



EVROPSKA
KOMISIJA

Bruselj, 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

PRILOGE

k predlogu

UREDBE EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA

o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

PRILOGE
k predlogu
UREDBE EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA
o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini

PRILOGA I
Upravne informacije iz člena 7(1)(a)

1. Predlagatelj

- 1.1. Ime ali naziv podjetja in naslov ali registrirani sedež poslovanja osebe, odgovorne za dajanje izdelka v promet
- 1.2. Ime in naslov proizvajalca
- 1.3. Ime in naslov obratov, vključenih v različne faze proizvodnje
- 1.4. Ime in naslov uvoznika, če je primerno

2. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

- 2.1. Predlagano ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini
- 2.2. Zdravilne učinkovine
- 2.3. Jakost
- 2.4. Farmacevtska oblika
- 2.5. Pot aplikacije zdravila
- 2.6. Način aplikacije zdravila
- 2.7. Ciljne vrste

3. Informacije o proizvodnji in farmakovigilanci

- 3.1. Dokaz dovoljenja za proizvodnjo
- 3.2. Identifikacijska oznaka ali referenčna številka glavne dokumentacije sistema farmakovigilance

4. Podatki o izdelku

- 4.1. Osnutek povzetka glavnih značilnosti izdelka, sestavljen v skladu s členom 30
- 4.2. Opis končnega pakiranja izdelka, vključno z ovojnino in oznakami.
- 4.3. Osnutek besedila na stični ovojnini, zunanji ovojnini in v navodilih za uporabo v skladu s členi od 9 do 14 te uredbe.

5. Druge informacije

5.1. Seznam držav, v katerih je bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini

5.2. Izvodi vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila, če je relevantno, kot so vključeni v pogoje dovoljenj za promet, ki jih izdajo države članice

5.3. Seznam držav, v katerih je bila vloga vložena ali zavrnjena

5.4. Seznam držav, v katerih se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini daje v promet, če je relevantno

5.5. Pomembna izvedenska poročila o kakovosti, varnosti in učinkovitosti

PRILOGA II

Tehnične zahteve iz člena 7(1)(b)

DEL 1 – Tehnične zahteve za zdravila za uporabo v veterinarski medicini razen bioloških

1.1. UVOD

Tehnična dokumentacija vsebuje podroben in popoln opis opravljenih testov, študij in preskušanj, vključno z uporabljenimi metodami. Podatki morajo biti relevantni in zadostne kakovosti za dokazovanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Iz podatkov mora biti mogoče ugotoviti:

- odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini za različne živalske vrste, njegovo farmacevtsko obliko, način in pot aplikacije ter njegov rok uporabnosti;
- previdnostne in varnostne ukrepe, ki jih je treba izvajati pri shranjevanju zdravila za uporabo v veterinarski medicini, dajanju zdravila živalim ali odstranjevanju odpadkov skupaj z navedbo morebitnih tveganj, ki jih zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko predstavlja za okolje ter za zdravje ljudi in živali;
- navedbo karence v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih živalim za proizvodnjo živil;
- terapevtske indikacije, kontraindikacije in neželene dogodke.

Vloga mora vsebovati opis uporabljenih testnih metod, ki jih uporablja proizvajalec, rezultatov farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) testov in varnostnih testov, vključno s testi za oceno morebitnih tveganj, ki jih zdravilo predstavlja za okolje. Poleg tega se predložijo tudi rezultati testov ostankov, predkliničnih študij in kliničnih preskušanj.

Kadar je ustrezno, se predložijo študije, ki zagotavljajo informacije o neposrednih ali posrednih tveganjih uporabe protimikrobnih zdravil pri živalih za zdravje ljudi, varnost hrane ali zdravje živali, ter ocena učinkov ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal predlagatelj za omejitev razvoja protimikrobne odpornosti.

Farmakološki in toksikološki testi, testi ostankov in varnostni testi se izvedejo v skladu z določbami o dobri laboratorijski praksi (DLP) iz Direktive 2004/10/ES Evropskega parlamenta in Sveta¹ in Direktive 2004/9/ES Evropskega Parlamenta in Sveta².

V dokumentacijo mora biti vključena ocena tveganja za okolje v zvezi s sprostitvijo v promet zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) ali so iz njih sestavljena v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta. Informacije se navedejo v skladu z določbami Direktive 2001/18/ES.

Poskusi na živalih, ki niso klinična preskušanja, se izvajajo v skladu z Direktivo 2010/63/EU.

¹ Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta 2004/10/ES 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 Evropskega parlamenta in Sveta 2004/9/ES z dne 11. februarja 2004 o inšpekcijskih pregledih in preverjanju dobre laboratorijske prakse (DLP) (UL L 50, 20.2.2004, str. 28).

Predlagatelj po potrebi vključi informacije o sistemu farmakovigilance.

Vloge, vložene po centraliziranem postopku, morajo biti v oblikah, ki jih za predložitev dokumentacije predpiše Agencija.

1.2. DOKUMENTACIJA O KAKOVOSTI

1.2.1. TEMELJNA NAČELA IN ZAHTEVE

Podatki o kakovosti za zdravilne učinkovine in za končna zdravila za uporabo v veterinarski medicini vključujejo naslednje informacije:

- opis proizvodnega postopka,
- karakterizacijo in lastnosti,
- postopki in zahteve za nadzor kakovosti,
- stabilnost,
- opis sestave,
- razvoj zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Vsi testni postopki izpolnjujejo merila za analizo in nadzor kakovosti vhodnih snovi in končnih izdelkov. Predložijo se rezultati potrditvenih študij.

Predložijo se informacije z natančnim in dovolj podrobnim opisom vseh uporabljenih testnih postopkov, da se lahko ponovijo v kontrolnih testih, ki jih lahko zahteva pristojni organ; ustrezno podrobno se opišejo kakršne koli posebne naprave in oprema.

Navedejo se formule laboratorijskih reagentov in po potrebi metoda priprave. Pri testnih postopkih, vključenih v Evropsko farmakopejo ali farmakopejo države članice, se lahko opis testnih postopkov nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

Kadar je ustrezno, se uporablja kemijska in biološka referenčna snov iz Evropske farmakopeje. Če se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, se opredelijo in podrobno opišejo.

Kadar je zdravilna učinkovina zdravila za uporabo v veterinarski medicini vključena v zdravilo za uporabo v humani medicini, ki je odobreno v skladu z Direktivo 2001/83/ES, lahko celoten povzetek o kakovosti zdravila iz točke 2.3 modula 2 Priloge I k tej direktivi nadomesti dokumentacijo o zdravilni učinkovini oziroma zdravilu.

Kadar je pristojni organ javno objavil, da se lahko kemične, farmacevtske in biološke/mikrobiološke informacije o končnem izdelku v dokumentacijo vključijo le v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD), se lahko podroben in kritičen povzetek rezultatov farmacevtskih testov, ki so potrebni za proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, predloži v obliki celotnega povzetka o kakovosti zdravila.

Kadar se vloga nanaša na omejene trge, se lahko oblika CTD uporabi brez predhodnega dovoljenja pristojnih organov.

1.2.2. ZAHTEVE ZA SKLOPE PODATKOV GLEDE KAKOVOSTI

A. Kakovostna in količinska sestava

A.1. Podatki o kakovostni sestavi zdravila za uporabo v veterinarski medicini

A.2. Podatki o kakovosti vsebnika in njegovem zapiranju

- A.3. Običajna terminologija
- A.4. Podatki o količinski sestavi
- A.5. Farmacevtski razvoj

B. Opis načina proizvodnje

C. Kontrola vhodnih snovi

C.1. Zdravilne učinkovine

- (i) Zdravilne učinkovine, navedene v farmakopejah
- (ii) Zdravilne učinkovine, ki niso navedene v farmakopejah
- (iii) Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko dostopnost

C.2. Pomožne snovi

Predloži se dokumentacija, ki dokazuje, da barvila za uporabo v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini izpolnjujejo zahteve iz Direktive 2009/35/ES Evropskega parlamenta in Sveta³, razen kadar vloga za dovoljenje za promet z zdravilom zadeva nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini za topično uporabo, kot so insekticidni ovratniki in ušesne znamke.

Predloži se dokumentacija, ki dokazuje, da uporabljena barvila izpolnjujejo merila čistosti, določena v Direktivi Komisije 2008/128/ES⁴.

C.3. Sistem zapiranja vsebnika

- (i) Zdravilna učinkovina
- (ii) Končni izdelek

C.4. Snovi biološkega izvora

D. Kontrolni testi, ki se izvajajo na vmesnih fazah postopka proizvodnje

E. Testi končnega izdelka

- E.1. Splošne lastnosti končnega izdelka
- E.2. Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilnih učinkovin
- E.3. Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi
- E.4. Varnostni testi

F. Testi stabilnosti

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 Direktiva Komisije 2008/128/ES z dne 22. decembra 2008 o določitvi posebnih meril čistosti v zvezi z barvili za uporabo v živilih (UL L 6, 10.1.2009, str. 20).

F.1. Zdravilne učinkovine

F.2. Končni izdelek

1.3. DOKUMENTACIJA O VARNOSTI

1.3.1. TEMELJNA NAČELA IN ZAHTEVE

Dokumentacija o varnosti mora vključevati oceno:

- (a) mogoče toksičnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vseh tveganj neželenih učinkov, do katerih lahko pride pri predlaganih pogojih uporabe pri živalih; ta se ocenijo glede na resnost zadevnega patološkega stanja;
- (b) mogočih škodljivih učinkov ostankov zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali ostankov zdravilnih učinkovin v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali, za človeka ter težave, ki jih ti ostanki lahko povzročijo pri industrijski predelavi živil;
- (c) mogočih tveganj, ki so lahko posledica izpostavljenosti človeka zdravilu za uporabo v veterinarski medicini na kateri koli stopnji življenjskega cikla tega zdravila;
- (d) mogočih tveganj za okolje, ki so posledica uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (e) mogočih tveganj v zvezi z razvojem protimikrobne odpornosti.

Iz dokumentacije o varnosti mora biti razvidno, da so bili pri načrtovanju predkliničnih študij in kliničnih preskušanj ter pri oceni rezultatov uporabljeni matematični in statistični postopki. Poleg tega se predložijo informacije o zdravilnem potencialu izdelka ter o nevarnostih, povezanih z njegovo uporabo.

V nekaterih primerih je morda treba testirati metabolite izhodne spojine, kadar ti pomenijo zaskrbljujoče ostanke.

Pomožna snov, ki se prvič uporablja na farmacevtskem področju, se obravnava kot zdravilna učinkovina.

Kadar so 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 zdravljenih živali ali v mleku, jajcih in/ali medu, ki so pridobljeni iz take živali;
- (b) da je mogoče določiti realno karenco, ki se lahko upošteva v praktičnih pogojih kmetovanja;
- (c) da so analitske metode, uporabljene pri študijah izločanja ostankov, zadostno potrjene, da se lahko z zadostno gotovostjo potrdi primernost uporabe predloženih podatkov o ostankih kot podlage za določanje karence.

Predloži se ocena okoljskega tveganja v zvezi z vsemi neželenimi učinki, ki jih ima lahko uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini na okolje, ter ocena tveganja za pojav takih učinkov. V oceni se navedejo vsi previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takega tveganja.

Ta ocena se po navadi izvede v dveh stopnjah. Prva stopnja ocene je vedno obvezna, druga stopnja pa se izvede po potrebi. Podrobnosti ocene se predložijo v skladu s sprejetimi smernicami. V oceni se navede mogoča izpostavljenost okolja izdelku in stopnja tveganja zaradi kakršne koli takšne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih točk:

- (a) ciljne živalske vrste in predlaganega vzorca uporabe,
- (b) načina aplikacije zdravila, še zlasti verjetnega obsega, v katerem bo zdravilo neposredno prišlo v okolje,
- (c) možnega izločanja zdravila, njegovih zdravilnih učinkovin ali ustreznih metabolitov v okolje prek zdravljenih živali; obstojnosti v takih izločkih,
- (d) odstranjevanja neuporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali drugih odpadnih proizvodov.

Na drugi stopnji se v skladu z uveljavljenimi smernicami izvedejo nadaljnje specifične raziskave o vplivu in učinkih izdelka na posebne ekosisteme. Upoštevajo se obseg izpostavljenosti okolja izdelku in razpoložljive informacije o fizikalno-kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih zadevnih snovi, vključno z metaboliti.

1.3.2. ZAHTEVE ZA SKLOPE PODATKOV GLEDE VARNOSTI

A. Varnostni testi

A.1. Natančna identifikacija zdravila in njegovih zdravilnih učinkovin

A.2. Farmakologija

A.2.1 Farmakodinamika

A.2.2. Farmakokinetika

A.3. Toksikologija

A.3.1. Toksičnost enkratnega odmerka

A.3.2. Toksičnost pri večkratnih odmerkih

A.3.3. Toleranca pri ciljni vrsti

A.3.4. Reprodukтивna toksičnost, vključno z razvojno toksičnostjo

A.3.4.1. Študija učinkov na razmnoževanje

A.3.4.2. Študija razvojne toksičnosti

A.3.5. Genotoksičnost

A.3.6. Rakotvornost

A.4. Druge zahteve

A.4.1. Mikrobiološke lastnosti ostankov (mogoči učinki na črevesno floro človeka, mogoči učinki na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi hrane)

A.4.2. Ugotovitve pri ljudeh

A.4.3. Razvoj odpornosti

A.5. Varnost uporabnikov

A.6. Ocena tveganja za okolje

A.6.1. Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki ne vsebujejo gensko spremenjenih organizmov ali niso iz njih sestavljena

A.6.2. Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljena

B. Testi ostankov

B.1. Metabolizem in kinetika ostankov

B.1.1. Farmakokinetika (absorpcija, porazdelitev, metabolizem, izločanje)

B.1.2. Izločanje ostankov

B.2. Analitska metoda za ostanke

1.4. DOKUMENTACIJA O UČINKOVITOSTI

1.4.1. TEMELJNA NAČELA IN ZAHTEVE

Vključijo se rezultati predkliničnih študij in kliničnih preskušanj.

Farmakološka aktivnost in toleranca izdelka se vključita prek predkliničnih študij.

S kliničnimi preskušnji se dokaže ali podkrepi učinek zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri režimu odmerjanja in poti aplikacije ter določijo indikacije in kontraindikacije glede na vrsto, starost, pasmo in spol, navodila za uporabo ter vsi morebitni neželeni dogodki.

Podatki iz poskusov se potrdijo s podatki, pridobljenimi v normalnih pogojih na terenu.

Klinična preskušanja se izvedejo s kontrolnimi živalmi (kontrolirana klinična preskušanja), razen če je upravičeno izvesti klinična preskušanja brez kontrolnih živali. Dobljeni rezultati učinkovitosti se primerjajo z rezultati pri ciljni živalski vrsti, ki je prejela zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, odobreno v Uniji za enake indikacije uporabe pri isti ciljni živalski vrsti, ali placebo ali ni bila zdravljena. Poroča se o vseh pozitivnih ali negativnih rezultatih.

Pri načrtovanju protokola, analizi in oceni kliničnih preskušanj se uporabljajo uveljavljena statistična načela, sicer je treba to utemeljiti.

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

Terenska klinična preskušanja se izvajajo v skladu z uveljavljenimi načeli dobre klinične prakse in v skladu z načeli nadomestitve, zmanjšanja in izboljšanja testiranja na živalih.

Pred začetkom vsakega terenskega preskušanja se pridobi in dokumentira informirana privolitev lastnika živali, ki se uporabljajo v preskušanju. Še zlasti se lastnika živali pisno obvesti o posledicah sodelovanja v preskušanju, in sicer glede poznejše odstranitve zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz tako zdravljenih živali. Kopija tega obvestila, ki ga lastnik živali podpiše in datira, se vključi v dokumentacijo o preskušanju.

Razen če je bilo terensko preskušanje izvedeno kot slepo preskušanje, se smiselno uporabljajo določbe o označevanju formulacij, namenjenih za uporabo v veterinarskih terenskih preskušanjih. V vseh primerih mora biti na oznaki jasno in neizbrisno navedeno „samo za veterinarsko terensko preskušanje“.

1.4.2. ZAHTEVE ZA SKLOPE PODATKOV GLEDE UČINKOVITOSTI

A. Predklinične zahteve

- A.1. Študije, ki dokazujejo farmakološko aktivnost
- A.2. Študije, ki dokazujejo farmakodinamične mehanizme, ki podpirajo zdravilni učinek
- A.3. Študije, ki dokazujejo glavni farmakokinetični profil
- A.4. Študije, ki dokazujejo varnost ciljne živali
- A.5. Študije, ki preučujejo odpornost

Če se med preskušnji pojavijo nepričakovani rezultati, jih je treba natančno razložiti.

B. Klinične zahteve

- B.1. Sestava uporabljenih serij izdelkov
- B.2. Toleranca pri ciljni vrsti
- B.3. Bibliografski podatki

DEL 2 – Tehnične zahteve za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini

2.1. UVOD

Tehnična dokumentacija vsebuje podroben in popoln opis opravljenih ali omenjenih študij, vključno z uporabljenimi metodami. Zagotovi se, da so razpoložljivi podatki relevantni in dovolj kakovostni, da izpolnjujejo zahteve.

Iz predloženih podatkov mora biti mogoče ugotoviti:

- odmerek za različne živalske vrste, ki jim je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno, njegovo farmacevtsko obliko, način in pot aplikacije zdravila ter predlagani rok uporabnosti;
- razloge za vse previdnostne in varnostne ukrepe, ki jih je treba izvajati pri shranjevanju zdravila za uporabo v veterinarski medicini, dajanju zdravila živalim ali odstranjevanju odpadkov, skupaj z navedbo morebitnih tveganj, ki jih zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko predstavlja za okolje ter za zdravje ljudi in živali;
- navedbo karence v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih živalim za proizvodnjo živil;
- terapevtske indikacije, kontraindikacije in neželene dogodke.

Vloga mora vsebovati opis testnih metod, ki jih uporablja proizvajalec, rezultatov farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) testov in varnostnih testov, vključno s testi za oceno morebitnih tveganj, ki jih zdravilo predstavlja za okolje. Ta vpliv je treba preučiti in od primera do primera upoštevati posebne določbe, katerih namen je omejiti ta vpliv. Poleg tega se predložijo tudi rezultati testov ostankov, predkliničnih študij in kliničnih preskušanj.

Farmakološki, toksikološki in varnostni testi ter testi za ugotavljanje ostankov se izvedejo v skladu z določbami dobre laboratorijske prakse (DLP) iz Direktive 2004/10/ES in Direktive 2004/9/ES.

Poskusi na živalih, razen kliničnih preskušanj, se izvajajo v skladu z Direktivo 2010/63/EU.

V dokumentacijo mora biti vključena ocena tveganja za okolje v zvezi s sprostitvijo v promet zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) ali so iz njih sestavljena v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta. Informacije se navedejo v skladu z določbami Direktive 2001/18/ES.

Predlagatelj po potrebi vključi informacije o sistemu farmakovigilance.

Vloge, vložene po centraliziranem postopku, morajo biti v oblikah, ki jih za predložitev dokumentacije predpiše Agencija.

2.2. DOKUMENTACIJA O KAKOVOSTI

2.2.1. TEMELJNA NAČELA IN ZAHTEVE

Vsi analitski testni postopki morajo biti opisani dovolj podrobno, da se lahko postopki po potrebi ponovijo (npr. v uradnem laboratoriju). Vse postopke mora potrditi predlagatelj, predložiti pa je treba rezultate validacijskih študij.

Vloge za imunološka zdravila morajo vsebovati informacije o razredčilih, potrebne za pripravo končnega pripravka cepiva.

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se šteje kot eno zdravilo, tudi če je potrebnih več razredčil za pripravo različnih pripravkov končnega izdelka, ki so lahko primerni za aplikacijo po različnih poteh ali na različne načine. Razredčila se lahko pakirajo skupaj s stekleničko cepiva ali ločeno.

2.2.2. ZAHTEVE ZA SKLOPE PODATKOV GLEDE KAKOVOSTI

A. Kakovostna in količinska sestava

- A.1. Podatki o kakovostni sestavi
- A.2. Običajna terminologija
- A.3. Podatki o količinski sestavi
- A.4. Razvoj izdelka
- A.5. Vsebniki

B. Opis načina proizvodnje

C. Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi

- C.1. Vhodne snovi, navedene v farmakopejah
- C.2. Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji
 - C.2.1. Vhodne snovi biološkega izvora
 - C.2.2. Vhodne snovi nebiološkega izvora
 - C.2.3. Posebni ukrepi za preprečevanje prenosa živalske spongiformne encefalopatije

D. Kontrolni testi med proizvodnim postopkom

E. Kontrolni testi končnega izdelka

- E.1. Splošne lastnosti končnega izdelka
- E.2. Identifikacija zdravilnih učinkovin
- E.3. Titer ali potenca serije
- E.4. Identifikacija in določanje vsebnosti adjuvantov
- E.5. Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi
- E.6. Varnostni testi
- E.7. Testi sterilnosti in čistosti
- E.8. Rezidualna vlaga
- E.9. Inaktivacija

F. Konsistentnost med serijami

F. Testi stabilnosti

H. Druge informacije o gensko spremenjenih organizmih

2.3. DOKUMENTACIJA O VARNOSTI

2.3.1. TEMELJNA NAČELA IN ZAHTEVE

Varnostni testi se izvedejo na ciljni živalski vrsti.

Z varnostnimi testi se morajo ugotoviti mogoča tveganja pri uporabi biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini v predlaganih pogojih uporabe pri živalih. Navedena tveganja se ocenijo glede na mogoče koristi zdravila. Ustreznim študijam se priložijo potrdila o skladnosti z dobro laboratorijsko prakso.

Dokumentacija o varnosti se uporabi za oceno mogočih tveganj, ki so lahko posledica izpostavitve človeka zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali.

Kadar imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini vsebujejo žive organizme, zlasti tiste, ki bi se lahko razširili prek cepljenih živali, je treba oceniti možna tveganja za necepljene živali iste živalske vrste ali za druge morebitno izpostavljene živalske vrste. Pri živih sevih cepiva, ki so morda zoonotska, se oceni tveganje za ljudi.

V oceni tveganja za okolje se ocenijo mogoči škodljivi učinki na okolje, ki jih lahko povzroči uporaba izdelka, ter določijo vsi previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takih tveganj.

Ta ocena se po navadi izvede v dveh stopnjah. Podatki iz ocene se predložijo v skladu z uveljavljenimi smernicami. Prva stopnja ocene se vedno izvede, v njej pa se navede mogoča

izpostavljenost okolja izdelku in stopnja tveganja zaradi kakršne koli takšne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih točk:

- ciljne živalske vrste in predlaganega vzorca uporabe,
- načina aplikacije zdravila, še zlasti verjetnega obsega, v katerem bo zdravilo neposredno prišlo v okolje,
- mogočega izločanja zdravila in njegovih zdravilnih učinkovin iz zdravljenih živalih v okolje ter obstojnost v teh izločkih,
- odlaganja neuporabljenih ali odpadnih proizvodov.

Kadar sklepne ugotovitve iz prve stopnje nakazujejo mogočo izpostavljenost okolja izdelku, predlagatelj izvede še drugo stopnjo ter oceni mogoča tveganja pri zdravlilu za uporabo v veterinarski medicini za okolje. Po potrebi se izvedejo nadaljnje raziskave o vplivih izdelka na zemljo, vodo, zrak, vodne sisteme in neciljne organizme.

2.3.2. ZAHTEVE ZA SKLOPE PODATKOV GLEDE VARNOSTI

A. Predklinične študije

- A.1. Varnost apliciranja enega odmerka
- A.2. Varnost apliciranja zdravila v enkratnem prevelikem odmerku
- A.3. Varnost pri ponovljenem apliciranju enega odmerka
- A.4. Pregled reprodukcijske sposobnosti
- A.5. Pregled imunoloških funkcij
- A.6. Posebne zahteve za živa cepiva
 - A.6.1. Širjenje seva cepiva
 - A.6.2. Razširitev v cepljeni živali
 - A.6.3. Reverzija virulence atenuiranih cepiv
 - A.6.4. Biološke lastnosti seva cepiva
 - A.6.5. Rekombinacija ali genomska prerazporeditev sevov
- A.7. Varnost uporabnikov
- A.8. Testi ostankov
- A.9. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini

B. Klinična preskušanja

C. Ocena tveganja za okolje

D. Ocena, potrebna za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljena

2.4. DOKUMENTACIJA O UČINKOVITOSTI

2.4.1. TEMELJNA NAČELA IN ZAHTEVE

Vse študije učinkovitosti se izvedejo ob doslednem upoštevanju podrobnega protokola, ki se pripravi v pisni obliki pred začetkom študije. Zahtevajo se predhodni sistematični pisni postopki za organizacijo, izvajanje, zbiranje podatkov, dokumentacijo ter preverjanje preskusov učinkovitosti.

Vse študije in preskušanja učinkovitosti se opišejo dovolj podrobno, da se lahko ponovijo v kontroliranih študijah ali preskušanjih, ki se izvedejo na zahtevo pristojnih organov.

V laboratoriju izvedene študije učinkovitosti morajo biti kontrolirana preskušanja, ki vključujejo tudi nezdravljene kontrolne živali, razen če to zaradi dobrobiti živali ni utemeljeno in se učinkovitost lahko dokaže kako drugače. Na splošno se te laboratorijske študije lahko podprejo s preskušnji, izvedenimi na terenu, ki vključujejo nezdravljene kontrolne živali.

2.4.2. ZAHTEVE ZA SKLOPE PODATKOV GLEDE UČINKOVITOSTI

A. Predklinične študije

A.1. Podatki o kakovosti uporabljenih serij izdelkov

A.2. Opis študije

B. Klinična preskušanja

B.1. Podatki o kakovosti uporabljenih serij izdelkov

B.2. Opis preskušanja

C. Bibliografski podatki

2.5. GLAVNA DOKUMENTACIJA O ANTIGENU CEPIVA

Glavna dokumentacija o antigenu cepiva pomeni samostojen del vloge za pridobitev dovoljenja za promet s cepivom, ki vsebuje vse pomembne podatke o kakovosti vsake posamezne zdravilne učinkovine, ki je del zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Samostojni del je lahko skupen enemu ali več enovalentnim in/ali kombiniranim cepivom, ki jih predlaga isti predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

2.6. DOKUMENTACIJA ZA VEČ SEVOV

Pri cepivih za slinavko in parkljevko, aviarno influenco in bolezen modrikastega jezika se predloži dokumentacija za več sevov.

Dokumentacija za več sevov je ena dokumentacija, ki vsebuje ustrezne podatke za edinstveno in natančno znanstveno oceno različnih vrst sevov ali kombinacij sevov, na podlagi katere se lahko odobrijo cepiva proti virusom z različnimi antigeni.

DEL 3 – Tehnične zahteve za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini

3.1. UVOD

Zahteve iz dela 1 se uporabljajo za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 88 z naslednjimi spremembami.

3.2. KAKOVOST

3.2.1. TERMINOLOGIJA

Latinsko ime homeopatske surovine, opisane v dokumentaciji vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, mora biti v skladu z latinskim imenom v Evropski farmakopeji ali, če to v njej ni navedeno, uradni farmakopeji države članice. Če je ustrezno, se navedejo tradicionalna imena, ki se uporabljajo v posameznih državah članicah.

3.2.2. KONTROLA VHODNIH SNOVI

Podatki in dokumenti o vhodnih snoveh, tj. o vseh uporabljenih snoveh, od prve stopnje proizvodnje homeopatske surovine do končne razredčitve, ki se vključi v končno homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki so priloženi vlogi, se dopolnijo z dodatnimi podatki o homeopatski surovini.

Splošne zahteve za kakovost se uporabljajo za vse vhodne snovi in surovine ter za vmesne stopnje proizvodnega postopka do končne razredčitve, ki se vključi v končno homeopatsko zdravilo. Kadar je prisotna toksična sestavina, jo je po možnosti treba kontrolirati v končni razredčitvi. Če to ni mogoče zaradi visoke razredčitve, se toksična sestavina praviloma kontrolira na začetni stopnji. V celoti se mora opisati vsaka stopnja proizvodnega postopka, od vhodnih snovi do končne razredčitve, ki se vključi v končni izdelek.

Če se uporabijo razredčitve, se ti koraki razredčevanja izvedejo v skladu s homeopatskimi načini proizvodnje, določenimi v ustrezni monografiji Evropske farmakopeje ali, če tam niso navedeni, v uradni farmakopeji države članice.

3.2.3. KONTROLNI TESTI KONČNEGA ZDRAVILA

Vsako izjemo od splošne zahteve za kakovost mora predlagatelj ustrezno utemeljiti.

Prav tako se opravi identifikacija in določitev vsebnosti vseh sestavin, ki imajo lahko toksikološki učinek. Če je mogoče utemeljiti, da identifikacija in/ali določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin ni mogoča, npr. zaradi njihove razredčitve v končnem zdravilu, se kakovost dokaže s popolno potrditvijo proizvodnega postopka in postopka razredčitve.

3.2.4. TESTI STABILNOSTI

Dokaže se stabilnost končnega izdelka. Podatki o stabilnosti homeopatskih surovin se po navadi lahko prenesejo na razredčitve/potence, pridobljene iz surovin. Če identifikacija ali določitev vsebnosti zdravilne učinkovine ni mogoča zaradi stopnje razredčitve, se lahko upoštevajo podatki o stabilnosti farmacevtske oblike.

3.3. VARNOST

Določbe iz dela 1 se brez poseganja v določbe Uredbe (ES) št. 470/2009 uporabljajo za registracijo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 88 za snovi, vključene v homeopatske surovine za dajanje živalski vrsti za proizvodnjo živil.

Če katere koli informacije manjkajo, je to treba utemeljiti, npr. predložiti se mora utemeljitev, zakaj je mogoče dokazati sprejemljivo stopnjo varnosti, čeprav nekatere študije manjkajo.

PRILOGA III

Zahteve za skrajšano in zmanjšano dokumentacijo za vloge za pridobitev dovoljenja za promet

1. Generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Vloge za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini morajo vključevati dokumentacijo iz Priloge I, podate o kakovosti in podatke, ki dokazujejo, da ima zdravilo enako kakovostno in količinsko sestavo zdravilnih učinkovin in isto farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo, ter podatke, ki dokazujejo, da je zdravilo bioekvivalentno referenčnemu zdravilu.

Vse peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem se štejejo za enake farmacevtske oblike.

Vsako trditev v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki ni znana ali povzeta iz lastnosti zdravila in/ali njegove terapijske skupine, se obravnava v pregledih in povzetkih neklinične ali klinične dokumentacije in utemelji z objavljeno literaturo oziroma dodatnimi študijami.

Naslednji podatki se predložijo kot del vloge:

- razlogi za trditev o bistveni podobnosti;
- povzetek nečistoč, prisotnih v serijah zdravilnih učinkovin, in nečistoč v končnem zdravilu (ter, kadar je ustrezno, razgradnih produktov, ki nastajajo med shranjevanjem), kakor je predlagano za uporabo v izdelku skupaj z oceno teh nečistoč;
- ocena študij bioekvivalence ali utemeljitev, zakaj študije niso bile opravljene;
- po potrebi predlagatelj predloži dodatne podatke za dokaz enakovrednosti glede varnosti in učinkovitosti različnih soli, estrov ali derivatov odobrene zdravilne učinkovine; navedeni podatki vključujejo dokaz, da farmakokinetične ali farmakodinamične lastnosti terapijskega dela zdravilne učinkovine in/ali toksičnost ni spremenjena, kar lahko vpliva na profil varnosti/učinkovitosti.

Za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se aplicirajo intramuskularno, subkutano ali transdermalno, se predložijo naslednji dodatni podatki:

- dokaz enakega ali različnega izločanja ostankov iz mesta aplikacije, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami izločanja ostankov,
- dokaz o toleranci pri ciljni živali na mestu aplikacije, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami tolerance pri ciljnih živalih.

2. Podobna biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Kadar biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je podobno referenčnemu biološkemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, ne izpolnjuje pogojev iz opredelitve

generičnega zdravila, se predložijo dodatne informacije poleg farmacevtskih, kemijskih in bioloških podatkov ter podatkov o bioekvivalenci in biološki uporabnosti. V teh primerih se posredujejo dodatni podatki zlasti glede varnosti in učinkovitosti zdravila.

3. Vloge na podlagi bibliografskih podatkov

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, katerih zdravilne učinkovine so „dobro uveljavljene v veterinarski uporabi“ v skladu s členom 20 ter ki so dokumentirano učinkovita in sprejemljivo varna, je potrebno naslednje:

A. Informacije, navedene v Prilogi I

B. Kakovost podatkov

C. Podrobna znanstvena bibliografija, ki se nanaša na vse vidike varnosti in učinkovitosti

D. Izkušnje z drugimi zdravili po njihovem dajanju v promet, ki vsebujejo enake sestavine

Ni se dovoljeno sklicevati na znanstveno literaturo v skladu z odstavkom 1, če vloga uvaja novo indikacijo snovi v uveljavljeni uporabi.

Poročila o oceni, ki jih je Agencija objavila kot rezultat ocenjevanja vlog za mejne vrednosti ostankov v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009, se lahko uporabijo kot ustrezna znanstvena literatura iz odstavka 1, zlasti pri dokazovanju varnosti zdravilne učinkovine.

4. Kombinirana zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Podatki, opisani v Prilogi II, se zagotovijo za kombinirana zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Študij o varnosti in učinkovitosti vsake zdravilne učinkovine ni nujno predložiti. Vendar pa mora biti mogoče vključiti informacije o posameznih snoveh v vlogo za fiksno kombinacijo.

Predložitev podatkov o vsaki posamezni zdravilni učinkovini, skupaj z zahtevanimi testi varnosti za uporabnike, študijami izločanja ostankov in kliničnimi študijami zdravili s fiksno kombinacijo, se lahko šteje za ustrezno utemeljitev za manjkajoče podatke o kombiniranem zdravilu, in sicer zaradi dobrobiti živali in nepotrebnega testiranja na živalih, razen če se zaradi domnevnega medsebojnega delovanja lahko poveča toksičnost.

Po potrebi se predložijo informacije o mestih proizvodnje in oceni varnosti tujih snovi.

5. Vloge na podlagi informirane privolitve

Vloge, predložene na podlagi člena 19, morajo vključevati podatke iz Priloge I, če je imetnik dovoljenja za promet z originalnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini dal predlagatelju soglasje, da se lahko sklicuje na dokumentacijo s podatki o učinkovitosti navedenega zdravila. V tem primeru ni treba predložiti podrobnih in kritičnih povzetkov o kakovosti, varnosti in učinkovitosti.

6. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah

Dovoljenje za promet z zdravilom se lahko izda, če so izpolnjeni nekateri posebni pogoji in omejitve, zaradi katerih mora predlagatelj uvesti posebne postopke, zlasti glede varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar dokaže, da ne more predložiti

izčrpnih podatkov o učinkovitosti in varnosti pri normalnih pogojih uporabe, kakor je določeno v členu 22.

PRILOGA IV
KORELACIJSKA TABELA

Direktiva 2001/82/ES

Direktiva 2001/82/ES	Ta uredba
Člen 1	Člen 4
Člen 2(1)	Člen 2(1)
Člen 2(2)	Člen 3
Člen 2(3)	Člen 2(2), (3), (4)
Člen 3	Člen 2(4)
Člen 4(2)	Člen 120
Člen 5	Člen 5
Člen 6	Člen 7(4)
Člen 7	Člen 119
Člen 8	Člena 119 in 121
Člen 9	Člen 8
Člen 10	Člen 115
Člen 11	Člena 116 in 117
Člen 12	Člen 7
Člen 13(1)	Člen 16
Člen 13(2), (3), (4)	Člen 18
Člen 13a	Člen 20
Člen 13b	Člen 17
Člen 13c	Člen 19
Člen 14	Člen 30
Člen 16	Člen 88
Člen 17	Člen 89
Člen 18	Člen 90

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

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

Člen 87	Člen 79(2)
Člen 88	Člen 7(7)
Člen 95	Člen 8(2)
Člen 95a	Člen 122