HLAVA I

POŽADAVKY NA VETERINÁRNÍ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ PŘÍPRAVKY

Není-li v Hlavě III stanoveno jinak, vztahují se ustanovení této Hlavy na veterinární přípravky jiné než imunologické veterinární přípravky

ČÁST 1: SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

A. ADMINISTRATIVNÍ ÚDAJE

Veterinární přípravek, který je předmětem žádosti o registraci, je určen svým názvem a názvem léčivé látky či léčivých látek společně se silou a lékovou formou, způsobem a cestou podání a popisem konečného prodejního balení přípravku, včetně balení, označení na obalu a příbalové informace.

Uvede se jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby, zkoušení a propouštění (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců léčivé látky či léčivých látek), a popřípadě se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet a označení svazků dokumentace předložených s žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K administrativním údajům se připojí kopie povolení výroby pro všechna místa výroby,která se účastní výroby daného přípravku, a dále seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle § 3 odst. 1 zákona, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena nebo zamítnuta.

B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku podle přílohy č. 3 této vyhlášky.

Navržený text označení na vnitřním či vnějším obalu se předloží podle přílohy č. 5 této vyhlášky, spolu s příbalovou informací podle přílohy č. 4 této vyhlášky, pokud je tato požadována podle § 37 odst. 3 zákona. Žadatel dále předloží jeden nebo více vzorků nebo návrhů prodejního balení všech vnitřních a vnějších obalů, ve kterých má být veterinární přípravek uváděn na trh v českém jazyce, v odůvodněném případě v jednom z úředních jazyků Evropské unie. Po dohodě s Veterinárním ústavem lze návrhy prodejního balení předložit pouze v černobílém provedení a v elektronické podobě.

C. PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY

V souladu s § 26 odst. 6 zákona se předloží podrobné a kritické souhrny výsledků farmaceutických (fyzikálně-chemických, biologických či mikrobiologických) zkoušek, zkoušek bezpečnosti a zkoušek reziduí, předklinických zkoušení a klinických hodnocení a zkoušek, kterými se hodnotí možná rizika veterinárního přípravku pro životní prostředí.

Každý podrobný a kritický souhrn musí být vypracován s ohledem na stav vědeckého poznání

v době podání žádosti. Každý takový souhrn obsahuje vyhodnocení všech zkoušek a hodnocení, které tvoří dokumentaci k žádosti o registraci, a postihuje veškeré otázky, které mohou mít význam pro posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního přípravku. Souhrn vždy obsahuje podrobné výsledky zkoušek a hodnocení a přesné odkazy na publikované údaje.

Veškeré důležité údaje se shrnou v dodatku, včetně úpravy do tabulek nebo grafů, je-li to možné. Podrobné a kritické souhrny a dodatky obsahují vždy přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Podrobné a kritické souhrny jsou vždy opatřeny podpisem a jsou datovány a jsou k nim vždy připojeny informace o vzdělání, školení a profesních zkušenostech autora. Uvede se profesní vztah autora k žadateli.

Pokud je léčivá látka obsažena v humánním přípravku registrovaném v souladu s požadavky přílohy č. 1 této vyhlášky může celkový souhrn o jakosti podle modulu 2 oddílu 2.3 této přílohy v případě potřeby nahradit souhrn týkající se dokumentace související s léčivou látkou nebo přípravkem.

Pokud Veterinární ústav pokynem stanoví, že chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace o konečném přípravku mohou být v registrační dokumentaci uvedeny pouze ve formátu společného technického dokumentu, může být podrobný a kritický souhrn výsledků farmaceutických zkoušek předložen v podobě celkového souhrnu o jakosti.

V případě, že je přípravek určen pro minoritní druhy zvířat nebo pro minoritní indikace, lze formát celkového souhrnu o jakosti použít bez předchozího souhlasu Veterinárního ústavu.

ČÁST 2: FARMACEUTICKÉ (FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ, BIOLOGICKÉ NEBO MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST)

Obecné zásady a požadavky

Údaje a dokumenty, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle § 26 odst. 5 písm. i) bod 1 se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

Farmaceutické (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické) údaje pro léčivou látku či léčivé látky a pro konečný veterinární přípravek obsahují informace o výrobním procesu, charakteristikách a vlastnostech, postupech a požadavcích kontroly jakosti, stabilitě, jakož i popis složení, vývoje a úpravy veterinárního přípravku.

Použijí se všechny články, včetně obecných článků a obecných kapitol Evropského lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, lékopisu členského státu.

Všechny zkušební postupy musí splňovat kritéria pro analýzu a kontrolu jakosti výchozích surovin a konečného přípravku a měly by přihlížet k zavedeným pokynům a požadavkům. Předloží se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy musí být popsány dostatečně přesně a podrobně, aby je bylo možné opakovat při kontrolních zkouškách prováděných na žádost Veterinárního ústavu; jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně podrobně popsány, popřípadě s přiloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopisu nebo lékopisu členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na příslušný lékopis.

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

Pokud je léčivá látka obsažena v humánním přípravku registrovaném v souladu s požadavky přílohy I směrnice 2001/83/ES v platném znění[1)], mohou chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace podle modulu 3 této směrnice v případě potřeby nahradit dokumentaci týkající se léčivé látky nebo konečného přípravku.

Chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace pro léčivou látku nebo konečný přípravek mohou být obsaženy v registrační dokumentaci ve formátu společného technického dokumentu pouze tehdy, jestliže tak Veterinární ústav stanoví v pokynu Veterinárního ústavu.

V případě, že je přípravek určen pro minoritní druh zvířete nebo pro minoritní indikaci, může být formát společného technického dokumentu využit bez předchozího souhlasu Veterinárního ústavu.

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

1. Kvalitativní údaje

"Kvalitativními údaji" o všech složkách léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis:

- léčivé látky či léčivých látek,
- pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně,
- složek vnější vrstvy veterinárních přípravků určených k požití nebo jinému podání zvířatům – tobolky, želatinové tobolky.

Tyto údaje se doplní jakýmikoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a popřípadě vnějším obalu, a popřípadě o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí kterých bude veterinární přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

2. Obvyklá terminologie (názvosloví)

Obvyklou terminologií, která se má používat při popisu složek veterinárních přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení § 26 odst. 5 písm. b) zákona rozumí:

- v případě složek uvedených v Evropském lékopisu nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopisu jednoho z členských států, hlavní název příslušného článku s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních složek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací (WHO), který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; složky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o tom, jak a z čeho se připravují, s případným doplněním jakýchkoli jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení "E" kódem, který je jim přidělen podle jiného právního předpisu[13a)].

3. Kvantitativní údaje

3.1 Při uvádění kvantitativních údajů o všech léčivých látkách veterinárních přípravků je nezbytné v závislosti na příslušné lékové formě uvést pro každou léčivou látku hmotnost nebo počet jednotek biologické aktivity, a to buď v jednotce lékové formy, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

Jednotky biologické aktivity se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány.

[13a)] Vyhláška č. 4/2008 Sb., kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin.

Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické aktivity. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické aktivity tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o aktivitě látek, vždy, když je to možné za použití jednotek Evropského lékopisu.

Je-li to možné, uvede se biologická aktivita na jednotku hmotnosti nebo objemu. Tyto informace se doplní:

- v případě jednodávkových přípravků hmotností nebo jednotkami biologické aktivity každé léčivé látky v jednom vnitřním obalu s přihlédnutím k využitelnému objemu přípravku, popřípadě po rekonstituci,
- v případě veterinárních přípravků podávaných po kapkách hmotností nebo jednotkami biologické aktivity každé léčivé látky obsažené v jedné kapce či v počtu kapek odpovídajícím 1 ml nebo 1 g přípravku,
- v případě sirupů, emulzí, granulovaných přípravků a jiných lékových forem podávaných v odměřeném množství hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé léčivé látky v odměřeném množství.

3.2 Léčivé látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly.

3.3 U veterinárních přípravků obsahujících léčivou látku, která je v některém členském státu poprvé předmětem žádosti o registraci, se systematicky vyjadřuje obsah léčivé látky, jde-li o sůl nebo hydrát, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech veterinárních přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž léčivou látku uvedeno stejným způsobem.

4. Farmaceutický vývoj

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek, vnitřního obalu, možného dalšího obalu, popřípadě vnějšího obalu, zamýšlené funkce pomocných látek v konečném přípravku a způsobu výroby konečného přípravku. Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním. Musí se prokázat, že mikrobiologické vlastnosti (mikrobiologická čistota a antimikrobní aktivita) a pokyny k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití veterinárního přípravku, jak je stanoveno v dokumentaci k žádosti o registraci.

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. d) zákona se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí popis obsahovat alespoň:

- uvedení jednotlivých stupňů výroby, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,
- skutečné složení výrobní šarže s kvantitativními údaji o všech použitých látkách, množství pomocných látek však mohou být vyjádřena přibližně, pokud to vyžaduje léková forma; musí být zmíněny všechny látky, které mohou v průběhu výroby vymizet; jakékoliv nadsazení se musí uvést a odůvodnit,

- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu, a stanovených limitů, pokud z údajů v dokumentaci přiložené k žádosti vyplývá, že jsou takové zkoušky nezbytné pro kontrolu jakosti konečného přípravku,
- experimentální studie validující výrobní postup a v případě potřeby plán validace postupu pro výrobní šarže,
- pro sterilní přípravky, pokud se používají podmínky sterilizačního procesu neuvedené v lékopisu, podrobnosti o používaných procesech sterilizace nebo aseptických postupech.

C. KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

1. Všeobecné požadavky

Výchozími surovinami se rozumějí všechny složky veterinárního přípravku a popřípadě jeho vnitřního obalu, včetně jeho uzavření, jak je uvedeno v oddíle A bodu 1 výše.

Registrační dokumentace obsahuje specifikace a informace o zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat zkouškám uvedeným v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopisu, musí být předložen důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

Pokud byl pro výchozí surovinu, léčivou látku nebo pomocnou látku vydán Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče certifikát shody, představuje tento certifikát odkaz na příslušný článek Evropského lékopisu.

Pokud se odkazuje na certifikát shody, výrobce se žadateli písemně zaručí, že výrobní proces nebyl upraven od okamžiku udělení certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče.

Předloží se výsledky analýz šarží pro výchozí suroviny za účelem prokázání shody se stanovenou specifikací.

1.1 Léčivé látky

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojeného do výroby a zkoušení léčivé látky.

U dobře definované léčivé látky může výrobce léčivé látky nebo žadatel využít možnosti, aby výrobce léčivé látky poskytl přímo Veterinárnímu ústavu ve formě samostatného dokumentu nazvaného Základní dokument o léčivé látce (Active Substance Master File) následující informace:

a) podrobný popis výrobního postupu,

b) popis kontroly jakosti během výroby,

c) popis procesní validace.

V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které jsou pro žadatele nezbytné, aby převzal odpovědnost za veterinární přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí shodu mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se předloží Veterinárnímu ústavu. Tyto dokumenty a údaje se rovněž poskytnou žadateli, pokud se týkají části základního dokumentu o léčivé látce týkající se žadatele.

Pokud není k dispozici certifikát shody pro léčivou látku, předloží se dále údaje o způsobu výroby, kontrole jakosti a nečistotách, jakož i důkaz o molekulové struktuře.

1. Informace o výrobním postupu zahrnují popis výrobního postupu léčivé látky, který představuje závazek žadatele k výrobě léčivé látky. Uvede se výčet všech surovin potřebných k výrobě léčivé látky či léčivých látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daná surovina použije. Poskytnou se informace o jakosti a kontrole těchto surovin. Doloží se, že suroviny splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.
2. Informace o kontrole jakosti musí obsahovat informace o zkouškách (včetně kritérií přijatelnosti) prováděných při každém kritickém kroku, informace o jakosti a kontrole meziproduktů a procesní validaci nebo popřípadě hodnotících studiích. V případě potřeby musí rovněž obsahovat validační údaje pro analytické metody použité v souvislosti s léčivou látkou.
3. V informacích o nečistotách se uvedou očekávané nečistoty společně s obsahem a charakteristikou pozorovaných nečistot. Pokud je to důležité, uvedou se rovněž informace o bezpečnosti těchto nečistot.
4. U biotechnologických veterinárních přípravků musí doklad molekulové struktury obsahovat schematickou sekvenci aminokyselin a relativní molekulovou hmotnost.

1.1.1 Léčivé látky uvedené v lékopisu

Obecné a konkrétní články Evropského lékopisu se použijí na všechny léčivé látky, které jsou v něm uvedeny.

Jsou-li složky v souladu s požadavky Evropského lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení § 26 odst. 5 písm. h) zákona za splněná. V tomto případě se popis analytických metod a postupů nahradí v každém příslušném oddílu odpovídajícím odkazem na daný lékopis.

V případech, kdy je specifikace uvedená v článku Evropského lékopisu nebo v lékopisu členského státu nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od žadatele vhodnější specifikace, včetně limitů pro konkrétní nečistoty s validovanými zkušebními postupy.

Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případech, kdy není léčivá látka popsána v článku Evropského lékopisu, a pokud je tato léčivá látka popsána v lékopisu členského státu, může se použít takový článek.

V případech, kdy léčivá látka není popsána ani v Evropském lékopisu, ani v lékopisu členského státu, může být uznán soulad s článkem uvedeným v lékopisu třetí země, pokud je prokázána jeho vhodnost; v takových případech předloží žadatel kopii článku, popřípadě společně s překladem. Uvedeny musí být údaje prokazující schopnost článku odpovídajícím způsobem kontrolovat jakost léčivé látky.

1.1.2 Léčivé látky neuvedené v lékopisu

Složky, které nejsou uvedeny v žádném lékopisu, se popisují formou článku s těmito body:

a) název složky splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;
b) definice látky uvedená formou podobnou té, která je používána v Evropském lékopisu, musí být provázena všemi nezbytnými vysvětlujícími důkazy, zejména týkajícími se molekulové struktury. Pokud mohou být látky popsány pouze způsobem jejich výroby, měl by být popis dostatečně podrobný, aby charakterizoval látku, která je stálá jak svým složením, tak svými účinky;
c) metody identifikace mohou být popsány formou úplných postupů tak, jak jsou používány pro výrobu látky a formou zkoušek, které by měly být prováděny rutinně;

d) zkoušky na čistotu se popisují ve vztahu ke každé jednotlivé očekávané nečistotě, zejména k těm, které mohou mít škodlivý účinek, a popřípadě k těm, které s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu léčivého přípravku nebo zkreslit analytické výsledky;

e) zkoušky a limity ke kontrole parametrů důležitých pro konečný přípravek, popisuje se například velikost částic a sterilita, a příslušné metody musí být popsány a popřípadě validovány;

f) pokud se jedná o komplexní látky rostlinného nebo živočišného původu je nutné rozlišovat, kdy mnohonásobné farmakologické účinky činí chemickou, fyzikální nebo biologickou kontrolu hlavních složek nezbytnou, a případ látek obsahujících jednu či více skupin složek s podobnou aktivitou, pro něž může být dovolena metoda stanovující celkový obsah.

Tyto údaje doloží, že navrhovaný soubor zkušebních postupů je dostatečný pro kontrolu jakosti léčivé látky ze stanoveného zdroje.

1.1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost

Následující informace o léčivých látkách, ať jsou, či nejsou uvedeny v lékopisu, se předkládají jako součást obecného popisu léčivých látek, pokud na nich závisí biologická dostupnost veterinárního přípravku:

- krystalická forma a koeficienty rozpustnosti,
- velikost částic, popřípadě po upráškování,
- stupeň solvatace,
- rozdělovací koeficient olej/voda,
- hodnoty pK/pH.

První tři odrážky se nepoužijí pro látky užívané pouze v roztoku.

1.2 Pomocné látky

Obecné a konkrétní články Evropského lékopisu se použijí na všechny látky, které jsou v něm uvedeny.

Pomocné látky splňují požadavky příslušného článku Evropského lékopisu. Pokud takový článek neexistuje, je možné učinit odkaz na článek lékopisu členského státu. V případě, že takový článek neexistuje je možné učinit odkaz na článek lékopisu třetí země. V tomto případě je třeba doložit vhodnost takového článku. V případě potřeby musí být požadavky článku doplněny dalšími zkouškami ke kontrole parametrů, jako jsou například velikosti částic, sterility, zbytkových rozpouštědel. V případě, že neexistuje lékopisný článek navrhne se a odůvodní specifikace. Dodrží se požadavky na specifikace stanovené v oddíle 1.1.2 písm. a) až e) pro léčivou látku. Předloží se navrhované metody a doprovodné údaje o jejich validaci.

Barviva, která jsou přidávána do veterinárních přípravků, splňují vždy požadavky stanovené v Hlavě VIII, s výjimkou určitých veterinárních přípravků pro topické použití, např. insekticidní obojky a ušní známky, u nichž je použití jiných barviv odůvodněno.

Barviva musí splňovat kritéria pro čistotu stanovená v jiném právním předpisu[13b)].

U nových pomocných látek, tj. u pomocné látky či pomocných látek používaných ve veterinárním přípravku poprvé nebo novou cestou podání, se uvedou podrobné informace

---

[13b)] Příloha č. 1 vyhlášky č. 54/2002 Sb., kterou se stanoví zdravotní požadavky na identitu a čistotu přídatných látek, ve znění pozdějších předpisů.

o výrobě, podrobná charakteristika a podrobné informace o kontrolách s křížovými odkazy na doplňující údaje o klinické i neklinické bezpečnosti.

1.3 Systémy uzavření vnitřního obalu

1.3.1 Léčivá látka

Předloží se informace o systému uzavření vnitřního obalu pro léčivou látku. Úroveň požadovaných informací je určena podle fyzikálního stavu (kapalného, pevného) léčivé látky.

1.3.2 Konečný přípravek

Předloží se informace o systému uzavření vnitřního obalu pro konečný přípravek. Úroveň požadovaných informací je určena podle cesty podání veterinárního přípravku a fyzikálního stavu (kapalného, pevného) lékové formy.

Obalové materiály splňují požadavky příslušného článku Evropského lékopisu. Pokud takový článek neexistuje, je možné uvést odkaz na článek lékopisu členského státu. V případě, že neexistuje ani takový článek je možné uvést odkaz na článek lékopisu třetí země. V tomto případě musí být doložena vhodnost takového článku.

Pokud neexistuje článek lékopisu, je třeba navrhnout a odůvodnit specifikaci pro obalový materiál.

Uvedou se vědecké údaje o volbě a vhodnosti obalového materiálu.

U nových obalových materiálů, které jsou v kontaktu s přípravkem, se uvedou informace o jejich složení, výrobě a bezpečnosti.

Uvedou se specifikace a v případě potřeby údaje o funkčnosti pro jakékoli zařízení pro dávkování nebo podávání veterinárního přípravku.

1.4 Látky biologického původu

Pokud se při výrobě veterinárních přípravků použijí suroviny jako např. mikroorganismy, tkáně rostlinného nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve) lidského nebo zvířecího původu nebo biotechnologické buněčné konstrukty, musí být popsán a dokumentován původ a historie výchozích surovin.

Popis výchozí suroviny zahrnuje výrobní strategii, purifikační/inaktivační postupy s jejich validací a veškeré kontrolní postupy v průběhu výrobního procesu určené k zajištění jakosti, bezpečnosti a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku.

Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

Inokula, buněčné banky, séra a, je-li to možné, zdroje surovin, musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích agens.

Používá-li se výchozích surovin živočišného nebo lidského původu, uvede se popis opatření pro zajištění nepřítomnosti původců, které mohou být patogenní.

Pokud je přítomnost cizích původců, kteří mohou být patogenní, nevyhnutelná, lze příslušnou surovinu použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění nebo inaktivaci, což musí být validováno.

Předloží se dokumentace dokládající, že inokula, buněčná inokula, šarže séra a další suroviny živočišného původu důležité pro přenos TSE jsou v souladu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků, jakož i s odpovídajícím článkem Evropského lékopisu. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušný článek Evropského lékopisu.

D. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ VE STÁDIU MEZIPRODUKTŮ VÝROBNÍHO PROCESU

Registrační dokumentace obsahuje údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny při výrobě ve stádiu meziproduktu za účelem zajištění souladu technických charakteristik a výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody veterinárního přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech léčivých látek (nebo všech pomocných látek, které podléhají stejným požadavkům jako léčivé látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je látka v podstatě definována svým způsobem výroby.

Jestliže může být meziprodukt před dalším zpracováním nebo primární formulací skladován, musí být doba použitelnosti meziproduktu definována na základě údajů získaných ze studií stability.

E. ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

Pro kontrolu konečného přípravku zahrnuje šarže konečného přípravku všechny jednotky lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství surovin a prošly stejnou řadou výrobních nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

V žádosti o registraci se uvedou zkoušky, které jsou rutinně prováděny u každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny rutinně. Uvedou se limity pro propouštění.

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku při propouštění. Údaje musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky. Na všechny přípravky, které jsou v nich uvedené, se použijí ustanovení příslušných článků a obecných kapitol Evropského lékopisu, nebo pokud tyto neexistují, lékopisu členského státu.

Pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v příslušných článcích a obecných kapitolách Evropského lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopisu členského státu, musí být předložen důkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných článků, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu.

1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

Určité zkoušky obecných vlastností přípravku musí být vždy zařazeny mezi zkoušky konečného přípravku. Tyto zkoušky se vždy, když je to možné, týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních nebo mikrobiologických zkoušek, organoleptických vlastností, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, index lomu. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel určit standardy a přípustné limity pro každý jednotlivý případ.

Pokud nejsou uvedeny v Evropském lékopisu nebo v lékopisu členského státu musí být podmínky zkoušek, popřípadě používaná zařízení či přístroje a standardy vždy přesně popsány; totéž platí v případech, kdy nejsou metody předepsané těmito lékopisy použitelné.

Dále musí být pevné lékové formy pro perorální podání podrobeny in vitro studiím uvolňování a rychlosti disoluce léčivé látky nebo látek, pokud není odůvodněno jinak. Tyto

studie musí být rovněž provedeny, pokud jde o podání jiným způsobem a pokud to Veterinární ústav posoudí jako nezbytné.

2. Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky či látek

Identifikace a stanovení obsahu léčivé látky či léčivých látek se provedou buď u reprezentativního vzorku výrobní šarže, nebo u určitého počtu jednotek lékové formy analyzovaných jednotlivě.

Pokud pro to není dostatečné odůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu léčivé látky v konečném přípravku přesahovat v okamžiku vyrobení ± 5 %.

Na základě zkoušek stability musí výrobce navrhnout a odůvodnit maximální přijatelné odchylky pro obsah léčivé látky v konečném přípravku do konce navržené doby použitelnosti.

V případech zvláště složitých směsí, pokud by stanovení obsahu léčivých látek, které jsou velmi početné nebo přítomné ve velmi nízkých množstvích, vyžadovalo složité, obtížně proveditelné zkoušení každé výrobní šarže, může být stanovení obsahu jedné nebo více léčivých látek v konečném přípravku vynecháno, a to za podmínky, že jsou taková stanovení prováděna při výrobě ve stádiu meziproduktů. Tento zjednodušený postup nesmí být rozšířen na charakterizaci daných látek a musí být doplněn metodou kvantitativního hodnocení umožňující Veterinárnímu ústavu ověřit shodu léčivého přípravku s jeho specifikací poté, co byl uveden na trh.

Biologické stanovení obsahu in vivo nebo in vitro je povinné, pokud fyzikálně-chemické metody nemohou poskytnout dostatečné informace o jakosti přípravku. Takové stanovení obsahu zahrnuje pokud možno referenční materiály a statistickou analýzu umožňující výpočet mezí spolehlivosti. Pokud tyto zkoušky nemohou být provedeny s konečným přípravkem, mohou být provedeny při výrobě ve stadiu meziproduktů, a to co nejpozději ve výrobním procesu.

Pokud během výroby konečného přípravku dochází k rozkladu, musí být uvedeno maximální přípustné množství jednotlivých a celkových rozkladných produktů bezprostředně po výrobě.

Pokud údaje uvedené v oddíle B ukazují, že při výrobě léčivého přípravku je použito významného nadsazení léčivé látky, nebo pokud údaje o stabilitě ukazují, že obsah léčivé látky klesá během skladování, musí popis kontrolních zkoušek konečného přípravku popřípadě obsahovat chemické a v případě potřeby toxikologicko-farmakologické zhodnocení změn, kterými tato látka prochází, a popřípadě charakterizaci nebo stanovení obsahu rozkladných produktů.

3. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Identifikace a určení horního a dolního limitu jsou povinné pro každou jednotlivou antimikrobiologickou konzervační látku a pro všechny pomocné látky, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost léčivé látky, ledaže je biologická dostupnost potvrzena jinými vhodnými zkouškami. Identifikace a určení horního limitu jsou povinné pro všechny antioxidanty a pro všechny pomocné látky, které mohou nepříznivě ovlivnit fyziologické funkce, přičemž pro antioxidanty se určí i dolní limit v době propouštění šarže.

4. Zkoušky bezpečnosti

Kromě toxikologicko-farmakologických zkoušek předložených s žádostí o registraci musí být údaje o zkouškách bezpečnosti, jako je sterilita a bakteriální endotoxiny, zahrnuty mezi analytické údaje, pokud se takové zkoušky musí provádět rutinně pro ověření jakosti přípravku.

F. ZKOUŠKY STABILITY

1. Léčivá látka či léčivé látky

Musí být přesně určena doba přezkoušení (reatestace) a podmínky uchovávání léčivé látky s výjimkou případu, kdy je léčivá látka předmětem článku Evropského lékopisu a výrobce konečného přípravku provádí kompletní zkoušky reatestace léčivé látky bezprostředně před jejím použitím ve výrobě konečného přípravku.

K odůvodnění doby reatestace a podmínek uchovávání se předloží údaje o stabilitě, typ provedených studií stability, použitých protokolů, analytických postupů a jejich validace společně s podrobnými výsledky a závazek ke sledování stability v poregistračním období se souhrnným stabilitním protokolem.

Pokud je však pro danou léčivou látku z navrženého zdroje k dispozici certifikát shody, který přesně stanoví dobu reatestace a podmínky uchovávání, údaje o stabilitě pro danou léčivou látku z tohoto zdroje se nepožadují.

2. Konečný přípravek

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byly stanoveny doba použitelnosti, doporučené podmínky uchovávání a specifikace na konci doby použitelnosti navržené žadatelem.

Uvede se typ provedených studií stability, použité protokoly, analytické postupy a jejich validace společně s podrobnými výsledky.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován nebo ředěn, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti a specifikace pro rekonstituovaný či ředěný přípravek podložené odpovídajícími údaji o stabilitě.

V případě vícedávkových obalů musí být tam, kde je to nezbytné, uvedeny údaje o stabilitě, které odůvodňují stanovení doby použitelnosti pro přípravek po jeho prvním otevření, a musí být definována specifikace přípravku v průběhu používání.

Pokud existuje možnost, že v konečném přípravku vznikají rozkladné produkty, žadatel je uvede a určí způsoby identifikace a zkušební postupy.

Závěry obsahují vždy výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti a v případě potřeby dobu použitelnosti v průběhu používání za doporučených podmínek uchovávání a specifikace konečného přípravku na konci doby použitelnosti a v případě potřeby doby použitelnosti v průběhu používání konečného přípravku za těchto doporučených podmínek uchovávání.

Uvede se maximální přijatelné množství jednotlivých a celkových rozkladných produktů na konci doby použitelnosti.

Studie interakce mezi přípravkem a vnitřním obalem se předloží, pokud lze riziko takové interakce považovat za možné, zvlášť pokud jde o injekční přípravky.

Závazek ke sledování stability v poregistračním období se předkládá spolu se souhrnným stabilitním protokolem.

G. DALŠÍ INFORMACE

Registrační dokumentace může obsahovat informace týkající se jakosti veterinárního přípravku, které nejsou zahrnuty v předcházejících oddílech.

V případě medikovaných premixů (přípravků určených pro začlenění do medikovaných krmiv) se předloží informace o přidávaných poměrech, pokynech pro zamíchání, homogenitě v krmivu, kompatibilitě a vhodnosti krmiv, stabilitě v krmivu a o navržené době použitelnosti v krmivu. Uvede se rovněž specifikace pro medikovaná krmiva, vyrobená s použitím těchto premixů v souladu s doporučenými pokyny pro použití.

ČÁST 3: ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI A REZIDUÍ

Údaje a dokumentace přikládané k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. i) bod 2 a 4 zákona se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

A. Zkoušky bezpečnosti

KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK

Dokumentace týkající se bezpečnosti má prokázat:

a) možnou toxicitu veterinárního přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nechtěné účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u zvířat; tyto účinky by měly být hodnoceny s ohledem na závažnost příslušných patologických stavů;

b) možné škodlivé účinky reziduí veterinárního přípravku nebo látky v potravinách získaných z ošetřených zvířat pro člověka a problémy, které mohou tato rezidua působit při průmyslovém zpracování potravin;

c) možná rizika, která mohou vznikat v důsledku vystavení lidí veterinárnímu přípravku, například při jeho podávání zvířeti;

d) možná rizika pro životní prostředí vznikající v důsledku použití veterinárního přípravku.

Veškeré výsledky musí být spolehlivé a obecně platné. Kdykoliv je to na místě, použijí se při navrhování zkušebních metod a hodnocení výsledků matematické a statistické postupy. Dále se předloží 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 léčivou látkou.

1. Přesná identifikace přípravku a jeho léčivé látky či léčivých látek

- mezinárodní nechráněný název (INN),
- název podle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC),
- číslo CAS (Chemical Abstract Service),
- léčebná, farmakologická a chemická klasifikace,
- synonyma a zkratky,
- strukturní vzorec,
- molekulární vzorec,
- molekulová hmotnost,
- stupeň nečistoty,
- kvalitativní a kvantitativní složení nečistot,
- popis fyzikálních vlastností,
- bod tání,
- bod varu,
- tenze par,
- rozpustnost ve vodě a organických rozpouštědlech vyjádřená v g/l, s uvedením teploty,
- hustota,
- index lomu, optická otáčivost atd.,
- složení přípravku.

2. Farmakologie

Farmakologické studie mají zásadní význam pro objasňování mechanismů, které vyvolávají léčebné účinky veterinárního přípravku, a proto jsou farmakologické studie prováděné na pokusných a cílových druzích zvířat předkládány podle části 4 této přílohy.

Farmakologické studie však mohou rovněž napomáhat porozumění toxikologickým jevům. Pokud má veterinární přípravek farmakologické účinky, které nejsou provázeny toxickou odpovědí, nebo je působí v dávkách nižších než jsou dávky nutné k vyvolání toxické odpovědi, musí být navíc tyto farmakologické účinky zohledněny při posuzování bezpečnosti veterinárního přípravku.

Dokumentaci týkající se bezpečnosti musí proto vždy předcházet podrobnosti o farmakologických zkouškách prováděných na laboratorních zvířatech a veškeré významné informace pozorované při klinických hodnoceních u cílového zvířete.

2.1 Farmakodynamika

Předloží se informace o mechanismu působení léčivé látky či léčivých látek, společně s informacemi o primárních a sekundárních farmakodynamických účincích za účelem lepšího porozumění jakýmkoli nežádoucím účinkům při studiích na zvířatech.

2.2 Farmakokinetika

Předloží se údaje o osudu léčivé látky a jejích metabolitů u druhů zvířat používaných v toxikologických studiích, zahrnující absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování (ADME). Tyto údaje musí být ve vztahu k poměru dávka/účinek tak, jak byly zjištěny ve farmakologických a toxikologických studiích za účelem zjištění odpovídající expozice. Porovnání s farmakokinetickými údaji získanými ve studiích na cílových druzích zvířat, část 4 kapitola I oddíl A.2, se předloží v části 4 za účelem stanovení významnosti výsledků získaných v toxikologických studiích toxicity u cílových druhů zvířat.

3. Toxikologie

Dokumentace týkající se toxikologie se předkládá v souladu s pokyny zveřejněnými agenturou, které se týkají obecného pravidel pro zkoušení i pokyny ke konkrétním studiím. Tyto pokyny zahrnují:

1) základní zkoušky požadované pro všechny nové veterinární přípravky určené pro použití u zvířat určených k produkci potravin za účelem posouzení bezpečnosti jakýchkoli reziduí přítomných v potravinách pro lidskou spotřebu;
2) doplňující zkoušky, které mohou být požadovány v závislosti na konkrétních toxikologických očekáváních, například těch, které jsou spojeny se strukturou, třídou a způsobem působení léčivé látky či léčivých látek;
3) zvláštní zkoušky, které mohou být přínosné při interpretaci údajů získaných ze základních nebo doplňujících zkoušek.

Tyto studie musí být prováděny na léčivé látce či léčivých látkách, nikoli na formulovaném přípravku. Pokud jsou požadovány studie na formulovaném přípravku, jsou konkretizovány dále v textu.

3.1. Toxicita po jedné dávce

Zkoušky toxicity po jedné dávce mohou být použity ke stanovení:

- možných účinků akutního předávkování u cílových druhů zvířat,
- možných účinků náhodného podání lidem,
- dávek, které mohou být využity ve zkouškách po opakovaném podání.

Zkoušky toxicity po jedné dávce by měly odhalit akutní toxické účinky látky a časový průběh jejich nástupu a odeznění.

Prováděné zkoušky musí být voleny tak, aby poskytovaly informace o bezpečnosti uživatele, např. jestliže se předpokládá významná expozice uživatele veterinárního přípravku inhalací nebo kontaktem s kůží, měly by být tyto cesty expozice zkoušeny.

3.2 Toxicita po opakovaném podání

Zkoušky toxicity po opakovaném podání jsou určeny k odhalení fyziologických nebo patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené léčivé látky nebo kombinace léčivých látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

V případě farmakologických účinných látek nebo veterinárních přípravků určených výlučně k použití u zvířat, která nejsou určena k produkci potravin, postačuje obvykle zkouška toxicity po opakovaném podání provedená u jednoho druhu laboratorních zvířat. Tuto zkoušku lze nahradit zkouškou prováděnou u cílového druhu zvířat. Frekvence a cesta podání a trvání zkoušky jsou vždy voleny s ohledem na navrhované podmínky klinického použití. Zkoušející uvede důvody pro rozsah a trvání zkoušky a zvolené dávky.

V případě látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených k použití u zvířat určených k produkci potravin se zkouška toxicity po opakovaném podání (90 dní) provede u hlodavců a u jiného druhu zvířat, než jsou hlodavci, za účelem stanovení cílových orgánů a toxikologických kritérií pro vyřazení (endpoints) a stanovení vhodných druhů zvířat a dávek, které budou popřípadě použity, pokud budou prováděny zkoušky chronické toxicity.

Zkoušející uvede důvody pro volbu druhů, s ohledem na dostupné znalosti o metabolismu přípravku u zvířat a u člověka. Zkoušená látka se podává perorálně. Zkoušející zřetelně uvede důvody pro volbu metody, frekvenci podávání a délku zkoušek.

Nejvyšší dávka se za obvyklých okolností zvolí tak, aby se projevily škodlivé účinky. Nejnižší dávka se volí tak, aby nevyvolala žádné známky toxického působení.

Hodnocení toxických účinků je založeno na sledování chování, růstu, na hematologických a fyziologických zkouškách, zejména těch, které postihují orgány podílející se na vylučování, a také na pitevních zprávách a průvodních histologických údajích. Výběr a rozsah každé skupiny zkoušek závisí na použitém druhu zvířete a na stavu vědeckého poznání v dané době.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny v souladu s ustanoveními zákona, mohou být zkoušky toxicity po opakovaném podání, pokud zkoušky toxicity neprokázaly zvýšení toxického působení nebo nové toxické účinky, vhodně pozměněny zkoušejícím, který musí předložit své důvody pro takové změny.

3.3 Snášenlivost u cílových druhů zvířat

Předloží se souhrn informací o veškerých příznacích nesnášenlivosti, které byly pozorovány při studiích provedených, obvykle za použití konečného složení přípravku, u cílových druhů zvířat v souladu s požadavky části 4 kapitoly I oddílu B této přílohy. Uvedou se příslušné zkoušky, dávky, při kterých se nesnášenlivost projevila, a příslušné druhy zvířat a plemena. Dále se uvedou podrobnosti o veškerých neočekávaných fyziologických změnách. Úplné zprávy z těchto studií v plném znění jsou uvedeny v části 4 této přílohy.

3.4 Reprodukční toxicita, včetně vývojové toxicity

3.4.1 Studie účinků na reprodukci

Účelem studie účinků na reprodukcije stanovení možného zhoršení samčích či samičích reprodukčních funkcí nebo škodlivých účinků na potomstvo v důsledku podávání zkoušeného veterinárního přípravku nebo látky.

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin se studie účinků na reprodukci provádí formou vícegenerační studie reprodukce, jejímž cílem je stanovit veškeré účinky na reprodukci savců. Tyto účinky zahrnují účinky na samčí a samičí plodnost, páření, zabřeznutí, implantaci,

schopnost donosit plod až do termínu porodu, porod, laktaci, přežití, růst a vývoj potomstva od narození do odstavu, pohlavní zralost a následnou reprodukční funkci dospělého potomka. Použijí se nejméně tři různé dávky. Nejvyšší dávka se zvolí tak, aby se projevily škodlivé účinky. Nejnižší dávka by neměla vyvolat žádné známky toxického působení.

3.4.2 Studie vývojové toxicity

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin se provedou zkoušky vývojové toxicity. Tyto zkoušky jsou navrženy tak, aby detekovaly veškeré nežádoucích účinky na březí samice a vývoj embrya a plodu po expozici samice v době od nidace, během březosti až do dne před očekávaným porodem. Takové nežádoucí účinky zahrnují zvýšenou toxicitu v porovnání s toxicitou u nebřezích samic, smrt embrya či plodu, změny v růstu plodu a strukturální změny plodu. Vždy se provede zkouška vývojové toxicity u potkanů. V závislosti na výsledcích může být nezbytné provést zkoušku u druhého druhu zvířat, v souladu se příslušnými pokyny.

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních přípravků, které nejsou určeny pro použití u zvířat určených k produkci potravin, se provede studie vývojové toxicity nejméně u jednoho druhu zvířat, který může být cílovým druhem, pokud je přípravek určený k použití u samic, které mohou být použity k dalšímu chovu. Jestliže by však použití veterinárního přípravku vedlo k významné expozici uživatelů, provedou se standardní studie vývojové toxicity.

3.5 Genotoxicita

Provedou se zkoušky prokazující genotoxický potenciál, jejichž účelem je odhalit změny, které látka může způsobit na genetickém materiálu buněk. Všechny látky, která mají být obsaženy ve veterinárním přípravku poprvé, se vždy posoudí z hlediska genotoxických vlastností.

U léčivé látky či léčivých látek se obvykle provádí standardní soubor zkoušek genotoxicity in vitro a in vivo v souladu se stanovenými pokyny. V některých případech může být rovněž nezbytné podrobit zkouškám jeden či více metabolitů, které se vyskytují jako rezidua v potravinách.

3.6 Karcinogenita

Při rozhodování o tom, zda je nezbytné zkoušení karcinogenity, se vždy přihlédne k výsledkům zkoušek genotoxicity, vztahů struktury a účinku a ke zjištěním ze zkoušek systémové toxicity, které mohou být důležité pro neoplastické léze v dlouhodobějších studiích.

Vezmou se v úvahu veškeré známé druhové zvláštnosti mechanismu toxicity, jakož i veškeré rozdíly v metabolismu mezi druhy zvířat použitými ve zkouškách, cílovými druhy zvířat a člověkem.

Jestliže je zkoušení karcinogenity nezbytné, vyžaduje se obecně provedení dvouleté studie na potkanech a osmnáctiměsíční studie na myších. V případě řádného vědeckého odůvodnění mohou být studie karcinogenity provedeny u jednoho druhu hlodavců, nejlépe u potkanů.

3.7 Výjimky

Pokud je veterinární přípravek určen k místnímu podání, posoudí se systémová absorpce u cílových druhů zvířat. Pokud se prokáže, že je systémová absorpce zanedbatelná, nemusí být se předložit zkoušky toxicity po opakované dávce, zkoušky reprodukční toxicity a zkoušky karcinogenity s výjimkou případů, kdy:

- lze za stanovených podmínek použití očekávat pozření veterinárního přípravku zvířetem, nebo

- lze za stanovených podmínek použití očekávat expozici uživatele veterinárnímu přípravku jinými cestami než kontaktem s kůží, nebo
- léčivá látka nebo metabolity se mohou dostat do potravin získaných z ošetřených zvířat.

4. Další požadavky

4.1 Zvláštní studie

V případě určitých skupin látek nebo jestliže účinky pozorované během zkoušek po opakovaném podání u zvířat zahrnují změny naznačující například imunotoxicitu a neurotoxicitu nebo endokrinní poruchy, je nezbytné provést další zkoušení, jako například studie sensibilizace nebo zkoušky opožděné neurotoxicity. V závislosti na povaze přípravku může být nezbytné provedení doplňujících studií k posouzení základního mechanismu toxického účinku nebo potenciálu dráždivosti. Takové studie se obvykle provádějí za použití konečného složení přípravku.

Při navrhování těchto studií a hodnocení jejich výsledků se zohlední stav vědeckého poznání a platné pokyny.

4.2 Mikrobiologické vlastnosti reziduí

4.2.1 Možné účinky na střevní mikroflóru člověka

Potenciální mikrobiologické riziko, které představují rezidua antimikrobních látek pro střevní mikroflóru člověka, se zkouší v souladu se stanovenými pokyny.

4.2.2 Možné účinky na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin

V některých případech může být nezbytné provést zkoušky ke stanovení toho, zda mikrobiologicky aktivní rezidua mohou narušovat technologické postupy při průmyslovém zpracování potravin.

4.3 Pozorování u lidí

Předloží se informace o tom, zda jsou farmakologicky účinné látky veterinárního přípravku používány jako léčivé přípravky pro léčbu člověka; pokud tomu tak je, musí být vypracována souhrnná zpráva o veškerých pozorovaných účincích (včetně nežádoucích účinků) u lidí a o jejich příčinách, pokud mohou ovlivnit hodnocení bezpečnosti veterinárního přípravku, popřípadě včetně výsledků uvedených ve zveřejněných studiích; pokud složky veterinárních přípravků samy o sobě nejsou používány nebo již nejsou používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí, uvedou se důvody, proč tomu tak je.

4.4 Vývoj rezistence

Údaje o možném výskytu rezistentních bakterií významných pro lidské zdraví jsou v případě veterinárních přípravků nutné. Zvlášť důležitý je v tomto ohledu mechanismus vývoje takové rezistence. Pokud je to nezbytné, navrhnou se opatření k omezení vývoje rezistence ze stanoveného použití veterinárního přípravku.

Rezistence významná pro klinické použití přípravku musí být uvedena v souladu s požadavky částí 4. Pokud je to důležité, je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části 4.

5. Bezpečnost uživatele

Tento oddíl obsahuje diskusi o účincích pozorovaných v předcházejících oddílech a uvádí je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

6. Hodnocení rizik pro životní prostředí

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

Hodnocení rizik pro životní prostředí se provádí za účelem posouzení možných škodlivých účinků, které může použití veterinárního přípravku mít na životní prostředí, a stanovení míry rizika takových účinků. Toto hodnocení rovněž stanoví veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Toto hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích. První fáze tohoto hodnocení se provádí vždy. Podrobnosti o hodnocení se předloží v souladu s platnými pokyny. Toto hodnocení ukazuje na možnou expozici životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

- cílový druh zvířat a navrhovaný způsob použití,
- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možné vylučování přípravku, jeho léčivých látek nebo významných metabolitů ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání ve výměšcích.
- odstraňování nepoužitelného veterinárního přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

Ve druhé fázi se v souladu se stanovenými pokyny provádí další zkoušení osudu a účinků přípravku na jednotlivé ekosystémy. Zohlední se rozsah expozice životního prostředí přípravku a dostupné informace o fyzikálně chemických, farmakologických nebo toxikologických vlastnostech dotčené látky či dotčených látek, včetně metabolitů v případě stanoveného rizika, které byly získány při provádění dalších zkoušek a hodnocení podle zákona.

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

V případě veterinárního přípravku, který obsahuje geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestává, se k žádosti přiloží rovněž dokumenty požadované podle jiného právního předpisu[9)].

KAPITOLA II: FORMA PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ

Registrační dokumentace týkající se zkoušek bezpečnosti obsahuje:

- seznam všech studií obsažených v registrační dokumentaci,
- prohlášení potvrzující, že uvedeny jsou všechny údaje známé žadateli v době podání žádosti o registraci, ať příznivé či nepříznivé,
- zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie,
- vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie,
- diskusi o přínosu, který může mít jakákoli studie, která časově předchází studiím provedeným v souladu se správnou laboratorní praxí podle jiného právního předpisu[13c)], k celkovému posouzení rizik.

Každá zpráva o studii obsahuje:

- kopii plánu (protokolu) studie,
- prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné,
- popis použitých metod, zařízení a látek,

[13c)] Vyhláška č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv.

- popis a odůvodnění testovacího systému,
- dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem,
- statistické hodnocení výsledků, tam kde je to na místě,
- diskusi o výsledcích, s poznámkami o hodnotě dávky s pozorovaným účinkem a bez pozorovaného účinku, a o jakýchkoli neobvyklých pozorováních,
- podrobný popis a vyčerpávající diskusi o výsledcích studie bezpečnosti léčivé látky a jejich významu pro hodnocení možných rizik, která představují rezidua pro člověka.

B. Zkoušky reziduí

KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK

1. Úvod

Pro účely této přílohy se použijí definice nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 ze dne 6. května 2009 , kterým se stanoví postupy Společenství pro stanovení limitů reziduí farmakologicky účinných látek v potravinách živočišného původu, kterým se zrušuje nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 a kterým se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004.

Účelem studií snižování obsahu (deplece) reziduí u poživatelných tkání nebo vajec, mléka a medu získaných z ošetřených zvířat je stanovit, za jakých podmínek a v jakém rozsahu přetrvávají rezidua v potravinách získaných z těchto zvířat. Dále tyto studie umožní stanovit ochrannou lhůtu.

V případě veterinárních přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin dokumentace týkající se reziduí vždy prokáže:

1. v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního přípravku nebo jeho metabolity v poživatelných tkáních ošetřených zvířat nebo v mléku, vejcích nebo medu získaných z těchto zvířat;
2. že je za účelem zabránění veškerým rizikům pro zdraví spotřebitele potravin získaných z ošetřených zvířat nebo potížím při průmyslovém zpracování potravin, možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet;
3. že analytická metoda či analytické metody používané ve studii vylučování (deplece) reziduí jsou dostatečně validované k tomu, aby poskytovaly nezbytné ujištění, že předložené údaje o reziduích jsou vhodné jako základ pro ochrannou lhůtu.

2. Metabolismus a kinetika reziduí

2.1. Farmakokinetika (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování)

Předloží se souhrn farmakokinetických údajů s křížovým odkazem na farmakokinetické studie u cílových druhů zvířat předložené v části 4 této přílohy. Zpráva o studii v plném znění nemusí být předložena.

Účelem farmakokinetických studií ve vztahu k reziduím veterinárních přípravků je hodnocení absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování přípravku u cílových druhů zvířat.

Konečný přípravek, nebo jeho složení, které má srovnatelné charakteristiky z hlediska biologické dostupnosti jako konečný přípravek, se cílovému druhu zvířat podává v maximální doporučené dávce.

S ohledem na způsob podání se plně popíše míra absorpce veterinárního přípravku. Pokud se prokáže, že systémová absorpce přípravků pro místní podání je zanedbatelná, další studie reziduí se nepožadují.

Popíše se distribuce veterinárního přípravku u cílových druhů zvířat; zohlední se možnost vazby na bílkoviny plazmy nebo pasáž do mléka nebo vajec a akumulace lipofilních látek.

Popíší se cesty vylučování přípravku z cílového druhu zvířat. Stanoví se a charakterizují hlavní metabolity.

2.2. Vylučování (deplece) reziduí

Účelem těchto studií, kterými se měří rychlost vylučování reziduí z cílového druhu zvířat po posledním podání přípravku, je stanovení ochranných lhůt.

Po podání poslední dávky veterinárního přípravku pokusnému zvířeti se validovanými analytickými metodami opakovaně, a to v dostatečném počtu opakování, stanoví přítomné množství reziduí; uvedou se technické postupy a spolehlivost a citlivost použitých metod.

3. Analytická metoda pro stanovení reziduí

Uvede se podrobný popis analytické metody či analytických metod použitých při studii (studiích) vylučování (deplece) reziduí a její (jejich) validace.

Popíší se následující charakteristiky:

- specifičnost,
- správnost,
- přesnost,
- mez detekce,
- mez stanovitelnosti,
- praktičnost a použitelnost za běžných laboratorních podmínek,
- vnímavost k interferenci,
- stabilita přítomných reziduí.

Vhodnost navrhované analytické metody se zhodnotí s ohledem na stav vědeckého a technického poznání v době předložení žádosti.

Analytická metoda se předloží v mezinárodně dohodnutém formátu.

KAPITOLA II: PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ

1. Identifikace přípravku

Veterinární přípravek či veterinární přípravky používané při zkoušení se podrobně určí, včetně:

- složení,
- výsledků fyzikálních a chemických (účinnost a čistota) zkoušek pro příslušnou šarži či příslušné šarže,
- identifikace šarže,
- vztahu ke konečnému přípravku,
- zvláštní aktivity a radiologické čistoty značených látek,
- umístění značených atomů v molekule.

Registrační dokumentace týkající se zkoušek reziduí vždy zahrnuje:

- seznam všech studií obsažených v registrační dokumentaci,
- prohlášení potvrzující, že uvedeny jsou všechny údaje známé žadateli v době podání žádosti o registraci, ať příznivé či nepříznivé,
- zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie,

- vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie,
- diskusi o přínosu, který může mít jakákoli studie, která časově předchází studiím provedeným v souladu se správnou laboratorní praxí (SLP) k celkovému posouzení rizik,
- návrh na ochrannou lhůtu.

Každá zpráva o studii musí obsahovat:

- kopii plánu (protokolu) studie,
- prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné,
- popis použitých metod, zařízení a surovin,
- dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem,
- případné statistické hodnocení výsledků,
- diskusi o výsledcích,
- objektivní diskusi o získaných výsledcích a návrhy týkající se ochranných lhůt nezbytných k tomu, aby bylo zajištěno, že v potravinách získaných z ošetřených zvířat nejsou přítomna žádná rezidua, která by mohla představovat nebezpečí pro spotřebitele.

ČÁST 4: PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ A KLINICKÁ HODNOCENÍ

Údaje a dokumenty přikládané k žádostem o registraci podle § 26 odst. 5 písm. i) bod 2. a 3. se předkládají v souladu s níže uvedenými požadavky.

KAPITOLA I: POŽADAVKY NA PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ

Předklinická šetření jsou nezbytná ke stanovení farmakologické aktivity a snášenlivosti přípravku.

A. Farmakologie

A.1 Farmakodynamika

Charakterizují se farmakodynamické účinky léčivé látky či léčivých látek obsažených ve veterinárním přípravku.

Za prvé musí být dostatečně popsány mechanismus působení a farmakologické účinky, na kterých je založeno doporučené používání v praxi. Výsledky se vyjádří kvantitativně (s využitím například křivek postihujících závislost účinku na dávce, účinku na čase apod.) a pokud možno ve srovnání s látkou se známou účinností. Pokud se pro danou léčivou látku uvádí větší účinnost, musí být rozdíl prokázán a musí být ukázáno, že je statisticky významný.

Za druhé musí být uvedeno obecné farmakologické hodnocení léčivé látky, se zvláštním odkazem na možné sekundární farmakologické účinky. Obecně se hodnotí účinky na hlavní tělesné funkce.

Hodnocen musí být jakýkoli vliv ostatních charakteristik přípravků (např. cesta podání nebo složení přípravku) na farmakologickou aktivitu léčivé látky.

Hodnocení se provede do větší hloubky, pokud se doporučená dávka blíží dávce, která pravděpodobně způsobí nežádoucí účinky.

Zkušební techniky, nejedná-li se o standardní postupy, se popíší tak podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející stanoví jejich použitelnost (validitu). Výsledky zkoušek se vždy jasně uvedou a v případě některých typů zkoušek se uvede jejich statistická významnost.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody pro opačný postup, zhodnotí se rovněž jakékoliv kvantitativní změny odpovědí vyplývající z opakovaného podání látky.

Fixní kombinace léčivých látek mohou být založeny buď na farmakologických údajích nebo na klinických indikacích. V prvním případě se farmakodynamickými nebo farmakokinetickými studiemi prokáží interakce, které mohou činit samotnou kombinaci výhodnou pro klinické použití. V druhém případě, pokud se vědecké odůvodnění kombinace léčivých látek hledá pomocí klinického sledování, musí zkoušení stanovit, zda lze účinky očekávané od kombinace prokázat u zvířat, a prověří se alespoň významnost veškerých nežádoucích účinků. Jestliže kombinace zahrnuje novou léčivou látku, musí být tato látka předem podrobně zhodnocena.

A.2 Vývoj rezistence

Tam, kde to připadá v úvahu, se pro veterinární přípravek předloží údaje o možném výskytu klinicky důležitých rezistentních organismů. Zvlášť důležité jsou v tomto ohledu údaje o mechanismu vývoje takové rezistence. Žadatel navrhne opatření k omezení vývoje rezistence na základě zamýšleného použití veterinárního přípravku.

Je-li to vhodné, uvedou se křížové odkazy na údaje stanovené v části 3 této přílohy.

A.3 Farmakokinetika

V rámci hodnocení klinické bezpečnosti a účinnosti veterinárního přípravku se požadují základní farmakokinetické údaje týkající se nové léčivé látky.

Cíle farmakokinetických studií u cílových druhů zvířat lze rozdělit do tří hlavních oblastí:

i) popisná farmakokinetika, která vede ke stanovení základních parametrů,

ii) použití těchto parametrů ke sledování vztahů mezi režimem dávkování, plazmatickými a tkáňovými koncentracemi v průběhu času a farmakologickými, léčebnými nebo toxickými účinky,

iii) vždy když je to na místě, porovnání kinetiky mezi různými cílovými druhy zvířat a šetření možných rozdílů mezi jednotlivými druhy zvířat, které mají dopad na bezpečnost a účinnost veterinárního přípravku u cílového zvířete.

U cílových druhů zvířat je provedení farmakokinetických studií v zásadě nezbytné jako doplněk k farmakodynamickým studiím s cílem napomoci stanovení účinných režimů dávkování (cesta a místo podání, dávka, interval dávkování, počet podání atd.). Požadovány mohou být doplňující farmakokinetické studie, za účelem stanovení režimů dávkování v souladu s některými populačními proměnnými.

Pokud byly farmakokinetické studie předloženy v části 3 této přílohy, může být na tyto studie učiněn křížový odkaz.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny dle ustanovení této směrnice, se farmakokinetické studie fixní kombinace nepožadují, pokud lze odůvodnit, že podání léčivých látek ve fixní kombinaci nemění jejich farmakokinetické vlastnosti.

Odpovídající studie biologické dostupnosti ke stanovení bioekvivalence se provádí:

- v případě, kdy se porovnává veterinární přípravek s upraveným složením se stávajícím veterinárním přípravkem,
- tam, kde to nezbytné pro porovnání nového způsobu nebo cesty podání se zavedeným způsobem či zavedenou cestou podání.

B. Snášenlivost u cílových druhů zvířat

Hodnotí se místní a systémová snášenlivost veterinárního přípravku u cílových druhů zvířat. Účelem těchto studií je charakterizovat příznaky nesnášenlivosti a stanovit dostatečné meze bezpečnosti za použití doporučené cesty či doporučených cest podání. Toho lze dosáhnout zvýšením léčebné dávky nebo prodloužením trvání léčby. Zpráva o těchto hodnoceních musí obsahovat podrobnosti o všech očekávaných farmakologických účincích a o všech nežádoucích účincích.

KAPITOLA II: POŽADAVKY NA KLINICKÁ HODNOCENÍ

1. Obecné zásady

Účelem klinických hodnocení je prokázat nebo doložit účinek veterinárního přípravku po podání v navrhovaném režimu dávkování navrhovanou cestou 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.

Experimentálně získané údaje musí být potvrzeny údaji získanými za běžných terénních podmínek.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody, provádí se klinická hodnocení s využitím zvířat v kontrolních skupinách (kontrolovaná klinická hodnocení). Získané výsledky účinnosti se porovnají s výsledky účinnosti u cílových druhů zvířat, kterým byl podán veterinární přípravek registrovaný ve Společenství pro stejné indikace pro použití u stejných cílových druhů zvířat, nebo placebo nebo s výsledky účinnosti u cílových druhů zvířat, kterým nebylo poskytnuta žádná léčba. Uvedou se všechny získané výsledky, příznivé i nepříznivé.

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

V případě veterinárního přípravku určeného primárně k použití jako stimulátor užitkovosti se zvláštní pozornost věnuje:

1) užitkovosti zvířat;
2) kvalitě živočišné produkce (smyslové, výživové, hygienické a technologické vlastnosti);
3) konverzi živin a růstu cílového druhu zvířat;
4) obecnému zdravotnímu stavu cílového druhu zvířat.

2. Provedení klinických hodnocení

Všechna veterinární klinická hodnocení se vždy provádí v souladu s podrobným protokolem hodnocení.

Klinická hodnocení v terénních podmínkách musí být prováděna v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe, s výjimkou odůvodněných případů.

Před zahájením jakéhokoli 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 nebo pro získávání potravin od takových zvířat. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděné v terénních podmínkách prováděno s využitím zaslepení, použijí se pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních hodnoceních v terénních podmínkách ustanovení § 37 zákona obdobně. Ve všech případech musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy „pouze k veterinárnímu hodnocení prováděnému v terénních podmínkách“.

KAPITOLA III: ÚDAJE A DOKUMENTACE

Dokumentace týkající se účinnosti obsahuje veškerou předklinickou a klinickou dokumentaci nebo výsledky hodnocení, příznivé i nepříznivé pro veterinární přípravky, aby umožnila objektivní celkové hodnocení poměru přínosů a rizik přípravku.

1. Výsledky předklinického zkoušení

Vždy, když je to možné, uvádějí se výsledky:

a) zkoušek prokazujících farmakologické působení;

b) zkoušek prokazujících farmakodynamické mechanismy, které vedou k léčebnému účinku;

c) zkoušek prokazujících hlavní farmakokinetický profil;

d) zkoušek prokazujících bezpečnost pro cílové zvíře;

e) zkoušek hodnotících rezistenci.

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

Dále se u všech předklinických studií uvedou následující údaje:

a) shrnutí;

b) podrobný experimentální protokol, ve kterém se uvede popis použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako druh zvířat, věk, hmotnost, pohlaví, počet, plemeno nebo linie zvířat, identifikace zvířat, dávka, cesta a rozvrh podávání;

c) případné statistické hodnocení výsledků;

d) objektivní diskuse o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o účinnosti a bezpečnosti veterinárního přípravku.

Pokud některý z těchto údajů zcela nebo částečně chybí, musí být podáno vysvětlení.

2. Výsledky klinických hodnocení

Každý zkoušející předloží veškeré údaje v případě individuálního ošetření na individuálních záznamových arších a v případě hromadného ošetření na hromadných záznamových arších.

Předložené údaje mají následující formu:

a) jméno, adresa, funkce a kvalifikace pověřeného zkoušejícího;

b) místo a datum provedení ošetření; jméno a adresa majitele zvířat;

c) podrobnosti o protokolu klinického hodnocení s uvedením popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a zaslepení, podrobnosti jako cesta podání, časový rozvrh podávání, dávka, identifikace zvířat zařazených do hodnocení, druhy zvířat, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;

d) způsob chovu a krmení zvířat s uvedením složení krmiva a povahy a množství všech doplňkových látek;

e) anamnéza (co možná nejúplnější), včetně výskytu a průběhu všech interkurentních onemocnění;

f) diagnóza a použité prostředky pro její stanovení;

g) klinické příznaky, pokud možno podle konvenčních kritérií;

h) přesné určení složení veterinárního přípravku použitého v klinickém hodnocení a výsledky fyzikálních a chemických zkoušek pro příslušnou šarži či příslušné šarže;

i) dávkování veterinárního přípravku, způsob, cesta a frekvence podávání a případná opatření přijatá při podávání (délka podání injekce atd.);

j) délka trvání ošetřování přípravkem a období následného pozorování;

k) veškeré podrobnosti týkající se jiných veterinárních přípravků, které byly podávány

v období probíhajícího klinického hodnocení před nebo současně se zkoušeným přípravkem, a v případě současného podání podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;

l) veškeré výsledky klinických hodnocení s úplným popisem výsledků na základě kritérií účinnosti a bodů pro vyřazení konkrétně uvedených v protokolu klinického hodnocení a popřípadě včetně výsledků statistických hodnocení;

m) veškeré podrobnosti o všech nezamýšlených účincích, ať jsou škodlivé či nikoliv, a o všech opatřeních přijatých v jejich důsledku; pokud je to možné, prošetří se příčinný vztah;

n) účinek na užitkovost zvířat, pokud se takový účinek projeví;

o) účinky na kvalitu potravin získaných z ošetřených zvířat, zejména jde-li o veterinární přípravky určené k použití jako stimulátory užitkovosti;

p) závěr týkající se bezpečnosti a účinnosti v každém jednotlivém případě nebo shrnutí závěrů z hlediska frekvencí nebo jiných vhodných proměnných v případě konkrétního hromadného ošetření.

Pokud jedna nebo více položek a) až p) chybí, musí být podáno odůvodnění.

Držitel rozhodnutí o registraci učiní veškerá nezbytná opatření, aby byly původní dokumenty, které tvořily základ předložených údajů, uchovány po dobu nejméně pěti let od uplynutí platnosti registrace veterinárního přípravku.

Pro každé klinické hodnocení se klinická pozorování shrnou v přehledu hodnocení a jejich výsledků, s uvedením zejména:

a) počtu zvířat v kontrolních skupinách a počtu pokusných zvířat ošetřovaných individuálně nebo hromadně, s rozlišením podle druhu, plemene nebo linie, věku a pohlaví;

b) počtu zvířat vyřazených předčasně z hodnocení a důvodů pro takové vyřazení;

c) v případě zvířat z kontrolních skupin, zda:
   - nebyla nijak ošetřována nebo
   - jim bylo podáno placebo nebo
   - jim byl podáván jiný veterinární přípravek registrovaný ve Společenství pro stejnou indikaci k použití u stejných cílových druhů zvířat nebo
   - jim byla podávána stejná zkoušená léčivá látka ve formě přípravku odlišného složení nebo odlišnou cestou;

d) frekvence pozorovaných nežádoucích účinků;

e) popřípadě pozorování týkajících se účinku na užitkovost zvířat;

f) podrobností týkajících se pokusných zvířat, u kterých může být zvýšené riziko v důsledku jejich věku, způsobu chovu nebo krmení, nebo účelu, pro který jsou určena, nebo zvířat, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní zřetel;

g) statistických hodnocení výsledků.

Zkoušející na závěr vypracuje obecné závěry týkající se účinnosti a bezpečnosti veterinárního přípravku za navrhovaných podmínek použití, spolu s veškerými informacemi týkajícími se indikací a kontraindikací, dávkování a průměrné délky léčby a popřípadě veškerých pozorovaných interakcí s ostatními veterinárními přípravky nebo doplňkovými látkami v krmivech a veškerých zvláštních opatření, která mají být přijímána v průběhu léčby, a popřípadě pozorovaných klinických příznaků předávkování.

V případě fixních kombinací léčivých látek zkoušející dále vypracuje závěry týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku ve srovnání s odděleným podáváním dotčených léčivých látek.

HLAVA II

POŽADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky stanovené právními předpisy Společenství o tlumení a eradikaci některých infekčních nákaz zvířat, vztahují se na imunologické veterinární přípravky následující požadavky, s výjimkou případů, kdy jsou přípravky určené k použití u některých druhů nebo pro konkrétní indikace ve smyslu hlavy III této přílohy a příslušných pokynů.

ČÁST 1: SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

A. ADMINISTRATIVNÍ ÚDAJE

Imunologický veterinární přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem léčivé látky či léčivých látek, spolu s biologickou aktivitou , účinností nebo titrem, lékovou formou, popřípadě cestou a způsobem podání a popisem konečného prodejního balení přípravku, včetně obalu, označení na obalu a příbalové informace. Zřeďovače mohou být baleny společně s lékovkami obsahujícími léčivou látku nebo mohou být baleny samostatně.

Informace o zřeďovačích, které jsou nezbytné pro rekonstituci přípravku, musí být součástí registrační dokumentace. Imunologický veterinární přípravek se považuje za jeden přípravek i tehdy, pokud je k přípravě různých aplikačních forem konečného přípravku nutné použít více než jeden zřeďovač, což může být z důvodu různých cest či způsobů podání.

Uvede se jméno a adresa žadatele, společně se jménem a adresou výrobce a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby a kontroly (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců léčivé látky či látek), popřípadě se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet a označení svazků dokumentace předložených se žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, uvede jaké.

K administrativním údajům se připojí kopie dokumentu, který prokazuje, že výrobce má povolení výroby imunologických veterinárních přípravků podle § 62 zákona. Dále se uvede seznam organismů, se kterými si v místě výroby zachází.

Žadatel předloží seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena nebo zamítnuta.

B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČOVÁNÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s přílohou č. 3 této vyhlášky.

Dále žadatel předloží návrh textu pro označení na vnitřním a vnějším obalu v souladu s § 37 zákona, společně s příbalovou informací, pokud je požadována, podle § 37 odst. 3 zákona. Žadatel dále předloží jeden nebo více vzorků nebo návrhů prodejního balení všech vnitřních a vnějších obalů, ve kterých má být veterinární přípravek uváděn na trh v českém jazyce, v odůvodněném případě v jednom z úředních jazyků Evropské unie. Po dohodě s Veterinárním ústavem lze návrhy prodejního balení předložit pouze v černobílém provedení a v elektronické podobě.

C. PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY

Každý podrobný a kritický souhrn podle § 26 odst. 6 zákona musí být vypracován s ohledem aktuální stav vědeckého poznání v době podání žádosti. Obsahovat vždy vyhodnocení všech zkoušek a hodnocení, které tvoří dokumentaci k žádosti o registraci, a zaměří se na všechny záležitosti důležité pro posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního přípravku. Zahrnuty do něj jsou podrobné výsledky zkoušek a hodnocení a přesné odkazy na literaturu.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku k podrobným a kritickým souhrnům, v podobě tabulek nebo grafů, je-li to možné. Podrobné a kritické souhrny musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Podrobné a kritické souhrny musí být opatřeny podpisem a datovány a musí k nim být připojeny informace o vzdělání, školení a profesních zkušenostech autora. Uvede se profesní vztah autora k žadateli.

ČÁST 2: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ/MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST)

Všechny zkušební postupy musí splňovat nezbytná kritéria pro analýzu a kontrolu jakosti výchozích surovin a konečného přípravku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. Uvede se dostatečně podrobně popis veškerých zvláštních přístrojů a zařízení, které mohou být použity, popřípadě se přiloží nákres. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy.

V případě zkušebních postupů uvedených v Evropském lékopisu nebo lékopisu členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

Pokud je to možné, použije se chemický a biologický referenční materiál Evropského lékopisu. Pokud jsou použity jiné referenční přípravky a standardy, musí být uvedeny a podrobně popsány.

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

1. Kvalitativní údaje

„Kvalitativními údaji“ o všech složkách imunologického veterinárního přípravku se rozumí označení nebo popis:

- léčivé látky či léčivých látek,
- složek adjuvans,
- složek pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně konzervačních látek, stabilizátorů, emulgátorů, barviv, látek pro úpravu chuti a vůně, identifikátorů atd.,
- složek lékové formy podávané zvířatům.

Tyto údaje se doplní jakýmikoliv důležitými údaji o obalu a popřípadě o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude imunologický veterinární přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány. Pokud daný prostředek není dodáván s imunologickým veterinárním přípravkem, musí být poskytnuty důležité informace o tomto prostředku, pokud jsou nezbytné pro hodnocení přípravku.

2. Obvyklá terminologie (názvosloví)

Obvyklou terminologií, která se použije při popisu složek imunologických veterinárních přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení § 26 odst. 5 písm. b) zákona rozumí:

- v případě látek uvedených v Evropském lékopisu, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopisu jednoho z členských států, hlavní název příslušného článku,, který bude závazný pro všechny takové látky, s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o původu a způsobu přípravy, s případným doplněním jakýchkoli jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení "E" kódem, který je jim přidělen podle jiného právního předpisu[13a)].

3. Kvantitativní údaje

Při uvádění „kvantitativních údajů“ o léčivých látkách imunologického veterinárního přípravku je nezbytné, kdykoliv je to možné, uvádět počet organismů, obsah specifikovaných bílkovin, hmotnost, počet mezinárodních jednotek (IU) nebo jednotek biologické aktivity, a to buď v jednotce lékové formy / dávky, nebo v jednotce objemu, a s ohledem na adjuvans a složky pomocných látek uvádět hmotnost nebo objem každé z nich s náležitým přihlédnutím k podrobnostem stanoveným v oddíle B.

Pokud byla definována mezinárodní jednotka biologické aktivity, použije se tato jednotka.

Jednotky biologické aktivity, pro které neexistují žádné veřejně dostupné údaje, se vyjádří tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o aktivitě látek, např. uvedením imunologického efektu, na kterém je založena metoda pro stanovení dávky.

4. Vývoj přípravku

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek a vnitřního obalu, doložené vědeckými údaji o vývoji přípravku. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním.

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle § 26 odst. 5 písm. d) zákona se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň:

- různé stupně výroby (včetně výroby antigenu a postupů purifikace), aby bylo možné posoudit opakovatelnost výrobního postupu a rizika nežádoucího ovlivnění konečných přípravků, jako je mikrobiologická kontaminace. Musí být prokázána validace klíčových stupňů výrobního postupu a validace výrobního postupu jako celku s výsledky validačních studií u tří po sobě následujících šarží vyrobených za použití popsaného způsobu výroby,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se bezpečnostních opatření přijatých k zajištění homogenity a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku,
- uvedení všech látek s uvedením stupně výroby, při kterém jsou použity, včetně těch, které nelze v průběhu výroby získat nebo které nejsou obsaženy v konečném přípravku,
- podrobnosti o homogenizaci (blendování), s uvedením kvantitativních údajů o všech použitých látkách,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výroby.

C. VÝROBA A KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

Pro účely tohoto odstavce se "výchozími surovinami" rozumějí všechny složky použité pro

výrobu imunologického veterinárního přípravku. Kultivační média sestávající z několika složek použitá pro výrobu léčivé látky se považují za jednu výchozí surovinu. Nicméně kvalitativní a kvantitativní složení jakéhokoli kultivačního média musí být předloženo, pokud se orgány domnívají, že tyto informace jsou důležité pro jakost konečného přípravku a jakákoli případná rizika. Pokud jsou pro přípravu těchto kultivačních médií použity suroviny živočišného původu, musí být uvedeny použité druhy zvířat a tkání.

Registrační dokumentace musí obsahovat specifikace, informace o zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin, a výsledky pro šarži pro všechny použité složky a musí být předložena v souladu s následujícími ustanoveními.

1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisu

Pro všechny výchozí suroviny, které jsou uvedeny v Evropském lékopisu se použijí články uvedeného lékopisu.

Pokud jde o ostatní látky, může každý členský stát požadovat dodržování svého vlastního národního lékopisu s ohledem na přípravky vyráběné na jeho území.

Jsou-li složky v souladu s požadavky Evropského lékopisu nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení § 26 odst. 5 písm. h) zákona za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

Barviva ve všech případech splňují vždy požadavky stanovené v Hlavě VIII této přílohy.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopisu, musí být předložen důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

V případech, kdy by specifikace nebo jiná ustanovení uvedená v článku Evropského lékopisu nebo v lékopisu členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od žadatele o registraci vhodnější specifikace. Údajná nedostatečnost musí být oznámena orgánům odpovědným za dotyčný lékopis.

V případech, kdy není výchozí surovina popsána ani v Evropském lékopisu, ani v lékopisu členského státu, může být uznán soulad s článkem lékopisu třetí země; v takových případech předloží žadatel kopii takového článku, v případě potřeby společně s validací zkušebních postupů obsažených v článku a popřípadě s překladem.

Jsou-li používány výchozí suroviny živočišného původu, musí být v souladu s příslušnými články včetně obecných článků a obecných kapitol Evropského lékopisu. Prováděné zkoušky a kontroly musí být přiměřené s ohledem na výchozí surovinu.

Žadatel předloží dokumentaci k tomu, aby prokázal, že výchozí suroviny a výroba veterinárního přípravku jsou v souladu s požadavky Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků, jakož i s požadavky odpovídajícího článku Evropského lékopisu. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušný článek Evropského lékopisu.

2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopisu

2.1 Výchozí suroviny biologického původu

Popis se uvede formou článku (monografie).

Výroba vakcín musí být vždy, když je to možné, založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných inokulech. Pro výrobu imunologických veterinárních přípravků obsahujících séra musí být uveden původ, obecný zdravotní a imunologický stav zvířat, od kterých jsou získávána, a definovány použité směsi surovin.

Původ, včetně zeměpisné oblasti, a veškeré kroky prováděné s výchozími surovinami se popíší a dokumentují. V případě geneticky upravených výchozích surovin musí tyto informace obsahovat podrobnosti , jako je popis výchozích buněk a kmenů, konstrukce expresního vektoru (název, původ, funkce replikonu, promotor, další regulační mechanismy), kontrola účinné inzerce sekvence DNA nebo RNA, oligonukleotidové sekvence plazmidového vektoru v buňkách, plazmid použitý pro kotransfekci, přidané nebo deletované geny, biologickou aktivitu konečného konstruktu a exprimovaných genů, počet kopií a genetická stabilita.

Inokula, včetně buněčných inokul a surového séra pro výrobu imunních sér, musí být zkoušena na identitu a přítomnost cizích agens.

Musí být předloženy informace týkající se všech použitých látek biologického původu ve všech stupních výrobního procesu. Tyto informace zahrnují:

- podrobnosti o zdroji surovin,
- podrobnosti o veškerých prováděných úpravách, purifikaci a inaktivaci, společně s údaji o validaci těchto postupů a kontrolách prováděných v průběhu výroby,
- podrobnosti o všech zkouškách na kontaminaci prováděných u každé šarže látky.

Pokud je zjištěna přítomnost nebo existuje podezření na přítomnost cizích agens, musí být příslušná surovina vyřazena z výroby nebo použita za velmi výjimečných okolností, pouze když další zpracování přípravku zajistí jejich odstranění nebo inaktivaci; odstranění popřípadě inaktivace těchto cizích agens musí být prokázány.

Pokud jsou použita buněčná inokula, musí být prokázáno, že buněčné charakteristiky zůstávají nezměněny až do nejvyšší pasáže použité pro výrobu.

V případě živých oslabených vakcín musí být předložen důkaz stability dosaženého oslabení inokula.

Musí být předložena dokumentace prokazující, že inokula, buněčná inokula, šarže séra a jiné suroviny pocházející z druhů zvířat relevantních pro přenos TSE jsou v souladu s požadavky Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků, jakož i s požadavky příslušného článku Evropského lékopisu. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro jakost léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušný článek Evropského lékopisu.

Pokud to požaduje příslušný orgán, předloží se vzorky biologické výchozí suroviny nebo činidel použitých ve zkušebních postupech, aby mohl tento orgán zajistit provedení kontrolních zkoušek.

2.2 Výchozí suroviny, které nemají biologický původ

Popis se uvede formou článku (monografie) s následujícími náležitostmi:

- název výchozí suroviny splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy,
- popis výchozí suroviny uvedený formou podobnou té, která je používána v popisné části látek v Evropském lékopisu,
- funkce výchozí suroviny,
- způsob identifikace,
- všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby, maximální doba skladování.

D. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ V PRŮBĚHU VÝROBNÍHO PROCESU

1. Registrační dokumentace obsahuje vždy údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které jsou prováděny při výrobě ve stádiu meziproduktu za účelem ověření souladu výrobního procesu a konečného přípravku.
2. V případě inaktivovaných nebo detoxikovaných vakcín musí být inaktivace či detoxikace zkoušeny v každém výrobním cyklu bezprostředně po proběhnutí procesu inaktivace či detoxikace a po neutralizaci, pokud nastane, avšak před dalším stupněm výroby.

E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

U všech zkoušek se pro účely hodnocení jakosti uvede s dostatečně přesnými podrobnostmi popis metod analýzy konečného přípravku.

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku. Pokud existují příslušné lékopisné články a pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než ty, které jsou uvedeny v článcích Evropského lékopisu nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopisu členského státu, musí být předložen důkaz, že konečný přípravek by splňoval požadavky na kvalitu stanovené příslušným lékopisem pro příslušnou lékovou formu, pokud by byl zkoušen podle příslušných článků. V žádosti o registraci se uvedou zkoušky, které jsou prováděny na reprezentativních vzorcích každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny u každé šarže. Uvedou se limity pro propouštění.

Pokud je to možné, používá se chemický a biologický referenční materiál Evropského lékopisu. Jestliže jsou používány jiné referenční přípravky a standardy, musí být uvedeny a podrobně popsány.

1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

Zkoušky obecných vlastností, se vždy, když je to možné, týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních nebo chemických zkoušek, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, viskozita atd. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel pro každý jednotlivý případ určit specifikace s odpovídajícími mezemi spolehlivosti.

2. Totožnost léčivé látky či léčivých látek

Pokud je to nezbytné, provede se zvláštní zkouška totožnosti.

3. Titr či síla šarže

U každé šarže se provede kvantifikace léčivé látky, která prokáže, že každá šarže obsahuje odpovídající sílu nebo titr k zajištění bezpečnosti a účinnosti.

4. Identifikace a stanovení obsahu adjuvans

V konečném přípravku se ověří množství a povaha adjuvans a jeho složek v rozsahu dostupných zkušebních postupů.

5. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Pokud je to nutné, pomocná látka či pomocné látky podléhají alespoň zkouškám totožnosti.

Provedení zkoušky pro horní a spodní limit je povinné pro konzervační látky. Provedení zkoušky pro horní limit je povinné pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může být příčinou nežádoucího účinku.

6. Zkoušky bezpečnosti

Kromě výsledků zkoušek předložených v souladu s částí 3 této hlavy (zkoušky bezpečnosti) musí být předloženy údaje o zkouškách bezpečnosti šarže. Tyto zkoušky spočívají nejlépe ve

studiích předávkování prováděných alespoň u jednoho z nejcitlivějších cílových druhů zvířat a alespoň doporučenou cestou podání, která představuje největší riziko. Od rutinního používání zkoušky bezpečnosti šarže může být v zájmu dobrých životních podmínek zvířat upuštěno, pokud byl vyroben dostatečný počet po sobě následujících výrobních šarží, které tuto zkoušku splnily.

7. Zkouška na sterilitu a čistotu

Provedeny musí být odpovídající zkoušky k prokázání nepřítomnosti kontaminace cizími agens nebo jinými látkami podle povahy imunologického veterinárního přípravku, způsobu a podmínek výroby. Pokud je rutinně u každé šarže používáno méně zkoušek, než vyžaduje příslušný Evropský lékopis, prováděné zkoušky musí být zásadní pro prokázání shody s článkem. Je nutné předložit důkaz o tom, že pokud by imunologický veterinární přípravek byl podroben všem zkouškám v souladu s článkem lékopisu splňoval by požadavky takového článku.

8. Zbytková vlhkost

Každá šarže lyofylizovaného přípravku musí být zkoušena na obsah zbytkové vlhkosti.

9. Inaktivace

U inaktivovaných vakcín se na přípravku v konečném vnitřním obalu provede zkouška k ověření inaktivace, pokud tato zkouška nebyla provedena v pokročilém stupni výrobního postupu.

F. SHODA MEZI JEDNOTLIVÝMI ŠARŽEMI

K tomu, aby bylo zajištěno, že kvalita přípravku je u jednotlivých šarží shodná, a aby byla prokázána shoda se specifikacemi, musí být předložen úplný protokol tří po sobě následujících šarží, který obsahuje výsledky všech zkoušek provedených během výroby a u konečného přípravku.

G. ZKOUŠKY STABILITY

Údaje a dokumentace přikládané k žádosti o registraci § 26 odst. 5 písm. f) a h) zákona se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byla stanovena doba použitelnosti navržená žadatelem. Tyto zkoušky musí být vždy studiemi prováděnými v reálném čase; musí být provedeny u dostatečného počtu šarží vyrobených v souladu s popsaným výrobním postupem a u přípravků skladovaných v konečném vnitřním obalu či konečných vnitřních obalech; tyto zkoušky zahrnují biologické a fyzikálně-chemické zkoušky stability.

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrhovanou dobu použitelnosti za všech navrhovaných podmínek skladování.

V případě přípravků podávaných v krmivu musí být rovněž uvedeny informace o době použitelnosti přípravku v různých stádiích přimíchání do krmiva, pokud je vmícháván v souladu s doporučenými pokyny.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován, nebo je podáván v pitné vodě, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti přípravku rekonstituovaného v souladu s doporučením. Předloží se údaje dokládající navrhovanou dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

Údaje o stabilitě získané u kombinovaných přípravků mohou být použity jako předběžné údaje pro deriváty obsahující jednu či více stejných složek.

Navrhovaná doba použitelnosti při používání musí být odůvodněna.

Prokázána musí být účinnost jakéhokoli systému konzervace.

Informace o účinnosti konzervačních látek u jiných podobných imunologických veterinárních přípravků od stejného výrobce mohou být dostačující.

H. DALŠÍ INFORMACE

Registrační dokumentace může obsahovat informace týkající se jakosti imunologického veterinárního přípravku, které nejsou obsaženy v předcházejících oddílech.

ČÁST 3: ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI

A. ÚVOD A OBECNÉ POŽADAVKY

Zkoušky bezpečnosti musí ukázat možná rizika imunologického veterinárního přípravku, která se mohou vyskytnout za navržených podmínek použití u zvířat: tato rizika se vyhodnotí ve vztahu k možným přínosům přípravku.

Pokud imunologický veterinární přípravek obsahuje živé organismy, zejména takové, které mohou být rozšiřovány očkovanými zvířaty, hodnotí se možné riziko pro neočkovaná zvířata stejného nebo jiného druhu zvířat, která mohou být přípravku vystavena.

Studie bezpečnosti se provádějí u cílových druhů zvířat. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a šarže použitá ke zkoušení bezpečnosti se odebere z šarže nebo šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsaným v části 2 registrační dokumentace předložené s žádostí o registraci.

Pokud imunologický veterinární přípravek obsahuje živý organismus, dávka, která má být použita v laboratorních zkouškách popsaných v oddílech B.1 a B.2, musí odpovídat množství přípravku obsahujícího maximální titr. Je-li to nezbytné, koncentrace antigenu může být upravena tak, aby byla získána požadovaná dávka. U inaktivovaných vakcín musí použitá dávka odpovídat množství doporučenému pro použití obsahujícímu maximální obsah antigenu, s výjimkou odůvodněných případů.

Dokumentace týkající se bezpečnosti se použije k hodnocení možných rizik, která mohou vznikat z vystavení člověka k působení veterinárnímu přípravku, například během podávání přípravku zvířeti.

B. LABORATORNÍ ZKOUŠKY

1. Bezpečnost podání jedné dávky

Imunologický veterinární přípravek se podá v doporučené dávce a všemi doporučenými cestami podání zvířatům všech druhů a kategorií, pro které je určen, a to včetně nejmladších zvířat, kterým může být podáván. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí. Tyto studie popřípadě zahrnou podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa injekce. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

Zvířata se pozorují a vyšetřují až do doby, kdy už nelze očekávat výskyt reakcí, přičemž období pozorování a vyšetřování zvířat však musí vždy trvat nejméně 14 dnů po podání.

Tato studie může být součástí studie týkající se opakovaného podání dávky, která je požadována podle bodu 3, nebo od takové studie lze upustit, pokud výsledky studie týkající se podání zvýšené dávky požadované v bodě 2 neodhalily žádné příznaky celkové nebo místní reakce.

2. Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky

Zkoušky týkající se podání zvýšené dávky se vyžadují pouze u živých imunologických veterinárních přípravků.

Zvýšená dávka imunologického veterinárního přípravku se podá všemi doporučenými cestami podání zvířatům nejcitlivějších kategorií cílových druhů, pokud neexistují důvody pro výběr nejcitlivějších cest z několika podobných cest podání. V případě imunologických veterinárních přípravků podávaných injekčně musí být dávky a cesta či cesty podání zvoleny s přihlédnutím k maximálnímu objemu, který může být podán na jakémkoli jednom místě injekce. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí nejméně po dobu 14 dnů po podání. Zaznamenají se další kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

V případě potřeby zahrnují tyto studie podrobná postmortální makroskopická a mikroskopická vyšetření místa injekce, pokud toto nebylo provedeno v souladu s bodem 1.

3. Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky

Jestliže se imunologické veterinární přípravky mají podávat více než jednou, jako součást základního vakcinačního schématu, požaduje se předložení studie opakovaného podání jedné dávky, která má odhalit jakékoliv nežádoucí účinky vyvolané takovým podáním. Tyto zkoušky se provádějí u nejcitlivějších kategorií cílových druhů zvířat, jako například u určitých plemen, či věkových skupin, a za použití všech doporučených cest podání.

Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí nejméně po dobu 14 dnů po posledním podání. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

4. Zkoušky reprodukčních ukazatelů

Předložení zkoušek reprodukčních ukazatelů může být nutné, pokud údaje naznačují, že výchozí surovina, ze které je přípravek odvozen, může být potenciálním rizikovým faktorem. Zkouší se reprodukční ukazatele samců a nebřezích a březích samic po podání doporučené dávky nejcitlivější cestou podání. Dále se zkouší škodlivé účinky na potomstvo, včetně teratogenních a abortivních účinků.

Tyto studie mohou tvořit část studií bezpečnosti popsaných v bodech 1, 2, 3 nebo ve studiích prováděných v terénních podmínkách stanovených v oddíle C.

5. Zkoušky imunologických funkcí

Pokud by imunologický veterinární přípravek mohl nepříznivě ovlivňovat imunitní odpověď očkovaného zvířete nebo jeho potomstva, provedou se patřičné zkoušky imunologických funkcí.

6. Zvláštní požadavky na živé vakcíny

6.1 Šíření vakcinačního kmene

Vyšetří se šíření vakcinačního kmene z vakcinovaných cílových zvířat na nevakcinovaná, a to s využitím doporučené cesty podání, která může s největší pravděpodobností působit šíření. Dále může být nezbytné vyšetřit šíření na necílové druhy zvířat, které by mohly být vysoce vnímavé k živému vakcinačnímu kmeni.

6.2 Šíření ve vakcinovaném zvířeti

Trus, moč, mléko, vejce, sekrety dutiny ústní a nosní a další sekrety se dle povahy přípravku zkouší na přítomnost organismu. Dále může být nutné předložení studií šíření vakcinačního kmene v těle, se zvláštní pozorností k predilekčním místům replikace organismu. V případě

živých vakcín pro zoonózy ve smyslu jiného právního předpisu[13d)] k použití u zvířat určených k produkci potravin musí tyto studie obzvláště brát zřetel na perzistenci organismu v místě injekce.

6.3 Reverze k virulenci oslabených vakcín

Reverze k virulenci se vyšetřuje u matečného inokula. Pokud matečné inokulum není k dispozici v dostatečném množství, vyšetří se inokulum z nejnižší pasáže použité pro výrobu. Použití jiné pasáže musí být odůvodněno. Úvodní vakcinace se provede s použitím cesty podání, která může nejpravděpodobněji vést k reverzi k virulenci. Provedou se následné pasáže na pěti skupinách cílových druhů zvířat, pokud neexistují důvody pro provedení více pasáží nebo pokud organismus nezmizí ze zkoušených zvířat dříve. Pokud se organismus nereplikuje dostatečně, provede se tolik pasáží, kolik je možno provést u cílových druhů zvířat.

6.4 Biologické vlastnosti vakcinačního kmene

K co možná nejpřesnějšímu stanovení charakteristických biologických vlastností vakcinačního kmene (např. neurotropismus) může být potřebné provedení dalších zkoušek.

6.5 Rekombinace nebo předávání genomu kmenů

Předloží se argumenty týkající se pravděpodobnosti rekombinace nebo předávání genomu s terénními nebo dalšími kmeny.

7. Bezpečnost pro uživatele

Tento oddíl obsahuje údaje o účincích pozorovaných v předcházejících oddílech a uvádí je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka k danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

8. Zkoušení reziduí

U imunologických veterinárních přípravků není za běžných okolností nutné provádět zkoušku reziduí. Pokud jsou však při výrobě imunologického veterinárního přípravku použity adjuvans nebo konzervační látky, v dokumentaci se předloží posouzení možnosti přetrvání reziduí v potravinách. Je-li to nezbytné předloží se údaje o šetření účinků takových reziduí .

Navrhne se ochranná lhůta a její dostatečnost se diskutuje ve vztahu k veškerým provedeným zkouškám reziduí.

9. Interakce

Jestliže je v souhrnu údajů o přípravku obsaženo prohlášení o slučitelnosti s jinými imunologickými veterinárními přípravky, uvedou se údaje týkající se bezpečnosti takového spojení. Popsány musí být jakékoli známé interakce s veterinárními přípravky.

C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

S výjimkou odůvodněných případů se výsledky laboratorních studií doplní údaji ze studií prováděných v terénních podmínkách, pro tyto studie se použijí šarže vyrobené v souladu s výrobním postupem popsaným v žádosti o registraci. Tyto studie prováděné v terénních podmínkách mohou zároveň zkoumat bezpečnost i účinnost.

D. HODNOCENÍ RIZIK PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ

Účelem hodnocení rizik pro životní prostředí je zhodnotit možné škodlivé účinky, které může

---

[13d)] Vyhláška č. 356/2004 Sb., o sledování (monitoringu) zoonóz a původců zoonóz a o změně vyhlášky č. 299/2003 Sb., o opatřeních pro předcházení a zdolávání nákaz a nemocí přenosných ze zvířat na člověka.

použití přípravku způsobit životnímu prostředí, a stanovit veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Takové hodnocení se za obvykle provádí ve dvou fázích. První fáze hodnocení musí být provedena vždy. Hodnocení se provede v souladu se pokyny Komise a agentury. Toto hodnocení stanoví možné vystavení životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

- cílový druh zvířat a předpokládané používání,
- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do životního prostředí,
- možné vylučování přípravku a jeho léčivých látek do životního prostředí z ošetřovaných zvířat a přetrvávání v exkretech,
- odstraňování nepoužitelného přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

V případě živých vakcinačních kmenů, které mohou být původci zoonóz, se rovněž posoudí riziko pro člověka.

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

E. HODNOCENÍ POŽADOVANÉ PRO VETERINÁRNÍ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ GENETICKY MODIFIKOVANÉ ORGANISMY NEBO Z GENETICKY MODIFIKOVANÝCH ORGANISMŮ SESTÁVAJÍCÍ

V případě veterinárních přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávajících musí být k žádosti přiloženy dokumenty požadované podle jiného právního předpisu[9)].

ČÁST 4: ZKOUŠKY ÚČINNOSTI

KAPITOLA I

1. Obecné zásady

Účelem hodnocení popsaného v této části je prokázat nebo potvrdit účinnost imunologického veterinárního přípravku. Veškerá tvrzení uváděná žadatelem s ohledem na vlastnosti, účinky a použití přípravku musí být v celém rozsahu podpořena výsledky hodnocení, obsaženými v žádosti o registraci.

2. Provádění hodnocení

Všechna hodnocení účinnosti musí být prováděna v souladu s plně posouzeným podrobným protokolem, který je písemně zaznamenán před zahájením hodnocení. Dobré životní podmínky zvířat zařazených do hodnocení podléhají veterinárnímu dozoru a plně se zohledňují při přípravě každého protokolu hodnocení a v průběhu celého hodnocení.

Hodnocení probíhá podle předem vypracovaných systematických písemných postupů upravujících organizaci, provádění, sběr údajů, dokumentaci a ověřování hodnocení účinnosti.

S výjimkou odůvodněných případů musí být hodnocení prováděná v terénních podmínkách prováděna v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe,.

Před zahájením všech hodnocení prováděných 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 zacházení s ošetřenými zvířaty a pro získávání potravin z nich. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděné v terénních podmínkách prováděno s využitím zaslepení, použije se pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních hodnoceních prováděných v terénních podmínkách § 37 zákona obdobně. Ve všech případech musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy "pouze k veterinárnímu hodnocení prováděnému v terénních podmínkách".

KAPITOLA II

A. Obecné požadavky

1. Volba antigenů nebo vakcinačních kmenů musí být odůvodněna na základě epizootologických údajů.
2. Hodnocení účinnosti prováděná v laboratoři musí být prováděna formou kontrolovaných zkoušek s využitím neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách, s výjimkou případů, kdy to není možné z důvodů zajištění dobrých životních podmínek zvířat, a případů, kdy lze účinnost prokázat jinak.

   Obecně se tato laboratorní hodnocení doplní hodnoceními prováděnými v terénních podmínkách, včetně neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách.

   Veškerá hodnocení se popíší dostatečně podrobně, aby je bylo možno zopakovat v kontrolovaných hodnoceních prováděných na žádost příslušných orgánů. Zkoušející musí prokázat, že všechny použité techniky odpovídají účelu, ke kterému jsou použity.

   Předloží se zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.
3. Účinnost imunologického veterinárního přípravku se prokazuje pro všechny kategorie cílových druhů zvířat, pro které je vakcinace doporučena, všemi doporučenými cestami podání a s využitím navrženého časového rozvrhu podávání. V případě potřeby se odpovídajícím způsobem vyhodnotí vliv pasivně získaných a mateřských protilátek na účinnost vakcíny. S výjimkou odůvodněných případů se nástup a trvání imunity stanoví s ohledem na údaje získané v rámci hodnocení a doloží se takovými údaji.
4. Účinnost každé složky polyvalentních (vícesložkových) a kombinovaných imunologických veterinárních přípravků musí být prokázána. Pokud je přípravek doporučen k podání v kombinaci s dalším veterinárním přípravkem nebo k současnému podání s dalším veterinárním přípravkem, musí být prokázáno, že jsou tyto přípravky kompatibilní.
5. Pokud je přípravek součástí vakcinačního schématu doporučeného žadatelem, musí být prokázán účinek primovakcinace či revakcinace nebo přispění imunologického veterinárního přípravku k účinnosti celého programu.
6. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a šarže použitá pro zkoušení účinnosti musí být získána z šarže či šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsaným v části 2 žádosti o registraci.
7. Jestliže je v souhrnu údajů o přípravku uvedeno tvrzení o kompatibilitě s jinými imunologickými přípravky, musí se prošetřit účinnost související s takovým spojením. Popíší se jakékoli další známé interakce s jakýmikoli jinými veterinárními přípravky. Souběžné nebo simultánní použití může být povoleno, pokud je podloženo odpovídajícími studiemi.

8. V případě diagnostických imunologických veterinárních přípravků podávaných zvířatům žadatel uvede, jak mají být vyhodnoceny reakce na přípravek.
9. V případě vakcín určených k rozlišení vakcinovaných a nakažených zvířat [značené (markerové) vakcíny], kdy se tvrzení o účinnosti spoléhá na in vitro diagnostické zkoušky, se předloží dostatečné údaje o diagnostických zkouškách, které umožní odpovídající posouzení těchto tvrzení týkajících se markerových vlastností.

B. Hodnocení prováděná v laboratoři

1. Prokázání účinnosti se zásadně provádí za řádně kontrolovaných laboratorních podmínek čelenží po podání imunologického veterinárního přípravku cílovému zvířeti za doporučených podmínek použití. Pokud je to možné, musí podmínky, za kterých je čelenž prováděna, napodobovat přirozené podmínky infekce. Předloží se podrobnosti o čelenžním kmenu a jeho vhodnosti pro čelenžní zkoušku.

   U živých vakcín se s výjimkou odůvodněných případů použijí šarže obsahující minimální titr nebo účinnost, U jiných přípravků se s výjimkou odůvodněných případů použijí šarže s minimálním obsahem léčivé látky.
2. Vždy když je to možné, určí se a dokumentuje se imunitní mechanismus (buněčná/humorální imunita, místní/generalizovaná odpověď, třídy imunoglobulinů), který je vyvolán v důsledku podání imunologického veterinárního přípravku cílovým zvířatům doporučenou cestou podání.

C. Hodnocení prováděná v terénních podmínkách

1. S výjimkou odůvodněných případů se výsledky laboratorních hodnocení doplní údaji o hodnoceních prováděných v terénních podmínkách, s použitím reprezentativních šarží výrobního postupu popsaného v žádosti o registraci. Tatáž studie prováděná v terénních podmínkách může zkoumat bezpečnost i účinnost.
2. Pokud laboratorní hodnocení nemohou poskytnout podklady pro hodnocení účinnosti, je možné uznat pouze hodnocení provedená v terénních podmínkách.

ČÁST 5: ÚDAJE A DOKUMENTY

A. ÚVOD

Dokumentace týkající se studií bezpečnosti a účinnosti musí obsahovat úvod, ve kterém je vymezen předmět a kde jsou uvedeny zkoušky, které byly provedeny podle částí 3 a 4, jakož i shrnutí, spolu s podrobnými odkazy na bibliografii. Toto shrnutí musí obsahovat objektivní diskusi o všech získaných výsledcích a musí vést k závěru o bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního přípravku. Vypuštění jakýchkoli zkoušek nebo hodnocení ze seznamu musí být uvedeno a diskutováno.

B. LABORATORNÍ STUDIE

U všech studií musí být uvedeny následující údaje:

1. shrnutí,
2. název subjektu, který studie provedl,
3. podrobný zkušební protokol, ve kterém je uveden popis použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako druh nebo plemeno zvířat, kategorie zvířat, odkud byla získána, jejich identifikace a počet, podmínky, za kterých byla držena a krmena (mimo jiné s uvedením, zda byla prosta specifikovaných patogenů nebo specifikovaných protilátek, typu a množství všech doplňkových látek obsažených v krmivu), dávka, cesta, rozvrh a data podání, popis a zdůvodnění použitých statistických metod,

4. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřována,
5. v případě ošetřovaných zvířat a tam, kde je to vhodné, zda byl těmto zvířatům podáván zkoušený přípravek či jiný přípravek registrovaný ve Společenství,
6. všechna obecná a individuální pozorování a získané výsledky (s uvedením průměrů a standardních odchylek), a to příznivé i nepříznivé. Údaje se popíší dostatečně podrobně, aby bylo možno výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem. Primární údaje se předloží ve formě tabulek. K vysvětlení a doložení mohou být výsledky provázeny reprodukcemi záznamů, mikrosnímky či jiným vhodným způsobem,
7. povaha, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích účinků,
8. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií s uvedením důvodu či důvodů pro jejich vyřazení,
9. statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení, a rozptyl v získaných datech,
10. výskyt a průběh veškerých interkurentních onemocnění,
11. veškeré podrobnosti týkající se veterinárních přípravků (jiných než je zkoušený přípravek), jejichž podání bylo v průběhu studie nezbytné,
12. objektivní diskuse o získaných výsledcích, která vede k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

Údaje týkající se studií prováděných v terénních podmínkách musí být dostatečně podrobné, aby bylo možné přijmout objektivní stanovisko. Musí obsahovat následující náležitosti:

1. shrnutí,
2. jméno, adresu, funkci a kvalifikaci pověřeného zkoušejícího,
3. místo a datum podání, kód identifikace, který může odkazovat na jméno a adresu majitele zvířete či zvířat,
4. podrobnosti o protokolu hodnocení, s uvedením popisu použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako cesta podání, rozvrh podávání, dávka, kategorie zvířat, délka pozorování, sérologická odpověď a další vyšetření provedená u zvířat po podání,
5. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřena,
6. identifikaci ošetřených zvířat a zvířat v kontrolních skupinách (podle situace hromadnou nebo individuální), jako je druh, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav,
7. krátký popis způsobu chovu a krmení, s uvedením typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu,
8. veškeré údaje týkající se pozorování, parametrů užitkovosti a výsledků (s uvedením průměrů a standardních odchylek); pokud byly prováděny zkoušky a měření u jednotlivých zvířat, uvedou se individuální údaje,
9. veškerá pozorování a výsledky studií, příznivé i nepříznivé, s úplným výčtem pozorování a výsledků objektivních zkoušek účinku požadovaných pro hodnocení přípravku; uvedou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích,
10. účinky na užitkovost zvířat,
11. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení,

12. povahu, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích účinků,
13. výskyt a průběh jakýchkoli interkurentních onemocnění,
14. veškeré podrobnosti týkající se veterinárních přípravků (jiných než je zkoušený přípravek), které byly podány před nebo současně se zkoušeným přípravkem nebo v období pozorování; podrobnosti o všech pozorovaných interakcích,
15. objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

ČÁST 6: ODKAZY NA ODBORNOU LITERATURU

Uvedou se podrobně odkazy na odbornou literaturu citované ve shrnutí uvedeném v rámci části 1 a poskytnou se kopie.

HLAVA III

POŽADAVKY NA ZVLÁŠTNÍ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

1. Generické veterinární přípravky

Žádosti o registraci na základě § 27 odst. 1 zákona (generické veterinární přípravky) obsahují vždy údaje uvedené v částech 1 a 2 hlavy I této přílohy spolu s hodnocením rizik pro životní prostředí a údaji, které prokazují, že přípravek má stejné kvalitativní a kvantitativní složení léčivých látek a stejnou lékovou formu jako referenční léčivý přípravek, a údaji, které dokazují, že přípravek je bioekvivalentní s referenčním léčivým přípravkem. Jestliže je referenční veterinární přípravek biologickým léčivým přípravkem, doloží se splnění požadavků na dokumentaci uvedených v oddíle 2 pro podobné biologické veterinární přípravky.

U generických veterinárních přípravků se podrobné a kritické souhrny týkající se bezpečnosti a účinnosti zaměřují zejména na následující náležitosti:

- opodstatnění zásadní podobnosti,
- souhrn nečistot přítomných v šaržích léčivé látky či léčivých látek, jakož i konečného léčivého přípravku (a popřípadě příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), jak je navrženo pro použití v přípravku určeném k uvedení na trh, společně s hodnocením těchto nečistot,
- hodnocení studií bioekvivalence nebo odůvodnění, proč tyto studie nebyly provedeny, s odkazem na platné pokyny,
- žadatel by měl popřípadě k prokázání ekvivalence vlastností některých solí, esterů a derivátů registrované léčivé látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti poskytnout doplňující údaje; tyto údaje zahrnují důkazy o tom, že nedošlo ke změně ve farmakokinetických ani farmakodynamických vlastnostech léčivé složky nebo v toxicitě, které by mohly ovlivnit profil bezpečnosti a účinnosti;

Každé tvrzení v souhrnu údajů o přípravku, které není známé nebo odvoditelné z vlastností léčivého přípravku nebo jeho terapeutické skupiny, se podrobně diskutuje v neklinických či klinických přehledech a souhrnech a doloží se odkazy na odbornou literaturou nebo doplňujícími studiemi.

U generických veterinárních přípravků určených k podávání intramuskulární, subkutánní nebo transdermální cestou se předloží následující doplňující údaje:

- důkaz prokazující shodné či odlišné snižování obsahu reziduí z místa podání, které může být doloženo odpovídajícími studiemi deplece reziduí,

- důkaz prokazující snášenlivost cílového zvířete v místě podání, která může být doložena odpovídajícími studiemi snášenlivosti u cílových zvířat.

2. Podobné biologické veterinární přípravky

V souladu s § 27 odst. 5 zákona, pokud biologický veterinární přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému veterinárnímu přípravku, nesplňuje podmínky v definici generického léčivého přípravku, nesmí se informace, které mají být poskytnuty, omezovat pouze na části 1 a 2 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti. V takových případech se předloží doplňující údaje, zejména o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

Povaha a rozsah doplňujících údajů (tj. toxikologické a jiné studie bezpečnosti a odpovídající klinické studie) se stanoví pro každý jednotlivý případ v souladu s příslušnými vědeckými pokyny.

Vzhledem k rozmanitosti biologických veterinárních přípravků Veterinární ústav stanoví nezbytné studie předpokládané v částech 3 a 4, s přihlédnutím ke specifickým charakteristikám každého jednotlivého biologického veterinárního přípravku.

Obecné zásady, které mají být použity, se stanoví v pokynu, který přijme agentura, s přihlédnutím k charakteristikám dotčeného biologického veterinárního přípravku. Jestliže má referenční biologický veterinární přípravek více než jednu indikaci, tvrzení o podobné účinnosti a bezpečnosti biologického veterinárního přípravku se řádně odůvodní nebo, pokud je to nezbytné, prokáže samostatně pro každou indikaci, ke které se tvrzení vztahuje.

3. Dobře zavedené veterinární použití

V případě veterinárních přípravků s léčivou látkou či léčivými látkami, které mají dobře zavedené léčebné použití, jak je uvedeno v § 27 odst. 7 zákona, s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, se použijí následující zvláštní pravidla.

Žadatel předloží části 1 a 2, jak je popsáno v hlavě I této přílohy.

V částech 3 a 4 podrobné odkazy na odbornou literaturu postihují všechna hlediska bezpečnosti a účinnosti.

K prokázání dobře zavedeného veterinárního použití se použijí následující specifická pravidla:

3.1. K doložení dobře zavedeného veterinárního léčebného použití složek veterinárních přípravků se zohlední následující faktory:

a) doba, po kterou je léčivá látka používána;

b) kvantitativní hlediska používání léčivé látky;

c) míra vědeckého zájmu na používání léčivé látky (odrážející se v publikované odborné vědecké literatuře);

d) koherence vědeckých hodnocení.

Pro doložení dobře zavedeného použití může být pro různé látky potřeba různé časové období. Ve všech případech však období požadované pro doložení dobře zavedeného veterinárního léčebného použití složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset roků od prvního systematického a dokumentovaného použití této látky jako veterinárního přípravku ve Společenství.

3.2. Dokumentace předložená žadatelem postihuje vždy všechna hlediska hodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku pro navrhovanou indikaci u cílových druhů zvířat za použití navrhované cesty podání a režimu dávkování. Musí obsahovat nebo se odkazovat na přehled příslušné literatury, přihlížet k předregistračním a poregistračním studiím a publikované odborné literatuře prezentující zkušenosti v podobě

epidemiologických studií a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předložena musí být veškerá dokumentace, příznivá i nepříznivá. S ohledem na ustanovení o dobře zavedeném veterinárním použití je obzvláště nezbytné objasnit, že bibliografické odkazy na jiné zdroje důkazů (poregistrační studie, epidemiologické studie atd.) a nejen údaje týkající se zkoušek a hodnocení mohou sloužit jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku, jestliže je v žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno použití těchto zdrojů informací.

3.3. Zvláštní pozornost se vždy věnuje jakýmkoli chybějícím informacím a zdůvodní se, proč je možné doložit prokázání přijatelné míry bezpečnosti nebo účinnosti, přestože některé studie chybějí.

3.4 Podrobné a kritické souhrny týkající se bezpečnosti a účinnosti musí objasnit význam jakýchkoli předložených údajů, které se vztahují k jinému přípravku, než je přípravek určený k uvedení na trh. Musí být posouzeno, zda je zkoušený přípravek možné považovat za podobný přípravku, či nikoliv, pro který byla vypracována žádost o registraci, a to nehledě na existující rozdíly.

3.5 Obzvláště důležité jsou poregistrační zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími stejné složky. Na tuto otázku musí klást žadatelé zvláštní důraz.

4. Veterinární přípravky s fixní kombinací léčivých látek

U žádostí na základě § 27 odst. 8 zákona se pro veterinární přípravky s fixní kombinací léčivých látek předkládá registrační dokumentace obsahující části 1, 2, 3 a 4. Není nutné předkládat studie týkající se bezpečnosti a účinnosti pro každou léčivou látku. Nicméně je možné zahrnout informace o jednotlivých látkách do žádosti týkající se fixní kombinace. Předložení údajů o každé jednotlivé léčivé látce, spolu s požadovanými studiemi bezpečnosti uživatele, studiemi deplece reziduí a klinickými studiemi týkajícími se přípravku s fixní kombinací mohou být považovány za vhodné odůvodnění pro nepředložení údajů o kombinovaném přípravku, z důvodu dobrých životních podmínek zvířat a zbytečného zkoušení na zvířatech, pokud neexistuje podezření na interakci vedoucí k vyšší toxicitě. Tam, kde je to na místě, předloží se informace týkající se míst výroby a hodnocení bezpečnosti cizích agens.

5. Žádosti s informovaným souhlasem

Žádosti na základě § 27 odst. 9 zákona obsahují vždy údaje uvedené v části 1 hlavy I této přílohy za předpokladu, že držitel registrace původního veterinárního přípravku udělil žadateli souhlas s tím, aby učinil odkaz na obsah částí 2, 3 a 4 registrační dokumentace takového přípravku. V tomto případě se nepředkládají podrobné a kritické souhrny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti.

6. Dokumentace žádostí za výjimečných okolností

Registrace může být udělena na základě určitých konkrétních povinností požadujících od žadatele, aby zavedl konkrétní postupy, zejména s ohledem na bezpečnost a účinnost veterinárního přípravku, pokud, jak je stanoveno v § 32 odst. 3 zákona, žadatel může prokázat, že není schopen předložit úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných okolností používání.

Zásadní požadavky pro všechny žádosti uvedené v této části jsou stanoveny v Pokynu Komise a agentury.

7. Smíšené žádosti o registraci

Smíšené žádosti o registraci jsou žádosti, u nichž část 3 nebo 4 registrační dokumentace obsahují studie bezpečnosti a účinnosti provedené žadatelem, jakož i bibliografické odkazy.

Všechny ostatní části jsou v souladu se strukturou popsanou v části I hlavy I této přílohy. Veterinární ústav posoudí zvlášť pro každou předloženou registrační dokumentaci, zda lze formát předložený žadatelem považovat za dostatečný pro hodnocení.

HLAVA IV

POŽADAVKY NA ŽÁDOSTI O REGISTRACI PRO URČITÉ VETERINÁRNÍ PŘÍPRAVKY

Tato část stanoví zvláštní požadavky pro stanovené veterinární přípravky ve vztahu k povaze léčivých látek v nich obsažených.

1. IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ PŘÍPRAVKY

A. ZÁKLADNÍ DOKUMENT O ANTIGENU VAKCÍNY

Pro některé imunologické veterinární přípravky a odchylně od ustanovení hlavy II části 2 oddílu C o léčivých látkách se zavádí koncept základního dokumentu o antigenu vakcíny.

Pro účely této přílohy se základním dokumentem o antigenu vakcíny rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci očkovací látky, která obsahuje veškeré důležité informace o jakosti ke každé z léčivých látek, které jsou součástí příslušného veterinárního přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních nebo vícevalentních vakcín předložených tímtéž žadatelem o registraci.

Vědecké pokyny pro předkládání a hodnocení základního dokumentu o antigenu vakcíny přijme agentura. Předkládání a hodnocení základního dokumentu o antigenu vakcíny se provádí podle pokynů zveřejněných Komisí v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii, svazek 6B, Pokyny pro žadatele.

B. VÍCEKMENOVÁ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

Pro určité imunologické veterinární přípravky (slintavka a kulhavka, influenza ptáků a katarální horečka ovcí) a odchylně od ustanovení hlavy II části 2 oddílu C o léčivých látkách se zavádí koncept užívání registrační dokumentace pro více kmenů.

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

Vědecké pokyny pro předkládání a hodnocení registrační dokumentace pro více kmenů přijme agentura. Předkládání a hodnocení registrační dokumentace pro více kmenů se provádí podle pokynů zveřejněných Komisí v Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii, svazek 6B, Pokyny pro žadatele.

2. HOMEOPATICKÉ VETERINÁRNÍ PŘÍPRAVKY

Tento oddíl stanoví zvláštní ustanovení pro použití hlavy I částí 2 a 3 pro homeopatické veterinární přípravky, jak jsou definovány v § 2 odst. 2 písm. g) zákona.

K části 2

Na dokumentaci předloženou v souladu s § 29 odst. 2 zákona při zjednodušeném postupu registrace homeopatických veterinárních přípravků uvedených v § 29 odst. 1 zákona stejně jako na dokumentaci pro registraci jiných homeopatických veterinárních přípravků, které

nepodléhají zjednodušenému postupu registrace podle § 29 odst. 1 se použijí ustanovení části 2 s následujícími úpravami.

a) Terminologie (názvosloví)

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 členského státu. Popřípadě se poskytne tradiční název či tradiční názvy používané v každém členském státě.

b) Kontrola výchozích surovin

Údaje a dokumentace k výchozím surovinám, tj. všem použitým materiálům včetně surovin a meziproduktů až do konečného ředění, zpracovaným do konečného homeopatického veterinárního přípravku, které jsou předkládány s žádostí, se doplní o další údaje o základní homeopatické látce.

Pro veškeré výchozí suroviny, které jsou zpracovány do konečného homeopatického přípravku se použijí obecné požadavky na jakost, stejně jako pro mezistupně výrobního postupu až do konečného ředění. Pokud je přítomna toxická složka, měla by být tato složka kontrolována v konečném ředění. Pokud to však není možné z důvodu vysokého stupně ředění, toxická složka musí být standardně kontrolována v ranějším stádiu. Každý krok výrobního procesu od výchozích surovin po konečné ředění, které jsou zpracovány do konečného přípravku, se přesně popíše.

V případě, že je zahrnuto ředění, provádí se kroky ředění vždy podle homeopatických výrobních postupů stanovených v příslušném článku Evropského lékopisu nebo, neexistuje-li, v úředním lékopisu členského státu.

c) Kontrolní zkoušky konečného léčivého přípravku

Na konečné homeopatické veterinární přípravky se vztahují obecné požadavky na jakost. Jakékoliv výjimky musí být žadatelem řádně zdůvodněny.

Provádí se vždy identifikace a stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek. Lze-li odůvodnit, že identifikace nebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, například z důvodu jejich zředění v konečném léčivém přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního postupu a postupu ředění.

d) Zkoušky stability

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

K části 3

Ustanovení části 3 se použijí na zjednodušený postup registrace homeopatických veterinárních přípravků uvedený v § 29 odst. 1 zákona s následující specifikací, aniž jsou dotčena ustanovení nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009, kterým se stanoví postupy Společenství pro stanovení limitů reziduí farmakologicky účinných látek v potravinách živočišného původu, kterým se zrušuje nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 a kterým se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 726/2004, pro látky obsažené v základních homeopatických látkách určených k podání pro druhy zvířat určených k produkci potravin.

Jakákoliv chybějící informace se vždy odůvodní, například se odůvodní, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.

HLAVA V

POŽADAVKY NA OBSAH A ČLENĚNÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTACE PŘIKLÁDANÝCH K ŽÁDOSTI O ZJEDNODUŠENOU REGISTRACI VETERINÁRNÍCH HOMEOPATICKÝCH PŘÍPRAVKŮ

K žádosti o zjednodušenou registraci veterinárních homeopatických přípravků se přikládají údaje a dokumenty dokládající zejména farmaceutickou jakost a homogenitu šarží příslušného přípravku.

K žádosti se přikládají vždy alespoň:

1. Administrativní údaje, které obsahují:
   - název přípravku,
   - označení základní látky nebo látek s uvedením vědeckého názvu nebo lékopisného názvu základní látky,
   - stupeň či stupně ředění,
   - způsob a cestu podání,
   - cílové druhy zvířat,
   - velikost balení, druh obalu,
   - obchodní firma a sídlo žadatele o registraci, jde-li o právnickou osobu, nebo jméno, popřípadě jména, příjmení a místo podnikání žadatele o registraci, jde-li o fyzickou osobu, a stejné údaje o výrobci nebo výrobcích, neshoduje-li se s osobou žadatele o registraci,
   - počet a označení jednotlivých svazků dokumentace, charakteristiku předložených vzorků,
   - uvedení všech míst výroby a pro každé místo výroby s uvedením výrobních operací, které jsou zde prováděny a s dokladem, že výrobce je držitelem platného povolení k výrobě veterinárních přípravků v příslušném rozsahu,
   - seznam zemí, kde je přípravek zaregistrován nebo kde je o jeho registraci žádáno, včetně kopií veškerých rozhodnutí o registraci nebo jiných povoleních k uvádění na trh, a seznam zemí, kde byla žádost o registraci přípravku zamítnuta nebo vzata zpět z důvodu bezpečnosti přípravku,
   - jeden nebo více vzorků nebo návrh vnitřního a vnějšího prodejního obalu přípravku.
2. Dokumentace obsahující údaje o způsobu výroby a kontroly základní látky nebo látek a dokládající údaje o homeopatické povaze základní látky nebo látek s odkazem na odbornou literaturu; v případě homeopatických imunologických veterinárních přípravků obsahujících látky biologického původu se dále uvede popis opatření k zajištění nepřítomnosti patogenních organismů v přípravku.
3. Výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potenciace.
4. Údaje prokazující stabilitu přípravku.
5. Návrh na ochrannou lhůtu

HLAVA VI

ODPOVĚDNOST ODBORNÍKŮ PODÍLEJÍCÍCH SE NA SESTAVENÍ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

Údaje a dokumenty přikládané k žádostem o registraci jsou před předložením Veterinárnímu ústavu sestaveny odborníky s nezbytnou technickou nebo odbornou kvalifikací.
Podle jejich příslušné kvalifikace je úlohou odborníků:

a) provádět takovou činnost, která spadá do jejich specializace (analytická činnost, farmakologie a podobné experimentální vědy, klinická hodnocení), a popisovat objektivně získané výsledky kvalitativním a kvantitativním způsobem;
b) popisovat svá pozorování v souladu s touto přílohou a uvádět
   1. v případě analytiků, zda veterinární přípravek odpovídá uvedenému složení, a uvést zdůvodnění kontrolních metod použitých výrobcem,
   2. v případě farmakologů a příslušně kvalifikovaných specialistů toxicitu veterinárního přípravku a pozorované farmakologické vlastnosti a dále, zda po podání veterinárního přípravku, za běžných podmínek použití a při dodržení doporučené ochranné lhůty, neobsahují potraviny získané od ošetřených zvířat rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele,
   3. v případě klinických lékařů, zda u zvířat ošetřených veterinárním přípravkem zjistili účinky odpovídající informacím předloženým výrobcem podle § 27 zákona, zdaje veterinární přípravek dobře snášen, jakou dávku navrhují a jaké jsou kontraindikace a případné nežádoucí účinky;
c) předkládat odůvodnění pro případné využití odkazů na zveřejněné údaje podle § 27 odst. 12 zákona.

HLAVA VII
PODMÍNKY, ZA KTERÝCH LZE STANOVIT, ŽE VETERINÁRNÍ PŘÍPRAVEK URČENÝ PRO ZVÍŘATA, OD KTERÝCH JSOU ZÍSKÁVÁNY ŽIVOČIŠNÉ PRODUKTY PRO VÝŽIVU ČLOVĚKA, LZE VYDÁVAT BEZ LÉKAŘSKÉHO PŘEDPISU

(1) O veterinárním přípravku určeném pro zvířata, od kterých jsou získávány živočišné produkty pro výživu člověka, lze rozhodnout, že jej lze vydávat bez lékařského předpisu, pokud jsou splněny všechny následující podmínky:

a) podávání veterinárního přípravku nevyžaduje žádné zvláštní znalosti nebo schopnosti,
b) veterinární přípravek nepředstavuje přímé nebo nepřímé riziko pro ošetřené zvíře nebo zvířata, osobu podávající přípravek ani pro životní prostředí, a to ani při jeho nesprávném použití;
c) souhrn údajů o veterinárním přípravku neobsahuje upozornění na možné závažné nežádoucí účinky, které mohou vzniknout i v důsledku jeho správného použití,
d) předmětný veterinární přípravek ani jiný veterinární přípravek obsahující stejnou léčivou látku nebyl předmětem častého předkládání zpráv o závažných nežádoucích účincích,
e) souhrn údajů o přípravku neuvádí kontraindikace spojené s ostatními běžně používanými veterinárními přípravky, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis,
f) nejsou stanoveny zvláštní podmínky pro uchovávání veterinárního přípravku,
g) veterinární přípravek nepředstavuje riziko pro bezpečnost spotřebitele, pokud jde o zbytky léčivých nebo pomocných látek obsažených v přípravku v potravinách získaných od zvířat, u kterých byl takový přípravek použit, a to ani v případě jeho nesprávného použití,
h) veterinární přípravky nepředstavuje riziko pro zdraví veřejnosti nebo zdraví zvířat s ohledem na vývoj rezistence k antimikrobním látkám nebo k antihelmintikům, a to ani v případě jeho nesprávného použití.

HLAVA VIII
POŽADAVKY NA BARVIVA POUŽITÁ VE VETERINÁRNÍCH PŘÍPRAVCÍCH

1. Ve veterinárních přípravcích lze použít pouze barviva, která jsou povolena v potravinách a která jsou uvedena v jiném právním předpisu[13e)].
2. Žadatel doloží, že barviva použitá ve veterinárních přípravcích splňují požadavky na identitu a čistotu v souladu s jiným právním předpisem[13b)].
3. Pro zkoušení identity a čistoty barviv použitých ve veterinárních přípravcích používá žadatel metody a postupy uvedené v jiném právním předpisu[13f)].“.

[13e)] Příloha č. 4 vyhlášky č. 4/2008 Sb., kterou se stanoví druhy a podmínky použití přídatných látek a extrakčních rozpouštědel při výrobě potravin.

[13f)] Vyhláška č. 211/2004 Sb., o metodách zkoušení a způsobu odběru a přípravy kontrolních vzorků, ve znění pozdějších předpisů.