:

(a) obdobje, v katerem se je učinkovina redno uporabljala pri ciljni vrsti po predlagani poti uporabe in režimu odmerjanja;

(b) kvantitativni vidiki uporabe učinkovin ob upoštevanju obsega, v katerem se snovi uporabljajo ali so se uporabljale v praksi, in obseg uporabe z geografskega vidika;

(c) stopnja znanstvenega zanimanja za uporabo učinkovin (ki se odraža v objavljeni znanstveni literaturi);

(d) skladnost znanstvenih ocen.

IV.5.3.2 Za ugotavljanje dobro uveljavljene uporabe različnih učinkovin so morda potrebna različna obdobja. Obdobje, potrebno za ugotavljanje, ali je uporaba sestavine zdravila v veterinarski medicini dobro uveljavljena v veterinarski medicini, ni krajše od 10 let od prve sistematične in dokumentirane uporabe navedene učinkovine kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini v Uniji.

IV.5.3.3 Uporaba v veterinarski medicini ne pomeni izključno uporabe kot dovoljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Dobro uveljavljena uporaba v veterinarski medicini se nanaša na uporabo za poseben terapevtski namen pri ciljni vrsti.

IV.5.3.4 Če je snov, katere uporaba je dobro uveljavljena v veterinarski medicini, predlagana za popolnoma nove terapevtske indikacije, se ni mogoče zgolj sklicevati na dobro uveljavljeno uporabo v veterinarski medicini. Predložijo se dodatni podatki o novi terapevtski indikaciji ter ustrezni preskusi varnosti in ostankov ter predklinični in klinični podatki, pri čemer v takem primeru vloge na podlagi člena 21 niso mogoče.

IV.5.3.5 Objavljena dokumentacija, ki jo predloži predlagatelj, je prosto dostopna javnosti in jo objavi ugleden vir ter je po možnosti strokovno pregledana.

IV.5.3.6 Dokumentacija vsebuje dovolj podrobne podatke, da omogoča neodvisno oceno.

IV.5.3.7 Dokumentacija vključuje vse vidike ocene varnosti in/ali učinkovitosti zdravila za predlagano indikacijo pri ciljni vrsti pri predlagani poti uporabe in režimu odmerjanja. Vključuje pregled ustrezne literature ali se nanaša nanj, pri čemer se upoštevajo študije pred in po dajanju v promet ter objavljena znanstvena literatura o izkušnjah v obliki epidemioloških študij in zlasti primerjalnih epidemioloških študij.

IV.5.3.8 Sporoči se vsa dokumentacija, tako ugodna kot neugodna. Glede določb o dobro uveljavljeni uporabi v veterinarski medicini je treba pojasniti zlasti, da se lahko poleg podatkov o preskusih in preskušanjih kot veljaven dokaz o varnosti in učinkovitosti zdravila uporabi bibliografski sklic na druge vire dokazov (študije po dajanju v promet, epidemiološke študije itd.), če predlagatelj uporabo navedenih virov dokazov zadovoljivo pojasni in utemelji.

IV.5.3.9 Ni mogoče šteti, da javna poročila o ocenah ali povzetki informacij javnega značaja zagotavljajo zadostne informacije, z izjemo poročila o oceni, ki ga objavi Agencija po oceni vloge za določitev mejnih vrednosti ostankov in ki se lahko uporabi na ustrezen način kot literatura, zlasti za preskuse varnosti.

IV.5.3.10 Posebna pozornost se nameni morebitnim manjkajočim informacijam, pri čemer se predloži utemeljitev, zakaj je prikaz sprejemljive stopnje varnosti in/ali učinkovitosti mogoče podpreti, čeprav nekatere informacije manjkajo.

IV.5.3.11 V kritičnih izvedenskih poročilih o varnosti in učinkovitosti se obrazloži pomembnost vseh predloženih podatkov o zdravilu, ki se nanašajo na drugo zdravilo in ne na zdravilo, namenjeno za dajanje v promet. Presodi se, ali se lahko zdravilo, preučeno v bibliografiji, kljub razlikam zadovoljivo ali znanstveno poveže z zdravilom, za katero je že bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

IV.5.3.12 Zlasti so pomembne izkušnje po dajanju v promet v zvezi z drugimi zdravili, ki vsebujejo enake sestavine, zato vlagatelji to še posebej poudarijo.

IV.6 **Vloge za omejene trge**

IV.6.1 Dovoljenje za promet z zdravilom se lahko za omejen trg ob odsotnosti celovitih podatkov o varnosti in/ali učinkovitosti odobri, kadar v skladu s členom 23 predlagatelj dokaže, da je zdravilo namenjeno uporabi na omejenem trgu in da je korist zaradi razpoložljivosti novega zdravila večja od tveganja, povezanega z izpustitvijo nekaterih podatkov o varnosti in učinkovitosti, ki so zahtevani v tej prilogi.

IV.6.2 Predlagatelj pri takih vlogah predloži dela 1 in 2, kot je opisano v tej prilogi.

IV.6.3 Pri delih 3 in 4 se lahko nekateri podatki o varnosti ali učinkovitosti, zahtevani v tej prilogi, izpustijo. Kar zadeva obseg podatkov o varnosti in učinkovitosti, ki se lahko izpustijo, se upoštevajo ustrezne smernice, ki jih objavi Agencija.

IV.7 **Vloge v izjemnih okoliščinah**

IV.7.1 V izjemnih okoliščinah v zvezi z zdravjem živali ali javnim zdravjem se lahko za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobri dovoljenje za promet z zdravilom v skladu s členom 25, pri čemer veljajo nekatere posebne obveznosti, pogoji in/ali omejitve.

IV.7.2 Predlagatelj pri takih vlogah predloži del 1, kot je opisano v tej prilogi, in utemeljitev, zakaj je korist zaradi takojšnje razpoložljivosti zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini na trgu večja od tveganja, povezanega z dejstvom, da ni bila zagotovljena nekatera dokumentacija o kakovosti, varnosti ali učinkovitosti.

IV.7.3 Pri delih 2, 3 in 4 se lahko izpustijo nekateri podatki o kakovosti, varnosti ali učinkovitosti, zahtevani v tej prilogi, če predlagatelj utemelji, da navedenih podatkov ob predložitvi ni mogoče zagotoviti. Za opredelitev bistvenih zahtev za vse take vloge se upoštevajo ustrezne smernice, ki jih objavi Agencija.

IV.7.4 Kot del pogojev za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom se lahko zahtevajo študije po izdaji dovoljenja, ki se načrtujejo, izvedejo, analizirajo in predstavijo v skladu s splošnimi načeli za preskuse kakovosti, varnosti in učinkovitosti iz te priloge ter ustreznimi smernicami, kot je ustrezno glede na vprašanje, ki se obravnava v študiji.

ODDELEK V

**ZAHTEVE ZA VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZA DOLOČENA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

V tem oddelku so določene posebne zahteve za zdravila za uporabo v veterinarski medicini glede na naravo učinkovin, ki jih vsebujejo.

V.1 **Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije**

V.1.1 **Splošne zahteve**

V.1.1.1 Odvisno od učinkovine in načina delovanja bi lahko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije spadalo v eno od treh kategorij zdravil:

(a) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen bioloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini,

(b) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini,

(c) imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

V.1.1.2 Na splošno vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, kot je opredeljeno v členu 4(43), izpolnjujejo oblikovne in podatkovne zahteve iz oddelka II ali III te priloge, odvisno od tega, kako je kategorizirana nova terapija. Običajno se predloži celotna dokumentacija, ki vsebuje dele 1, 2, 3 in 4, v skladu z zahtevami iz oddelka II ali III in vsemi ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija. Kadar je to utemeljeno, so možna odstopanja od zahtev iz te priloge. Kadar je ustrezno in ob upoštevanju posebnosti zdravil za nove terapije so lahko ustrezne dodatne zahteve za določene vrste zdravil.

V.1.1.3 Proizvodni postopki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije so v skladu z načeli dobre proizvodne prakse, ki so po potrebi prilagojena, da se upošteva posebna narava navedenih zdravil. Pripravijo se posebne smernice za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, da se ustrezno upošteva posebna narava njihovega proizvodnega postopka.

V.1.1.4 Glede na posebno naravo zdravila za nove terapije je lahko uporaba zdravila morebitno povezana s posebnimi tveganji. Navedena tveganja se ugotavljajo z metodologijo določanja profila tveganja za opredelitev tveganj, povezanih s specifičnim zdravilom, in dejavnikov tveganja, ki prispevajo k navedenim tveganjem. V tem okviru bi bila tveganja vsi morebitni neugodni učinki, ki se lahko pripišejo uporabi zdravila za nove terapije ter ki so problematični za ciljno populacijo in/ali uporabnike, potrošnike in/ali okolje. Analiza tveganja lahko zajema razvoj v celoti. Med dejavniki tveganja, ki se lahko obravnavajo, so izvor vhodne snovi (celice itd.), način delovanja v živali (proliferacija, sprožitev imunskega odziva, obstojnost v telesu itd.), stopnja celične manipulacije (npr. proizvodni postopek), kombinacija učinkovine z bioaktivnimi molekulami ali strukturnimi materiali, obseg sposobnosti uporabljenih virusov ali mikroorganizmov za razmnoževanje *in vivo*, stopnja vključevanja zaporedij nukleinskih kislin ali genov v genom, dolgotrajna funkcionalnost, tveganje za rakotvornost, neciljni učinki ter način dajanja ali uporabe.

V.1.1.5 Na podlagi ocene informacij o ugotovljenih tveganjih in dejavnikih tveganja se določi specifičen profil vsakega posameznega tveganja, povezanega s specifičnim zdravilom, ki se lahko uporabi za opredelitev in utemeljitev, kako predloženi sklop podatkov daje potrebna zagotovila glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti ter ustrezno podpira vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, zlasti glede tistih vidikov zdravil za nove terapije, ki presegajo trenutno znanje.

V.1.1.6 Za odpravo vrzeli v podatkih ali negotovosti ob izdaji dovoljenja za zdravilo se lahko za vsak primer posebej preuči izvajanje ukrepov ali študij po izdaji dovoljenja. Da bi se odkrili zgodnji ali zapozneli znaki neželenih učinkov, da preprečile klinične posledice takih učinkov, zagotovilo pravočasno zdravljenje ter pridobile informacije o dolgoročni varnosti in učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, se v načrtu obvladovanja tveganj podrobno opredelijo ukrepi, predvideni za zagotovitev takega nadaljnjega spremljanja.

V.1.1.7 Pri vsakem zdravilu za nove terapije, zlasti pri tistih, ki se štejejo za nastajajoče področje veterinarske medicine, je priporočeno pravočasno posvetovanje z Agencijo pred predložitvijo dokumentacije vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, da se zdravilo razvrsti, določi ustrezna struktura dokumentacije in prejmejo ustrezne informacije o dodatnem naboru podatkov, ki je morda potreben za podpiranje kakovosti, varnosti in učinkovitosti.

V.1.2 **Zahteve glede kakovosti**

V.1.2.1 Na splošno se predložijo opis sestave ter podatki o načinu proizvodnje, konsistentnosti proizvodnje, kontrolah vhodnih snovi, kontrolah med proizvodnim postopkom, preskušanju končnega zdravila, vključno z izvedbo preskusa aktivnosti ali določitvijo količine učinkovine, in podatki o stabilnosti.

V.1.2.2 Podatkovne zahteve za proizvodnjo in preskušanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, ki so biološkega izvora in razvrščena kot biološka zdravila ali imunološka zdravila, so na splošno v skladu s podatkovnimi zahtevami za biološka ali imunološka zdravila (kot je opisano v oddelku III te priloge), vključno s potrebo po ustreznem preskusu potence. V nekaterih primerih se lahko uporabljajo dodatne zahteve, na primer pri celicah in vektorskih genskih konstruktih.

V.1.2.3 Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, konstruiranih s kemično sintezo, se na splošno uporabljajo podatkovne zahteve, ki veljajo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za biološka zdravila (kot je opisano v oddelku II te priloge). V nekaterih primerih se lahko uporabljajo dodatne zahteve, na primer ustrezen preskus potence.

V.1.3 **Zahteve glede varnosti**

V.1.3.1 Odvisno od narave zdravila in njegove predvidene uporabe bi bili lahko pomembni nadaljnji podatki za oceno varnosti za ciljne živali, uporabnike, potrošnike ali okolje, kot je v vsakem posameznem primeru določeno z analizo tveganja.

V.1.3.2 Kadar bi lahko zdravljena žival sama postala gensko spremenjeni organizem, se upoštevajo zahteve iz Direktive 2001/18/ES. Čeprav se Direktiva 2001/18/ES uporablja za končna zdravila, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme, ostaja najboljši tehnični vodnik, ki je trenutno na voljo za navedbo potrebnih podatkov. Eno od glavnih vprašanj je zlasti stopnja vključitve DNK v zarodne celice (in s tem njenega prenosa na potomstvo) ali morebitni prenos gensko spremenjenih celic na potomstvo. Treba je tudi opozoriti, da ta problem ni popolnoma enak, kar zadeva hišne živali in živali za proizvodnjo živil (uživanje proizvodov, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme, pri ljudeh).

V.1.3.3 Za snovi, predvidene za vključitev v genom ali urejanje genoma, se izvedejo ustrezni preskusi za oceno tveganja neciljnih sprememb in/ali insercijske mutageneze.

V.1.4 **Zahteve glede učinkovitosti**

V.1.4.1 Zahteve glede podatkov o učinkovitosti se razlikujejo predvsem glede na predvidene indikacije za uporabo pri ciljni vrsti. Za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije se lahko uporabljajo zahteve glede učinkovitosti iz oddelka II ali III, odvisno od kategorizacije zdravila za nove terapije in predvidene uporabe pri ciljni vrsti.

V.1.4.2 Navedene indikacije se podprejo z ustreznimi podatki pri ciljni vrsti.

V.1.5 **Posebne podatkovne zahteve za določene vrste zdravil za nove terapije**

V.1.5.1 **Načela**

V.1.5.1.1 Ob upoštevanju posebnosti zdravil za nove terapije so lahko poleg standardnih zahtev za ocenjevanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti ustrezne še posebne zahteve.

V.1.5.1.2 V naslednjih oddelkih so poudarjene posebne zahteve, ki se upoštevajo pri določeni vrsti zdravil za nove terapije. Navedene posebne zahteve za določeno vrsto zdravila za nove terapije so neizčrpen seznam zahtev, ki jih je morda treba prilagoditi zadevnemu specifičnemu zdravilu za vsak primer posebej in na podlagi analize tveganj.

V.1.5.1.3 V vseh primerih in zlasti pri novih terapijah, ki se štejejo za nastajajoče področje veterinarske medicine, bodo morali predlagatelji upoštevati najnovejše stanje znanja na področju veterinarske medicine in znanstvene smernice, ki jih objavita Agencija in Komisija, v skladu z oddelkom I te priloge.

V.1.5.2 **Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za gensko terapijo**

V.1.5.2.1 Zdravila za gensko terapijo so biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo učinkovino, ki vsebuje rekombinantno nukleinsko kislino ali je sestavljeno iz nje, in se uporabljajo za živali oziroma se dajejo živalim za urejanje, popravljanje, nadomeščanje, dodajanje ali izbris genskega zaporedja. Njihov terapevtski, preventivni ali diagnostični učinek je neposredno povezan z zaporedjem rekombinantnih nukleinskih kislin, ki ga vsebujejo, ali produktom izražanja genov tega zaporedja.

V.1.5.2.2 Poleg podatkovnih zahtev iz oddelka II ali III se uporabljajo naslednje zahteve:

(a) predložijo se informacije o vseh vhodnih snoveh, ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovine, vključno s proizvodi, ki so potrebni za gensko spremembo celic, kakor je ustrezno, ter za nadaljnje gojenje in shranjevanje gensko spremenjenih celic, pri čemer se upošteva, da se čiščenje morda ni izvedlo;

(b) za zdravila, ki vsebujejo mikroorganizem ali virus, se navedejo podatki o genski spremembi, analizi zaporedja, atenuaciji virulence, tropizmu za specifične vrste tkiv in celic, odvisnosti celičnega ciklusa od mikroorganizma ali virusa, patogenosti in lastnostih starševskega seva;

(c) v ustreznih oddelkih dokumentacije se opišejo nečistoče, povezane s postopkom in zdravilom, ter zlasti virusni kontaminanti, sposobni za razmnoževanje, če vektor ni sposoben za razmnoževanje;

(d) pri plazmidih se med celotnim rokom uporabnosti zdravila določa količina različnih oblik plazmidov;

(e) pri gensko spremenjenih celicah se preskušajo lastnosti celic pred gensko spremembo in po njej ter pred vsakim nadaljnjim postopkom zamrzovanja/shranjevanja in po njem. Poleg posebnih zahtev za zdravila za gensko terapijo se za gensko spremenjene celice uporabljajo zahteve glede kakovosti zdravil za celično terapijo in izdelkov tkivnega inženirstva;

(f) obravnavati je treba neciljne insercije (ki povzročajo na primer tumorje/raka, metabolične motnje) ter insercijsko mutagenezo in genotoksičnost (insercija genskih elementov in izražanje beljakovin, ki lahko spremenijo DNK, kot mediatorjev genotoksičnih stranskih učinkov) pri ciljni vrsti;

(g) predložijo se študije o prenosu zarodne linije, razen če je utemeljeno drugače.

V.1.5.3 **Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za regenerativno medicino, tkivno inženirstvo in celično terapijo**

V.1.5.3.1 Za regenerativna zdravila se šteje, da zajemajo široko področje zdravil in terapij, katerih splošni namen je ponovna vzpostavitev funkcij. Navedena zdravila vključujejo terapije na celični podlagi, v katere so vključeni izdelki tkivnega inženirstva.

V.1.5.3.2 Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za celično terapijo so biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo celice ali tkiva ali so sestavljena iz celic ali tkiv, pri katerih je bila izvedena znatna manipulacija njihove narave ali funkcije, tako da so bile spremenjene biološke značilnosti, fiziološke funkcije ali strukturne lastnosti, pomembne za predvideno klinično uporabo, ali celic ali tkiv, ki niso namenjeni uporabi za iste bistvene funkcije pri prejemniku in darovalcu. Predstavljena so kot zdravila, ki imajo lastnosti za živali, se uporabljajo zanje ali se jim dajejo za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni s farmakološkim, imunološkim ali metaboličnim delovanjem celic ali tkiv ali za regeneracijo, popravilo ali nadomestitev tkiva.

V.1.5.3.3 Poleg podatkovnih zahtev iz oddelka II ali III se uporabljajo naslednje zahteve:

(a) predložijo se zbirne informacije o nabavi in preskušanju tkiva in celic živali, ki se uporabijo kot vhodne snovi. Če se kot vhodne snovi uporabijo nezdrave celice ali tkiva, se njihova uporaba utemelji;

(b) morebitna variabilnost, vnesena prek živalskih tkiv in celic, se obravnava kot del potrditve postopka proizvodnje, karakterizacije učinkovine in končnega zdravila, razvoja analiz, določanja specifikacij in stabilnosti;

(c) za gensko spreminjanje celic se uporabljajo posebne tehnične zahteve za zdravila za gensko terapijo;

(d) predložijo se ustrezne informacije o karakterizaciji celične populacije ali mešanice celic v smislu identitete, čistosti (npr. naključnih snovi in celičnih kontaminantov), sposobnosti preživetja, potence, kariologije, tumorogenosti in primernosti za predvideno uporabo v medicini. Dokaže se genska stabilnost celic;

(e) preučijo se vpliv in medsebojni vplivi komponent, za katere je mogoče, da se pri njih pojavi medsebojni vpliv z učinkovino (neposredno ali zaradi razgradnje ali metabolizma);

(f) kadar je tridimenzionalna struktura del predvidene funkcije, so stopnja diferenciacije, strukturna in funkcijska organizacija celic, ter kadar je to ustrezno, pripravljen zunajcelični matriks del karakterizacije navedenih izdelkov na podlagi celic.

V.1.5.4 **Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, posebej zasnovano za bakteriofagno terapijo**

V.1.5.4.1 Bakteriofagi so virusi, ki so pri proliferaciji odvisni od bakterijskih gostiteljev in ki delujejo zelo specifično na nekatere bakterijske seve. Bakteriofagna terapija se lahko na primer uporablja kot alternativa antibiotikom. Bakteriofagi so na splošno sestavljeni iz genoma, ki je sestavljen iz enojne ali dvojne vijačnice DNK ali RNK, obdane z beljakovinsko kapsido. Zaradi raznovrstnosti predvidenih ciljev za zdravljenje in specifičnosti bakteriofagov bo treba izbrati primeren bakteriofagni sev za bakterijski sev, ki povzroča bolezen, za vsak primer posebej za posamezne izbruhe bolezni.

V.1.5.4.2 Kakovost in količina bakteriofagov, ki se uporabijo v končnem zdravilu, se običajno spreminjata. Zato kvalitativna in kvantitativna sestava bakteriofagov običajno ne bo fiksna, saj je treba bakteriofage stalno prilagajati. Glede na to je treba vzpostaviti in vzdrževati zalogo izvornih bakteriofagnih sevov (primerljivo z uporabo več sevov).

V.1.5.4.3 Bakteriofagi in gostiteljske bakterije/osnovne celične banke za proizvodnjo se po možnosti pridobivajo na podlagi sistema matične kulture. Predloži se potrdilo, da je uporabljeni bakteriofag litičen.

V.1.5.4.4 Odsotnost rezistenčnih genov in genov, ki kodirajo dejavnike virulence, se prikaže za vse matične kulture.

V.1.5.4.5 Indikacija je za preventivno, metafilaktično in/ali terapevtsko zdravljenje ene ali več specifičnih infekcij ali infekcijskih bolezni. Učinkovitost zdravljenja je povezana z litično aktivnostjo bakteriofagov, ki jim omogoča baktericidno delovanje s specifičnostjo za zadevni bakterijski sev.

V.1.5.4.6 Za gensko spremenjene bakteriofage se opiše genska sprememba.

V.1.5.5 **Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, izdelano z nanotehnologijami**

V.1.5.5.1 Nanotehnologije se razumejo predvsem kot tehnologija za ustvarjanje prenašalcev kemično sintetiziranih snovi, lahko pa gre tudi za prenašalce bioloških snovi. Uporaba nanodelcev je lahko način za nadzor dovajanja snovi z nizko topnostjo ali toksičnih spojin.

V.1.5.5.2 ‚Nanotehnologija' ustreza zasnovi, karakterizaciji in proizvodnji nanomaterialov z nadzorovanjem oblike in velikosti v nanovelikosti (do približno 100 nm).

V.1.5.5.3 Šteje se, da imajo ‚nanodelci' dve ali več dimenzij v nanovelikosti.

V.1.5.5.4 Na veterinarskem področju so nanodelci za sistem dovajanja zdravila pomembni kot ‚zdravila, izdelana z nanotehnologijami': nanodelci so konjugirani s snovmi, da se spremenijo njihove farmakokinetične in/ali farmakodinamične lastnosti. Zdravila mRNK pa so zajeta v sistemih dovajanja na ravni nanodelcev.

V.1.5.5.5 Poleg podatkovnih zahtev glede kakovosti iz oddelka II ali III se uporabljajo naslednje zahteve:

(a) določi se porazdelitev delcev glede na velikost;

(b) uporabi se primeren preskus *in vitro* za njihovo funkcijo in mogočo sposobnost dovajanja (če se uporabljajo kot sistem dovajanja zdravila).

V.1.5.5.6 Kar zadeva varnost, je lahko vrsta nevarnosti, ki nastanejo zaradi uporabe nanodelcev za dovajanje zdravil, zunaj okvira konvencionalnih nevarnosti, ki jih pomenijo kemikalije v klasičnih matricah za dovajanje. Zato se v zvezi z varnostjo obravnavajo naslednji vidiki:

(a) Nanodelci za dovajanje zdravila bi lahko vplivali na toksičnost zdravila. Toksičnost učinkovine je bistvena za zdravilo, vendar se obravnava tudi toksičnost nanodelcev za dovajanje zdravila, saj lahko povzročijo posebna tveganja (aglomerati, citotoksičnost), prenašajo nečistoče z adsorpcijo, ustvarijo strupene snovi z razgradnjo ali raztopitvijo ali preidejo skozi fiziološko pregrado (hematoencefalne, fetalno-placentarne, celične in jedrne membrane itd.). V tem okviru:

(i) kadar nanodelci za dovajanje zdravila prodrejo skozi fiziološko pregrado, se preuči njihov vpliv na zadevne organe;

(ii) preuči se vpliv aglomeratov v različnih ciljnih organih, zlasti tveganje embolije v manjših krvnih žilah;

(iii) varnostna vprašanja glede nanodelcev za dovajanje zdravila so lahko povezana s kumulativnim učinkom, profilom razgradnje ali obstojnostjo v telesu z negativnimi učinki na funkcije ciljnih organov;

(iv) varnostna vprašanja se lahko zaznajo tudi na celični ravni. Celice morda niso vedno sposobne odstraniti nanodelcev, ki preidejo skozi celično membrano, kar povzroči citotoksičnost, zlasti s sprožitvijo oksidativnega stresa. S toksikološkimi analizami, ki se izvedejo, je mogoče oceniti to citotoksičnost in povezane vidike, kot sta nastajanje strupenih prostih radikalov in biopersistenca.

(b) Toksikološki profili učinkovin v nanodelcih za dovajanje zdravila se lahko razlikujejo, saj se lahko različno razporedijo po različnih notranjih organih (različna topnost v bioloških matricah) ali pa nepričakovano prodrejo skozi različne biološke pregrade v telesu, kot je možganska pregrada.

(c) Kadar se učinkovine dovajajo z nanodelci, se lahko stranski učinki, povezani z učinkovinami, povečajo.

(d) Za nanozdravila so bile že ugotovljene težave z imunsko varnostjo, kot so imunotoksičnost (neposredna škoda za imunske celice), imunostimulacija, imunosupresija in imunomodulacija (kot so aktivacija komplementa, vnetje, aktivacija prirojene ali adaptivne imunosti).

(e) Preuči se sposobnost nanodelcev, da povzročijo vnetne ali alergijske reakcije. Sposobnost, da prodrejo v krvni obtok in sprožijo vnetne reakcije, lahko povzroči diseminirano intravaskularno koagulacijo ali fibrinolizo z nadaljnjimi posledicami, kot je tromboza. Zato se preveri hemokompatibilnost nanodelcev.

V.1.5.6 **Zdravila za terapijo z negativno usmerjeno RNK in terapijo z RNK-interferenco**

V.1.5.6.1 Zdravila za terapijo z negativno usmerjeno RNK in terapijo z interferenco se lahko izdelajo s sintezo ali rekombinantnimi tehnikami.

V.1.5.6.2 Negativno usmerjena RNK je enoverižna RNK, ki je komplementarna beljakovini, ki kodira informacijsko RNK, s katero hibridizira in s tem blokira njeno translacijo v beljakovino.

V.1.5.6.3 RNK-interferenca je biološki proces, v katerem molekule RNK inhibirajo izražanje ali translacijo genov z nevtralizacijo ciljnih molekul mRNK.

V.1.5.6.4 Poleg podatkovnih zahtev iz oddelka II ali III se uporabljajo naslednje zahteve:

(a) določiti je treba minimalni obseg segmentov RNK na volumen kot del kontrolnih preskusov končnega zdravila in potrditi, da segmenti RNK predstavljajo pravilno zaporedje;

(b) za nekatera zdravila za terapijo z negativno usmerjeno RNK, ki spadajo v oddelek II te priloge, je lahko potreben biološki preskus potence za njihov preskus sproščanja;

(c) študije o stabilnosti vključujejo preskus za spremljanje stopnje razgradnje segmentov RNK skozi čas;

(d) pri zdravilih za terapijo z negativno usmerjeno RNK se obravnavajo mogoči škodljivi učinki ciljne ali neciljne vezave ter mogoči škodljivi učinki, ki niso posledica negativno usmerjene RNK, na primer zaradi akumulacije, vnetnih odzivov in aptamerne vezave;

(e) pri zdravilih za terapijo z RNK-interferenco se obravnavajo morebitni škodljivi učinki neciljne interference (zaradi pozitivno usmerjene verige RNK-interference) ter možnost prodora skozi krvno-možgansko pregrado in povzročitve motenj osrednjega živčnega sistema;

(f) pri zdravilih za terapijo z negativno usmerjeno RNK in terapijo z RNK-interferenco, namenjenih za gensko terapijo, se upoštevajo zahteve za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za gensko terapijo.

V.2 **Glavni dosje o antigenu cepiva**

Koncept glavnega dosjeja o antigenu cepiva se uvede za določena imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini in z odstopanjem od dela 2 oddelka IIIb.

V.2.1 Načela

V.2.1.1 V tej prilogi glavni dosje o antigenu cepiva pomeni samostojen del dokumentacije vloge za pridobitev dovoljenja za promet za cepivo, ki vsebuje vse pomembne informacije o kakovosti vsake posamezne učinkovine, ki je del zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Samostojni del je lahko skupen enemu ali več monovalentnim in/ali kombiniranim cepivom, ki jih predlaga isti predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet.

V.2.1.2 Uporaba glavnega dosjeja o antigenu cepiva ni obvezna. Pri kombiniranih cepivih se navedejo antigeni cepiva, ki se vključijo v glavni dosje o antigenu cepiva, pri čemer se za vsakega od njih zahteva ločen glavni dosje o antigenu cepiva.

V.2.1.3 Predložitev in odobritev glavnega dosjeja o antigenu cepiva je v skladu z zadevnimi smernicami, ki jih objavi Agencija.

V.2.2 Vsebina

Glavni dosje o antigenu cepiva vsebuje informacije iz delov V.2.2.1 do V.2.3.3, vzete iz zadevnih oddelkov dela 1 (Povzetek dokumentacije) in dela 2 (Dokumentacija o kakovosti), kot je določeno v oddelku IIIb te priloge:

V.2.2.1 Povzetek dokumentacije (del 1)

Navedeta se ime in naslov proizvajalcev in obratov, vključenih v različne stopnje proizvodnje in nadzora učinkovine, ter priložijo kopije ustreznih dovoljenj za proizvodnjo zdravil.

V.2.2.2 Kvalitativni in kvantitativni podatki o sestavinah (del 2.A)

Polno in točno ime učinkovine (npr. virusnega ali bakterijskega seva, antigena) se navede enako kot pri vsakem končnem zdravilu. Predložijo se informacije o razvoju zdravila, pomembne za učinkovino.

V.2.2.3 Opis načina proizvodnje (del 2.B)

Predloži se opis načina proizvodnje za učinkovino, vključno s potrditvijo ključnih stopenj proizvodnje, in če je to ustrezno, utemeljitvijo morebitnega predlaganega vmesnega shranjevanja. Za inaktivirana cepiva se predložijo podatki, pomembni za inaktivacijo učinkovine, vključno s potrditvijo postopka inaktivacije.

V.2.2.4 Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi (del 2.C)

V.2.2.4.1 Uporabljajo se standardne zahteve, opisane v oddelku IIIb.2C in pomembne za učinkovino.

V.2.2.4.2 Predložijo se informacije o učinkovini (npr. virusnem/bakterijskem sevu), substratih (celicah, gojišču) in vseh surovinah (ki so v farmakopeji ali ne, bioloških ali nebioloških), ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovine.

V.2.2.4.3 Dokumentacija vključuje specifikacije, informacije o izvedenih postopkih in preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi, ter rezultate serije za vse uporabljene sestavine.

V.2.2.4.4 Kadar je to ustrezno, se predloži ocena tveganja transmisivne spongiformne encefalopatije in naključnih snovi. Treba je opozoriti, da se za oceno tveganja transmisivne spongiformne encefalopatije in naključnih snovi preučijo ciljne vrste, uporabljene za končno zdravilo, s sklicevanjem na glavni dosje o antigenu cepiva. Na stopnji glavnega dosjeja o antigenu cepiva se lahko, odvisno od predloženih informacij, vnesejo opozorila ali omejitve uporabe, ki se lahko omilijo med analizo tveganja na stopnji končnega zdravila.

V.2.2.4.5 Če je učinkovina pridobljena z rekombinantnimi tehnikami, se predložijo vsi ustrezni podatki o gensko spremenjenem virusu/bakteriji.

V.2.2.5 Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom (del 2.D)

Standardne zahteve, opisane v oddelku IIIb.2D, se uporabljajo za medprocesne kontrolne preskuse, ki se izvajajo med proizvodnjo učinkovine, vključno s potrditvami ključnih kontrolnih preskusov, in če je to ustrezno, predlaganega vmesnega shranjevanja (pred mešanjem).

V.2.2.6 Konsistentnost med serijami (del 2.F)

Za prikaz konsistentnosti pri proizvodnji antigena se uporabljajo standardne zahteve iz oddelka IIIb.2F.

V.2.2.7 Stabilnost (del 2.G)

Za prikaz stabilnosti antigena, in kadar je to ustrezno, vmesnega shranjevanja se uporabljajo standardne zahteve iz oddelka IIIb.2G.

V.2.3 Ocenjevanje in certificiranje

V.2.3.1 Za cepiva, ki vsebujejo nove antigene cepiva, in za katera glavni dosje o antigenu cepiva še ne obstaja, predlagatelj Agenciji predloži celotno dokumentacijo vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z vsemi glavnimi dosjeji o antigenu cepiva za vsak posamezen antigen cepiva, za katerega je predvidena uporaba glavnega dosjeja o antigenu cepiva. Agencija znanstveno in tehnično oceni vsak glavni dosje o antigenu cepiva. Pri pozitivni oceni vsak glavni dosje o antigenu cepiva prejme potrdilo o skladnosti z zakonodajo Unije, ki mu je priloženo poročilo o oceni. Potrdilo se uporablja na celotnem območju Unije.

V.2.3.2 Del V.2.3.1 se uporablja tudi za vsako cepivo, ki je sestavljeno iz nove kombinacije antigenov cepiva, ne glede na to, ali je eden ali več od navedenih antigenov cepiva del cepiv, ki so v Uniji že dovoljena.

V.2.3.3 Agencija znanstveno in tehnično oceni spremembe vsebine glavnega dosjeja o antigenu cepiva za cepivo, dovoljeno v Uniji. Pri pozitivni oceni Agencija izda potrdilo o skladnosti glavnega dosjeja o antigenu cepiva z zakonodajo Unije. Izdano potrdilo se uporablja na celotnem območju Unije.

V.3 **Dokumentacija za več sevov**

V.3.1 Koncept uporabe dokumentacije za več sevov se uvede za nekatera imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini in z odstopanjem od določb dela 2 oddelka IIIb.

V.3.2 Dokumentacija za več sevov pomeni eno dokumentacijo, ki vsebuje ustrezne podatke za edinstveno in temeljito znanstveno oceno različnih možnosti sevov ali kombinacij sevov, na podlagi katere se lahko dovolijo inaktivirana cepiva proti virusom ali bakterijam z različnimi antigeni, pri katerih je potrebna hitra ali pogosta sprememba sestave formulacij cepiva, da se zagotovi učinkovitost glede na epidemiološko stanje na terenu. Glede na epidemiološko stanje tam, kjer je predvidena uporaba cepiva, bi bilo mogoče izbrati več sevov izmed tistih, ki so vključeni v dokumentacijo, za oblikovanje končnega zdravila.

V.3.3 Vsaka dokumentacija za več sevov se uporablja le za eno vrsto virusov, rod bakterij ali vektor za določeno bolezen; v okviru dokumentacije za več sevov ni mogoče odobriti mešanic različnih virusov, ki spadajo v različne družine, rodove ali vrste, ali bakterij, ki spadajo v različne družine ali rodove.

V.3.4 Pri novih vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z dokumentacijo za več sevov, kadar za določen virus/bakterijo/bolezen še ne obstaja dovoljeno večsevno cepivo, Agencija potrdi upravičenost do uporabe dokumentacije za več sevov pred predložitvijo vloge.

V.3.5 Predložitev dokumentacije za več sevov je skladna z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija.

V.4 **Tehnologija platforme za cepiva**

V.4.1 Načela

V.4.1.1 Tehnologija platforme za cepiva je zbirka tehnologij, ki jim je skupna uporaba ‚nosilnega' prenašalca ali vektorja, ki je spremenjen z drugačnim antigenom ali skupino antigenov, za vsako cepivo, ki izhaja iz platforme. To med drugim vključuje platforme na podlagi beljakovin (virusom podobni delci), platforme za cepiva DNK, platforme na podlagi mRNK, replikone (samoreplikacijska RNK) ter virusna in bakterijska vektorska cepiva.

V.4.1.2 Vloge za pridobitev dovoljenj za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, katerih proizvodnja temelji na tehnologijah platform za cepiva, se štejejo za upravičene do zmanjšanih podatkovnih zahtev. Za prvo zdravilo proizvajalca, ki temelji na določeni tehnologiji platforme, za določeno ciljno vrsto je potrebna celotna dokumentacija. Ob predložitvi prve (celotne) dokumentacije, ki temelji na tehnologiji platforme, lahko predlagatelj hkrati predloži ‚glavni dosje o tehnologiji platforme', ki vsebuje vse podatke v zvezi s platformo, za katere obstaja razumna znanstvena gotovost, da se ne bodo spremenili, ne glede na zadevne antigene/gene, ki se dodajo platformi. Narava podatkov, ki se vključijo v glavni dosje o tehnologiji platforme, je odvisna od vrste platforme.

V.4.1.3 Ko je glavni dosje o tehnologiji platforme certificiran, se lahko potrdilo uporabi za izpolnjevanje zadevnih podatkovnih zahtev v poznejših vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki temelji na isti platformi in je namenjeno isti ciljni vrsti.

V.4.2 Ocenjevanje in certificiranje

V.4.2.1 Predložitev glavnega dosjeja o tehnologiji platforme je skladna z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija. Agencija znanstveno in tehnično oceni vsak glavni dosje o tehnologiji platforme. Pri pozitivni oceni vsak glavni dosje o tehnologiji platforme prejme potrdilo o skladnosti z zakonodajo Unije, ki mu je priloženo poročilo o oceni. Potrdilo se uporablja na celotnem območju Unije.

V.4.2.2 Agencija znanstveno in tehnično oceni spremembe vsebine glavnega dosjeja o tehnologiji platforme za cepivo, dovoljeno v Uniji.

V.4.2.3 Pri pozitivni oceni Agencija izda potrdilo o skladnosti glavnega dosjeja o tehnologiji platforme z zakonodajo Unije.

## V.5 Dovoljena homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini

### V.5.1 Kakovost (del 2)

Za dokumente za pridobitev dovoljenja za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 85(2) se uporabljajo določbe iz dela 2 oddelka II.2 z naslednjimi spremembami.

### V.5.2 Terminologija

Latinsko ime homeopatske surovine, opisane v dokumentaciji vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, je skladno z latinskim imenom v Evropski farmakopeji, ali če to v njej ni navedeno, uradni farmakopeji države članice. Kadar je to ustrezno, se navedejo tradicionalna imena, ki se uporabljajo v posameznih državah članicah.

### V.5.3 Kontrola vhodnih snovi

Podrobni podatki in dokumenti o vhodnih snoveh, tj. vseh uporabljenih snoveh, vključno s surovinami in intermediati do končne razredčine, ki se vključijo v končno dovoljeno homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki so priloženi vlogi, se dopolnijo z dodatnimi podatki o homeopatski surovini.

Splošne zahteve glede kakovosti se uporabljajo za vse vhodne snovi in surovine ter vmesne stopnje proizvodnega postopka do končne razredčine, ki se vključi v končno homeopatsko zdravilo. Kadar je prisotna toksična komponenta, se po možnosti kontrolira v končni razredčini. Če to ni mogoče zaradi visoke razredčitve, se toksična komponenta običajno kontrolira na zgodnejši stopnji. V celoti se opiše vsaka stopnja proizvodnega postopka, od vhodnih snovi do končne razredčine, ki se vključi v končno zdravilo.

Kadar se uporabijo razredčine, se navedeni koraki razredčevanja izvedejo v skladu s homeopatskimi načini proizvodnje, določenimi v ustrezni monografiji Evropske farmakopeje ali, v nasprotnem primeru, uradni farmakopeji države članice.

V.5.4 **Kontrolni preskusi končnega zdravila**

Za končna homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini se uporabljajo splošne zahteve glede kakovosti. Predlagatelj vsako izjemo ustrezno utemelji.

Izvedeta se identifikacija in določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin. Če je utemeljeno, da identifikacija in/ali določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin nista mogoči, npr. zaradi njihove razredčitve v končnem zdravilu, se kakovost dokaže s popolno potrditvijo proizvodnega postopka in postopka razredčitve.

V.5.5 **Preskusi stabilnosti**

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

V.5.6 **Dokumentacija o varnosti (del 3)**

Del 3 se uporablja za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 4(10) te uredbe z naslednjimi specifikacijami in brez poseganja v določbe Uredbe Komisije (EU) št. 37/2010 ([7]) o farmakološko aktivnih snoveh in njihovi razvrstitvi glede mejnih vrednosti ostankov v živilih živalskega izvora.

Če katere koli informacije manjkajo, se to utemelji, npr. predloži se utemeljitev, zakaj je prikaz sprejemljive stopnje varnosti mogoče podpreti, čeprav nekatere študije manjkajo.“

([7]) Uredba Komisije (EU) št. 37/2010 z dne 22. decembra 2009 o farmakološko aktivnih snoveh in njihovi razvrstitvi glede mejnih vrednosti ostankov v živilih živalskega izvora (UL L 15, 20.1.2010, str. 1).