



EURÓPSKA
KOMISIA

V Bruseli 10. 9. 2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

PRÍLOHY

k návrhu

NARIADENIA EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY

o veterinárnych liekoch

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

PRÍLOHY
k návrhu
NARIADENIA EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY
o veterinárnych liekoch

PRÍLOHA I
Administratívne informácie uvedené v článku 7 ods. 1 písm. a)

1. Žiadateľ

- 1.1. Meno alebo obchodný názov a adresa alebo registrované miesto podnikania osoby zodpovednej za uvedenie lieku na trh
- 1.2. Meno/názov a adresa výrobcu(-ov)
- 1.3. Názov a adresa miest zapojených do rôznych fáz výroby
- 1.4. Meno/názov a adresa dovozcu, ak je to relevantné.

2. Identifikácia príslušného veterinárneho lieku

- 2.1. Navrhovaný názov veterinárneho lieku
- 2.2. Účinné látky
- 2.3. Sila
- 2.4. Lieková forma
- 2.5. Cesta podania
- 2.6. Spôsob podania
- 2.7. Cieľové druhy

3. Informácie o výrobe a farmakovigilancii

- 3.1. Dôkaz o povolení na výrobu
- 3.2. Identifikátor alebo referenčné číslo hlavného súboru farmakovigilačného systému

4. Informácie o lieku

- 4.1. Návrh súhrnu charakteristických vlastností lieku vypracovaný v súlade s článkom 30
- 4.2. Opis konečnej obchodnej úpravy lieku vrátane balenia a označovania
- 4.3. Návrh informácií, ktoré sa majú uvádzať na vnútornom obale, vonkajšom obale a v písomnej informácii pre používateľov v súlade s článkami 9 až 14 tohto nariadenia.

5. Ďalšie informácie

- 5.1. Zoznam krajín, v ktorých bolo udelené povolenie na uvedenie veterinárneho lieku na trh.
- 5.2. Kópie všetkých súhrnov charakteristických vlastností lieku zahrnutých v podmienkach povolení na uvedenie na trh udelených členskými štátmi, ak je to relevantné.
- 5.3. Zoznam krajín, v ktorých bola žiadosť predložená alebo zamietnutá.
- 5.4. Zoznam krajín, v ktorých sa má uviesť veterinárny liek na trh, ak je to relevantné.
- 5.5. Dôležité správy expertov o kvalite, bezpečnosti a účinnosti

PRÍLOHA II

Technické požiadavky uvedené v článku 7 ods. 1 písm. b)

ČASŤ 1 – Technické požiadavky na veterinárne lieky iné ako biologické veterinárne lieky

1.1. ÚVOD

Technická dokumentácia musí obsahovať podrobný a úplný opis skúšok, štúdií a skúšaní, ktoré boli vykonané alebo na ktoré sa odkazuje, vrátane použitých metód. Údaje musia byť relevantné a dostatočne kvalitné na preukázanie kvality, bezpečnosti a účinnosti veterinárneho lieku.

Údaje musia byť dostatočné na stanovenie:

- dávkovania veterinárneho lieku pre rôzne druhy zvierat, jeho liekovej formy, spôsobu a cesty podania a jeho času použiteľnosti,
- akýchkoľvek preventívnych a bezpečnostných opatrení, ktoré sa majú prijať pri uchovávaní veterinárneho lieku, pri jeho podávaní zvieratám alebo pri likvidácii odpadu, spolu s uvedením potenciálnych rizík, ktoré môže veterinárny liek predstavovať pre životné prostredie, verejné zdravie a zdravie zvierat,
- ochrannej lehoty v prípade veterinárnych liekov pre druhy zvierat určené na výrobu potravín,
- terapeutických indikácií, kontraindikácií a nežiaducich udalostí.

Žiadosť musí obsahovať opis metód skúšania používaných výrobcom, výsledky farmaceutických (fyzikálno-chemických, biologických alebo mikrobiologických) skúšok a skúšok bezpečnosti vrátane skúšok na hodnotenie potenciálnych rizík, ktoré daný liek predstavuje pre životné prostredie. Okrem toho sa predložia výsledky skúšok na reziduá a predklinických a klinických skúšaní.

V relevantných prípadoch sa musia predložiť štúdie poskytujúce informácie o priamych alebo nepriamych rizikách pre ľudské zdravie, bezpečnosť potravín alebo zdravie zvierat pri používaní antimikrobiálnych liekov u zvierat, ako aj posúdenie účinkov zmierňujúcich opatrení navrhnutých žiadateľom na obmedzenie vzniku antimikrobiálnej rezistencie.

Farmakologické skúšky, toxikologické skúšky, skúšky na reziduá a skúšky bezpečnosti sa vykonávajú v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe (SLP), ktoré sa uvádzajú v smerniciach Európskeho parlamentu a Rady 2004/10/ES¹ a 2004/9/ES².

Dokumentácia musí obsahovať posúdenie environmentálnych rizík v súvislosti s uvoľnením veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy (GMO) alebo z nich pozostávajú v zmysle článku 2 smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/18/ES. Informácie sa predkladajú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/18/ES.

Pokusy na zvieratách, iné ako klinické skúšanie, sa vykonávajú v súlade so smernicou 2010/63/EÚ.

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

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

Žiadosť musí v prípade potreby obsahovať informácie týkajúce sa farmakovigilančného systému.

V prípade žiadostí podaných prostredníctvom centralizovaného postupu sa pri predkladaní dokumentácie musia použiť formuláre, ktoré poskytla agentúra.

1.2. DOKUMENTÁCIA O KVALITE

1.2.1. ZÁKLADNÉ ZÁSADY A POŽIADAVKY

Údaje o kvalite zahŕňajú v prípade účinných látok a hotových veterinárnych liekov tieto informácie:

- opis výrobného postupu,
- charakterizáciu a vlastnosti,
- postupy kontroly kvality a požiadavky na ne,
- stabilitu,
- opis zloženia,
- vývoj veterinárneho lieku.

Všetky postupy skúšok musia spĺňať kritériá analýzy a kontroly kvality vstupných surovín a hotového lieku. Musia sa poskytnúť výsledky validačných štúdií.

V predložených informáciách musia byť všetky skúšobné postupy opísané dostatočne presne a podrobne na to, aby ich bolo možné zopakovať v rámci kontrolných skúšok vykonávaných na požiadanie príslušného orgánu, pričom sa dostatočne podrobne opíšu aj všetky špeciálne prístroje a zariadenia, ktoré boli použité.

Uvedú sa vzorce laboratórnych reagensov, ktoré sa prípadne doplnia spôsobom ich prípravy. V prípade skúšobných postupov uvedených v Európskom liekopise alebo v liekopise príslušného členského štátu sa opis skúšobných postupov môže nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

Ak je to relevantné, použije sa chemický a biologický referenčný materiál z Európskeho liekopisu. V prípade, že sa použijú iné referenčné prípravky a normy, je nutné ich identifikovať a podrobne opísať.

Ak bola účinná látka veterinárneho lieku zapracovaná do lieku na humánne použitie povoleného v súlade so smernicou 2001/83/ES, môže sa nahradiť dokumentácia týkajúca sa účinnej látky, resp. lieku, celkovým súhrnom o kvalite stanoveným v module 2, bode 2.3 prílohy I k uvedenej smernici.

Ak príslušný orgán verejne vyhlásil, že sa chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické údaje o hotovom lieku môžu do dokumentácie zahrnúť iba v stanovenom formáte – spoločný technický dokument (CTD), môže sa podrobný a kritický súhrn výsledkov farmaceutických skúšok potrebný pre výrobu veterinárneho lieku predložiť vo formáte celkového súhrnu o kvalite.

Ak sa žiadosť týka obmedzených trhov, môže sa formát CTD použiť bez predchádzajúceho súhlasu príslušných orgánov.

1.2.2. POŽIADAVKY NA SÚBOR ÚDAJOV O KVALITE

A. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

- A.1. Kvalitatívne údaje o veterinárnom lieku
- A.2. Kvalitatívne údaje o vnútornom obale a jeho uzávere
- A.3. Zvyčajná terminológia
- A.4. Kvantitatívne údaje
- A.5. Vývoj lieku

B. Opis výrobného postupu

C. Kontrola vstupných surovín

C.1. Účinné látky

- i) Účinné látky uvedené v liekopisoch
- ii) Účinné látky neuvedené v liekopisoch
- iii) Fyzikálno-chemické charakteristiky, ktoré môžu ovplyvniť biologickú dostupnosť

C.2. Pomocné látky

Predloží sa dokumentácia, ktorá preukazuje, že farbivá určené na zapracovanie do veterinárnych liekov spĺňajú požiadavky smernice Európskeho parlamentu a Rady 2009/35/ES³, okrem prípadov, keď sa žiadosť o povolenie na uvedenie na trh týka určitých veterinárnych liekov na topické použitie, ako sú insekticídne obojky a štítky do uší.

Predloží sa dokumentácia, ktorá preukazuje, že použité farbivá spĺňajú kritériá čistoty stanovené v smernici Komisie 2008/128/ES⁴.

C.3. Systém uzáveru na vnútornom obale

- i) Účinná látka
- ii) Hotový liek

C.4. Látka biologického pôvodu

D. Kontrolné skúšky vykonané na medzistupňoch výrobného procesu

E. Skúšky na hotovom lieku

- E.1. Všeobecné charakteristické vlastnosti hotového lieku
- E.2. Identifikácia a test účinnej(-ých) látky (látok)
- E.3. Identifikácia a test pomocných zložiek
- E.4. Skúšky bezpečnosti

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

⁴ Smernica Komisie 2008/128/ES z 22. decembra 2008, ktorou sa stanovujú osobitné kritériá čistoty týkajúce sa farbív určených na používanie v potravinách (Ú. v. EÚ L 6, 10.1.2009, s. 20).

F. Skúšky stability

F.1. Účinná(-é) látka (látky)

F.2. Hotový liek

1.3. DOKUMENTÁCIA O BEZPEČNOSTI

1.3.1. ZÁKLADNÉ ZÁSADY A POŽIADAVKY

Dokumentácia o bezpečnosti musí obsahovať posúdenie:

- a) potenciálnej toxicity veterinárneho lieku a akékoľvek rizika nežiaducich účinkov, ktoré môže mať liek na zvieratá za navrhovaných podmienok používania; tieto účinky sa vyhodnocujú podľa závažnosti príslušného patologického stavu;
- b) potenciálnych škodlivých účinkov rezíduí veterinárneho lieku alebo účinnej látky obsiahnutých v potravinách vyrobených z liečených zvierat na ľudí a akýchkoľvek ťažkostí, ktoré môžu tieto reziduá spôsobiť pri priemyselnom spracovaní potravín;
- c) potenciálnych rizík, ktoré môžu vyplývať z expozície ľudí veterinárnemu lieku v akoľvek štádiu jeho životného cyklu;
- d) potenciálnych rizík pre životné prostredie vyplývajúcich z používania veterinárneho lieku;
- e) potenciálnych rizík súvisiacich so vznikom antimikrobiálnej rezistencie.

Dokumentácia o bezpečnosti musí preukázať, že sa použili matematické a štatistické postupy pri navrhovaní predklinických a klinických skúšaní a pri vyhodnocovaní výsledkov. Navyše sa musia poskytnúť informácie o terapeutickom potenciáli lieku a nebezpečenstvách spojených s jeho používaním.

V niektorých prípadoch môže byť nutné testovať metabolity východiskovej zlúčeniny, ak predstavujú reziduá vzbudzujúce obavy.

Pomocná látka, ktorá sa vo farmaceutickej oblasti používa prvý raz, sa považuje za účinnú látku.

V prípade veterinárnych liekov pre zvieratá určené na výrobu potravín musí dokumentácia o reziduách preukazovať:

- a) v akom rozsahu a ako dlho pretrvávajú reziduá veterinárneho lieku alebo jeho metabolity v jedlých tkanivách liečeného zvieratá alebo v mlieku, vo vajciach a/alebo v mede z neho získaných;
- b) že je možné stanoviť realistické ochranné lehoty, ktoré možno dodržiavať za praktických podmienok chovu;
- c) že analytická(-é) metóda (metódy) používaná(-é) pri štúdiu vyčerpania rezíduí je (sú) dostatočne validovaná(-é) na to, aby poskytla(-i) potrebné záruky, že predložené údaje o reziduách sú vhodné ako základ na stanovenie ochrannej lehoty.

Predkladá sa posúdenie environmentálnych rizík, pokiaľ ide o nežiaduce účinky, ktoré môže mať používanie veterinárneho lieku na životné prostredie, a o riziko takýchto účinkov. V

posúdení sa taktiež určia akékoľvek preventívne opatrenia, ktoré môžu byť potrebné na zníženie takéhoto rizika.

Takéto posúdenie sa zvyčajne vykonáva v dvoch fázach. Prvá fáza posúdenia sa vykonáva vždy a druhá fáza len v prípade potreby. Podrobné údaje z posúdenia sa musia poskytnúť v súlade s prijatým usmernením. V posúdení sa uvedie možná expozícia životného prostredia lieku a úroveň rizika spojená s takouto expozíciou, a to pri zohľadnení najmä:

- a) cieľových druhov zvierat a navrhovaného spôsobu použitia;
- b) spôsobu podania, najmä možného rozsahu, v ktorom sa liek dostane priamo do životného prostredia;
- c) možného vylúčenia lieku, jeho účinných látok alebo relevantných metabolitov liečenými zvieratami do životného prostredia a ich pretrvania v takýchto výkaloch;
- d) likvidácie nepoužitého veterinárneho lieku alebo iných odpadových produktov.

V druhej fáze sa vykonávajú ďalšie presne stanovené skúmania osudu a účinkov lieku na jednotlivé ekosystémy v súlade so zavedeným usmernením. Zohľadní sa rozsah expozície životného prostredia lieku a dostupné informácie o fyzikálno-chemických, farmakologických a/alebo toxikologických vlastnostiach príslušnej látky (látok) vrátane metabolitov.

1.3.2. POŽIADAVKY NA SÚBOR ÚDAJOV O BEZPEČNOSTI

A. Skúšky bezpečnosti

A.1. Presná identifikácia lieku a jeho účinnej(-ých) látky (látok)

A.2. Farmakológia

A.2.1 Farmakodynamika

A.2.2. Farmakokinetika

A.3. Toxikológia

A.3.1. Toxicita po jednorazovom podaní

A.3.2. Toxicita po opakovanom podaní

A.3.3. Znášanlivosť u cieľových druhov zvierat

A.3.4. Reprodukčná toxicita vrátane vývojovej toxicity

A.3.4.1. Štúdiá účinkov na reprodukciu

A.3.4.2. Štúdiá vývojovej toxicity

A.3.5. Genotoxicita

A.3.6. Karcinogenita

A.4. Ďalšie požiadavky

A.4.1. Mikrobiologické vlastnosti rezíduí (možné účinky na črevnú flóru človeka, možné účinky na mikroorganizmy používané v priemyselnom spracovaní potravín)

A.4.2. Pozorovania uskutočnené na ľuďoch

A.4.3. Vývoj rezistencie

A.5. Bezpečnosť používateľa

A.6. Posúdenie environmentálnych rizík

A.6.1. Posúdenie rizika, ktoré pre životné prostredie predstavujú veterinárne lieky, ktoré neobsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich nepozostávajú

A.6.2. Posúdenie rizika, ktoré pre životné prostredie predstavujú veterinárne lieky, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostávajú

B. Skúšky na rezíduá

B.1. Metabolizmus a kinetika rezíduí

B.1.1. Farmakokinetika (absorpcia, distribúcia, metabolizmus, vylučovanie)

B.1.2. Vyčerpanie rezíduí

B.2. Analytická metóda rezíduí

1.4. DOKUMENTÁCIA O ÚČINNOSTI

1.4.1. ZÁKLADNÉ ZÁSADY A POŽIADAVKY

Musia sa zahrnúť výsledky predklinických a klinických skúšaní.

Farmakologické pôsobenie a znášanlivosť lieku sa zahrnú prostredníctvom predklinických skúšaní.

Účelom klinických skúšaní je preukázať alebo opodstatniť účinnosť veterinárneho lieku podľa schémy dákovania navrhovanou cestou podania a špecifikovať jeho indikácie a kontraindikácie podľa jednotlivých živočíšnych druhov, vekových kategórií, plemien a pohlavia, pokyny na jeho použitie a akékoľvek možné nežiaduce udalosti s ním spojené.

Pokusné údaje sa potvrdzujú údajmi získanými za normálnych terénnych podmienok.

Klinické skúšania sa vykonávajú na kontrolných zvieratách (kontrolované klinické skúšania), okrem prípadov, keď je odôvodnené vykonávať klinické skúšania bez kontrolných zvierat. Dosiahnuté výsledky účinnosti sa porovnávajú s výsledkami získanými z cieľových druhov zvierat, ktorým bol podaný veterinárny liek povolený v Únii v prípade rovnakých indikácií na použitie u rovnakých cieľových druhov zvierat, alebo s výsledkami v prípade podania placeba alebo v prípade neliečenia. Hlásia sa všetky dosiahnuté výsledky, či už pozitívne alebo negatívne.

V návrhu protokolu, analýze a hodnotení klinických skúšaní sa s výnimkou opodstatnených prípadov použijú zavedené štatistické zásady.

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

Klinické skúšania v teréne sa vykonávajú v súlade so zavedenými zásadami správnej klinickej praxe a v súlade so zásadami nahradenia, obmedzenia a zjemnenia testov na zvieratách.

Pred začatím akéhokoľvek skúšania v teréne sa musí získať a zdokumentovať informovaný súhlas majiteľa zvierat, ktoré majú byť predmetom skúšania. Majiteľovi je nutné písomne oznámiť najmä dôsledky vyplývajúce z účasti zvierat na skúšaní, ktoré majú vplyv na následnú likvidáciu liečených zvierat alebo na výrobu potravín z týchto zvierat. Súčasťou dokumentácie skúšania musí byť kópia tohto oznámenia, podpísaná a datovaná majiteľom zvierat.

Pokiaľ sa nevykonáva zaslepené skúšanie v teréne, analogicky sa uplatňujú ustanovenia na označovanie prípravkov určených na použitie počas príslušných veterinárnych skúšaní v teréne. Na označení sa však v každom prípade musí zreteľným a nezmazateľným spôsobom uviesť, že sú „určené výhradne na veterinárne skúšanie v teréne“.

1.4.2. POŽIADAVKY NA SÚBOR ÚDAJOV O ÚČINNOSTI

A. Predklinické požiadavky

- A.1. Štúdie preukazujúce farmakologické pôsobenie;
- A.2. Štúdie preukazujúce farmakodynamické mechanizmy, v ktorých spočíva terapeutický účinok;
- A.3. Štúdie preukazujúce hlavný farmakokinetický profil;
- A.4. Štúdie preukazujúce bezpečnosť cieľového zvierat'a;
- A.5. Štúdie skúmajúce rezistenciu.

Ak sa počas týchto skúšaní dosiahnu neočakávané výsledky, musia sa uvedené výsledky podrobne vysvetliť.

B. Klinické požiadavky

- B.1. Zloženie použitých šarží lieku
- B.2. Tolerancia cieľových druhov
- B.3. Bibliografické údaje

ČASŤ 2 – Technické požiadavky na biologické veterinárne lieky

2.1. ÚVOD

Technická dokumentácia musí obsahovať podrobný a úplný opis štúdií, ktoré boli vykonané alebo na ktoré sa odkazuje, vrátane použitých metód. Musí sa zabezpečiť, aby boli dostupné údaje relevantné a dostatočne kvalitné na to, aby splňali požiadavky.

Predložené údaje musia byť dostatočné na stanovenie:

- dávkovania pre rôzne druhy zvierat, pre ktoré je veterinárny liek určený, jeho liekovej formy, spôsobu a cesty podania a navrhovaného času použiteľnosti,
- dôvodov na akékoľvek preventívne a bezpečnostné opatrenia, ktoré sa majú prijať pri uchovávaní veterinárneho lieku, pri jeho podávaní zvieratám a pri likvidácii odpadu, spolu s uvedením potenciálnych rizík, ktoré môže veterinárny liek predstavovať pre životné prostredie, verejné zdravie a zdravie zvierat,
- dĺžky ochrannej lehoty v prípade veterinárnych liekov pre druhy zvierat určené na výrobu potravín,
- terapeutických indikácií, kontraindikácií a nežiaducich udalostí.

Žiadosť musí obsahovať popis metód skúšok použitých výrobcom, výsledky farmaceutických (fyzikálno-chemických, biologických alebo mikrobiologických) skúšok a skúšok bezpečnosti vrátane skúšok na posúdenie potenciálnych rizík, ktoré daný liek predstavuje pre životné prostredie. Tento vplyv je nutné skúmať a od prípadu k prípadu zvažovať osobitné opatrenia zamerané na jeho obmedzenie. Okrem toho sa predložia aj výsledky skúšok na reziduá a predklinických a klinických skúšaní.

Farmakologické skúšky, toxikologické skúšky, ako aj skúšky bezpečnosti a skúšky na reziduá sa vykonávajú v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe (SLP), ktoré sa uvádzajú v smernici 2004/10/ES a smernici 2004/9/ES.

Pokusy na zvieratách, s výnimkou klinických skúšaní, sa vykonávajú v súlade so smernicou 2010/63/EÚ.

Dokumentácia musí obsahovať posúdenie environmentálnych rizík spojených s uvoľnením veterinárnych liekov, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy (GMO) alebo z nich pozostávajú, v zmysle článku 2 smernice 2001/18/ES. Informácie sa musia predložiť v súlade s ustanoveniami smernice 2001/18/ES.

Žiadosť musí v prípade potreby obsahovať informácie týkajúce sa farmakovigilančného systému.

V prípade žiadostí podaných prostredníctvom centralizovaného postupu sa pri predkladaní dokumentácie musia použiť formuláre, ktoré poskytnú agentúra.

2.2. DOKUMENTÁCIA O KVALITE

2.2.1. ZÁKLADNÉ ZÁSADY A POŽIADAVKY

Všetky postupy analytických skúšok sa musia opísať dostatočne podrobne na to, aby ich bolo možné v prípade potreby zopakovať (napr. v úradnom laboratóriu). Všetky postupy musí žiadateľ validovať a poskytnúť výsledky validačných štúdií.

Žiadosti pre imunologiká musia obsahovať informácie o riedidlách, ktoré sú potrebné na vytvorenie konečného prípravku vakcíny.

Imunologický veterinárny liek sa považuje za jeden liek, aj keď je na prípravu rôznych prípravkov konečného lieku potrebné použiť viac ako jedno riedidlo, čo môže súvisieť s rôznymi cestami a spôsobmi podávania. Riedidlá sa môžu baliť spoločne s liekovkami vakcíny alebo samostatne.

2.2.2. POŽIADAVKY NA SÚBOR ÚDAJOV O KVALITE

A. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

A.1. Kvalitatívne údaje

A.2. Zvyčajná terminológia

A.3. Kvantitatívne údaje

A.4. Vývoj lieku

A.5. Obaly

B. Opis výrobného postupu

C. Výroba a kontrola vstupných surovín

C. 1. Vstupné suroviny uvedené v liekopisoch

C.2. Vstupné suroviny neuvedené v liekopise

C.2.1. Vstupné suroviny biologického pôvodu

C.2.2. Vstupné suroviny nebiologického pôvodu

C.2.3. Osobitné opatrenia týkajúce sa prevencie prenosu živočíšnych spongiformných encefalopatií

D. Kontrolné skúšky v priebehu výrobného procesu

Kontrolné skúšky na hotovom lieku

E.1. Všeobecné charakteristické vlastnosti hotového lieku

E.2. Identifikácia účinnej(-ých) látky (látok)

E.3. Titer šarže alebo potencia

E.4. Identifikácia a skúšanie adjuvansov

E.5. Identifikácia a test zložiek pomocnej látky

E.6. Skúšky bezpečnosti

E.7. Skúška sterility a čistoty

E.8. Zvyšková vlhkosť

E.9. Inaktivácia

F. Rovnorodosť jednotlivých šarží

G. Skúšky stability

H. Ďalšie informácie týkajúce sa geneticky modifikovaných organizmov

2.3. DOKUMENTÁCIA O BEZPEČNOSTI

2.3.1. ZÁKLADNÉ ZÁSADY A POŽIADAVKY

Skúšky bezpečnosti sa vykonávajú na cieľových druhoch zvierat.

Musia preukazovať možné riziká biologického veterinárneho lieku, ktoré sa môžu za navrhovaných podmienok používania vyskytnúť u zvierat. Uvedené riziká sa vyhodnocujú vo vzťahu k možným prínosom lieku. K príslušným štúdiám sa musia priložiť osvedčenia o zhode so správnou laboratórnou praxou.

Dokumentácia o bezpečnosti sa použije na posúdenie potenciálnych rizík, ktoré môžu vyplývať z expozície ľudí veterinárnemu lieku, napríklad počas jeho podávania zvierat'u.

Ak sa imunologické veterinárne lieky skladajú zo živých organizmov, najmä tých, ktoré by mohli byť vylučované očkovanými zvieratami, vyhodnotí sa možné riziko ohrozenia neočkovaných zvierat rovnakého alebo akéhokoľvek iného druhu, ktorý týmto organizmom môže byť vystavený. V prípade kmeňov živých vakcín, ktoré môžu mať zoonotický charakter, sa posúdi riziko pre ľudí.

V posúdení environmentálnych rizík sa vyhodnotia možné škodlivé účinky, ktoré môže mať používanie lieku na životné prostredie, a určia akékoľvek preventívne opatrenia potrebné na zníženie takýchto rizík.

Toto posúdenie sa zvyčajne vykonáva v dvoch fázach. Podrobné údaje z posúdenia sa musia poskytnúť v súlade so stanoveným usmernením. Prvá fáza posúdenia sa vykonáva vždy a musí sa v nej uviesť možná expozícia životného prostredia lieku a úroveň rizika spojená s takouto expozíciou, pri zohľadnení najmä:

- cieľových druhov zvierat a navrhovaného spôsobu použitia,
- spôsobu podania, najmä možného rozsahu, v ktorom sa liek dostane priamo do životného prostredia,
- možného vylúčenia lieku, jeho účinných látok liečenými zvieratami do životného prostredia, ich pretrvania vo výkaloch,
- likvidácie nepoužitého lieku alebo jeho odpadových materiálov.

Ak závery vyvedené z prvej fázy naznačujú možnú expozíciu životného prostredia danému lieku, žiadateľ pokračuje druhou fázou a vyhodnotí potenciálne riziko (riziká), ktoré môže veterinárny liek predstavovať pre životné prostredie. V prípade potreby sa vykonajú ďalšie skúmania o vplyve lieku na pôdu, vodu, vzduch, vodné systémy a necieľové organizmy.

2.3.2. POŽIADAVKY NA SÚBOR ÚDAJOV O BEZPEČNOSTI

A. Predklinické štúdie

- A.1. Bezpečnosť podania jednej dávky
- A.2. Bezpečnosť predávkovania pri jednom podaní lieku
- A.3. Bezpečnosť opakovaného podania jednej dávky
- A.4. Preskúmanie reprodukčnej úžitkovosti
- A.5. Preskúmanie imunologických funkcií
- A.6. Osobitné požiadavky na živé vakcíny
 - A.6.1. Šírenie vakcinačného kmeňa
 - A.6.2. Rozširovanie vo vakcinovanom zvierati
 - A.6.3. Reverzia virulencie atenuovaných vakcín
 - A.6.4. Biologické vlastnosti vakcinačného kmeňa
 - A.6.5. Rekombinácia alebo výmena genomických segmentov kmeňov
- A.7. Bezpečnosť používateľa
- A.8. Skúšky na rezíduá
- A.9. Interakcie s inými veterinárnymi liekmi

B. Klinické skúšania

C. Posúdenie environmentálnych rizík

D. Posúdenie požadované pri veterinárnych liekoch, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy alebo z nich pozostávajú

2.4. DOKUMENTÁCIA O ÚČINNOSTI

2.4.1. ZÁKLADNÉ ZÁSADY A POŽIADAVKY

Pri vykonávaní všetkých štúdií účinnosti sa v plnej miere prihliada na podrobný protokol, ktorý sa písomne zaznamená ešte pred začatím štúdie. Požadujú sa vopred stanovené systematické písomné postupy týkajúce sa organizácie, vykonávania, zberu údajov, dokumentácie a overovania skúšania účinnosti.

Všetky štúdie a skúšania účinnosti sa opíšu dostatočne podrobne tak, aby ich bolo možné zopakovať v rámci kontrolných štúdií alebo skúšaní vykonávaných na požiadanie príslušných orgánov.

Štúdie účinnosti vykonané v laboratóriu sa musia uskutočniť formou kontrolovaných skúšaní s využitím neliečených kontrolných zvierat okrem prípadov, keď to nemožno odôvodniť z hľadiska zabezpečenia dobrých životných podmienok a účinnosť možno preukázať iným spôsobom. Vo všeobecnosti sa tieto laboratórne štúdie podporujú skúšaniami vykonanými za terénnych podmienok s využitím neliečených kontrolných zvierat.

2.4.2. POŽIADAVKY NA SÚBOR ÚDAJOV O ÚČINNOSTI

A. Predklinické skúšania

A.1. Údaje o kvalite použitých šarží liekov

A.2. Opis štúdie

B. Klinické skúšania

B.1. Kvalitatívne údaje o použitých šaržiach liekov

B.2. Opis skúšania

C. Bibliografické údaje

2.5. HLAVNÉ SÚBORY O ANTIGÉNE VAKCÍNY

Hlavný súbor o antigéne vakcíny je samostatnou časťou dokumentácie k žiadosti o povolenie na uvedenie vakcíny na trh, ktorý obsahuje všetky podstatné informácie o kvalite každej jednej z účinných látok, ktoré sú obsiahnuté v tomto veterinárnom lieku. Táto samostatná časť

môže byť spoločná pre jednu alebo viac monovalentných a/alebo kombinovaných vakcín predložených tým istým žiadateľom alebo držiteľom povolenia a uvedenie na trh.

2.6. DOKUMENTÁCIA TÝKAJÚCA SA VIACERÝCH KMEŇOV

V prípade vakcín na slintačku a krívačku, aviárnu influenzu a katarálnu horúčku oviec sa predkladá dokumentácia týkajúca sa viacerých kmeňov.

Dokumentácia týkajúca sa viacerých kmeňov je jedna dokumentácia, ktorá obsahuje relevantné údaje pre jediné a dôkladné vedecké posúdenie rôznych možností kmeňov alebo kombinácií kmeňov, na základe ktorého je možné povoľovať vakcíny proti antigénne variabilným vírusom.

ČASŤ 3 – Technické požiadavky na homeopatické veterinárne lieky

3.1. ÚVOD

Požiadavky uvedené v časti 1 sa vzťahujú na homeopatické veterinárne lieky uvedené v článku 88 s týmito zmenami.

3.2. KVALITA

3.2.1. TERMINOLÓGIA

Latinský názov homeopatického základu opísaného v dokumentácii k žiadosti o povolenie na uvedenie na trh musí byť v súlade s latinským názvom v Európskom liekopise alebo, ak tam názov nie je, v súlade s latinským názvom v úradnom liekopise členského štátu. V náležitom prípade sa poskytne príslušný tradičný názov (príslušné tradičné názvy) používaný(-é) v každom členskom štáte.

3.2.2. KONTROLA VSTUPNÝCH SUROVÍN

Údaje a dokumenty o vstupných surovinách priložené k žiadosti, t. j. o všetkých surovinách použitých od prvého kroku výroby homeopatického základu po konečné zriedenie, ktoré sa majú zapracovať do hotového homeopatického veterinárneho lieku, sa doplnia o dodatočné údaje o homeopatickom základe.

Všeobecné požiadavky na kvalitu platia pre všetky vstupné suroviny, ako aj pre medzistupne výrobného postupu až po konečný roztok, ktorý má byť zapracovaný do hotového homeopatického lieku. Ak je prítomná toxická zložka, mala by sa podľa možnosti kontrolovať pri konečnom zriedení. Pokiaľ to však z dôvodu vysokého stupňa zriedenia nie je možné, toxická zložka sa obvyčajne kontroluje v skorších fázach. Každý krok výrobného postupu sa musí úplne opísať, od vstupných surovín až po výrobu konečného roztoku, ktorý sa má zapracovať do hotového lieku.

V prípade, že výrobný postup zahŕňa riedenie, kroky pri riedení sa uskutočnia v súlade s homeopatickými výrobnými metódami stanovenými v príslušnej monografii Európskeho liekopisu alebo, ak tam nie sú opísané, v úradnom liekopise členského štátu.

3.2.3. KONTROLNÉ SKÚŠKY NA HOTOVOM LIEKU

Akúkoľvek výnimku zo všeobecnej požiadavky na kvalitu musí žiadateľ riadne odôvodniť.

Vykoná sa identifikácia a stanovenie všetkých zložiek, ktoré môžu mať toxikologický účinok. Ak sa dá odôvodniť skutočnosť, že identifikácia a/alebo stanovenie všetkých toxikologicky

významných zložiek nie je/sú možné, napríklad pre ich zriedenie v hotovom lieku, kvalita sa preukáže úplnou validáciou postupu výroby a zriedenia.

3.2.4. SKÚŠKY STABILITY

Je potrebné preukázať stabilitu hotového lieku. Údaje o stabilite homeopatických základov sú vo všeobecnosti prenosné aj na roztoky alebo potencie z nich získané. Ak nie je identifikácia alebo stanovenie účinnej látky možné pre vysoký stupeň zriedenia, môžu sa zohľadniť údaje o stabilite liekovej formy.

3.3. BEZPEČNOSŤ

Požiadavky na bezpečnosť stanovené v časti 1 sa uplatňujú na registráciu homeopatických veterinárnych liekov uvedených v článku 88 bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia nariadenia (ES) č. 470/2009 pre látky zahrnuté do homeopatických základov určených na podávanie druhom zvierat určeným na výrobu potravín.

Akákoľvek chýbajúca informácia sa musí odôvodniť; musí sa napr. odôvodniť, prečo sa môže podložiť preukázanie prijateľnej miery bezpečnosti, aj keď niektoré štúdie chýbajú.

PRÍLOHA III

Požiadavky na skrátené a zredukované dokumentácie k žiadostiam o povolenie na uvedenie na trh

1. Generické veterinárne lieky

Žiadosti o generické veterinárne lieky musia obsahovať dokumentáciu uvedenú v prílohe I, údaje o kvalite a údaje preukazujúce skutočnosť, že liek má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie, pokiaľ ide o účinné látky, a rovnakú liekovú formu ako referenčný liek, ako aj údaje, ktoré preukazujú jeho bioekvivalenciu s referenčným liekom.

Všetky perorálne liekové formy s okamžitým uvoľňovaním sa považujú za rovnakú liekovú formu.

Každé tvrdenie v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré nie je známe alebo odvodené z vlastností lieku a/alebo jeho terapeutickej skupiny, by sa malo zobrazovať v neklinických alebo klinických prehľadoch a súhrnoch a podložiť uverejnenou literatúrou a/alebo doplňujúcimi štúdiami.

Súčasťou predkladanej žiadosti musia byť tieto informácie:

- dôvody na tvrdenie o zásadnej podobnosti,
- súhrn nečistôt prítomných v šaržiach účinnej látky (účinných látok), ako aj nečistôt v hotovom lieku (a v prípade potreby produkty rozkladu, ktoré vznikajú počas uchovávaní) tak, ako sa navrhujú na použitie v lieku, spolu s hodnotením týchto nečistôt,
- hodnotenie štúdií biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, prečo sa štúdie neuskutočnili,
- žiadateľ musí prípadne poskytnúť dodatočné údaje s cieľom preukázať rovnocennosť vlastností jednotlivých solí, esterov alebo derivátov povolenej účinnej látky, pokiaľ ide o bezpečnosť a účinnosť; uvedené údaje musia obsahovať dôkazy o tom, že nedošlo k žiadnej zmene vo farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostiach terapeutickej zložky a/alebo v toxicite, ktoré by mohli ovplyvniť profil bezpečnosti alebo účinnosti.

V prípade generických veterinárnych liekov určených na podávanie intramuskulárnou, subkutánnou alebo transdermálnou cestou je potrebné poskytnúť tieto údaje:

- dôkazy na preukázanie rovnocenného alebo odlišného vyčerpania rezíduí z miesta podania, ktoré môžu byť doložené vhodnými štúdiami o odbúravaní rezíduí,
- dôkazy na preukázanie tolerancie u cieľových druhov v mieste podania, ktoré môžu byť doložené vhodnými štúdiami tolerancie u cieľových druhov.

2. Podobné biologické veterinárne lieky

Ak biologický veterinárny liek, ktorý je podobný referenčnému biologickému veterinárnemu lieku, nespĺňa požiadavky vo vymedzení pojmu generického lieku, nesmú sa požadované informácie obmedzovať len na farmaceutické, chemické a biologické údaje, doplnené údajmi o biologickej rovnocennosti a dostupnosti. V takýchto prípadoch sa poskytujú dodatočné údaje, a to najmä o bezpečnosti a účinnosti lieku.

3. Žiadosti s odkazmi na uverejnenú literatúru

V prípade veterinárnych liekov, ktorých účinná látka (účinné látky) má (majú) „osvedčené veterinárne použitie“ uvedené v článku 20 so zdokumentovanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti, sa vyžadujú:

- A. Informácie uvedené v prílohe I
- B. Údaje o kvalite
- C. Podrobná vedecká bibliografia týkajúca sa všetkých aspektov bezpečnosti a účinnosti
- D. Skúsenosti po uvedení na trh s inými liekmi obsahujúcimi tie isté zložky

Nie je povolené odkazovať na vedeckú literatúru v súlade s odsekom 1, ak sa v žiadosti stanovuje nové označenie látky s osvedčeným použitím.

Hodnotiace správy, ktoré uverejnila agentúra ako výsledok hodnotenia žiadostí o maximálne limity rezíduí v súlade s nariadením (ES) č. 470/2009, sa môžu použiť ako vhodná vedecká literatúra uvedená v odseku 1, najmä na účely preukázania bezpečnosti účinnej látky.

4. Kombinované veterinárne lieky

Údaje uvedené v prílohe II sa poskytujú aj v prípade kombinovaných veterinárnych liekov. Nie je potrebné poskytnúť štúdie o bezpečnosti a účinnosti každej účinnej látky. Je však možné zahrnúť informácie o jednotlivých látkach do žiadosti o pevne stanovenú kombináciu.

Predloženie údajov o každej jednotlivej účinnej látke spolu s požadovanými skúškami bezpečnosti používateľa, štúdiami o vyčerpaní rezíduí a klinickými štúdiami o lieku s fixne stanovenou kombináciou sa môže považovať za vhodné odôvodnenie na vynechanie údajov o kombinovanom lieku, a to na základe zabezpečenia dobrých životných podmienok zvierat a vylúčenia skúšania na zvieratách, ktoré nie je absolútne nutné, okrem prípadov podozrenia na interakciu, ktorá by mohla viesť k zvýšenej toxicite.

Prípadne sa predložia informácie týkajúce sa miest výroby a hodnotenie bezpečnosti cudzích agensov.

5. Žiadosti s informovaným súhlasom

Žiadosti na základe článku 19 musia obsahovať údaje opísané v prílohe I za predpokladu, že držiteľ povolenia na uvedenie pôvodného veterinárneho lieku na trh súhlasil s tým, aby žiadateľ odkazoval na dokumentáciu s údajmi o bezpečnosti a účinnosti tohto lieku. V tomto prípade nie je potrebné predložiť podrobné a kritické súhrny týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti.

6. Dokumentácia k žiadostiam predloženým za výnimočných okolností

Povolenie na uvedenie na trh sa môže udeliť pri dodržaní určitých osobitných podmienok a obmedzení, podľa ktorých sa od žiadateľa vyžaduje zaviesť osobitné postupy, najmä pokiaľ ide o bezpečnosť a účinnosť veterinárneho lieku, ak žiadateľ môže preukázať, ako sa uvádza v článku 22, že nie je schopný predložiť vyčerpávajúce údaje o účinnosti a bezpečnosti za bežných podmienok použitia.

PRÍLOHA IV
TABUĽKA ZHODY

Smernica 2001/82/ES

Smernica 2001/82/ES	Toto nariadenie
článok 1	článok 4
článok 2 ods. 1 článok 2 ods. 2 článok 2 ods. 3	článok 2 ods. 1 článok 3 článok 2 ods. 2, 3, 4
článok 3	článok 2 ods. 4
článok 4 ods. 2	článok 120
článok 5	článok 5
článok 6	článok 7 ods. 4
článok 7	článok 119
článok 8	články 119, 121
článok 9	článok 8
článok 10	článok 115
článok 11	články 116, 117
článok 12	článok 7
článok 13 ods. 1 článok 13 ods. 2, 3, 4	článok 16 článok 18
článok 13a	článok 20
článok 13b	článok 17
článok 13c	článok 19
článok 14	článok 30
článok 16	článok 88
článok 17	článok 89
článok 18	článok 90
článok 19	článok 88

článok 20	článok 88
článok 21 ods. 1 článok 21 ods. 2	článok 42 ods. 1 článok 43
článok 22	článok 45
článok 23	články 23, 24
článok 24	článok 25
článok 25	článok 28
článok 26 ods. 3	článok 22
článok 27	článok 55
článok 27a	článok 53
článok 27b	článok 58
článok 28	článok 5 ods. 2
článok 30	článok 32
článok 31	článok 142
článok 32	články 46, 48
článok 33	článok 49
článok 35	článok 84
článok 36	článok 85
článok 37	článok 86
článok 38	článok 87
článok 39	článok 58
článok 44	článok 91
článok 45	článok 92
článok 46	článok 93
článok 47	článok 93
článok 48	článok 96
článok 50	článok 98
článok 51	článok 92

článok 52	článok 100
článok 53	článok 100
článok 55	článok 100
článok 56	článok 102
článok 58	články 9, 10
článok 59	článok 11
článok 60	článok 10 ods. 3
článok 61	článok 13
článok 65	články 104, 105
článok 66	článok 107
článok 67	článok 29
článok 68	článok 109
článok 69	článok 112
článok 70	článok 114
článok 71	článok 113
článok 72	článok 74
článok 73	článok 74
článok 74	článok 78
článok 75	článok 78
článok 76	článok 75
článok 78 ods. 2	článok 131
článok 80	článok 125
článok 81	článok 129
článok 83	článok 132
článok 84	článok 133
článok 85 ods. 3	články 123, 124
článok 87	článok 79 ods. 2

článok 88	článok 7 ods. 7
článok 95	článok 8 ods. 2
článok 95a	článok 122