EVROPSKÁ
KOMISE

V Bruselu dne 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

PŘÍLOHY

návrhu

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY

o veterinárních léčivých přípravcích

{SWD(2014) 273 final}
{SWD(2014) 274 final}

PŘÍLOHY

návrhu

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY

o veterinárních léčivých přípravcích

PŘÍLOHA I

Administrativní informace podle čl. 7 odst. 1 písm. a)

1. Žadatel

1.1 Jméno nebo obchodní název a adresa nebo sídlo osoby odpovědné za uvedení přípravku na trh

1.2 Jméno a adresa výrobce (výrobců)

1.3 Název a adresa míst, ve kterých probíhají jednotlivé fáze výroby

1.4 Jméno a adresa dovozce (v případě potřeby)

2. Identifikace veterinárního léčivého přípravku

2.1 Navrhovaný název veterinárního léčivého přípravku

2.2 Účinné látky

2.3 Síla

2.4 Léková forma

2.5 Cesta podání

2.6 Způsob podání

2.7 Cílové druhy

3. Informace o výrobě a farmakovigilanci

3.1 Doklad o povolení výroby

3.2 Identifikační nebo referenční číslo základního dokumentu farmakovigilančního systému

4. Informace o přípravku

4.1 Návrh souhrnu údajů o přípravku vypracovaný v souladu s článkem 30

4.2 Popis konečné úpravy přípravku, včetně balení a označení na obalu

4.3 Návrh textu s informacemi, které musí být uvedeny na vnitřním obalu, vnějším obalu a v příbalové informaci v souladu s články 9 až 14 tohoto nařízení

5. Další informace

5.1 Seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace pro daný veterinární léčivý přípravek

5.2 V případě potřeby kopie všech souhrnů údajů o přípravku, jež jsou součástí registrací udělených členskými státy

5.3 Seznam zemí, ve kterých byla předložena nebo zamítnuta žádost

5.4 V případě potřeby seznam zemí, ve kterých má být veterinární léčivý přípravek uveden na trh

5.5 Kritické zprávy odborníků o jakosti, bezpečnosti a účinnosti

PŘÍLOHA II

Technické požadavky podle čl. 7 odst. 1 písm. b)

ČÁST 1 – Technické požadavky na jiné než biologické veterinární léčivé přípravky

1.1 ÚVOD

Technická dokumentace musí zahrnovat podrobný a úplný popis zkoušek, studií a hodnocení, jež byly provedeny nebo na něž se odkazuje, včetně použitých metod. Údaje musí být relevantní a dostatečně kvalitní k prokázání jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku.

Údaje musí být dostatečné ke stanovení:

– dávkování veterinárního léčivého přípravku pro různé druhy zvířat, jeho lékové formy, způsobu a cesty podání a doby použitelnosti,

– preventivních a bezpečnostních opatření, která mají být přijata při uchovávání veterinárního léčivého přípravku, jeho podávání zvířatům nebo odstraňování odpadu, spolu s uvedením možných rizik, jež veterinární léčivý přípravek může představovat pro životní prostředí, veřejné zdraví a zdraví zvířat,

– ochranné lhůty v případě veterinárních léčivých přípravků určených pro druhy určené k produkci potravin,

– léčebných indikací, kontraindikací a nežádoucích účinků.

Žádost musí obsahovat popis metod použitých výrobcem při zkouškách, výsledky farmaceutických (fyzikálně-chemických, biologických nebo mikrobiologických) zkoušek a zkoušek bezpečnosti, včetně zkoušek, při nichž se posuzují možná rizika, jež může léčivý přípravek představovat pro životní prostředí. Dále je třeba předložit výsledky zkoušek reziduí, předklinických studií a klinických hodnocení.

V relevantních případech se předloží studie s informacemi o přímých nebo nepřímých rizicích pro lidské zdraví, bezpečnost potravin nebo zdraví zvířat spojených s používáním antimikrobiálních přípravků u zvířat, jakož i hodnocení účinků opatření ke zmírnění rizika, která žadatel navrhuje pro omezení vzniku rezistence vůči antimikrobiálním látkám.

Farmakologické zkoušky, toxikologické zkoušky, zkoušky reziduí a zkoušky bezpečnosti musí být prováděny v souladu s ustanoveními, která se týkají správné laboratorní praxe, uvedenými ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES[1] a ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES[2].

V dokumentaci musí být uvedeno hodnocení rizik pro životní prostředí souvisejících s uvolňováním veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo sestávají z geneticky modifikovaných organismů ve smyslu článku 2 směrnice 2001/18/ES. Tyto informace se předkládají v souladu s ustanoveními směrnice 2001/18/ES.

---

[1] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ze dne 11. února 2004 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich používání při zkouškách chemických látek (Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 44).

[2] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES ze dne 11. února 2004 o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (SLP) (Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 28).

Pokusy na zvířatech jiné než klinická hodnocení se provádějí v souladu se směrnicí 2010/63/EU.

V případě potřeby musí žádost zahrnovat informace o farmakovigilančním systému.

Jedná-li se o žádosti podávané v rámci centralizovaného postupu, musí být pro předložení dokumentace použity formuláře, které poskytuje agentura.

1.2 DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE JAKOSTI

1.2.1 HLAVNÍ ZÁSADY A POŽADAVKY

Údaje týkající se jakosti musí v případě účinných látek a konečných veterinárních léčivých přípravků zahrnovat tyto informace:

– popis výrobního procesu,

– charakterizace a vlastnosti,

– postupy pro kontrolu jakosti a související požadavky,

– stabilita,

– popis složení,

– vývoj veterinárního léčivého přípravku.

Všechny zkušební postupy musí splňovat kritéria pro analýzu a kontrolu jakosti výchozích surovin a konečného přípravku. Předloží se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy musí být popsány s dostatečnou podrobností, aby mohly být zkoušky reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu; rovněž je třeba s odpovídajícími podrobnostmi popsat veškeré použité speciální přístroje a vybavení.

Uvede se složení laboratorních činidel a v případě potřeby se doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopise nebo v lékopise členského státu může být jejich popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

Pokud je to vhodné, použijí se chemické a biologické referenční materiály Evropského lékopisu. Jestliže jsou používány jiné referenční přípravky a standardy, musí být uvedeny a podrobně popsány.

V případech, kdy je účinná látka veterinárního léčivého přípravku obsažena v humánním léčivém přípravku registrovaném podle směrnice 2001/83/ES, může celkový souhrn o jakosti stanovený v bodě 2.3 modulu 2 přílohy I uvedené směrnice v případě potřeby nahradit dokumentaci související s danou účinnou látkou nebo přípravkem.

Pokud příslušný orgán veřejně oznámil, že chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace o konečném přípravku mohou být součástí registrační dokumentace pouze ve stanoveném formátu společného technického dokumentu, podrobný a kritický souhrn výsledků farmaceutických zkoušek vyžadovaných pro výrobu veterinárního léčivého přípravku může být předložen v podobě celkového souhrnu o jakosti.

Týká-li se žádost omezených trhů, může být použit formát společného technického dokumentu bez předchozího souhlasu příslušných orgánů.

1.2.2 POŽADAVKY NA SOUBOR ÚDAJŮ TÝKAJÍCÍCH SE JAKOSTI

A. Kvalitativní a kvantitativní složení

A.1 Kvalitativní údaje o veterinárním léčivém přípravku

A.2 Kvalitativní údaje o vnitřním obalu a jeho uzavření

A.3 Obvyklá terminologie

A.4 Kvantitativní údaje

A.5 Farmaceutický vývoj

B. Popis způsobu výroby

C. Kontrola výchozích surovin

C.1 Účinné látky

i) Účinné látky uvedené v lékopisech

ii) Účinné látky neuvedené v lékopise

iii) Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost

C.2 Pomocné látky

Předloží se dokumentace prokazující, že barviva přidávaná do veterinárních léčivých přípravků splňují požadavky směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES[3], s výjimkou případů, kdy se žádost o registraci týká určitých veterinárních léčivých přípravků pro topické použití, jako jsou např. insekticidní obojky a ušní známky.

Předloží se dokumentace prokazující, že použitá barviva splňují kritéria pro čistotu stanovená ve směrnici Komise 2008/128/ES[4].

C.3 Systémy uzavření vnitřního obalu

i) Účinná látka

ii) Konečný přípravek

C.4 Látky biologického původu

D. Kontrolní zkoušky prováděné ve stadiu meziproduktů výrobního procesu

E. Zkoušky konečného přípravku

E.1 Obecné vlastnosti konečného přípravku

E.2 Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či účinných látek

E.3 Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

E.4 Zkoušky bezpečnosti

---

[3] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES ze dne 23. dubna 2009 o barvivech, která mohou být přidávána do léčivých přípravků (Úř. věst. L 109, 30.4.2009, s. 10).

[4] Směrnice Komise 2008/128/ES ze dne 22. prosince 2008, kterou se stanoví specifická kritéria pro čistotu týkající se barviv pro použití v potravinách (Úř. věst. L 6, 10.1.2009, s. 20).

F. Zkoušky stability

F.1 Účinná látka či účinné látky

F.2 Konečný přípravek

1.3 DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNOSTI

1.3.1 HLAVNÍ ZÁSADY A POŽADAVKY

Dokumentace týkající se bezpečnosti musí zahrnovat posouzení:

a) možné toxicity veterinárního léčivého přípravku a jakýchkoliv rizik nežádoucích účinků, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u zvířat; tyto účinky by měly být hodnoceny s ohledem na závažnost daných patologických stavů;

b) možných škodlivých účinků reziduí veterinárního léčivého přípravku nebo účinné látky v potravinách získaných z ošetřených zvířat pro člověka a veškerých problémů, které mohou tato rezidua působit při průmyslovém zpracování potravin;

c) možných rizik, která mohou vznikat v důsledku vystavení lidí veterinárnímu léčivému přípravku v jakékoli fázi jeho životního cyklu;

d) možných rizik pro životní prostředí vyplývajících z použití veterinárního léčivého přípravku;

e) možných rizik souvisejících s rozvojem rezistence vůči antimikrobiálním látkám.

Dokumentace týkající se bezpečnosti musí prokázat, že při návrhu předklinických studií a klinických hodnocení a při vyhodnocování výsledků byly použity matematické a statistické postupy. Dále musí být poskytnuty informace o léčebném potenciálu přípravku a o rizicích spojených s jeho použitím.

V některých případech může být nezbytné zkoušet metabolity původní látky, pokud tyto metabolity představují rezidua, která je nutno vzít v úvahu.

S pomocnou látkou použitou v oblasti léčiv poprvé se musí zacházet jako s účinnou látkou.

V případě veterinárního léčivého přípravku určeného pro použití u zvířat určených k produkci potravin musí dokumentace týkající se reziduí prokázat:

a) v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního léčivého přípravku nebo jeho metabolity v poživatelných tkáních ošetřených zvířat nebo v mléku, vejcích a/nebo medu získaných z těchto zvířat;

b) že je možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet;

c) že analytická metoda či analytické metody používané ve studii deplece reziduí jsou dostatečně validované k tomu, aby poskytovaly nezbytné ujištění, že předložené údaje o reziduích jsou vhodné jako základ pro ochrannou lhůtu.

Předloží se hodnocení rizik pro životní prostředí týkající se jakýchkoli nežádoucích účinků, které může použití veterinárního léčivého přípravku mít na životní prostředí, a rizika takových účinků. Toto hodnocení rovněž stanoví veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Uvedené hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích. První fáze hodnocení se provádí vždy, zatímco druhá fáze se provádí v případě potřeby. Podrobnosti o hodnocení musí být poskytnuty v souladu s přijatými pokyny. Hodnocení naznačí potenciální expozici životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí, přičemž se přihlédne zejména k následujícím bodům:

a) cílové druhy zvířat a navrhovaný vzorec použití;

b) způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do životního prostředí;

c) možné vylučování přípravku, jeho účinných látek nebo významných metabolitů ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v těchto exkretech;

d) odstraňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

Ve druhé fázi musí být provedeno další konkrétní zkoumání osudu a účinků přípravku na konkrétní ekosystémy v souladu se stanovenými pokyny. Přihlédnout je třeba k rozsahu expozice životního prostředí přípravku a k dostupným informacím o fyzikálních, chemických, farmakologických a/nebo toxikologických vlastnostech dotčené látky či látek, včetně metabolitů.

1.3.2 POŽADAVKY NA SOUBOR ÚDAJŮ TÝKAJÍCÍCH SE BEZPEČNOSTI

A. Zkoušky bezpečnosti

A.1 Přesná identifikace přípravku a jeho účinné látky či účinných látek

A.2 Farmakologie

A.2.1 Farmakodynamika

A.2.2 Farmakokinetika

A.3 Toxikologie

A.3.1 Toxicita po jedné dávce

A.3.2 Toxicita po opakovaných dávkách

A.3.3 Snášenlivost u cílových druhů zvířat

A.3.4 Reprodukční toxicita, včetně vývojové toxicity

A.3.4.1 Studie účinků na reprodukci

A.3.4.2 Studie vývojové toxicity

A.3.5 Genotoxicita

A.3.6 Karcinogenita

A.4 Další požadavky

A.4.1 Mikrobiologické vlastnosti reziduí (možný vliv na lidskou střevní flóru, možný vliv na mikroorganismy používané při průmyslovém zpracování potravin)

A.4.2 Pozorování u lidí

A.4.3 Rozvoj rezistence

A.5 Bezpečnost uživatele

A.6 Hodnocení rizik pro životní prostředí

A.6.1 Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které neobsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů nesestávají

A.6.2 Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají

B. Zkoušky reziduí

B.1 Metabolismus a kinetika reziduí

B.1.1 Farmakokinetika (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování)

B.1.2 Deplece reziduí

B.2 Analytická metoda pro stanovení reziduí

1.4 DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE ÚČINNOSTI

1.4.1 HLAVNÍ ZÁSADY A POŽADAVKY

Uvedou se výsledky předklinických studií a klinických hodnocení.

Údaje o farmakologické aktivitě a snášenlivosti přípravku se poskytnou prostřednictvím předklinických studií.

Účelem klinických hodnocení je prokázat nebo doložit účinnost veterinárního léčivého přípravku v daném režimu dávkování při dané cestě podání a stanovit jeho indikace a kontraindikace podle druhu, věku, plemene a pohlaví, pokyny k jeho použití, jakož i veškeré nežádoucí účinky, které může mít.

Zkušební údaje musí být potvrzeny údaji získanými v běžných terénních podmínkách.

Klinická hodnocení se provádějí s využitím kontrolních zvířat (kontrolovaná klinická hodnocení), s výhradou případů, kdy je odůvodněné provádět klinická hodnocení bez kontrolních zvířat. Dosažená účinnost se porovná s účinností u cílových druhů zvířat, kterým byl podán veterinární léčivý přípravek registrovaný v Unii pro stejné indikace pro použití u stejných cílových druhů zvířat, nebo s výsledky v případě podání placeba nebo neošetřování. Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

V návrhu protokolu, analýze a posouzení klinických hodnocení se použijí stanovené statistické zásady, s výjimkou odůvodněných případů.

Všechna veterinární klinická hodnocení musí být prováděna v souladu s podrobným protokolem hodnocení.

Klinická hodnocení v terénních podmínkách se provádějí v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe a v souladu se zásadami nahrazení a omezení používání zvířat a šetrného zacházení s nimi.

Před zahájením hodnocení prováděného v terénních podmínkách musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné odstraňování ošetřených zvířat a pro získávání potravin z nich.

Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

S výjimkou případů, kdy je hodnocení v terénních podmínkách prováděno s využitím zaslepení, použijí se obdobně ustanovení o označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních hodnoceních prováděných v terénních podmínkách. Ve všech případech musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy „pouze k veterinárnímu hodnocení prováděnému v terénních podmínkách“.

1.4.2 POŽADAVKY NA SOUBOR ÚDAJŮ TÝKAJÍCÍCH SE ÚČINNOSTI

A. Požadavky na předklinické studie

A.1 Studie prokazující farmakologickou aktivitu

A.2 Studie prokazující farmakodynamické mechanismy, které jsou podkladem léčebného účinku

A.3 Studie prokazující hlavní farmakokinetický profil

A.4 Studie prokazující bezpečnost u cílového zvířete

A.5 Studie hodnotící rezistenci

Pokud se v průběhu zkoušek vyskytnou neočekávané výsledky, musí být podrobně objasněny.

B. Požadavky na klinická hodnocení

B.1 Složení použitých šarží přípravků

B.2 Snášenlivost u cílových druhů

B.3 Bibliografické údaje

ČÁST 2 – Technické požadavky na biologické veterinární léčivé přípravky

2.1 ÚVOD

Technická dokumentace musí zahrnovat podrobný a úplný popis studií, jež byly provedeny nebo na něž se odkazuje, včetně použitých metod. Mají-li dostupné údaje vyhovět daným požadavkům, je třeba zajistit, aby byly relevantní a dostatečně kvalitní.

Předložené údaje musí být dostatečné ke stanovení:

– dávkování pro jednotlivé druhy zvířat, pro které je veterinární léčivý přípravek určen, lékové formy přípravku, způsobu a cesty podání a předpokládané doby použitelnosti;

– důvodů pro přijetí preventivních a bezpečnostních opatření při uchovávání veterinárního léčivého přípravku, jeho podávání zvířatům nebo odstraňování odpadu, spolu s uvedením možných rizik, jež veterinární léčivý přípravek může představovat pro životní prostředí, veřejné zdraví a zdraví zvířat;

– ochranné lhůty v případě veterinárních léčivých přípravků určených pro druhy určené k produkci potravin;

– léčebných indikací, kontraindikací a nežádoucích účinků.

Žádost musí obsahovat popis metod použitých výrobcem při zkouškách, výsledky farmaceutických (fyzikálně-chemických, biologických nebo mikrobiologických) zkoušek a zkoušek bezpečnosti, včetně zkoušek, při nichž se posuzují možná rizika, jež může léčivý přípravek představovat pro životní prostředí. Tento dopad je nutno zhodnotit a rovněž je třeba případ od případu posoudit zvláštní opatření k jeho omezení. Dále je třeba předložit výsledky zkoušek reziduí, předklinických studií a klinických hodnocení.

Farmakologické a toxikologické zkoušky, zkoušky reziduí a zkoušky bezpečnosti musí být prováděny v souladu s ustanoveními, která se týkají správné laboratorní praxe, uvedenými ve směrnicích 2004/10/ES a 2004/9/ES.

Pokusy na zvířatech, s výjimkou klinických hodnocení, se provádějí v souladu se směrnicí 2010/63/EU.

V dokumentaci musí být uvedeno hodnocení rizik pro životní prostředí souvisejících s uvolňováním veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo sestávají z geneticky modifikovaných organismů ve smyslu článku 2 směrnice 2001/18/ES. Tyto informace se překládají v souladu s ustanoveními směrnice 2001/18/ES.

V případě potřeby musí žádost zahrnovat informace o farmakovigilančním systému.

Jedná-li se o žádosti podávané v rámci centralizovaného postupu, musí být pro předložení dokumentace použity formuláře, které poskytuje agentura.

2.2 DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE JAKOSTI

2.2.1 HLAVNÍ ZÁSADY A POŽADAVKY

Veškeré analytické postupy musí být popsány s dostatečnou podrobností, aby mohly být v případě potřeby zopakovány (např. v úřední laboratoři). Žadatel musí všechny postupy validovat a předložit výsledky validačních studií.

Žádosti týkající se imunologických přípravků musí obsahovat informace o zřeďovačích, které jsou nezbytné pro přípravu konečné vakcíny.

Imunologický veterinární léčivý přípravek se považuje za jeden přípravek i tehdy, pokud je k přípravě různých forem konečného přípravku nutné použít více než jeden zřeďovač, což může být z důvodu různých cest či způsobů podání. Zřeďovače mohou být zabaleny společně s lékovkami obsahujícími vakcínu nebo mohou být baleny samostatně.

2.2.2 POŽADAVKY NA SOUBOR ÚDAJŮ TÝKAJÍCÍCH SE JAKOSTI

A. Kvalitativní a kvantitativní složení

A.1 Kvalitativní údaje

A.2 Obvyklá terminologie

A.3 Kvantitativní údaje

A.4 Vývoj přípravku

A.5 Obaly

B. Popis způsobu výroby

C. Výroba a kontrola výchozích surovin

C.1 Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

C.2 Výchozí suroviny neuvedené v lékopise

C.2.1 Výchozí suroviny biologického původu

C.2.2 Výchozí suroviny, které nemají biologický původ

C.2.3 Zvláštní opatření týkající se prevence přenosu zvířecích spongiformních encefalopatií

D. Kontrolní zkoušky prováděné v průběhu výrobního procesu

E. Kontrolní zkoušky konečného přípravku

E.1 Obecné vlastnosti konečného přípravku

E.2 Identifikace účinné látky či účinných látek

E.3 Titr či účinnost šarže

E.4 Identifikace a stanovení obsahu adjuvans

E.5 Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

E.6 Zkoušky bezpečnosti

E.7 Zkouška na sterilitu a čistotu

E.8 Reziduální vlhkost

E.9 Inaktivace

F. Shoda mezi jednotlivými šaržemi

G. Zkoušky stability

H. Další informace týkající se geneticky modifikovaných organismů

2.3 DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNOSTI

2.3.1 HLAVNÍ ZÁSADY A POŽADAVKY

Zkoušky bezpečnosti se provádějí u cílových druhů.

Zkoušky bezpečnosti musí ukázat možná rizika biologického veterinárního léčivého přípravku, která se mohou za navržených podmínek použití vyskytnout u zvířat. Tato rizika se vyhodnotí ve vztahu k možným přínosům přípravku. Ke studiím se přiloží osvědčení o souladu se správnou laboratorní praxí.

Dokumentace týkající se bezpečnosti se použije k hodnocení možných rizik, která mohou být výsledkem expozice člověka veterinárnímu léčivému přípravku, například během podávání přípravku zvířeti.

Pokud imunologický veterinární léčivý přípravek obsahuje živé organismy, zejména takové, které mohou být rozšiřovány očkovanými zvířaty, hodnotí se možné riziko pro neočkovaná zvířata stejného nebo jiného druhu, která mohou být vystavena přípravku. V případě živých vakcinačních kmenů, které mohou být zoonotické, musí být posouzeno riziko pro člověka.

V rámci hodnocení rizik pro životní prostředí se hodnotí možné škodlivé účinky, které může mít použití přípravku na životní prostředí, a stanoví se veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Uvedené hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích. Podrobnosti o hodnocení musí být poskytnuty v souladu se stanovenými pokyny. První fáze hodnocení, která se provádí vždy, naznačí potenciální expozici životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí, přičemž se přihlédne zejména k následujícím bodům:

– cílové druhy zvířat a navrhovaný vzorec použití,

– způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do životního prostředí,

– možné vylučování přípravku a jeho účinných látek ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v exkretech,

– odstraňování nepoužitého přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

Pokud závěry první fáze poukazují na potenciální expozici životního prostředí přípravku, přikročí žadatel k druhé fázi a zhodnotí možné riziko či rizika, která veterinární léčivý přípravek může představovat pro životní prostředí. Pokud je to nezbytné, provedou se další zkoušky vlivu přípravku na půdu, vodu, vzduch, vodní systémy a necílové organismy.

2.3.2 POŽADAVKY NA SOUBOR ÚDAJŮ TÝKAJÍCÍCH SE BEZPEČNOSTI

A. Předklinické studie

A.1 Bezpečnost podání jedné dávky

A.2 Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky

A.3 Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky

A.4 Zkoušky reprodukčních ukazatelů

A.5 Zkoušky imunologických funkcí

A.6 Zvláštní požadavky na živé vakcíny

A.6.1 Šíření vakcinačního kmene

A.6.2 Šíření v očkovaném zvířeti

A.6.3 Reverze k virulenci oslabených vakcín

A.6.4 Biologické vlastnosti vakcinačního kmene

A.6.5 Rekombinace nebo výměna (re-assortment) genomu kmenů

A.7 Bezpečnost uživatele

A.8 Zkoušky reziduí

A.9 Interakce s jinými veterinárními léčivými přípravky

B. Klinická hodnocení

C. Hodnocení rizik pro životní prostředí

D. Hodnocení požadované pro veterinární léčivé přípravky obsahující geneticky modifikované organismy nebo z nich sestávající

2.4 DOKUMENTACE TÝKAJÍCÍ SE ÚČINNOSTI

2.4.1 HLAVNÍ ZÁSADY A POŽADAVKY

Všechny studie účinnosti musí být prováděny v souladu s plně posouzeným podrobným protokolem, který je písemně zaznamenán před zahájením studie. Musí být požadovány předem vypracované systematické písemné postupy pro organizaci, provádění, sběr údajů, dokumentaci a ověřování hodnocení účinnosti.

Veškeré studie a hodnocení účinnosti se popíší dostatečně podrobně, aby je bylo možno zopakovat při kontrolovaných studiích či hodnoceních prováděných na žádost příslušných orgánů.

Studie účinnosti prováděné v laboratoři musí být prováděny formou kontrolovaných hodnocení s využitím neošetřovaných kontrolních zvířat, s výjimkou případů, kdy to není možné z důvodů zajištění dobrých životních podmínek zvířat, a případů, kdy lze účinnost prokázat jinak. Obecně se tyto laboratorní studie doplní hodnoceními prováděnými v terénních podmínkách, včetně využití neošetřovaných kontrolních zvířat.

2.4.2 POŽADAVKY NA SOUBOR ÚDAJŮ TÝKAJÍCÍCH SE ÚČINNOSTI

A. Předklinické studie

A.1 Kvalitativní údaje o použitých šaržích přípravku

A.2 Popis studie

B. Klinická hodnocení

B.1 Kvalitativní údaje o použitých šaržích přípravku

B.2 Popis hodnocení

C. Bibliografické údaje

2.5 ZÁKLADNÍ DOKUMENT O ANTIGENU VAKCÍNY

Základním dokumentem o antigenu vakcíny se rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci vakcíny, která obsahuje veškeré důležité informace o jakosti každé z účinných látek, které jsou součástí tohoto veterinárního léčivého přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních a/nebo kombinovaných vakcín předložených tímtéž žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci.

2.6 VÍCEKMENOVÁ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

Pro vakcíny proti slintavce a kulhavce, influenze ptáků a katarální horečce ovcí se předloží vícekmenová registrační dokumentace.

Vícekmenovou registrační dokumentací se rozumí jedna dokumentace obsahující příslušné údaje pro jediné a úplné vědecké hodnocení různých možností použití kmenů nebo kombinace kmenů, na základě kterého lze povolit registraci vakcín proti antigenně variabilním virům.

ČÁST 3 – Technické požadavky na homeopatické veterinární léčivé přípravky

3.1 ÚVOD

Na homeopatické veterinární léčivé přípravky podle článku 88 se použijí požadavky uvedené v části 1, s následujícími změnami.

3.2 JAKOST

3.2.1 TERMINOLOGIE

Latinský název základní homeopatické látky popsaný v dokumentaci k žádosti o registraci musí být v souladu s latinským názvem Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, úředního lékopisu některého členského státu. Případně se poskytne tradiční název či tradiční názvy používané v každém členském státě.

3.2.2 KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

Údaje a dokumentace k výchozím surovinám, tj. všem surovinám použitým od první fáze výroby základní homeopatické látky až do konečného ředění zpracovávaného do konečného homeopatického veterinárního léčivého přípravku, které jsou předkládány s žádostí, musí být doplněny dalšími údaji o základní homeopatické látce.

Obecné požadavky na jakost se použijí jak pro veškeré výchozí suroviny, tak pro meziprodukty výrobního procesu až do konečného ředění, které je zpracováno do konečného homeopatického přípravku. Pokud je přítomna toxická složka, měla by být tato složka kontrolována v konečném ředění. Pokud to však není možné z důvodu vysokého stupně ředění, musí být toxická složka standardně kontrolována v ranější fázi. Každý krok výrobního procesu od výchozích surovin po konečné ředění, které je zpracováno do konečného přípravku, musí být přesně popsán.

V případě, že se provádí ředění, musí být tyto kroky ředění provedeny podle homeopatických výrobních postupů stanovených v příslušné monografii Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, v úředním lékopisu některého členského státu.

3.2.3 KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jakoukoli odchylku od obecných požadavků na jakost musí žadatel řádně odůvodnit.

Musí být provedena identifikace a stanovení obsahu všech složek, které by mohly mít toxické účinky. Lze-li odůvodnit, že identifikace a/nebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, např. z důvodu jejich zředění v konečném léčivém přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního procesu a procesu ředění.

3.2.4 ZKOUŠKY STABILITY

Musí být doložena stabilita konečného přípravku. Údaje o stabilitě základních homeopatických látek jsou obecně přenosné pro ředění nebo potenciace z nich získané. Pokud není možná identifikace nebo stanovení obsahu účinné látky pro vysoký stupeň ředění, mohou být vzaty v úvahu údaje o stabilitě lékové formy.

3.3 BEZPEČNOST

Pro registraci homeopatických veterinárních léčivých přípravků uvedených v článku 88 se použijí požadavky na bezpečnost stanovené v části 1, aniž jsou dotčena ustanovení nařízení (ES) č. 470/2009 pro látky obsažené v základních homeopatických látkách určených k podání pro druhy zvířat určené k produkci potravin.

Jakákoliv chybějící informace musí být odůvodněna, např. musí být uvedeno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.

PŘÍLOHA III

Požadavky na zkrácenou a zjednodušenou dokumentaci k žádostem o registraci

1. Generické veterinární léčivé přípravky

Žádosti o registraci generických veterinárních léčivých přípravků musí obsahovat dokumentaci uvedenou v příloze I, údaje týkající se jakosti a údaje prokazující, že přípravek má stejné kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek a stejnou lékovou formu jako referenční léčivý přípravek, a údaje, které dokazují, že přípravek je bioekvivalentní s referenčním léčivým přípravkem.

Všechny perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním se považují za tutéž lékovou formu.

Každé tvrzení v souhrnu údajů o přípravku, které není známé nebo odvoditelné z vlastností léčivého přípravku a/nebo jeho terapeutické skupiny, by mělo být prodiskutováno v neklinických či klinických přehledech a souhrnech a doloženo zveřejněnou literaturou a/nebo doplňujícími studiemi.

V žádosti musí být zahrnuty následující informace:

– opodstatnění zásadní podobnosti,

– souhrn nečistot přítomných v šaržích účinné látky či účinných látek, jakož i konečného léčivého přípravku (a případně příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), jak je navrženo pro přípravek, společně s hodnocením těchto nečistot,

– hodnocení studií bioekvivalence nebo odůvodnění, proč tyto studie nebyly provedeny,

– žadatel by měl případně poskytnout doplňující údaje k prokázání ekvivalence vlastností jednotlivých solí, esterů a derivátů povolené účinné látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti; tyto údaje musí zahrnovat důkazy o tom, že nedošlo ke změně ve farmakokinetických ani farmakodynamických vlastnostech léčivé složky a/nebo v toxicitě, které by mohly ovlivnit profil bezpečnosti/účinnosti.

U generických veterinárních léčivých přípravků určených k podávání intramuskulární, subkutánní nebo transdermální cestou musí být předloženy následující doplňující údaje:

– důkazy o shodné či odlišné depleci reziduí z místa podání, které mohou být podloženy odpovídajícími studiemi deplece reziduí,

– důkazy o snášenlivost cílového zvířete v místě podání, které mohou být podloženy odpovídajícími studiemi snášenlivosti u cílových zvířat.

2. Podobné biologické veterinární léčivé přípravky

Pokud biologický veterinární léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému veterinárnímu léčivému přípravku, nesplňuje podmínky v definici generického léčivého přípravku, nesmí se informace, které mají být poskytnuty, omezovat pouze na farmaceutické, chemické a biologické údaje, doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti. V takových případech musí být poskytnuty doplňující údaje, zejména o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

3. Žádosti založené na bibliografických údajích

V případě veterinárních léčivých přípravků s účinnou látkou či účinnými látkami, které mají „dobře zavedené veterinární použití“, jak je uvedeno v článku 20, s doloženou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, se vyžadují následující informace:

A. Informace uvedené v příloze I.

B. Kvalitativní údaje.

C. Podrobná vědecká bibliografie týkající se všech aspektů bezpečnosti a účinnosti.

D. Zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími tytéž složky, získané po jejich uvedení na trh.

Není povoleno odkazovat na vědeckou literaturu podle odstavce 1, pokud se žádost týká nové indikace látky s dobře zavedeným použitím.

Zprávy o hodnocení zveřejněné agenturou na základě zhodnocení žádostí o stanovení maximálních limitů reziduí v souladu s nařízením (ES) č. 470/2009 mohou být použity jako vhodná vědecká literatura podle odstavce 1, zejména pro účely prokázání bezpečnosti účinné látky.

4. Veterinární léčivé přípravky s kombinací účinných látek

Pro veterinární léčivé přípravky s kombinací účinných látek se poskytnou údaje popsané v příloze II. Není nezbytné předkládat studie týkající se bezpečnosti a účinnosti pro každou účinnou látku. Nicméně musí být možné zahrnout informace o jednotlivých látkách do žádosti týkající se fixní kombinace.

Předložení údajů o každé jednotlivé účinné látce, spolu s požadovanými zkouškami bezpečnosti uživatele, studiemi deplece reziduí a klinickými studiemi týkajícími se přípravku s fixní kombinací lze považovat za vhodné odůvodnění pro nepředložení údajů o přípravku s kombinací účinných látek z důvodu dobrých životních podmínek zvířat a zbytečného zkoušení na zvířatech, pokud neexistuje podezření na interakci vedoucí k vyšší toxicitě.

Tam, kde je to použitelné, musí být poskytnuty informace týkající se míst výroby a hodnocení bezpečnosti cizích agens.

5. Žádosti založené na informovaném souhlasu

Žádosti na základě článku 19 musí obsahovat údaje popsané v příloze I za předpokladu, že držitel registrace původního veterinárního léčivého přípravku udělil žadateli souhlas s tím, aby učinil odkaz na údaje o bezpečnosti a účinnosti obsažené v dokumentaci takového přípravku. V tomto případě není třeba předkládat podrobné a kritické souhrny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti.

6. Dokumentace žádostí za výjimečných okolností

Registrace může být udělena na základě určitých konkrétních podmínek a omezení požadujících od žadatele, aby zavedl specifické postupy, zejména s ohledem na bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku, pokud, jak je stanoveno v článku 22, žadatel může prokázat, že není schopen předložit úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných podmínek používání.

PŘÍLOHA IV
SROVNÁVACÍ TABULKA

Směrnice 2001/82/ES

Směrnice 2001/82/ES	Toto nařízení
Článek 1	Článek 4
Čl. 2 odst. 1 Čl. 2 odst. 2 Čl. 2 odst. 3	Čl. 2 odst. 1 Článek 3 Čl. 2 odst. 2, 3 a 4
Článek 3	Čl. 2 odst. 4
Čl. 4 odst. 2	Článek 120
Článek 5	Článek 5
Článek 6	Čl. 7 odst. 4
Článek 7	Článek 119
Článek 8	Články 119 a 121
Článek 9	Článek 8
Článek 10	Článek 115
Článek 11	Články 116 a 117
Článek 12	Článek 7
Čl. 13 odst. 1 Čl. 13 odst. 2, 3 a 4	Článek 16 Článek 18
Článek 13a	Článek 20
Článek 13b	Článek 17
Článek 13c	Článek 19
Článek 14	Článek 30
Článek 16	Článek 88
Článek 17	Článek 89
Článek 18	Článek 90

Článek 19	Článek 88
Článek 20	Článek 88
Čl. 21 odst. 1 Čl. 21 odst. 2	Čl. 42 odst. 1 Článek 43
Článek 22	Článek 45
Článek 23	Články 23 a 24
Článek 24	Článek 25
Článek 25	Článek 28
Čl. 26 odst. 3	Článek 22
Článek 27	Článek 55
Článek 27a	Článek 53
Článek 27b	Článek 58
Článek 28	Čl. 5 odst. 2
Článek 30	Článek 32
Článek 31	Článek 142
Článek 32	Články 46 a 48
Článek 33	Článek 49
Článek 35	Článek 84
Článek 36	Článek 85
Článek 37	Článek 86
Článek 38	Článek 87
Článek 39	Článek 58
Článek 44	Článek 91
Článek 45	Článek 92
Článek 46	Článek 93
Článek 47	Článek 93
Článek 48	Článek 96
Článek 50	Článek 98

Článek 51	Článek 92
Článek 52	Článek 100
Článek 53	Článek 100
Článek 55	Článek 100
Článek 56	Článek 102
Článek 58	Články 9 a 10
Článek 59	Článek 11
Článek 60	Čl. 10 odst. 3
Článek 61	Článek 13
Článek 65	Články 104 a 105
Článek 66	Článek 107
Článek 67	Článek 29
Článek 68	Článek 109
Článek 69	Článek 112
Článek 70	Článek 114
Článek 71	Článek 113
Článek 72	Článek 74
Článek 73	Článek 74
Článek 74	Článek 78
Článek 75	Článek 78
Článek 76	Článek 75
Čl. 78 odst. 2	Článek 131
Článek 80	Článek 125
Článek 81	Článek 129
Článek 83	Článek 132
Článek 84	Článek 133
Čl. 85 odst. 3	Články 123 a 124

Článek 87	Čl. 79 odst. 2
Článek 88	Čl. 7 odst. 7
Článek 95	Čl. 8 odst. 2
Článek 95a	Článek 122