

DIREKTĪVAS

KOMISIJAS DIREKTĪVA 2009/9/EK

(2009. gada 10. februāris),

ar ko groza Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/82/EK par Kopienas veterināro zāļu kodeksu

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOPIENU KOMISIJA,

ņemot vērā Eiropas Kopienas dibināšanas līgumu,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīvu 2001/82/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz veterinārajām zālēm ⁽¹⁾, un jo īpaši tās 88. pantu,

tā kā:

- (1) Lai veterinārās zāles laistu Eiropas Kopienas tirgū, tām jābūt kompetentas iestādes izsniegtai tirdzniecības atļaujai. Lai to saņemtu, jāiesniedz pieteikuma dokumentācija, kurā iekļautas ziņas un dokumenti par šo veterināro zāļu testos un izpētē iegūtajiem rezultātiem.
- (2) Direktīvas 2001/82/EK I pielikuma mērķis ir noteikt sīki izstrādātas veterināro zāļu testu zinātniskās un tehniskās prasības, lai novērtētu zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbību. Tajā arī sniegti norādījumi par pieteikuma dokumentācijas iesniegšanu un saturu.
- (3) Jāpielāgo sīki izstrādātās zinātniskās un tehniskās prasības, kas ietvertas Direktīvas 2001/82/EK I pielikumā, lai ņemtu vērā zinātnes un tehnikas attīstību, un jo īpaši daudzas jaunās prasības jaunākajos tiesību aktos. Tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas noformējums un saturs jāuzlabo, lai veicinātu to dokumentācijas daļu novērtēšanu un labāku izmantošanu, kuras attiecas uz vairākām veterinārām zālēm.
- (4) Lai vienkāršotu veterināro vakcīnu novērtēšanas pašreizējās procedūras, ko ievēro, gan piešķirot pirmo tirdzniecības atļauju, gan izdarot turpmākas izmaiņas kombinēto vakcīnu atsevišķu antigēnu ražošanas procesā un testēšanā, jāievieš jauna sistēma, kuras pamatā ir vakcīnas antigēnu pamatlīstas (VAMF) koncepcija vakcīnām, kurās ietilpst vairāki antigēni.

(5) Lai atļautu vakcīnas pret vīrusiem ar mainīgiem antigēniem, nodrošinot to, ka Kopiena ātri veic iedarbīgākos pasākumus pret epizootisku slimību uzbrukumu un izplatīšanos, jāievieš daudzcelmu vakcīnas dokumentācijas koncepcija. Tādējādi tiks nodrošināts tas, ka tirdzniecības atļaujas izsniegšana, balstoties uz objektīviem zinātniskiem kvalitātes, drošuma un iedarbīguma kritērijiem.

- (6) Šajā direktīvā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Veterināro zāļu pastāvīgās komitejas atzinumu,

IR PIENĒMUSI ŠO DIREKTĪVU.

1. pants

Direktīvas 2001/82/EK I pielikumu aizstāj ar šīs direktīvas pielikumu.

2. pants

Dalībvalstīs stājas spēkā normatīvie un administratīvie akti, kas vajadzīgi, lai izpildītu šīs direktīvas prasības vēlākais līdz 2009. gada 6. septembrim. Dalībvalstis tūlīt dara Komisijai zināmus minēto noteikumu tekstus, kā arī minēto noteikumu un šīs direktīvas atbilstības tabulu.

Kad dalībvalstis pieņem minētos noteikumus, tajos ietver atsauci uz šo direktīvu vai šādu atsauci pievieno to oficiālajai publikācijai. Dalībvalstis nosaka, kā izdarāma šāda atsauce.

⁽¹⁾ OV L 311, 28.11.2001., 1. lpp.

3. pants

Šī direktīva stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

4. pants

Šī direktīva ir adresēta dalībvalstīm.

Briselē, 2009. gada 10. februārī

Komisijas vārdā —
priekšsēdētāja vietnieks
Günter VERHEUGEN

PIELIKUMS

"I PIELIKUMS

**VETERINĀRO ZĀĻU TESTU ĶĪMISKIE, FARMACEITISKIE UN ANALĪTISKIE STANDARTI, DROŠUMA UN
ATLIKUMU NOTEIKŠANAS TESTI, PIRMSKLĪNISKIE UN KLĪNISKIE IZMĒĢINĀJUMI**

SĀTURS

| | |
|---|----|
| IEVADS UN VISPĀRĪGIE PRINCIPI | 17 |
| I SADAĻA | |
| PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ TĀDĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM, KAS NAV IMUNOLOĢISKAS VETERINĀRAS ZĀLES | 18 |
| 1. DAĻA. DOKUMENTĀCIJAS KOPSAVILKUMS | 18 |
| A. ADMINISTRATĪVA INFORMĀCIJA | 18 |
| B. ZĀĻU APRAKSTA, MARĶĒŠANAS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS KOPSAVILKUMS | 18 |
| C. SĪKI IZSTRĀDĀTI UN KRITISKI KOPSAVILKUMI | 18 |
| 2. DAĻA. FARMĀCIJA (FIZIKĀLI ĶĪMISKĀ, BIOĻOĢISKĀ VAI MIKROBIOĻOĢISKĀ INFORMĀCIJA (KVALITĀTE)) | 19 |
| Pamatprincipi un pamatprasības | 19 |
| A. SASTĀVA KOMPONENTU KVALITĀTE UN KVANTITĀTE | 20 |
| 1. Kvalitātes ziņas | 20 |
| 2. Vispārpieņemtā terminoloģija | 20 |
| 3. Kvantitatīvās ziņas | 20 |
| 4. Farmaceutisku preparātu izstrāde | 21 |
| B. RAŽOŠANAS METODES APRAKSTS | 21 |
| C. IZEJMATERIĀLU KONTROLE | 22 |
| 1. Vispārīgas prasības | 22 |
| 1.1. Aktīvās vielas | 22 |
| 1.1.1. Farmakopejās uzskaitītās aktīvās vielas | 23 |
| 1.1.2. Aktīvās vielas, kas nav uzskaitītas farmakopejās | 24 |
| 1.1.3. Fizikāli ķīmiskās īpašības, kas var ietekmēt bioloģisko pieejamību | 24 |
| 1.2. Palīgvielas | 24 |
| 1.3. Iepakojuma noslēgšanas sistēmas | 25 |
| 1.3.1. Aktīvā viela | 25 |
| 1.3.2. Gatavais produkts | 25 |
| 1.4. Bioloģiskas izcelsmes vielas | 25 |
| D. RAŽOŠANAS STARPPOSMOS VEIKTI KONTROLES TESTI | 26 |

| | | |
|----------|---|----|
| E. | GATAVĀS PRODUKCIJAS KONTROLE | 26 |
| 1. | Gatavo zāļu vispārīgās īpašības | 27 |
| 2. | Aktīvās(-o) vielas(-u) identifikācija un pārbaude | 27 |
| 3. | Palīgvielas sastāvdaļu identifikācija un pārbaude | 28 |
| 4. | Drošuma pārbaudes | 28 |
| F. | STABILITĀTES TESTS | 28 |
| 1. | Aktīvā(-s) viela(-s) | 28 |
| 2. | Gatavā produkcija | 28 |
| G. | CITA INFORMĀCIJA | 29 |
| 3. DAĻA. | DROŠUMA PĀRBAUDE UN ATLIKUMU NOTEIKŠANAS TESTI | 29 |
| A. | Drošuma pārbaude | 29 |
| | I NODAĻA. TESTU IZPILDĪŠANA | 29 |
| 1. | Zāļu un to aktīvo vielu precīza identifikācija | 29 |
| 2. | Farmakoloģija | 30 |
| 2.1. | Farmakodinamika | 30 |
| 2.2. | Farmakokinētika | 30 |
| 3. | Toksikoloģija | 30 |
| 3.1. | Vienas devas toksiskums | 31 |
| 3.2. | Atkārtotas devas toksiskums | 31 |
| 3.3. | Tolerance mērķa sugās | 32 |
| 3.4. | Reproduktīvais toksiskums, ietverot attīstības toksiskumu | 32 |
| 3.4.1. | <i>Pētījums par ietekmi uz reproduktīvo jomu</i> | 32 |
| 3.4.2. | <i>Toksiskuma ontogēnēzes pētījums</i> | 32 |
| 3.5. | Genotoksicitāte | 32 |
| 3.6. | Kancerogenitāte | 33 |
| 3.7. | Izņēmumi | 33 |
| 4. | Citas prasības | 33 |
| 4.1. | Īpaši pētījumi | 33 |
| 4.2. | Atlikumu mikrobioloģiskās īpašības | 33 |
| 4.2.1. | <i>Iespējamā iedarbība uz cilvēka zarnu floru</i> | 33 |
| 4.2.2. | <i>Iespējamā iedarbība uz rūpnieciskajā pārtikas pārstrādē izmantojamiem mikroorganismiem</i> | 33 |
| 4.3. | Novērojumi attiecībā uz cilvēka organismu | 33 |
| 4.4. | Rezistences attīstība | 34 |
| 5. | Lietotāja drošums | 34 |

| | | | |
|----------|-------------|---|----|
| | 6. | Vides riska novērtējums | 34 |
| | 6.1. | Vides riska novērtējums veterinārajām zālēm, kas nesatur vai nesastāv no ģenētiski modificētiem organismiem | 34 |
| | 6.2. | Vides riska novērtējums veterinārajām zālēm, kas satur vai sastāv no ģenētiski modificētiem organismiem | 34 |
| | II NODAĻA. | ZIŅU UN DOKUMENTU IESNIEGŠANA | 34 |
| | B. | Atlikumu testi | 35 |
| | I NODAĻA. | PĀRBAUŽU IZPILDĪŠANA | 35 |
| | 1. | Ievads | 35 |
| | 2. | Metabolisms un atlikumu kinētika | 36 |
| | 2.1. | Farmakokinētika (absorbēcija, sadalījums, metabolisms, izdalīšanās) | 36 |
| | 2.2. | Atlikumu izzušana | 36 |
| | 3. | Atlikumu noteikšanas analītiskā metode | 36 |
| | II NODAĻA. | ZIŅU UN DOKUMENTU IESNIEGŠANA | 37 |
| | 1. | Produkta identifikācija. | 37 |
| 4. DAĻA. | | PIRMSKLĪNISKIE UN KLĪNISKIE IZMĒĢINĀJUMI | 38 |
| | I NODAĻA. | PIRMSKLĪNISKĀS PRASĪBAS | 38 |
| | A. | Farmakoloģija | 38 |
| | A.1. | Farmakodinamika | 38 |
| | A.2. | Rezistences attīstība | 38 |
| | A.3. | Farmakokinētika | 38 |
| | B. | Tolerance dzīvnieku mērķa sugās | 39 |
| | II NODAĻA. | KLĪNISKĀS PRASĪBAS | 39 |
| | 1. | Vispārīgi principi | 39 |
| | 2. | Klīnisko izmēģinājumu veikšana | 40 |
| | III NODAĻA. | ZIŅAS UN DOKUMENTI | 40 |
| | 1. | Pirmsklīnisko izmēģinājumu rezultāti | 40 |
| | 2. | Klīnisko izmēģinājumu rezultāti | 41 |
| | | | |
| II | SADAĻA | | |
| | | PRASĪBAS IMUNOLOĢISKĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM | 43 |
| 1. | DAĻA. | DOKUMENTĀCIJAS KOPSAVILKUMS | 43 |
| | A. | ADMINISTRATĪVA INFORMĀCIJA | 43 |
| | B. | ZĀĻU APRAKSTA, MARĶĒŠANAS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS KOPSAVILKUMS | 43 |
| | C. | SĪKI IZSTRĀDĀTS UN KRITISKS KOPSAVILKUMS | 43 |

| | | |
|----------|--|----|
| 2. DAĻA. | ĶĪMISKĀ, FARMACEITISKĀ UN BIOĻĪSKĀ/MIKROBIOĻĪSKĀ INFORMĀCIJA (KVALITĀTE) | 44 |
| A. | SASTĀVA KOMPONENTU KVALITĀTE UN KVANTITĀTE | 44 |
| 1. | Kvalitātes ziņas | 44 |
| 2. | Vispārpieņemtā terminoloģija | 44 |
| 3. | Kvantitatīvās ziņas | 45 |
| 4. | Produkta izstrāde | 45 |
| B. | RAŽOŠANAS METODES APRAKSTS | 45 |
| C. | IZEJMATERIĀLU RAŽOŠANA UN KONTROLE | 45 |
| 1. | Farmakopejās uzskaitītie izejmateriāli | 46 |
| 2. | Izejmateriāli, kas nav uzskaitīti farmakopejā | 46 |
| 2.1. | Bioloģiskas izcelsmes izejmateriāli | 46 |
| 2.2. | Izejmateriāli, kuru izcelsme nav bioloģiska | 47 |
| D. | RAŽOŠANAS PROCESA KONTROLE | 47 |
| E. | GATAVĀS PRODUKCIJAS KONTROLE | 48 |
| 1. | Gatavās produkcijas vispārīgās īpašības | 48 |
| 2. | Aktīvās(-o) vielas(-u) identifikācija | 48 |
| 3. | Partijas titrs vai aktivitāte | 48 |
| 4. | Papildvielu identifikācija un pārbaude | 48 |
| 5. | Palīgvielas sastāvdaļu identifikācija un pārbaude | 48 |
| 6. | Drošuma pārbaudes | 48 |
| 7. | Sterilitātes un tīrības tests | 48 |
| 8. | Atlikumu mitrums | 49 |
| 9. | Inaktivācija | 49 |
| F. | ATBILSTĪBA STARP PARTIJĀM | 49 |
| G. | STABILITĀTES TESTI | 49 |
| H. | CITA INFORMĀCIJA | 49 |
| 3. DAĻA. | DROŠUMA PĀRBAUDES | 49 |
| A. | IEVADS UN VISPĀRĪGAS PRASĪBAS | 49 |
| B. | LABORATORIJAS TESTI | 50 |
| 1. | Drošums vienas devas piemērošanas gadījumā | 50 |
| 2. | Vienas lietošanas drošums attiecībā pret pārdozēšanu | 50 |
| 3. | Drošums vienas devas atkārtotas piemērošanas gadījumā | 50 |
| 4. | Reproduktīvo funkciju pārbaude | 51 |
| 5. | Imunoloģisko funkciju pārbaude | 51 |
| 6. | Īpašas prasības attiecībā uz dzīvām vakcīnām | 51 |
| 6.1. | Vakcīnas celma izplatīšanās | 51 |
| 6.2. | Izplatīšanās vakcinētajā dzīvniekā | 51 |

| | | |
|------------|--|----|
| 6.3. | Novājināto vakcīnu virulences reversija | 51 |
| 6.4. | Vakcīnas celma bioloģiskās īpašības | 51 |
| 6.5. | Rekombinēšanās vai celmu genomu pārkārtošanās | 51 |
| 7. | Lietotāju drošums | 51 |
| 8. | Atlikumu izpēte | 52 |
| 9. | Mijiedarbība | 52 |
| C. | LAUKA PĒTĪJUMI | 52 |
| D. | VIDES RISKA NOVĒRTĒJUMS | 52 |
| E. | NEPIECIEŠAMĀIS NOVĒRTĒJUMS VETERINĀRAJĀM ZĀLĒM, KAS SATUR VAI SASTĀV NO ĢENĒTISKI MODIFICĒTIEM ORGANISMIEM | 53 |
| 4. DAĻA. | IEDARBĪGUMA TESTI | 53 |
| | I NODAĻA | 53 |
| | 1. Vispārīgi principi | 53 |
| | 2. Izmēģinājumu veikšana | 53 |
| | II NODAĻA | 53 |
| | A. Vispārīgas prasības | 53 |
| | B. Laboratoriskie izmēģinājumi | 54 |
| | C. Lauka izmēģinājumi | 54 |
| 5. DAĻA. | ZIŅAS UN DOKUMENTI | 55 |
| | A. IEVADS | 55 |
| | B. LABORATORIJAS PĒTĪJUMI | 55 |
| | C. LAUKA PĒTĪJUMI | 56 |
| 6. DAĻA. | BIBLIOGRĀFISKĀS ATSAUCES | 57 |
| III SADAĻA | | |
| | PRASĪBAS ĪPAŠO TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJU PIETEIKUMIEM | 57 |
| | 1. Ģenētiskas veterināras zāles | 57 |
| | 2. Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes veterināras zāles | 57 |
| | 3. Plaša izmantošana veterinārajā medicīnā | 58 |
| | 4. Kombinētas veterināras zāles | 59 |
| | 5. Apzinātas piekrišanas pieteikumi | 59 |
| | 6. Dokumenti pieteikumiem ārkārtas apstākļos | 59 |
| | 7. Jaukto tirdzniecības atļauju pieteikumi | 59 |
| IV SADAĻA | | |
| | PRASĪBAS ĪPAŠU VETERINĀRO ZĀĻU TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJU PIETEIKUMIEM | 59 |
| | 1. IMUNOLOĢISKAS VETERINĀRAS ZĀLES | 60 |
| | 2. HOMEOPĀTISKAS VETERINĀRAS ZĀLES | 60 |

IEVADS UN VISPĀRĪGIE PRINCIPI

- 1) Ziņas un dokumentus, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikumam, ievērojot 12. līdz 13.d pantu, iesniedz saskaņā ar šajā pielikumā noteiktajām prasībām un ņemot vērā metodiskos norādījumus, ko Komisija publicējusi "Eiropas Savienības Zāļu tiesiskā regulējuma" (*The rules governing medicinal products in the European Union*) 6. sējuma B daļā "Paziņojums pieteikumu iesniedzējiem, veterinārās zāles, dokumentācijas saturs un noformēšana".
- 2) Komplektējot tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentāciju, pieteikuma iesniedzēji ņem vērā arī pašreizējās zināšanas par veterinārajām zālēm un zinātniskās pamatnostādnes, kas attiecas uz veterināro zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, kā to publicējusi Eiropas Zāļu aģentūra (Aģentūra), kā arī pārējās Kopienas farmaceitiskās pamatnostādnes, ko Komisija publicējusi dažādos "Eiropas Savienības Zāļu tiesiskā regulējuma" sējumos.
- 3) Veterinārajām zālēm, kas nav imunoloģiskas veterinārās zāles, attiecībā uz dokumentācijas kvalitātes (farmaceitiskās) daļu (fizikāli ķīmiskie, bioloģiskie un mikrobioloģiskie testi) piemērojamas visas attiecīgās monogrāfijas, to skaitā Eiropas Farmakopejas vispārīgās monogrāfijas un vispārīgās nodaļas. Imunoloģiskām veterinārajām zālēm attiecībā uz dokumentācijas kvalitātes, drošuma un iedarbīguma daļām piemērojamas visas attiecīgās monogrāfijas, to skaitā Eiropas Farmakopejas vispārīgās monogrāfijas un vispārīgās nodaļas.
- 4) Ražošanas process atbilst prasībām Komisijas Direktīvā 91/412/EEK ⁽¹⁾, ar ko nosaka labas ražošanas prakses principus un vadlīnijas veterinārajām zālēm, un labas ražošanas prakses (LRP) principiem un pamatnostādnēm, ko publicējusi Komisija "Eiropas Savienības Zāļu tiesiskā regulējuma" 4. sējumā.
- 5) Pieprasījumā jāiekļauj visa informācija, kam ir būtiska nozīme attiecīgo zāļu novērtēšanā, neatkarīgi no tā, vai šī informācija ir vai nav zālēm labvēlīga. Jo īpaši jāsniedz visas ziņas attiecībā uz jebkādu tādu veterināro zāļu pārbaudi vai izmēģinājumu, kas ir nepilnīgs vai nav pabeigts.
- 6) Farmakoloģiskos, toksikoloģiskos, atlikumu noteikšanas un drošuma testus veic saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2004/10/EK ⁽²⁾ un Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2004/9/EK ⁽³⁾ noteiktajām normām par labu laboratoriju praksi.
- 7) Dalībvalstis nodrošina, ka visus izmēģinājumus ar dzīvniekiem veic atbilstoši Padomes Direktīvai 86/609/EEK ⁽⁴⁾.
- 8) Lai pārraudzītu ieguvumu un riska novērtējumu, visu jauno informāciju, kas nav sākotnējā pieteikumā, kā arī visu farmakoloģiskās uzraudzības informāciju iesniedz kompetentajai iestādei. Kad tirdzniecības atļauja ir piešķirta, visas izmaiņas dokumentācijas saturā jāiesniedz kompetentajām iestādēm saskaņā ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 1084/2003 ⁽⁵⁾ vai (EK) Nr. 1085/2003 ⁽⁶⁾ par atļautām veterinārajām zālēm tā, kā definēts minēto regulu attiecīgajā 1. pantā.
- 9) Dokumentācijā jāsniedz vides riska novērtējums, kas saistīts ar tādu veterināro zāļu laišanu tirgū, kas satur vai sastāv no ģenētiski modificētiem organismiem (ĢMO) Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/18/EK ⁽⁷⁾ 2. panta nozīmē. Informācija jāiesniedz atbilstoši Direktīvas 2001/18/EK un Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 726/2004 ⁽⁸⁾ noteikumiem, ņemot vērā Komisijas publicētās vadlīnijas.

⁽¹⁾ OV L 228, 17.8.1991., 70. lpp.

⁽²⁾ OV L 50, 20.2.2004., 44. lpp.

⁽³⁾ OV L 50, 20.2.2004., 28. lpp.

⁽⁴⁾ OV L 358, 18.12.1986., 1. lpp.

⁽⁵⁾ OV L 159, 27.6.2003., 1. lpp.

⁽⁶⁾ OV L 159, 27.6.2003., 24. lpp.

⁽⁷⁾ OV L 106, 17.4.2001., 1. lpp.

⁽⁸⁾ OV L 136, 30.4.2004., 1. lpp.

- 10) Ja iesniegts tirdzniecības atļaujas pieteikums veterinārām zālēm konkrētai dzīvnieku sugai un indikācijas attiecas uz mazākām tirgus daļām, iespējams piemērot elastīgāku pieeju. Šādos gadījumos jāņem vērā attiecīgas zinātniskas vadlīnijas un/vai zinātniskās konsultācijas.

Pielikums sastāv no četrām sadaļām.

I sadaļa apraksta standarta prasības tādu veterināru zāļu pieteikumiem, kas nav imunoloģiskas veterinārās zāles.

II sadaļa apraksta standarta prasības imunoloģisku veterināru zāļu pieteikumiem.

III sadaļa apraksta īpašus tirdzniecības atļaujas dokumentāciju un prasību veidus.

IV sadaļa apraksta dokumentācijas prasības īpašiem veterināro zāļu veidiem.

I SADAĻA

PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ TĀDĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM, KAS NAV IMUNOLOĢISKAS VETERINĀRĀS ZĀLES

Turpmākās prasības attiecas uz tādām veterinārām zālēm, kas nav imunoloģiskas veterinārās zāles, izņemot gadījumus, kad III sadaļā noteikts citādi.

1. DAĻA. DOKUMENTĀCIJAS KOPSAVILKUMS

A. ADMINISTRATĪVA INFORMĀCIJA

Pieteikumā norādītās veterinārās zāles jāidentificē pēc to nosaukuma un aktīvās(-o) vielas(-u) nosaukuma kopā ar stiprumu, farmaceitisko formu, ievadīšanas ceļu un metodi (skatīt direktīvas 12. panta 3. punkta f) apakšpunktu) un gatavā produkta izskata aprakstu, tai skaitā iepakojumu, marķējumu un lietošanas pamācību (skatīt direktīvas 12. panta 3. punkta l) apakšpunktu).

Uzrāda pieteikuma iesniedzēja nosaukumu un adresi, ražotāju nosaukumus un adreses, un objektus, kas iesaistīti dažādos ražošanas, testēšanas un izlaides posmos, arī gatavā produkta ražotāju un aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāju(-us), un attiecīgā gadījumā – importētāja nosaukumu un adresi.

Pieteikuma iesniedzējs precīzi norāda to dokumentu skaitu un nosaukumu, kurus viņš iesniedz kopā ar pieteikumu, kā arī attiecīgā gadījumā norāda uz iesniegtajiem paraugiem.

Administratīvajai informācijai pielikumā pievieno dokumentu, kurā teikts, ka ražotājam ir atļauts ražot attiecīgās veterinārās zāles, kā noteikts 44. pantā, kā arī to valstu sarakstu, kurās atļauja ir piešķirta, visu zāļu īso raksturojumu kopijas saskaņā ar 14. pantu, ko apstiprinājušas dalībvalstis, un to valstu sarakstu, kurā pieteikums iesniegts vai atteikts.

B. ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMS, MARĶĒJUMS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

Pieteikuma iesniedzējs piedāvā zāļu īsu raksturojumu saskaņā ar šīs direktīvas 14. pantu.

Ierosināto marķējuma tekstu tiešajam iepakojumam un ārējam iesaiņojumam norāda saskaņā ar šīs direktīvas V sadaļu kopā ar lietošanas pamācību, kas atbilst 61. panta prasībām. Turklāt pieteikuma iesniedzējs uzrāda vienu vai vairākus veterināro zāļu gala izskata paraugus vai maketus vismaz vienā no Eiropas Savienības oficiālajām valodām; maketus var iesniegt drukātā formā vai elektroniski, ja kompetentā iestāde ir iepriekš devusi piekrišanu.

C. SĪKI IZSTRĀDĀTI UN KRITISKI KOPSAVILKUMI

Saskaņā ar 12. panta 3. punktu jāsniedz sīki izstrādāti un kritiski kopsavilkumi par farmaceitisko (fizikāli ķīmisko, bioloģisko vai mikrobioloģisko), drošuma un atlikumu noteikšanas pārbauci un testu, pirmsklīnisko un klīnisko izmēģinājumu rezultātiem, kā arī veterināro zāļu iespējamā videi radītā riska novērtējuma testu rezultāti.

Visi sīki izstrādātie un kritiskie kopsavilkumi jā sagatavo, ņemot vērā pieteikuma iesniegšanas brīdī pieejamos zinātniskos datus. Tie satur dažādu pārbauzu un izmēģinājumu novērtējumu, kas veido tirdzniecības atļaujas dokumentāciju, un skar visus jautājumus, kas attiecas uz veterināro zāļu kvalitātes, drošuma un iedarbīguma novērtējumu. Kopsavilkumi sniedz sīki izstrādātus iesniegto pārbauzu un izmēģinājumu rezultātus un precīzas bibliogrāfiskas atsauces.

Visus svarīgos datus apkopo pielikumā, ja iespējams, tabulas vai grafiskā veidā. Sīki izstrādātie un kritiskie kopsavilkumi un pielikumi satur precīzas savstarpējas norādes uz galvenajā dokumentācijā ietverto informāciju.

Sīki izstrādātos un kritiskos kopsavilkumus paraksta un norāda datumu, kā arī pievieno informāciju par autora izglītību, apmācību un darba pieredzi. Atspoguļo autora un pieteikuma iesniedzēja profesionālās attiecības.

Ja aktīvā viela iekļauta cilvēkiem paredzētās zālēs, kas atļautas saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/83/EK ⁽¹⁾ I pielikuma prasībām, ar vispārējo kvalitātes kopsavilkumu, kas sniegts šā pielikuma 2. moduļa 2.3. iedaļā, var aizstāt attiecīgi ar aktīvo vielu vai produktu saistīto dokumentu kopsavilkumu.

Ja kompetentā iestāde ir publiski paziņojusi, ka gatavā produkta ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko vai mikrobioloģisko informāciju var iekļaut dokumentācijā tikai kopīgā tehniskā dokumenta formā (CDT), sīki izstrādātos un kritiskos kopsavilkumus par farmaceitisko pārbauzu rezultātiem var iesniegt vispārējā kvalitātes kopsavilkuma formā.

Bez iepriekšējas kompetento iestāžu piekrišanas vispārējā kvalitātes kopsavilkuma formu var izmantot pieteikumam par zālēm konkrētai dzīvnieku sugai vai indikācijām, kas skar mazākas tirgus daļas.

2. DAĻA. FARMĀCIJA (FIZIKĀLI ĶĪMISKĀ, BIOLOĢISKĀ VAI MIKROBIOLOĢISKĀ INFORMĀCIJA (KVALITĀTE))

Pamatprincipi un pamatprasības

Ziņas un dokumentus, kas jāpievieno pieteikumam par tirdzniecības atļaujas saņemšanu atbilstīgi 12. panta 3. punkta j) apakšpunktam, iesniedz saskaņā ar šādām prasībām.

Jāiekļauj aktīvās vielas farmaceitiskie (fizikāli ķīmiskie, bioloģiskie vai mikrobioloģiskie) dati un informācija par gatavo veterināro zāļu ražošanas procesu, aprakstu un īpašībām, kvalitātes kontroles procedūrām un prasībām, stabilitāti, kā arī par veterināro zāļu sastāva aprakstu, izstrādi un izskatu.

Piemērojamas visas monogrāfijas, to skaitā Eiropas Farmakopejas vispārīgās monogrāfijas un nodaļas, vai, ja tas nav iespējams, piemērojamas dalībvalsts monogrāfijas.

Visas pārbauzu procedūras atbilst izejmateriālu un gatavo produktu kvalitātes analīzes un kontroles prasībām, un vērā tiek ņemtas noteiktās vadlīnijas un prasības. Iesniedz apstiprināšanas pētījumu rezultātus.

Visas pārbauzu procedūras apraksta pietiekami precīzi un sīki, lai tās varētu atkārtot kontroles pārbaudēs, ko veic pēc kompetentās iestādes pieprasījuma; pietiekami sīki apraksta visu speciālo aparātūru un iekārtas, ko var izmantot, ja iespējams, pievienojot diagrammu. Vajadzības gadījumā laboratorijas reaģentu formulas papildina ar pagatavošanas metodi. Gadījumā, ja pārbaudes procedūras ir iekļautas Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, šo aprakstu var aizstāt ar sīku atsauci uz attiecīgo farmakopeju.

Attiecīgā gadījumā izmanto Eiropas Farmakopejas ķīmisko un bioloģisko references materiālu. Ja izmanto citus references preparātus un references standartus, tos nosaka un sīki apraksta.

⁽¹⁾ OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.

Ja aktīvā viela iekļauta cilvēkiem paredzētās zālēs, kas atļautas saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK I pielikuma prasībām, šīs direktīvas 3. modulī sniegtā ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā vai mikrobioloģiskā informācija var aizstāt attiecīgi ar aktīvo vielu vai produktu saistītos dokumentus.

Aktīvās vielas vai gatavā produkta ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko/mikrobioloģisko informāciju dokumentācijā var iekļaut Kopīgā tehniskā dokumenta formā tikai, ja kompetentā iestāde publiski paziņojusi, ka tas ir iespējams.

Bez kompetento iestāžu iepriekšējas piekrišanas Kopīgā tehniskā dokumenta formu var izmantot pieteikumam par zālēm konkrētai dzīvnieku sugai vai indikācijām, kas skar mazākas tirgus daļas.

A. SASTĀVA KOMPONENTU KVALITĀTE UN KVANTITĀTE

1. Kvalitātes ziņas

Zāļu visu komponentu kvalitatīvo ziņu jēdziens ietver sevī to, ka tiek nosaukta(-s) un aprakstīta(-s):

- aktīvā(-s) viela(-as),
- palīgvielu komponents(-i) neatkarīgi no to veida un izmantotā daudzuma, ieskaitot krāsvielas, konservantus, papildvielas, stabilizatorus, biezinātājus, emulgatorus, garšas un aromātiskās vielas,
- zāļu ārējā apvalka – kapsulu, želatīna kapsulu – komponenti, ko paredzēts caur gremošanas traktu vai kā citādi ievadīt dzīvniekiem.

Šīm ziņām pievieno visus datus par tiešo iepakojumu un, ja nepieciešams, par sekundāro iepakojumu, attiecīgā gadījumā par tā aizvēršanas veidu kopā ar datiem par zāļu lietošanas un ievadīšanas ierīcēm, ko piegādā kopā ar zālēm.

2. Vispārpieņemtā terminoloģija

Terminoloģija, ko parasti lieto, aprakstot veterināro zāļu komponentus, neatkarīgi no 12. panta 3. punkta c) apakšpunkta pārējo noteikumu piemērošanas:

- attiecībā uz komponentiem, kas ierakstīti Eiropas Farmakopejā vai, ja tā nav, kādas dalībvalsts farmakopejā, galvenais nosaukums attiecīgās monogrāfijas augšdaļā un atsauce uz attiecīgo farmakopeju,
- attiecībā uz pārējiem komponentiem – Pasauls Veselības organizācijas (PVO) ieteiktais starptautiskais nepatentētais nosaukums, kam var būt pievienots kāds cits nepatentētais nosaukums, vai, ja tāda nav, precīzs zinātniskais nosaukums; komponentus, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai zinātniskā nosaukuma, apraksta, izklāstot, kā un no kā tie pagatavoti, attiecīgi papildinot ar citām svarīgām ziņām,
- attiecībā uz krāsvielu apzīmējums ar "E" kodu, kas tai noteikts Padomes Direktīvā 78/25/EEK ⁽¹⁾.

3. Kvantitatīvās ziņas

3.1. Lai sniegtu veterināro zāļu visu aktīvo vielu "kvantitatīvās ziņas", atkarībā no attiecīgās farmaceitiskās formas jānosaka katras aktīvās vielas masa vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaits vai nu devas vienībā, vai masas vai tilpuma vienībā.

⁽¹⁾ OV L 11, 14.1.1978., 18. lpp.

Bioloģiskās aktivitātes vienības izmanto vielām, ko nevar definēt ķīmiski. Ja Pasaules Veselības organizācija ir noteikusi starptautisku bioloģiskās aktivitātes vienību, tad lieto to. Ja nav noteikta starptautiska bioloģiskās aktivitātes vienība, tad bioloģiskās aktivitātes vienības izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par vielu aktivitāti, attiecīgā gadījumā izmantojot Eiropas Farmakopejas vienības.

Ja vien iespējams, norāda bioloģisko aktivitāti masas vai tilpuma vienībā. Šo informāciju papildina:

- attiecībā uz vienas devas preparātiem – ar katras aktīvās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienībām vienas vienības trauciņā, vajadzības gadījumā ņemot vērā produkta lietojamo apjomu pēc atjaunošanas,
- attiecībā uz tādām veterinārām zālēm, ko ievada pilienu, – katras aktīvās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienības, kas ir vienā pilienā vai tādā pilienu skaitā, kurš atbilst 1 ml vai 1 g pagatavojumam,
- attiecībā uz sīrupiem, emulsijām, granulu preparātiem un citām farmaceutiskām formām, kas ievadāmas izmērāmos daudzumos – ar katras aktīvās vielas masu vai bioloģiskajām vienībām izmērītā daudzumā.

3.2. Aktīvās vielas, kas ir savienojumu vai atvasinājumu veidā, apraksta kvantitatīvi attiecībā uz to kopējo masu un, vajadzības gadījumā un ja ir lietderīgi, attiecībā uz molekulas aktīvā elementa vai elementu masu.

3.3. Veterinārām zālēm, kas satur aktīvo vielu, uz kuru visās dalībvalstīs pirmo reizi attiecas tirdzniecības atļaujas pieprasījums, aktīvās vielas – sāls vai hidrāta – kvantitātes paziņojums sistemātiski ir jāizsaka molekulas aktīvā elementa vai elementu masas veidā. Visām vēlāk atļautajām veterinārām zālēm dalībvalstīs to kvantitatīvo sastāvu attiecībā uz vienu un to pašu aktīvo vielu norāda vienā un tajā pašā veidā.

4. Farmaceutisku preparātu izstrāde

Attiecīgā gadījumā jāsniedz paskaidrojums par sastāva izvēli, komponentiem, tiešo iepakojumu, iespējamo turpmāko iepakojumu, ārējo iesaiņojumu, kā arī par palīgvielu paredzēto funkciju gatavā produktā un par gatavā produkta ražošanas metodi. Šis paskaidrojums ir pamatojams ar zinātniskiem datiem par farmaceutisku preparātu izstrādi. Nosaka devas palielinājumu, to pamatojot. Pierāda, ka mikrobioloģiskās īpašības (mikrobioloģiskā tīrība un pretmikrobu aktivitāte) un lietošanas pamācības atbilst veterināro zāļu paredzētajam lietojumam, kas noteikts tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā.

B. RAŽOŠANAS METODES APRAKSTS

Norāda katra ražotāja un katras paredzētās ražošanas vietas vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

Ražošanas metodes aprakstu, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieprasījumam, ievērojot 12. panta 3. punkta d) apakšpunktu, sagatavo tā, lai sniegtu atbilstīgu kopsavilkumu par izmantoto darbību īpatnībām.

Tālāb tajā iekļauj vismaz:

- dažādu ražošanas posmu uzskaitījumu, lai varētu novērtēt, vai farmaceutiskās formas izgatavošanā izmantotie procesi būtu varējuši izraisīt negatīvas pārmaiņas komponentos,
- ja ražošana ir nepārtraukta – pilnīgas ziņas par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu gatavā produkta viendabīgumu,

- faktisko ražošanas formulu, norādot visu lietoto vielu kvantitatīvās ziņas, tomēr palīgvielu daudzumus norāda aptuveni, ciktāl tas vajadzīgs farmaceutiskajai formai, uzskaita vielas, kas ražošanas gaitā var pazust; norāda un pamato devas palielināšanu,
- pārskatu par ražošanas posmiem, kuros atlasa paraugus procesa iekšējai kontrolei, un piemērojamajiem ierobežojumiem, ja citi dati pieprasījumam pievienotajos dokumentos liecina, ka minētās pārbaudes ir vajadzīgas gatavo zāļu kvalitātes kontrolei,
- eksperimentālus pētījumus, kas apstiprina ražošanas procesu, un atbilstošos gadījumos procesa apstiprināšanas programma partiju ražošanas apjomiem,
- datus par sterilizēšanas procesu un/vai izmantotās aseptikas procedūras steriliem produktiem, kam izmantoti farmakopējās nenoteikta standarta sterilizēšanas noteikumi.

C. IZEJMATERIĀLU KONTROLE

1. Vispārīgas prasības

Šajā punktā "izejmateriāli" nozīmē jebkādu veterināro zāļu un, vajadzības gadījumā, to trauka komponentus, to skaitā aizdari, kā iepriekš minēts A iedaļas 1. punktā.

Dokumentācijā jāiekļauj specifikācijas un informācija par kvalitātes kontroles pārbaudēm, kas jāveic visām izejmateriālu partijām.

Tirdzniecības atļaujas pieprasījumā jānorāda regulārās pārbaudes, ko veic katrai izejmateriālu partijai. Ja izmanto citas pārbaudes, kas nav minētas farmakopējās, tas pamatojams, sniedzot pierādījumus, ka minētie izejmateriāli atbilst attiecīgās farmakopejas kvalitātes prasībām.

Ja Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts izdevis izejmateriāla, aktīvās vielas vai palīgvielas atbilstības sertifikātu, šis sertifikāts veido atsauci uz attiecīgu Eiropas Farmakopejas monogrāfiju.

Atsaucoties uz atbilstības sertifikātu, ražotājs pieteikuma iesniedzējam dod rakstveida apstiprinājumu, ka ražošanas process nav mainīts kopš Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts izdevis atbilstības sertifikātu.

Lai uzrādītu atbilstību noteiktajai specifikācijai, jāiesniedz izejmateriālu analīzes sertifikāts.

1.1. Aktīvās vielas

Norāda katra ražotāja un katras paredzētās ražošanas vietas vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

Aktīvās vielas ražotājs vai pieteikuma iesniedzējs var vienoties, ka šādu plaši aprakstītas aktīvās vielas informāciju aktīvās vielas ražotājs iesniegs tieši kompetentajām iestādēm atsevišķa dokumenta formā kā aktīvās vielas pamata lietu:

- a) ražošanas procesa sīku aprakstu;
- b) ražošanas procesa kvalitātes kontroli;
- c) procesa apstiprināšanas aprakstu.

Tādā gadījumā ražotājs tomēr sniedz pieteikuma iesniedzējam visus datus, kas tam varētu būt vajadzīgi, uzņemoties atbildību par zālēm. Ražotājs rakstiski apstiprina pieteikuma iesniedzējam to, ka viņš nodrošina visu sēriju atbilstību paraugam un ka viņš bez pieteikuma iesniedzēja ziņas nemaina ražošanas procesu vai specifikācijas. Dokumenti un ziņas, kas apstiprina šādu izmaiņu pieteikumu, jāiesniedz kompetentajām iestādēm, kā arī pieteikuma iesniedzējam, ciktāl tas skar viņa aktīvās vielas pamata lietas daļu.

Turklāt, ja aktīvās vielas atbilstības sertifikāts nav pieejams, jāsniedz informācija par ražošanas metodi, kvalitātes kontroli un piemaisījumiem, kā arī liecība par molekulāro struktūru:

1. Informācija par ražošanas procesu iekļauj aktīvās vielas ražošanas procesa aprakstu, kas attēlo pieteikuma iesniedzēja saistības pret aktīvās vielas ražotāju. Uzskaita visus aktīvās(-o) vielas(-u) ražošanai vajadzīgos materiālus, norādot, kā katru materiālu izmanto procesā. Sniedz informāciju par šo materiālu kvalitāti un kontroli. Sniedz informāciju, kas pierāda, ka materiāli atbilst paredzētās izmantošanas standartiem.
2. Informācija par kvalitātes kontroli satur katrā no izšķirošajiem posmiem veiktās pārbaudes (to skaitā pieņemšanas kritērijus), informāciju par starpproduktu kvalitāti un kontroli un atbilstoši par procesa apstiprināšanas un/vai novērtēšanas pētījumiem. Ja nepieciešams, tā satur arī apstiprināšanas datus par aktīvajai vielai izmantoto analīzes metodi.
3. Informācija par piemaisījumiem norāda paredzamos piemaisījumus kopā ar novēroto piemaisījumu līmeni un īpatnībām. Atbilstošos gadījumos tā satur arī informāciju par šo piemaisījumu drošumu.
4. Biotehnoloģisko veterināro zāļu molekulārās struktūras liecībā jāiekļauj shematiska aminoskābju secība un relatīva molekulārā masa.

1.1.1. Farmakopejās uzskaitītās aktīvās vielas

Eiropas Farmakopejas vispārīgās un speciālās monogrāfijas ir piemērojamas visām aktīvām vielām, kas tajā minētas.

Komponentus, kas atbilst Eiropas Farmakopejas prasībām vai kādas dalībvalsts prasībām, uzskata par pietiekamā mērā atbilstīgiem 12. panta 3. punkta i) apakšpunktam. Tādā gadījumā analīzes metožu un procedūru apraksti katrā attiecīgā iedaļā jāaizvieto ar atbilstošu atsauci uz konkrēto farmakopeju.

Gadījumos, kad ar specifikāciju, kas ietverta Eiropas Farmakopejā vai attiecīgās dalībvalsts farmakopejā, nepietiek vielas kvalitātes nodrošināšanai, kompetentās iestādes pieteikuma iesniedzējam var pieprasīt atbilstīgākas specifikācijas, to skaitā noteiktu piemaisījumu ierobežojumus ar apstiprinātām pārbaudes procedūrām.

Kompetentās iestādes informē iestādes, kas ir atbildīgas par attiecīgo farmakopeju. Tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz šo farmakopeju pārzinošajām iestādēm sīkas ziņas par varbūtējo nepilnību un par papildus izmantotajām specifikācijām.

Ja Eiropas Farmakopejā trūkst monogrāfijas par aktīvu vielu, bet šī aktīvā viela ir aprakstīta dalībvalsts farmakopejā, var izmantot šo monogrāfiju.

Gadījumos, kad aktīva viela nav aprakstīta nedz Eiropas Farmakopejā, nedz dalībvalsts farmakopejā, var akceptēt trešās valsts farmakopejas monogrāfiju, ja tiek parādīta tās atbilstība; tādus gadījumos pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz monogrāfijas kopija un tulkojums, ja nepieciešams. Jāiesniedz dati, kas parāda monogrāfijas spēju atbilstoši uzraudzīt aktīvās vielas kvalitāti.

1.1.2. Aktīvās vielas, kas nav farmakopejā

Komponentus, kuru nav nevienā farmakopejā, apraksta monogrāfijas formātā, izmantojot šādas sadaļas:

- a) komponenta nosaukumam, kas atbilst A iedaļas 2. punkta prasībām, pievieno komerciālos vai zinātniskos sinonīmus;
- b) vielas definīcijai, kas izklāstīta tādā formā, kādu lieto Eiropas Farmakopejā, pievieno nepieciešamo paskaidrojumu, jo īpaši tādu, kas attiecīgā gadījumā skar molekulāro struktūru; ja vielas var aprakstīt tikai pēc to ražošanas metodes, tad aprakstam jābūt pietiekami precīzi izklāstītam, lai raksturotu tādu vielu, kura ir konstanta gan sastāva, gan iedarbības ziņā;
- c) identifikācijas metodes var būt aprakstītas kā pilnās metodes, ko izmanto vielas ražošanai, un kā regulāri veicami testi;
- d) tīrības testi aprakstīti saistībā ar to kopējo daudzumu, ko veido prognozētie piemaisījumi, īpaši tādi, kam var būt kaitīgas sekas, un, ja vajadzīgs, tie, kas, ņemot vērā vielu salikumu, uz kuru attiecas pieteikums, varētu negatīvi ietekmēt zāļu stabilitāti vai izkropļot analīzes rezultātus;
- e) jāapraksta testi un ierobežojumi, lai uzraudzītu gatavā produkta parametrus, piemēram, daļiņu lielumu un sterilitāti, un attiecīgā gadījumā jāapstiprina metodes;
- f) attiecībā uz kompleksām augu vai dzīvnieku izcelsmes vielām jānorāda atšķirība starp gadījumu, kad daudzveidīgas farmakoloģiskās iedarbības dēļ vajadzīga galveno sastāvdaļu ķīmiska, fizikāla vai bioloģiska kontrole, un gadījumu, kad vielās ir viena vai vairākas galveno vielu grupas ar līdzīgu darbību, kam var akceptēt vispārēju novērtējuma metodi.

Šie dati parādīs, vai ierosināto pārbaūžu procedūru kopums ir pietiekams, lai uzraudzītu definēto avotu aktīvo vielu kvalitāti.

1.1.3. Fizikāli ķīmiskās īpašības, kas var ietekmēt bioloģisko pieejamību

Aktīvo vielu vispārīgajā aprakstā sniedz šādu informāciju par aktīvām vielām neatkarīgi no tā, vai tās ir minētas farmakopejā vai nav, ja no tām ir atkarīga veterināro zāļu bioloģiskā pieejamība:

- kristāliska forma un šķīdības koeficienti,
- daļiņu lielums attiecīgā gadījumā pēc pulverizācijas,
- hidratācijas stāvoklis,
- eļļas/ūdens sasšķelšanās koeficients.
- pK/pH vērtības.

Pirmos trīs ievilkumus nepiemēro vielām, ko lieto tikai šķīdumos.

1.2. Palīgvielas

Eiropas Farmakopejas vispārīgās un īpašās monogrāfijas ir piemērojamas visām vielām, kas tajā minētas.

Palīgvielas atbilst atbilstošās Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Ja šādas monogrāfijas nav, var atsaukties uz dalībvalsts farmakopeju. Šādas monogrāfijas neesamības gadījumā var atsaukties uz trešās valsts farmakopeju. Šādā gadījumā šīs monogrāfijas atbilstību pierāda. Attiecīgā gadījumā papildu testi tādu parametru kontrolei kā, piemēram, daļiņu lielums, sterilitāte, šķīdinātāju atlikumi, papildina monogrāfijas prasības. Farmakopejas monogrāfijas neesamības gadījumā specifikāciju ierosina un pamato. Pilda prasības specifikācijām, kā tas ir norādīts 1.1.2. iedaļā (no a) līdz e) apakšpunktam) par aktīvo vielu. Uzrāda ierosinātās metodes un apstiprinošos datus, kas pamato šīs metodes.

Lai krāsvielas iekļautu veterinārajās zālēs, tām jāatbilst Direktīvas 78/25/EEK prasībām, izņemot noteiktas veterinārās zāles, kas paredzētas lokālai lietošanai, piemēram, ar insekticīdiem piesūcinātas kakla siksnas un krotālijas, citu krāsvielu izmantošanai esot pamatoti.

Krāsvielas atbilst Komisijas Direktīvā 95/45/EK ⁽¹⁾ noteiktajiem tīrības kritērijiem.

Par jaunām palīgvielām, t. i., palīgvielu(-ām), ko zālēs izmanto pirmo reizi, vai ja zāļu lietošanas veids ir jauns, sniedz sīku informāciju par palīgvielu ražošanu, raksturojumu un kontroli, sniedzot savstarpējas norādes uz drošuma datiem, kas iegūti gan klīniskajā, gan pirmsklīniskajā izpētē.

1.3. Iepakojuma noslēgšanas sistēmas

1.3.1. Aktīvā viela

Informācija par aktīvās vielas iepakojuma noslēgšanas sistēmu tiek sniegta. Nepieciešamās informācijas līmeni nosaka aktīvās vielas fizikālais stāvoklis (šķidrums, ciets).

1.3.2. Gatavais produkts

Informācija par gatavā produkta iepakojuma noslēgšanas sistēmu tiek sniegta. Nepieciešamās informācijas līmeni nosaka atbilstoši veterināro zāļu lietošanas veidam un devas veida fizikālajam stāvoklim (šķidrums, ciets).

Iepakojuma materiāli atbilst atbilstošās Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Ja šādas monogrāfijas nav, var atsaukties uz dalībvalsts farmakopeju. Šādas monogrāfijas neesamības gadījumā var atsaukties uz trešās valsts farmakopeju. Šādā gadījumā šīs monogrāfijas atbilstību pierāda.

Farmakopejas monogrāfijas neesamības gadījumā iepakojuma materiāla specifiskāciju ierosina un pamato.

Zinātniskus datus par iepakojuma materiāla izvēli un atbilstību uzrāda.

Par jauniem iepakojuma materiāliem, kas nonāk saskarē ar produktu, sniedz informāciju par to sastāvu, ražotāju un drošumu.

Specifikācijas un attiecīgā gadījumā izpildīšanas datus uzrāda par jebkādu dozēšanas vai lietošanas ierīci, kas ietilpst komplektā ar veterinārajām zālēm.

1.4. Bioloģiskas izcelsmes vielas

Ja veterināro zāļu ražošanā izmanto tādus resursu avotus kā mikroorganismi, augu vai dzīvnieku izcelsmes audi, šūnas vai šķidrums (ieskaitot asinis), kas iegūti no dzīvniekiem vai cilvēkiem, vai biotehnoloģiskas šūnu struktūras, tad apraksta izejmateriālu izcelsmi un vēsturi un pamato ar dokumentiem.

Izejmateriāla aprakstā iekļauj ražošanas stratēģiju, attīrīšanas/inaktivācijas procedūras ar to apstiprinājumu un visas procesa iekšējās kontroles procedūras, kuru mērķis ir nodrošināt gala produkta kvalitāti, drošumu un partiju viendabīgumu.

Ja izmanto šūnu bankas, tad jāatspoguļo tas, ka šūnu īpašības palikušas nemainītas pirms un pēc ražošanā lietotās pasāžas.

Ar testiem pārbauda, vai sējmateriālos, šūnu bankās, seruma fondos un, ja iespējams, izejas materiālos, no kuriem tie iegūti, nav svešas izcelsmes ierosinātāji.

⁽¹⁾ OV L 226, 22.9.1995., 1. lpp.

Ja izmanto dzīvnieku/cilvēku izcelsmes izejmateriālus, apraksta pasākumus, ar kuru palīdzību nepieļauj potenciāli patogēnu ierosinātāju klātbūtni.

Ja nav iespējams izvairīties no potenciāli patogēnas svešas vielas klātbūtnes, šo materiālu drīkst izmantot tikai tādā gadījumā, ja tālākā apstrāde nodrošina tās likvidēšanu un/vai inaktivāciju un tas tiek apstiprināts.

Dokumentāciju sniedz, lai pierādītu, ka sējmateriāli, šūnu uzņēmumi, seruma partijas un citi dzīvnieku izcelsmes materiāli, kas attiecas uz TSE pārvešanu, atbilst Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētajām un veterinārajām zālēm ⁽¹⁾, kā arī attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai. Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāta izsniegtos atbilstības sertifikātus ar atsauci uz attiecīgo Eiropas Farmakopejas monogrāfiju var izmantot atbilstības pierādīšanai.

D. RAŽOŠANAS STARPPOSMOS VEIKTI KONTROLES TESTI

Dokumentācija iekļauj datus par produkta kontroles testiem, kas var tikt veikti ražošanas procesa starpposmā, lai nodrošinātu tehnisko īpašību un ražošanas procesa konsekvenču.

Šiem testiem ir būtiska nozīme, lai pārbaudītu veterināro zāļu atbilstību formulai, ja pieteikuma iesniedzējs izņēmuma kārtā piedāvā gatavā produkta testēšanai tādu analīzes metodi, kurā netiek iekļauts visu aktīvo vielu (vai visu palīgvielas sastāvdaļu, uz kuriem attiecas tās pašas prasības kā uz aktīvajām vielām) vērtējums.

Tas pats attiecas uz gadījumiem, kad galaprodukta kvalitātes kontrole ir atkarīga no kontroles ražošanas gaitā, jo īpaši, ja attiecīgo vielu būtiski nosaka tās ražošanas metode.

Ja starpproduktu uzglabā pirms turpmākas pārstrādes vai sākotnējās komplektācijas, starpprodukta glabāšanas laiku nosaka, pamatojoties uz stabilitātes pētījumu iegūtajiem datiem.

E. GATAVĀS PRODUKCIJAS KONTROLE

Veicot gatavās produkcijas kontroli, ar gatavās produkcijas partiju saprot kādas farmaceitiskās formas visas vienības, kas izgatavotas no viena un tā paša sākotnējā materiāla daudzuma un kam veikta vienu un to pašu ražošanas un/vai sterilizācijas operāciju virkne, vai arī – nepārtrauktā ražošanas procesa gadījumā – visas noteiktā laika posmā saražotās vienības.

Tirdzniecības atļaujas pieprasījumā ir uzskaitītas pārbaudes, ko regulāri veic katrai gatavā produkta partijai. Norāda to pārbaudīto biežumu, kuras neveic regulāri. Norāda zāļu izlaišanas ierobežojumus.

Dokumentācija ietver datus par gatavo zāļu kontroles pārbaudēm, izlaižot tos no ražotnes. Tos iesniedz saskaņā ar šādiem noteikumiem.

Eiropas Farmakopejas attiecīgo monogrāfiju un vispārīgo sadaļu vai – ja tādu nav – dalībvalsts farmakopejas monogrāfiju noteikumi attiecas uz visiem tur definētajiem izstrādājumiem.

Ja lieto citas testēšanas procedūras un robežlielumus, nevis tos, kas ierakstīti Eiropas Farmakopejas attiecīgajās monogrāfijās un vispārīgajās sadaļās – ja tādu nav – dalībvalsts farmakopejā, tad ir jāsniedz pierādījums par to, ka gatavais izstrādājums tā testēšanas gadījumā saskaņā ar šīm monogrāfijām atbilstu šādas farmakopejas kvalitātes prasībām attiecībā uz konkrēto farmaceitisko formu.

⁽¹⁾ OV C 24, 28.1.2004., 6. lpp.

1. Gatavā produkta vispārīgās īpašības

Dažas produkta vispārīgo īpašību pārbaudes vienmēr jāiekļauj gatavo zāļu pārbaudēs. Minētās pārbaudes attiecīgā gadījumā attiecas uz vidējās masas un maksimālo noviržu kontroli, mehānikas, fizikālajām vai mikrobioloģiskajām pārbaudēm, organoleptiskajām īpašībām, fizikālajām īpašībām, piemēram, blīvumu, pH, atstarošanas indeksu. Katrai no minētajām īpašībām pretendents katrā konkrētajā gadījumā nosaka standartus un pielaišanas robežas.

Pārbaudu apstākļus, attiecīgā gadījumā – izmantotās iekārtas/aparatūru un standartus apraksta sīki un precīzi, ja vien tie nav norādīti Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā; tas pats attiecas uz gadījumiem, kad minētajās farmakopejās paredzētās metodes nav piemērojamas.

Bez tam tādām cieto zāļu formām, kas ievadāmas orāli, jāpārbauda *in vitro* aktīvās vielas vai vielu atbrīvošanās un izšķīšanas ātrums, ja vien nav pamatoti rīkoties citādi. Ja attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes to uzskata par vajadzīgu, tad šādi pētījumi jāveic arī tad, ja ievadīšanas veids ir cits.

2. Aktīvās vielas (aktīvo vielu) identifikācija un pārbaude

Aktīvās vielas (aktīvo vielu) identifikāciju un pārbaudi veic vai nu produkcijas partijas raksturīgā paraugā, vai arī virknē dozējuma vienību, ko analizē individuāli.

Ja nav attiecīga pamatojuma, tad gatavās produkcijas aktīvās vielas satura maksimālā pieļaujamā novirze ražošanas laikā nepārsniedz $\pm 5\%$.

Pamatojoties uz stabilitātes pārbaudēm, ražotājam ir jāpiedāvā un jāpamato maksimālās pieļaujamās novirzes robežas gatavu zāļu aktīvās vielas saturā līdz ieteiktā glabāšanas laika beigām.

Dažos gadījumos, ja maisījums ir ļoti sarežģīts un aktīvo vielu ir ļoti daudz vai to daudzumi ir ļoti nelieli, un pārbaudes veikšanai būtu vajadzīga sarežģīta izpēte, ko grūti īstenot attiecībā uz katru zāļu partiju, vienas vai vairāku aktīvo vielu pārbaudi var izlaist ar nosacījumu, ka attiecīgās pārbaudes veic ražošanas procesa starpposmos. Šo vienkāršoto paņēmieni nedrīkst attiecināt uz attiecīgo vielu aprakstu. To papildina ar kvantitātes novērtēšanas metodi, kas ļauj kompetentajai iestādei pārbaudīt zāļu atbilstību tā specifikācijām pēc laišanas tirgū.

Ja fizikāli ķīmiskās metodes nevar sniegt adekvātu informāciju par zāļu kvalitāti, obligāti jāizmanto *in vivo* vai *in vitro* bioloģiskā pārbaude. Ja iespējams, minētajā pārbaudē iekļauj atsaucē materiālus un statistisko analīzi, kas ļauj aprēķināt ticamības robežas. Ja ar minētajām pārbaudēm nevar pārbaudīt gatavās zāles, tās jāveic starpposmā – pēc iespējas tuvāk ražošanas procesa beigām.

Ja gatavā produkta ražošanas procesā ir novērojama sabrukšana, maksimāli pieļaujamās līmeņus individuāliem un kopējiem sabrukšanas produktiem nekavējoties norāda pēc ražošanas.

Ja B sadaļā sniegtie dati liecina, ka zāļu ražošanā ievērojami palielina aktīvās vielas devu, vai ja stabilitātes dati norāda, ka aktīvās vielas pārbaude uzglabāšanās laikā samazinās, gatavo zāļu kontroles pārbaudu aprakstā attiecīgā gadījumā iekļauj minētās vielas pārmaiņu ķīmisko izpēti un vajadzības gadījumā – toksikofarmakoloģisko izpēti, kā arī, iespējams, sabrukšanas produktu raksturojumu un/vai pārbaudi.

3. Palīgvielas sastāvdaļu identifikācija un pārbaude

Identifikācijas pārbaude un augšējās un apakšējās robežas pārbaude ir obligāta katram individuālam antimikrobioloģiskajam konservantam un palīgvielai, kas var ietekmēt aktīvās vielas bioloģisko pieejamību, ja vien bioloģisko pieejamību negarantē citas atbilstīgas pārbaudes. Identifikācijas pārbaude un augšējās robežas pārbaude ir obligāta jebkuram antioksidantam un jebkurai palīgvielai, kas var negatīvi ietekmēt psiholoģiskās funkcijas, ietverot arī apakšējās robežas pārbaudi antioksidantiem to izlaišanas laikā.

4. Drošuma pārbaudes

Līdztekus toksikoloģiski farmakoloģiskajiem testiem, kas iesniegti pieteikumā tirdzniecības atļaujas saņemšanai, analīzes datus iekļauj ziņas par drošuma pārbaudēm, piemēram, attiecībā uz sterilitāti, bakteriālajiem endotoksīniem, tad, kad šādi testi ir jāveic regulāri, lai nodrošinātu izstrādājuma kvalitāti.

F. STABILITĀTES PĀRBAUDE

1. Aktīvā(-ās) viela(-as)

Aktīvās vielas atkārtotas pārbaudes laiks un uzglabāšanas nosacījumi ir norādīti, izņemot gadījumu, ja aktīvā viela ir iekļauta Eiropas Farmakopejas monogrāfijā un gatavā produkta ražotājs nekavējoties pilnībā veic aktīvās vielas atkārtotu pārbaudi pirms tās izmantošanas gatavā produkta ražošanā.

Stabilitātes datus sniedz, lai atbalstītu noteikto atkārtotas pārbaudes laiku un uzglabāšanas nosacījumus. Sniedz veikto stabilitātes pētījumu, izmantoto protokolu, izmantoto analītisko procedūru un to validācijas veidu kopā ar detalizētiem rezultātiem. Sniedz ar stabilitāti saistītās saistības kopā ar protokola kopsavilkumu.

Tomēr, ja aktīvās vielas atbilstības sertifikāts ir pieejams no ieteiktā avota un norāda atkārtotas pārbaudes laiku un uzglabāšanas nosacījumus, aktīvās vielas stabilitātes dati no šī avota nav nepieciešami.

2. Gatavais produkts

Iesniedz aprakstu par pētījumu, kur ir noteikts pieteikuma iesniedzēja piedāvātais glabāšanas termiņš, ieteiktie uzglabāšanas nosacījumi un specifiskācijas glabāšanas termiņa beigās.

Sniedz veikto stabilitātes pētījumu, izmantoto protokolu, izmantoto analītisko procedūru un to validācijas veidu kopā ar detalizētiem rezultātiem.

Ja pirms ievadīšanas paredzēts gatavās zāles atjaunot vai atšķaidīt, nepieciešamas sīkas ziņas attiecībā uz atjaunoto/atšķaidīto zāļu ieteicamo glabāšanas termiņu un specifiskāciju, kam pievieno attiecīgos datus par stabilitāti.

Vairāku devu trauku gadījumā attiecīgā situācijā stabilitātes datus sniedz, lai pamatotu produkta glabāšanas termiņu pēc tā pirmās atvēršanas reizes, un izmantošanas specifiskāciju nosaka.

Ja no gatavām zālēm var rasties sabrukšanas produkti, pretendents tos dara zināmus un norāda identifikācijas metodes un pārbaudes procedūras.

Slēdzienā iekļauj analīžu rezultātus, kas pamato piedāvāto glabāšanas termiņu un attiecīgā gadījumā izmantošanas derīguma termiņu ieteiktajos uzglabāšanas nosacījumos, un gatavā produkta specifiskācijas gatavā produkta glabāšanas un attiecīgā gadījumā izmantošanas derīguma beigās šajos ieteiktajos uzglabāšanas nosacījumos.

Norāda maksimāli pieļaujamo individuālo un kopējo sabrukšanas produktu līmeni glabāšanas termiņa beigās.

Iesniedz pētījumu par zāļu un trauka mijiedarbību, ja šo mijiedarbību uzskata par iespējamu, un tas jo īpaši attiecas uz injicējamiem preparātiem.

Sniedz ar stabilitāti saistītās saistības kopā ar protokola kopsavilkumu.

G. CITA INFORMĀCIJA

Ar veterinārajām zālēm saistīto informāciju, kas nav ietverta iepriekšējās iedaļās, var iekļaut dokumentācijā.

Attiecībā uz medikamentus saturošiem premiksiem (produkti, kas paredzēti iekļaušanai medikamentus saturošos pārtikas produktos) informāciju sniedz par pievienojamo prefiksu proporciju, iekļaušanas norādījumiem, barošanas viendabīgumu, pārtikas produktu saderību/atbilstību, barošanas stabilitāti un ierosināto barošanas glabāšanas termiņu. Sniedz arī specifikāciju medikamentus saturošiem pārtikas produktiem, kuru ražošanā izmantoti premiksi saskaņā ar ieteiktajiem lietošanas norādījumiem.

3. DAĻA. DROŠUMA UN ATLIKUMU PĀRBAUDES

Ziņas un dokumentus, kas jāpievieno pieteikumam uz tirdzniecības atļaujas saņemšanu atbilstīgi 12. panta 3. punkta j) apakšpunkta otrajam un ceturtajam ievilkumam, iesniedz saskaņā ar šādām prasībām.

A. Drošuma pārbaudes

I NODAĻA. PĀRBAUŽU IZPILDĪŠANA

Dokumentos attiecībā uz drošumu atspoguļo:

- a) veterināro zāļu iespējamo toksiskumu un jebkuras bīstamas vai nevēlamas blaknes, kas varētu rasties apstākļos, kādos to iesaka lietot dzīvniekiem; tās jāizvērtē saistībā ar attiecīgā patoloģiskā stāvokļa smaguma pakāpi;
- b) iespējamo kaitīgo ietekmi uz cilvēkiem, ko var izraisīt veterināro zāļu atlikumi vai viela pārtikas produktos, kas iegūti no apstrādātajiem dzīvniekiem, un to, kādus sarežģījumus šie atlikumi var radīt pārtikas produktu rūpnieciskajā pārstrādē;
- c) potenciālo risku, kas var rasties, ja cilvēks ir pakļauts veterināro zāļu iedarbībai, piemēram, tā ievadīšanas laikā dzīvniekam;
- d) potenciālo vides apdraudējumu, kam par cēloni būtu veterināro zāļu lietošana.

Visi rezultāti ir ticami un vispārēji derīgi. Ja vien iespējams, eksperimenta metodes izstrādāšanā un rezultātu novērtēšanā attiecīgā gadījumā lieto matemātikas un statistikas metodes. Turklāt sniedz informāciju par izstrādājuma jaunāko terapeitisko potenciālu un par risku, kas saistīts ar tā lietošanu.

Dažos gadījumos var būt nepieciešams testēt izejas savienojumu metabolītus, ja tie parāda attiecīgos atlikumus.

Attiecībā uz tādu palīgvielu, ko izmanto farmācijā pirmo reizi, rīkojas tāpat kā aktīvas vielas gadījumā.

1. Produkta un tā aktīvās(-o) vielas(-u) precīza identifikācija

- starptautiskais nepatentētais nosaukums (SNN),
- Starptautiskās Teorētiskās un lietišķās ķīmijas savienības (IUPAC) nosaukums,
- Ķīmiskā eferatīvā dienesta (Chemical Abstract Service – CAS) numurs,
- terapeitiskā, farmakoloģiskā un ķīmiskā klasifikācija,

- sinonīmi un saīsinājumi,
- struktūrformula,
- molekulārā formula,
- molekulmasa,
- piemaisījumu līmenis,
- piemaisījumu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs,
- fizikālo īpašību apraksts,
- kušanas punkts,
- viršanas punkts,
- tvaika spiediens,
- šķīdība ūdenī un organiskos šķīdinātājos, kas izteikta g/l, norādot temperatūru,
- blīvums,
- refrakcijas, rotācijas spektrs utt.,
- produkta preparatīvā forma.

2. Farmakoloģija

Farmakoloģiskiem pētījumiem ir fundamentāla nozīme, noskaidrojot mehānismus, kādos veterinārās zāles gūst savu terapeitisko iedarbību, un tādēļ 4. daļā būtu jāiekļauj farmakoloģiskie pētījumi, kas veikti ar izmēģinājuma dzīvniekiem un ar mērķa sugām.

Farmakoloģiskie pētījumi var palīdzēt izprast arī parādības toksikoloģijā. Turklāt tad, ja veterinārās zāles gūst farmakoloģisku iedarbību, tajā pašā laikā neparādoties toksiskai reakcijai, vai arī pie tik zemām devām, kas nevar izraisīt toksisku reakciju, šo farmakoloģisko iedarbību ņem vērā, novērtējot veterināro zāļu drošumu.

Tādēļ pirms dokumentiem attiecībā uz drošumu vienmēr ir iesniegtas sīkas ziņas par farmakoloģiskajiem pētījumiem, kas veikti ar laboratorijas dzīvniekiem, un visa attiecīgā informācija, kas gūta, veicot klīniskos pētījumus ar mērķa dzīvnieku.

2.1. Farmakodinamika

Informāciju par aktīvās(-o) vielas(-u) darbības mehānismu sniedz kopā ar informāciju par primārās un sekundārās farmakodinamikas iedarbību, lai sekmētu izpratni par jebkādu kaitīgo ietekmi, kas ir novērojama pētījumos ar dzīvniekiem.

2.2. Farmakokinētika

Datus par aktīvās vielas un tās metabolītu darbību toksikoloģiskos pētījumos izmantotajās sugās sniedz, aptverot absorbciju, izplatīšanos, vielmaiņu un izdalīšanos (ADME). Dati ir saistīti ar devu/ietekmi saistītajiem konstatējumiem farmakoloģiskajos un toksikoloģiskajos pētījumos, lai noteiktu atbilstošu pakļautību iedarbībai. Salīdzinājumu ar mērķa sugām veiktajos pētījumos iegūtajiem farmakokinētiskajiem datiem, 4. daļas I sadaļas A.2. iedaļa, ietver 4. daļā, lai noteiktu toksikoloģiskajos pētījumos iegūto rezultātu nozīmīgumu attiecībā uz mērķa sugu toksicitāti.

3. Toksikoloģija

Toksikoloģijas dokumentācija ir saskaņā ar aģentūras publicētajiem norādījumiem par vispārīgo pieeju pārbaužu veikšanai un norādījumiem par konkrētiem pētījumiem. Šie norādījumi ir:

- 1) visām jaunajām veterinārajām zālēm, kuras ir paredzētas izmantot dzīvniekiem, no kuriem iegūst pārtikas produktus, nepieciešamās pamatpārbaudes, lai novērtētu jebkādu cilvēka uzturā izmantotajos pārtikas produktos esošu atlikumu drošuma pakāpi;
- 2) papildu pārbaudes, kas var būt nepieciešamas, atkarībā no specifiskiem toksikoloģiskiem apsvērumiem, piemēram, kas ir saistīti ar aktīvās(-o) vielas(-u) struktūru, klasi un darbības veidu;
- 3) īpašas pārbaudes, kas var sekmēt pamata vai papildu pārbaudēs iegūto datu interpretāciju.

Pētījumus veic ar aktīvo(-ajām) vielu(-ām), nevis ar noteikto produktu. Gadījumi, kad ir nepieciešami pētījumi ar noteikto produktu, ir norādīti zemāk.

3.1. Vienas devas toksiskums

Pētījumus par vienas devas toksiskumu var izmantot, lai noskaidrotu:

- iespējamās sekas akūtas pārdozēšanas gadījumā mērķa sugai,
- iespējamās sekas gadījumā, kad to nejauši kļūmīgi ievada cilvēkam,
- devas, ko var lietderīgi izmantot pētījumiem par atkārtoto devu.

Pētījumiem par vienas devas toksiskumu būtu jāatklāj vielas akūtā toksiskā iedarbība, kā arī tās iestāšanās un izžušanas laiks.

Veicamos pētījumus atlasa ar nolūku sniegt informāciju par lietotāja drošumu, piemēram, ja ir gaidāma lietotāja būtiska saskarsme ar veterinārajām zālēm inhalācijas vai ādas kontakta veidā, jāizpēta šie lietošanas veidi.

3.2. Atkārtotas devas toksiskums

Atkārtotas devas toksiskuma pārbaudes ir paredzētas, lai atklātu jebkādas fizioloģiskās un/vai patoloģiskās pārmaiņas, ko rada pētāmās aktīvās vielas vai aktīvo vielu kombinācijas atkārtota lietošana, un lai noteiktu šīs pārmaiņas atkarībā no devas dozējuma.

Tādu farmakoloģiski aktīvo vielu vai veterināro zāļu gadījumā, ko paredzēts izmantot vienīgi tādiem dzīvniekiem, no kuriem neiegūst pārtikas produktus, parasti pietiek ar atkārtotas devas toksiskuma pētījumu vienā izmēģinājumu dzīvnieku sugā. Šā pētījuma vietā var veikt pētījumu ar mērķa dzīvnieku. Lietošanas veidu un biežumu, kā arī pētījuma ilgumu izvēlas, ievērojot paredzētos klīniskos lietošanas apstākļus. Pētnieks argumentē izmēģinājumu apjoma un ilguma, kā arī devu izvēli.

Tādu vielu vai veterināro zāļu gadījumā, ko paredzēts izmantot tādiem dzīvniekiem, no kuriem iegūst pārtikas produktus, veic atkārtotas devas (90 dienas) toksiskuma pārbaudi sugām, kas pieder un nepieder pie grauzējiem, lai noteiktu mērķorgānus un mērķa raksturlielumus, kā arī atbilstošas sugas un devas līmeņus, kas ir paredzēti izmantošanai hroniska toksiskuma pārbaudē, ja tāda ir vajadzīga.

Pētnieks argumentē sugu izvēli, ievērojot pieejamās zināšanas par produkta metabolismu dzīvnieku un cilvēka organismā. Pārbaudes vielu ievada orāli. Pētnieks skaidri nosaka un argumentē lietošanas paņēmieni un biežumu un izmēģinājumu ilgumu.

Parasti maksimāli pieļaujamā deva būtu jāizvēlas tā, lai varētu atklāt kaitīgu iedarbību. Zemākais devas līmenis nedrīkstētu uzrādīt nekādas toksiskuma pazīmes.

Toksiskās iedarbības novērtējums balstās uz novērojumiem par uzvedību, augšanu, hematoloģiskiem un fizioloģiskiem testiem, jo īpaši attiecībā uz izvadorgāniem, kā arī sekcijas rezultātiem un pievienotajiem histoloģijas datiem. Katras pārbauzu grupas izvēle un diapazons ir atkarīgs no izmantotās dzīvnieku sugas un no attiecīgajā laikā iegūtajām zinātnes atziņām.

Gadījumā, kad pazīstamas vielas, kas izpētītas saskaņā ar šīs direktīvas noteikumiem, savieno jaunās kombinācijās, pētnieks, sniedzot pienācīgu pamatojumu modifikācijai, var attiecīgi modificēt atkārtotas devas testus, ja vien toksiskuma pārbaudes neliecina par potenciālu vai jaunu toksisku iedarbību.

3.3. Tolerance mērķa sugās

Sniedz kopsavilkumu attiecībā uz jebkādam nepanesības pazīmēm, kas novērotas, veicot, parasti ar galējo preparatīvo formu, pētījumu mērķa sugā saskaņā ar 4. daļas I nodaļas B iedaļas prasībām. Norāda attiecīgo pētījumu, devas, pie kurām bija vērojama nepanesība, un attiecīgās sugas un šķirnes. Turklāt sniedz arī sīki izklāstītas ziņas par jebkādam negaidītām fizioloģiskām pārmaiņām. Visaptverošus ziņojumus par šiem pētījumiem iekļauj 4. daļā.

3.4. Reproductīvais toksiskums, ietverot toksiskuma ontogēzi

3.4.1. Pētījums par ietekmi uz reproductīvo jomu

Šā pētījuma uzdevums ir noteikt iespējamo vīrišķās vai sievišķās reproductīvās funkcijas pasliktināšanos vai kaitīgu iedarbību uz pēcnācējiem, ko izraisa veterināro zāļu vai pētāmās vielas izmantošana.

Tādu farmakoloģiski aktīvo vielu vai veterināro zāļu gadījumā, ko paredzēts izmantot tādiem dzīvniekiem, no kuriem iegūst pārtikas produktus, šo pētījumu par ietekmi uz reproductīvo jomu veic kā vairākpaaudžu reproductijas pētījumu, kas ir paredzēts, lai noteiktu jebkādu ietekmi uz zīdītāju reproductīvo jomu. Tā ietver ietekmes uz tēviņu vai mātīšu auglību, pārošanos, aizmešanos, nostiprināšanos, spēju saglabāt grūtniecību līdz noteiktajam termiņam, atnešanos, laktāciju, pēcnācēju izdzīvošanu, augšanu un attīstību no dzimšanas līdz atšķiršanai, pēcnācēju kā pieaugušu dzīvnieku dzimumgatavību un secīgu reproductīvo funkciju. Izmanto vismaz trīs devu lielumus. Maksimāli pieļaujamā deva būtu jāizvēlas tā, lai varētu atklāt kaitīgu iedarbību. Zemākais devas līmenis nedrīkstētu uzrādīt nekādas toksiskuma pazīmes.

3.4.2. Toksiskuma ontogēzes pētījums

Tādu farmakoloģiski aktīvo vielu vai veterināro zāļu gadījumā, ko paredzēts izmantot tādiem dzīvniekiem, no kuriem iegūst pārtikas produktus, veic toksiskuma ontogēzes pētījumus. Šis pārbaudes ir paredzētas, lai noteiktu jebkādu negatīvu kaitējumu grūsnām dzīvnieku mātītēm un embriju un augļu attīstībai pēc mātīšu pakļaušanas šo vielu vai zāļu iedarbībai visā grūsnības periodā no olšūnas implantēšanās brīža līdz dienai pirms paredzētās atnešanās. Šāda ietekme ir pastiprināts toksiskums salīdzinājumā ar negrūsnām mātītēm novērojamo toksiskumu, embrija vai augļa bojāeja, augļa augšanas traucējumi un strukturālas augļa izmaiņas. Toksiskuma ontogēzes pētījums ar žurku ir nepieciešams. Atkarībā no rezultātiem var būt nepieciešama veikt pētījumu ar citas sugas dzīvniekiem saskaņā ar izstrādātajiem norādījumiem.

Tādu farmakoloģiski aktīvo vielu vai veterināro zāļu gadījumā, ko nav paredzēts izmantot tādiem dzīvniekiem, no kuriem iegūst pārtikas produktus, toksiskuma ontogēzes pētījumu veic vismaz ar vienu sugu, kas var būt mērķa suga, ja zālēs paredzēts izmantot tādām dzīvnieku mātītēm, ko varētu izmantot vaislai. Tomēr, ja veterināro zāļu lietošana izraisītu ievērojamu lietotāju pakļaušanu iedarbībai, jāveic standarta toksiskuma ontogēzes pētījumi.

3.5. Genotoksicitāte

Genotoksicitātes potenciāla pārbaudes veic, lai atklātu izmaiņas, kuras var izraisīt viela šūnu ģenētiskajā materiālā. Jebkādai vielai, kuru ir paredzēts pirmo reizi iekļaut zālēs, ir jānovērtē genotoksiskās īpašības.

Standarta *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pārbauzu virkni saskaņā ar izstrādātajiem norādījumiem parasti veic aktīvajai(-ām) vielai(-ām). Dažos gadījumos var būt nepieciešama pārbaudīt vienu vai vairākus metabolītus, kas rodas kā atlikumi pārtikas produktos.

3.6. Kancerogenitāte

Pieņemot lēmumu par to, vai ir nepieciešams noteikt kancerogenitāti, ņem vērā genotoksicitātes pārbažu rezultātus, struktūras un aktivitātes sakarību un konstatējumus sistēmiskajās toksiskuma pārbaudēs, kas var būt nozīmīgi jaunveidojumiem ilgāka perioda pētījumos.

Jebkādai zināmai sugai specifisko toksiskuma mehānismu ņem vērā, tāpat arī jebkādas atšķirības metabolismā starp pārbaudēs izmantotajām sugām, mērķa dzīvnieku sugām un cilvēkiem.

Ja ir nepieciešams noteikt kancerogenitāti, parasti ir nepieciešams divus gadus ilgs pētījums ar žurku un 18 mēnešus ilgs pētījums ar peli. Ar atbilstošu zinātnisko pamatojumu kancerogenitātes pētījumus var veikt ar vienu graužēju sugu, vēlams žurku.

3.7. Izņēmumi

Ja veterinārās zāles paredzēts lietot lokāli, tad pētījumu veic par sistēmisko absorbciju dzīvnieku mērķa sugā. Ja tiek pierādīts, ka sistēmiskā absorbcija ir nenozīmīga, tad var neveikt atkārtotas devas toksiskuma pārbaudi, pārbaudes attiecībā uz reproduktīvo toksiskumu un pārbaudes attiecībā uz kancerogenitāti, ja vien nav izrādīties, ka:

- saskaņā ar paredzētajiem lietošanas nosacījumiem ir gaidāms, ka dzīvnieks uzņems veterinārās zāles orāli, vai
- saskaņā ar paredzētajiem lietošanas nosacījumiem ir gaidāms, ka lietotāju pakļaus veterināro zāļu iedarbībai, izmantojot tādu veidu, kas nav saskarē ar ādu, vai
- aktīvā viela vai metabolīti var iekļūt no apstrādātā dzīvnieka iegūtajos pārtikas produktos.

4. Citas prasības

4.1. Īpaši pētījumi

Konkrētām vielu grupām vai tad, ja dzīvniekiem veiktajos atkārtotās devas pētījumos novērotā iedarbība ietver sevi izmaiņas, kas norāda uz, piemēram, imūntoksiskumu, neirotoksiskumu vai endokrīno disfunkciju, ir nepieciešamas turpmākas pārbaudes, piemēram, sensibilizācijas pētījumi vai novēlota neirotoksiskuma pētījumi. Atkarībā no produkta būtības var būt nepieciešama veikt papildu pētījumus, lai novērtētu toksiskās iedarbības vai iespējamā kairinājuma pamatā esošo mehānismu. Šādus pētījumus parasti veic ar galējo preparatīvo formu.

Veicot šos pētījumus un izvērtējot to rezultātus, ņem vērā zinātnes attīstības līmeni un izstrādātos norādījumus.

4.2. Atlikumu mikrobioloģiskās īpašības

4.2.1. Iespējamā iedarbība uz cilvēka zarnu floru

Iespējamo mikrobioloģisko risku, ko cilvēka zarnu mikroflorai rada savienojumi ar pretmikrobu īpašībām, pēta saskaņā ar izstrādātajiem norādījumiem.

4.2.2. Iespējamā iedarbība uz pārtikas rūpnieciskajā pārstrādē izmantojamiem organismiem

Atsevišķos gadījumos var būt nepieciešams veikt testus, lai noteiktu, vai mikrobioloģiski aktīvie atlikumi ietekmē tehnoloģiskos procesus pārtikas rūpnieciskajā pārstrādē.

4.3. Novērojumi attiecībā uz cilvēka organismu

Sniedz ziņas par to, vai veterināro zāļu farmakoloģiski aktīvās vielas tiek lietotas kā zāles, ārstējot cilvēkus; ja šāds fakts pastāv, tad vajadzētu sniegt apkopojumu par visām novērotajām ietekmēm (ietverot blaknes) attiecībā uz cilvēkiem un par to iemeslu tādā mērā, kas varētu būt nozīmīgi veterināro zāļu drošuma novērtēšanai, attiecīgi ņemot vērā publicēto pētījumu rezultātus; ja veterināro zāļu komponentus nelieto vai tos vairs nelieto kā zāles cilvēku ārstniecībā, norāda iemeslus.

4.4. Rezistences attīstība

Dati par ar cilvēka veselību saistītu rezistentu baktēriju iespējamo rašanos ir nepieciešami veterināro zāļu gadījumā. Šādas rezistences attīstības mehānisms šajā sakarā ir īpaši svarīgs. Ja nepieciešams, ierosina veikt pasākumus, lai ierobežotu ar veterināro zāļu paredzēto lietošanu saistīto rezistences attīstību.

Saskaņā ar 4. daļu pievērš uzmanību ar produkta klīnisko izmantošanu saistītajai rezistencei. Attiecīgā gadījumā sniedz savstarpēju norādi uz 4. daļā izklāstītajiem datiem.

5. Lietotāju drošums

Šī iedaļa ietver iztirzājumu par iepriekšējās iedaļās konstatēto ietekmi un saista to ar veidu, kādā produkts iedarbojas uz cilvēkiem, un cik lielā mērā tas notiek, lai izstrādātu atbilstošus brīdinājumus lietotājiem un sagatavotu citus riska pārvaldības pasākumus.

6. Vides riska novērtējums

6.1. Vides riska novērtējums par ģenētiski modificētus organismus nesaturošām veterinārām zālēm

Vides riska novērtējumu veic, lai novērtētu iespējamo kaitīgo ietekmi uz vidi, kas var rasties, lietojot veterinārās zāles, un noteiktu šādas ietekmes risku. Novērtējumā arī konstatē jebkādas vajadzīgos piesardzības pasākumus šā riska samazināšanai.

Šo novērtējumu parasti veic divos posmos. Vienmēr veic novērtējuma pirmo posmu. Detalizētākas ziņas par novērtējumu sniedz saskaņā ir pieņemtajiem norādījumiem. Tajā konstatē iespējamo veterināro zāļu ietekmi uz vidi un ar jebkādu šādu ietekmi saistīto riska līmeni, īpaši ņemot vērā šādus jautājumus:

- mērķa sugu un piedāvāto lietošanas modeli,
- lietošanas paņēmieni, jo īpaši – apjomu, kādā zāles iekļūst tieši vides sistēmās,
- zāļu, to aktīvo vielu vai attiecīgo metabolītu iespējamo izdalīšanos no apstrādāto dzīvnieku organisma vidē; noturību šādos izdalījumos,
- neizmantoto veterināro zāļu vai citu no tām radušos atkritumu likvidēšanu.

Otrajā posmā veic tālākus specifiskus pētījumus par produkta darbību un ietekmi uz konkrētām ekosistēmām saskaņā ar izstrādātajiem norādījumiem. Ņem vērā zāļu ietekmes uz vidi apjomu un pieejamo informāciju par attiecīgās(-o) vielas(-u) fizikālajām/kīmiskajām, farmakoloģiskajām un/vai toksikoloģiskajām īpašībām, ieskaitot metabolītus apzināta riska gadījumā, kura iegūta, veicot citas pārbaudes un izmēģinājumus, ko pieprasa šī direktīva.

6.2. Vides riska novērtējums par ģenētiski modificētus organismus saturošām veterinārām zālēm

Ja veterinārās zāles satur ģenētiski modificētus organismus, pieteikumam pievieno arī dokumentus, kas ir nepieciešami saskaņā ar direktīvas 2001/18/EK 2. pantu un C daļu

II NODAĻA. ZIŅU UN DOKUMENTU IESNIEGŠANA

Drošuma testu dokumentācijā iekļauj šādas ziņas:

- visu dokumentācijā iekļauto pētījumu rādītājs,

- ziņojums, kas apliecina, ka iekļauti visi gan labvēlīgi, gan nelabvēlīgi dati, kas pieteikuma iesniedzējam zināmi iesniegšanas brīdī,
- pamatojums kāda pētījuma neiekļaušanai,
- paskaidrojums par cita veida pētījuma iekļaušanu,
- iztirzājums par tādu pētījumu iespējamo devumu vispārējā riska novērtējumam, kas veikti pirms pētījumiem, kas īstenoti atbilstoši labai laboratorijas praksei (LLP) saskaņā ar Direktīvu 2004/10/EK.

Katrā pētījuma pārskatā ir:

- pētījuma plāna kopija (protokols),
- ziņojums par atbilstību labai laboratoriju praksei, kur tas piemērojams,
- izmantoto metožu, aparatūras un materiālu apraksts,
- testa sistēmas apraksts un pamatojums,
- pietiekami sāks iegūto rezultātu apraksts, lai tos varētu kritiski izvērtēt neatkarīgi no tā, kā tos interpretējis autors,
- atbilstošā gadījumā – rezultātu statistiska analīze,
- rezultātu iztirzājums ar komentāriem par novērotajiem un nenovērotajiem ietekmes līmeņiem un jebkādiem neparešiem konstatējumiem,
- sīki izstrādāts apraksts un sāks iztirzājums par pētījuma rezultātiem attiecībā uz aktīvās vielas drošuma profilu un to saistību ar atlikumu izraisīto potenciālo apdraudējumu cilvēkiem.

B. *Atlikumu testi*

I NODAĻA. TESTU IZPILDĪŠANA

1. Ievads

Šā pielikuma nolūkā piemēro Padomes Regulas (EEK) Nr. 2377/90 ⁽¹⁾ definīcijas.

Atlikumu izzušanas no ēdamajiem audiem vai no apstrādātajiem dzīvniekiem iegūtām olām, piena un medus pētījumu nolūks ir noteikt, kādos apstākļos un cik lielā mērā atlikumi var saglabāties pārtikas produktos, kas iegūti no šiem dzīvniekiem. Pētījumi papildus ļauj noteikt zāļu izdalīšanās laika posmu.

Tādu veterināro zāļu gadījumā, kas paredzētas lietošanai dzīvniekiem, no kuriem iegūst pārtikas produktus, atlikumu dokumentācija atspoguļo:

- 1) kādā mērā un cik ilgi veterināro zāļu vai to metabolītu atlikumi saglabājas apstrādātā dzīvnieka ēdamajos audos vai no tā iegūtajā pienā, olās un/vai medū;
- 2) to, ka nolūkā novērst jebkādu risku apstrādātā dzīvnieka pārtikas produkta patērētāja veselībai vai sarežģījumus pārtikas produktu rūpnieciskajā pārstrādē, ir iespējams noteikt izpildāmus zāļu izdalīšanās laika posmus, ko iespējams ievērot praktiskas lauksaimniecības apstākļos;
- 3) to, ka atlikumu izzušanas pētījumos izmantotā(-s) analītiskā(-s) metode(-s) ir pietiekami validēta(-s), lai sniegtu nepieciešamo atkārtoto apliecinājumu tam, ka iesniegtie atlikumu dati ir derīgi kā pamats zāļu izdalīšanās laika posma noteikšanai.

⁽¹⁾ OV L 224, 18.8.1990., 1. lpp.

2. Metabolisms un atlikumu kinētika

2.1. Farmakokinētika (absorbcija, sadalījums, metabolisms un izdalīšanās)

Farmakokinētisko datu kopsavilkumu iesniedz ar savstarpēju norādi uz farmakokinētiskajiem pētījumiem mērķa sugās, kas iesniegti saskaņā ar 4. daļu. Nav nepieciešams iesniegt pilnīgu pētījuma pārskatu.

Veterināro zāļu atlikumu farmakokinētiskos pētījumus veic nolūkā izvērtēt zāļu absorbciju, sadalījumu, metabolismu mērķa sugas dzīvnieka organismā, kā arī izdalīšanos no tā.

Gatavās zāles vai preparatīvo formu, kurai ir salīdzināmi raksturlielumi biopiejamības ziņā ar attiecīgiem gatavo zāļu raksturlielumiem, lieto mērķa sugai maksimāli ieteicamajā devā.

Ievērojot lietošanas paņēmieni, pilnībā apraksta veterināro zāļu absorbcijas apmēru. Ja izrādās, ka lokāli lietojamu zāļu sistēmiskā absorbcija ir nenozīmīga, nav nepieciešams veikt tālākus atlikumu pētījumus.

Apraksta veterināro zāļu sadalījumu mērķa dzīvniekā; apskata iespēju saistīt plazmas olbaltumvielu vai pāriet pienā vai olās un uzkrāties lipofīlos savienojumos.

Apraksta zāļu izdalīšanās ceļus no mērķa dzīvnieka organisma. Identificē un raksturo galvenos metabolītus.

2.2. Atlikumu izzušana

Šos pētījumus, kuros nosaka ātrumu, kādā atlikumi izzūd mērķa dzīvniekā pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes, veic nolūkā noteikt zāļu izdalīšanās laikus.

Kad testa dzīvnieks ir saņēmis pietiekami daudz reižu pēdējo veterināro zāļu devu, nosaka pastāvošos atlikumu daudzumus, izmantojot attiecīgas validētas analītiskās metodes; precīzē tehniskās procedūras un lietoto metožu uzticamību un jutīgumu.

3. Atlikumu analītiskā metode

Atlikumu izzušanas pētījumā(-os) sīki apraksta izmantoto(-ās) analītisko(-ās) metodi(-es) un tās (to) validāciju.

Apraksta šādus raksturlielumus:

- specifiskums,
- precizitāte,
- precīzums,
- noteikšanas robeža,
- daudzumu iedalījuma robeža,
- praktiskums un lietojamība parastos laboratorijas apstākļos,
- jutīgums pret traucējumiem,
- radušo atlikumu stabilitāte.

Piedāvāto analīzes metožu piemērotību izvērtē, vadoties no zinātnes attīstības līmeņa laikā, kad tiek iesniegts pieteikums.

Analītisko metodi sniedz starptautiski pieņemtā formātā.

II NODAĻA. ZIŅU UN DOKUMENTU IESNIEGŠANA

1. Produkta identificēšana.

Jāsniedz pārbaudēs izmantoto veterināro zāļu identifikācija, iekļaujot:

- sastāvu,
- attiecīgu partiju fizikālo un ķīmisko pārbaudžu (aktivitātes un tīrības) rezultātus,
- partijas identifikāciju,
- saistību ar gatavo produktu,
- iezīmēto vielu specifisko aktivitāti un radioloģisko tīrību,
- iezīmēto atomu izvietošanu molekulā.

Atlikumu noteikšanas testu dokumentācijā jāiekļauj:

- visu dokumentācijā iekļauto pētījumu rādītājs,
- ziņojums, kas apliecina, ka iekļauti visi gan labvēlīgi, gan nelabvēlīgi dati, kas pieteikuma iesniedzējam zināmi iesniegšanas brīdī,
- pamatojums kāda pētījuma neiekļaušanai,
- paskaidrojums par cita veida pētījuma iekļaušanu,
- iztīrājums par pirms GLP veikto pētījumu iespējamo devumu vispārējā riska novērtējumam,
- atsaukšanas perioda priekšlikums.

Katrā pētījuma pārskatā ir:

- pētījuma plāna kopija (protokols),
- vajadzības gadījumā ziņojums par atbilstību labai laboratoriju praksei,
- izmantoto metožu, aparatūras un materiālu apraksts,
- pietiekami sīks iegūto rezultātu apraksts, lai tos varētu kritiski izvērtēt neatkarīgi no tā, kā tos interpretējis autors,
- atbilstošā gadījumā – rezultātu statistisku analīzi,
- rezultātu iztīrājums,
- iegūto rezultātu objektīvs iztīrājums un priekšlikumi saistībā ar atsaukšanas periodiem, kas nepieciešami, lai nodrošinātu, ka no apstrādātiem dzīvniekiem iegūtos pārtikas produktos nav atlikumi, kas varētu kaitēt patērētājiem.

4. DAĻA. PIRMSKLĪNISKIE UN KLĪNISKIE IZMĒĢINĀJUMI

Ziņas un dokumentus, kurus pievieno pieteikumam tirdzniecības atļaujas saņemšanai atbilstīgi 12. panta 3. punkta j) apakšpunkta trešajam ievilkumam, iesniedz saskaņā ar turpmāk norādītajām prasībām.

I NODAĻA. PIRMSKLĪNISKĀS PRASĪBAS

Pirmsklīniskie pētījumi ir vajadzīgi, lai noteiktu zāļu farmakoloģisko aktivitāti un toleranci.

A. Farmakoloģija

A.1. Farmakodinamika

Raksturo veterinārajās zālēs iekļautās(-o) aktīvās(-o) vielas(-u) farmakodinamisko iedarbību.

Pirmkārt, pietiekami precīzi apraksta darbības mehānismu un farmakoloģisko iedarbību, uz ko balstās ieteiktā lietošana praksē. Rezultātus izsaka kvantitatīvos kritērijos (piemēram, izmantojot devu un iedarbības līknes, laika un iedarbības līknes utt.) un pēc iespējas salīdzinājumā ar tādu vielu, kuras iedarbība ir labi zināma. Ja tiek pieteikta kādas aktīvās vielas lielāka iedarbība, tad atspoguļo atšķirību un uzrāda tās statistisko nozīmīgumu.

Otrkārt, sniedz aktīvās vielas vispārēju farmakoloģisku novērtējumu ar īpašu atsauci uz iespējamu sekundāru farmakoloģisku iedarbību. Kopumā jāizpēta iedarbība uz galvenajām ķermeņa funkcijām.

Jāizpēta citu produkta īpašību (piemēram, ievadīšanas ceļa vai preparatīvā formas) iedarbība uz aktīvās vielas farmakoloģisko aktivitāti.

Pētījumus pastiprina, ja ieteiktā deva tuvojas tādai devai, kas var izraisīt blaknes.

Eksperimenta metodes, ja tās nav standarta metodes, apraksta tik sīki, lai tās varētu reproducēt, un pētnieks veic to apstiprināšanu. Eksperimenta rezultātiem jābūt skaidri izklāstītiem un noteiktu testu gadījumā jābūt norādītiem to statistiskajam nozīmīgumam.

Ja nav pietiekama pamatojuma par pretējo, ir jāpēta arī visas kvantitatīvās modifikācijas attiecībā uz reakciju, kas rodas no vielas atkārtotas lietošanas.

Noteiktus savienojumus var lietot vai nu farmakoloģiskiem nolūkiem, vai klīnisku indikāciju dēļ. Pirmajā gadījumā farmakodinamikas un/vai farmakokinētikas pētījumi parāda mijiedarbību, ko var izraisīt pati kombinācija sakarā ar tās klīnisko lietojumu. Otrajā gadījumā, ja zinātnisko pamatojumu zāļu kombinācijai cenšas iegūt klīnisku eksperimentu veidā, pētījums norāda, vai tās ietekmes, kas sagaidāmas no kombinācijas, var demonstrēt ar dzīvniekiem un, visbeidzot, tiek pārbaudīts jebkādu blakņu nozīmīgums. Ja kombinācijā ietilpst jauna aktīvā viela, tā iepriekš dziļi jāizpēta.

A.2. Rezistences attīstība

Veterinārām zālēm nepieciešami dati par iespējamo klīniskas nozīmes rezistences organismu rašanos. Šajā sakarā ļoti svarīgs ir šādas rezistences attīstības mehānisms. Pieteikuma iesniedzējs ierosina pasākumus, lai ierobežotu veterināro zāļu paredzētā lietojuma rezistences attīstību.

3. daļā aprakstītajiem datiem attiecīgā gadījumā jāsniedz savstarpējas atsauces.

A.3. Farmakokinētika

Saistībā ar veterināro zāļu klīniskā drošuma novērtējumu un iedarbīgumu nepieciešami aktīvās vielas pamata farmakokinētiskie dati.

Mērķa dzīvnieku sugu farmakokinētisko pētījumu mērķus var iedalīt trīs galvenajās jomās:

- i) aprakstošā farmakokinētika, kas ved pie pamata parametru noteikšanas;
- ii) šo parametru izmantošana, lai izpētītu saistību starp devu režīmu, plazmas un audu koncentrāciju laika gaitā un farmakoloģisku, terapeitisku vai toksisku iedarbību;
- iii) atbilstošā gadījumā salīdzināt kinētiku starp dažādām mērķa sugām un izpētīt iespējamās atšķirības starp sugām, kas ietekmē mērķa dzīvnieku drošumu un veterināro zāļu iedarbību.

Mērķa dzīvnieku sugām farmakokinētiskie pētījumi ir nepieciešami kā papildinājums farmakodinamiskajiem pētījumiem, lai veicinātu iedarbīga devas režīma noteikšanu (ievadīšanas ceļš un vieta, deva, dozēšanas intervāls, izrakstīto zāļu skaits utt.). Atbilstīgi noteiktiem populācijas mainīgajiem lielumiem, iespējams, nepieciešami papildu farmakokinētiskie pētījumi, lai noteiktu devas režīmu.

Ja farmakokinētiskie pētījumi iesniegti atbilstīgi 3. daļai, uz šādiem pētījumiem jānorāda savstarpējas atsaucis.

Gadījumā, kad jaunā kombinācijā lietotas tādas zināmas vielas, kas pētas saskaņā ar šīs direktīvas noteikumiem, nav nepieciešams veikt fiksētās kombinācijas farmakoloģiskus pētījumus, ja iespējams pamatot, ka aktīvo vielu ievadīšana fiksētās kombinācijas veidā nemaina to farmakokinētiskās īpašības.

Tiek veikti attiecīgi bioloģiskās pieejamības pētījumi, lai noteiktu bioekvivalenci:

- kad jaunās formulētās zāles salīdzina ar jau esošām,
- kad jaunu lietošanas veidu vai paņēmieni salīdzina ar jau pastāvošo,

B. Tolerance mērķa sugās

Pēta veterināro zāļu lokālo un sistemātisko toleranci mērķa sugā. Šo pētījumu mērķis ir raksturot intolerances pazīmes un noteikt atbilstošu drošuma rezervi, izmantojot ieteiktos ievadīšanas ceļus. To iespējams panākt, palielinot terapeitisko devu un/vai ārstēšanas ilgumu. Ziņojumā par šādiem izmēģinājumiem iekļauj datus par visām sagaidāmajām farmakoloģiskajām iedarbībām un blaknēm.

II NODAĻA. KLĪNISKĀS PRASĪBAS

1. Vispārīgi principi

Klīnisko izmēģinājumu mērķis ir demonstrēt vai pamatot veterināro zāļu iedarbību, ieņemot tās ieteiktajā devas režīmā pa ieteikto ievadīšanas ceļu, un norādīt zāļu indikācijas un kontraindikācijas atkarībā no sugas, vecuma, šķirnes un dzimuma, lietošanas norādījumus/noteikumus, kā arī visas iespējamās blakusparādības.

Eksperimentālos datus apstiprina ar datiem, ko iegūst praktiskajos apstākļos uz vietas.

Ja nav veikts pamatojums, klīniskos izmēģinājumus veic ar kontroles dzīvniekiem (kontrolētie klīniskie izmēģinājumi). Iegūtie iedarbīguma rezultāti jāsalīdzina ar mērķa dzīvnieku sugu rezultātiem no Kopienā atļautām veterinārajām zālēm, kam ir tādas pašas indikācijas tādai pašai dzīvnieku sugai vai zāles bez aktīvās vielas jeb neārstējošas zāles. Tiek ziņots par visiem iegūtajiem rezultātiem neatkarīgi no tā, vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi.

Ja nav veikts pamatojums, iedibinātos statistikas principus izmanto protokola izstrādē, klīnisko izmēģinājumu analizē un novērtējumā.

Tādu veterināro zāļu gadījumā, ko pirmām kārtām paredzēts izmantot par kopējās vērtības uzlabotāju, īpašu uzmanību pievērš:

- 1) dzīvnieka produkcijas ražībai;
- 2) dzīvnieka produkcijas kvalitātei (organoleptiskās, uztura, higiēniskās un tehnoloģiskās īpašības);
- 3) mērķa dzīvnieku sugas uztura efektivitātei un augšanai;
- 4) mērķa dzīvnieka sugas vispārējam veselības stāvoklim.

2. **Klīnisko izmēģinājumu veikšana**

Visi veterināro zāļu klīniskie izmēģinājumi jāveic saskaņā ar sīki izstrādātu izmēģinājumu protokolu.

Ja nav pamatots citādi, klīniskie lauka izmēģinājumi jāveic saskaņā ar noteiktiem labas klīniskās prakses principiem.

Pirms jebkādu lauka izmēģinājuma sākšanas jāsaņem izmēģinājumā izmantojamo dzīvnieku īpašnieka apzināta piekrišana un tā jādokumentē. Jo īpaši dzīvnieka īpašnieku rakstveidā informē par to, kādas sekas pēc piedalīšanās izmēģinājumā rodas attiecībā uz vēlāku apstrādāto dzīvnieku likvidāciju vai pārtikas produktu iegūvi no apstrādātajiem dzīvniekiem. Šā paziņojuma kopiju, ko parakstījis un datējis dzīvnieka īpašnieks, iekļauj izmēģinājuma dokumentācijā.

Ja vien izmēģinājumu neveic pēc aklās metodes, 55., 56. un 57. panta noteikumi tāpat attiecas arī uz to formu etiķetēm, ko paredzēts lietot veterinārajos lauka izmēģinājumos. Jebkurā gadījumā uz etiķetes skaidri un nenodzēšami jābūt norādītai frāzei "Lietošanai vienīgi veterinārajos lauka izmēģinājumos".

III NODAĻA. ZIŅAS UN DOKUMENTI

Lai nodrošinātu objektīvu produkta vispārējo riska un ieguvumu līdzsvara izvērtējumu, iedarbīguma dokumentācijā iekļauj visus veterināro zāļu pirmsklīnisko un klīnisko izmēģinājumu dokumentus un/vai šo izmēģinājumu rezultātus neatkarīgi no tā, vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi.

1. **Pirmsklīnisko izmēģinājumu rezultāti**

Pēc iespējas jāsniedz sīkas ziņas par rezultātiem, kas iegūti:

- a) testos, kas demonstrē farmakoloģiskās darbības;
- b) testos, kas demonstrē farmakodinamiskus mehānismus, kuri ir terapeitiskās iedarbības pamatā;
- c) testos, kas demonstrē galvenos farmakokinētisko profilu;
- d) testos, kas demonstrē mērķa dzīvnieka drošumu;
- e) testos, kas pēta rezistenci.

Ja testēšanas gaitā parādās kādi negaidīti rezultāti, par to būtu jāsniedz sīkas ziņas.

Pirmsklīniskajos pētījumos turklāt sniedz arī šādas sīki izklāstītas ziņas:

- a) kopsavilkums;
- b) sīki izstrādāts eksperimenta protokols, kurā apraksta izmantotās metodes, aparatūru un materiālus, tādas ziņas kā suga, vecums, svars, dzimums, skaits, dzīvnieku šķirne vai līnija, dzīvnieku identifikācija, deva, lietošanas veids un grafiks;

- c) attiecīgā gadījumā – rezultātu statistiska analīze;
- d) objektīvs iztirzājums par iegūtajiem rezultātiem, kas noved pie secinājumiem attiecībā un produkta drošumu un iedarbīgumu.

Jāpamato pilnīga vai daļēja šo datu izlaišana.

2. Klīnisko pētījumu rezultāti

Visas ziņas iesniedz katrs pētnieks uz individuālām protokola lapām tādā gadījumā, ja notiek individuāla apstrāde, un uz kolektīvām protokola lapām, ja notiek kolektīva apstrāde.

Iesniegtajām ziņām ir šāda forma:

- a) atbildīgā pētnieka uzvārds, adrese, amats un kvalifikācija;
- b) apstrādes vieta un datums; dzīvnieku īpašnieka uzvārds un adrese;
- c) sīkas ziņas par izmēģinājuma protokolu, aprakstot izmantotās metodes, ietverot nejaušās izvēles un aklo metodi, ziņas par lietošanas veidu, lietošanas grafiku, devu, izmēģinājuma dzīvnieku, sugu, šķirņu vai līniju identifikāciju, vecumu, svaru, dzimumu, skaitu, fizioloģisko stāvokli;
- d) audzēšanas un barošanas metode, aprakstot barības sastāvu un veidu, kā arī jebkādu barībā esošo piedevu daudzumu;
- e) slimības vēsture (pēc iespējas pilnīgāka), jebkādu starplaikā radušos saslimšanu gadījums un slimības gaita;
- f) diagnoze un līdzekļi, ar ko parasti to nosaka;
- g) klīniskas pazīmes, ja iespējams, saskaņā ar vispārpieņemtiem kritērijiem;
- h) precīza klīniskajos izmēģinājumos izmantoto veterināro zāļu preparatīvās formas identifikācija un attiecīgo partiju ķīmisko un fizikālo pārbaudžu rezultāti;
- i) veterināro zāļu devas, lietošanas veids, paņēmieni un biežums, kā arī piesardzības pasākumi, kas veikti lietošanas laikā (injekciju laikā utt.), ja tādi bijuši;
- j) apstrādes un tai sekojošā novērošanas laikposma ilgums;
- k) visas ziņas par citām veterinārajām zālēm, kas var būt lietotas apskates laikā vai nu pirms testa zālēm, vai vienlaikus ar tām, un pēdējā minētajā gadījumā – sīki izklāstītas ziņas par novērotajām mijiedarbībām;
- l) atbilstošā gadījumā visu klīnisko izmēģinājumu rezultāti, kas vispusīgi apraksta, pamatojoties uz efektivitātes kritēriju, iegūtos rezultātus, kā arī iedarbīguma kritērijus, kas noteikti klīnisko izmēģinājumu protokolā un iekļaujot statistiskās analīzes rezultātus;
- m) visas ziņas par jebkādu netīšu ietekmi neatkarīgi no tā, vai tā ir kaitīga vai nav, un par jebkuriem tā rezultātā veiktiem pasākumiem; pēc iespējas jāizpēta cēloņu un sekū sakarība;
- n) attiecīgos gadījumos ietekme uz dzīvnieku uzvedību;

- o) ietekme uz pārtikas produktu kvalitāti, kuri iegūti no apstrādātajiem dzīvniekiem, jo īpaši tādām veterinārām zālēm, ko paredzēts lietot kā kopējās vērtības paaugstinātājus;
- p) secinājums par drošumu un iedarbīgumu katrā atsevišķā gadījumā vai apkopots attiecībā uz biežumu vai citiem atbilstošiem mainīgajiem, ciktāl tas attiecas uz blīvuma apstrādi.

Ja izlaiž vienu vai vairākus punktus no a) līdz p), tas jāpamato.

Tirdzniecības atļaujas turētājs veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka oriģinālos dokumentus, kas veidoja iesniegto datu pamatu, glabā vismaz piecus gadus pēc tam, kad veterinārās zāles vairs nav atļautas.

Attiecībā uz katru klīnisko izmēģinājumu klīniskos novērojumus apkopo izmēģinājumu un to rezultātu kopsavilkumā, jo īpaši norādot:

- a) pārbauzu skaitu, pārbaudes dzīvnieku skaitu, kas apstrādāti vai nu individuāli, vai kolektīvi, sadalot dokumentu pa sugām, šķirnēm vai līnijām, pēc vecuma un dzimuma;
- b) to dzīvnieku skaitu, kas pirms laika izņemti no izmēģinājumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;
- c) kontroles dzīvniekiem – to, vai tie:
- netika ārstēti,
 - saņēma nekaitīgu vielu,
 - saņēma citas Kopienā atļautas veterinārās zāles tām pašām indikācijām lietošanai tai pašai mērķa dzīvnieku sugai vai
 - saņēmuši pētāmo aktīvo vielu citā preparatīvajā formā vai citā lietošanas veidā;
- d) novēroto blakņu biežumu;
- e) atbilstošā gadījumā – novērojumus par ietekmi uz dzīvnieku uzvedību;
- f) datus par pārbaudes dzīvniekiem, kam var būt paaugstināts risks sakarā ar to vecumu, to audzēšanas vai barošanas veidu, vai nolūku, kam tie paredzēti, vai dzīvniekiem, par kuru fizioloģisko vai patoloģisko stāvokli jālemj īpaši;
- g) rezultātu statistisko novērtējumu.

Nobeigumā pētnieks izdara vispārīgus secinājumus par veterināro zāļu drošumu un iedarbīgumu piedāvātajos lietošanas apstākļos un jo īpaši par jebkādu informāciju saistībā ar indikācijām un kontraindikācijām, devām un vidējo apstrādes ilgumu, un, attiecīgi, jebkādam novērotajam mijiedarbībam ar citām veterinārām zālēm vai barības piedevām, kā arī par jebkādiem īpašiem piesardzības pasākumiem, kas jāievēro lietošanas laikā, un par pārdozēšanas klīniskajiem simptomiem, ja tādus novēro.

Fiksētu kombinēto zāļu gadījumā pētnieks izdara secinājumus par zāļu drošumu un iedarbīgumu salīdzinājumā ar iesaistīto aktīvo vielu atsevišķu ievadīšanu/lietošanu.

II SADAĻA

PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ IMUNOLOĢISKĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM

Neskarot Kopienas tiesību aktos noteiktās īpašās prasības specifisku dzīvnieku infekcijas slimību uzraudzībai un apkarošanai, turpmākās prasības attiecas uz imunoloģiskām veterinārām zālēm, izņemot gadījumus, kad zāles paredzētas lietot dažām sugām vai pret specifiskām indikācijām, kā noteikts III sadaļā un atbilstošās vadlīnijās.

1. DAĻA. DOKUMENTĀCIJAS KOPSAVILKUMS

A. ADMINISTRATĪVA INFORMĀCIJA

Imunoloģiskās veterinārās zāles, kas ir pieteikuma priekšmets, identificē pēc nosaukuma un aktīvās(-o) vielas(-u) nosaukuma, kopā ar bioloģisko aktivitāti, potenciālo iedarbību vai titru, farmaceutisko formu, atbilstošā gadījumā ievadīšanas veidu un metodi un zāļu galējā izskata aprakstu, tai skaitā iepakojums, marķējums un lietošanas pamācība. Šķīdinātāju drīkst iepakot kopā ar vakcīnas ampulu vai atsevišķi.

Dokumentācijā jāiekļauj informācija par šķīdinātājiem, kas nepieciešami, lai veiktu galējo vakcīnas sagatavošanu preparāta formā. Imunoloģiskas veterinārās zāles uzskata par vienu produktu, pat ja nepieciešamas vairāk nekā viens šķīdinātājs, lai no gatavā produkta varētu izgatavot dažādus preparātus, kas var būt paredzēti lietošanai, izmantojot dažādus ievadīšanas veidus vai metodes.

Uzrāda pieteikuma iesniedzēja nosaukumu un adresi, ražotāja nosaukumu un adresi un objektus, kas iesaistīti dažādos ražošanas un uzraudzības posmos, ietverot galaprodukta ražotāju un aktīvās vielas(-u) ražotāju(-s), kā arī attiecīgā gadījumā importētāja nosaukumu un adresi.

Pieteikuma iesniedzējs precīzi norāda to dokumentu skaitu un nosaukumu, kurus viņš iesniedz kopā ar pieteikumu, kā arī attiecīgā gadījumā norāda uz iesniegtajiem paraugiem.

Administratīvajai informācijai pielikumā pievieno tādu dokumentu kopijas, kas demonstrē, ka ražotājam ir tiesības ražot imunoloģiskas veterinārās zāles saskaņā ar 44. pantu. Turklāt sniedz to organismu sarakstu, ar kuriem rīkojas ražošanas objektā.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedz valstu sarakstu, kurās tirdzniecības atļauja ir piešķirta, kā arī to valstu sarakstu, kurās pieteikums iesniegts vai noraidīts.

B. ZĀĻU APRAKSTA KOPSAVILKUMS, MARĶĒJUMS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

Pieteikuma iesniedzējs piedāvā zāļu aprakstu saskaņā ar 14. pantu.

Saskaņā ar šīs direktīvas V sadaļu sniedz ierosināto tiešā iepakojuma un ārējā iesaiņojuma marķējuma tekstu kopā ar lietošanas pamācību, ja tāda nepieciešama atbilstīgi 61. pantam. Turklāt pieteikuma iesniedzējs uzrāda vienu vai vairākus veterināro zāļu gatavā izskata paraugus vai reklāmas maketus vismaz vienā no Eiropas Savienības oficiālajām valodām; maketus var iesniegt drukātā vai elektroniskā formā, ja kompetentā iestāde ir devusi iepriekšēju piekrišanu.

C. SĪKI IZSTRĀDĀTI UN KRITISKI KOPSAVILKUMI

Visi sīki izstrādātie un kritiskie kopsavilkumi, kas minēti 12. panta 3. punkta otrajā daļā, jā sagatavo, ņemot vērā pieteikuma iesniegšanas brīža zinātnisko pieredzi. Tie satur izvērtējumu par dažādām pārbaudēm un izmēģinājumiem, kas veido tirdzniecības atļaujas dokumentāciju, un skar visus jautājumus attiecībā uz imunoloģisko veterināro zāļu kvalitātes, drošuma un iedarbīguma izvērtējumu. Tajos sniegti sīki aprakstīti iesniegto pārbaudžu un izmēģinājumu rezultāti un precīzas bibliogrāfiskas atsauces.

Visus svarīgos datus apkopo sīki izstrādāto un kritisko kopsavilkumu pielikumā, pēc iespējas tabulas vai grafiskā veidā. Sīki izstrādātie un kritiskie kopsavilkumi satur precīzas savstarpējas norādes uz galvenajā dokumentācijā ietvertu informāciju.

Sīki izstrādātie un kritiskie kopsavilkumi jāparaksta un jādatē, tiem jāpievieno informācija par autora izglītību, apmācību un darba pieredzi. Jāatspoguļo autora un pieteikuma iesniedzēja profesionālās attiecības.

2. DAĻA. ĶĪMISKĀ, FARMACEITISKĀ UN BIOĻĢISKĀ/MIKROBIOĻĢISKĀ INFORMĀCIJA (KVALITĀTE)

Visas pārbaudes procedūras atbilst nepieciešamajiem izejmateriālu un gatavo produktu kvalitātes analīzes un uzraudzības kritērijiem un ir apstiprinātas. Iesniedz apstiprināšanas pētījumu rezultātus. Pietiekami sīki apraksta visu speciālo aparāturu un iekārtas, ko var izmantot, iespējams, pievienojot diagrammu. Vajadzības gadījumā laboratorijas reaģentu formulu papildina ar ražošanas metodi.

Gadījumā, ja pārbaudes procedūras ir iekļautas Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, šo aprakstu var aizstāt ar sīku atsauci uz attiecīgo farmakopeju.

Attiecīgā gadījumā izmanto Eiropas Farmakopejas ķīmisko un bioloģisko references materiālu. Ja izmanto citus references preparātus un references standartus, tos nosaka un sīki apraksta.

A. SASTĀVA KOMPONENTU KVALITĀTE UN KVANTITĀTE

1. Kvalitātes ziņas

Imunoloģisku veterināro zāļu visu komponentu kvalitatīvo ziņu jēdziens nozīmē, ka nosauc un apraksta:

- aktīvo(-ās) vielu(-as),
- papildvielu komponentus,
- palīgvielu komponentu(-us) neatkarīgi no to veida un lietotā daudzuma, ietverot konservantus, stabilizatorus, emulgatorus, krāsvielas, garšas un aromātiskās vielas, kontrastvielas u. tml.,
- dzīvniekiem lietoto farmaceitisko formu komponentus.

Šīm ziņām pievieno visus svarīgos datus attiecībā uz trauku un, attiecīgi, aizvēršanas veidu kopā ar datiem par ierīcēm imunoloģisku veterināro zāļu lietošanai un ievadīšanai, ko piegādā kopā ar šīm zālēm. Ja ierīci nepiegādā kopā ar imunoloģiskajām veterinārajām zālēm, attiecīgā informācija par ierīci jāsniedz, ja tā nepieciešama zāļu novērtējumam.

2. Vispārpieņemtā terminoloģija

Terminoloģija, ko parasti lieto, aprakstot imunoloģisku veterināro zāļu komponentus, neatkarīgi no 12. panta 3. punkta c) apakšpunkta pārējo noteikumu piemērošanas:

- attiecībā uz vielām, kas ierakstītas Eiropas Farmakopejā vai, ja tā nav, kādas dalībvalsts farmakopejā – attiecīgās monogrāfijas galvenais nosaukums, kas kļūst obligāts visām šīm vielām, ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju,
- attiecībā uz pārējām vielām – Pasaules Veselības organizācijas ieteiktais starptautiskais nepatentētais nosaukums, kam var būt pievienots kāds cits nepatentēts nosaukums, vai, ja tāda nav, precīzs zinātniskais nosaukums; vielas, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai zinātniskā nosaukuma, apraksta, izklāstot, kā un no kā tās pagatavotas, attiecīgi papildinot ar citām svarīgām ziņām,
- attiecībā uz krāsvielu apzīmējums ar "E" kodu, kas tām noteikts Direktīvā 78/25/EEK.

3. Kvantitatīvās ziņas

Lai varētu sniegt imunoloģisku veterināro zāļu kvantitatīvās ziņas, ir svarīgi pēc iespējas norādīt organismu skaitu, specifisko olbaltumvielu saturu, masu, starptautisko vienību (SV) vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaitu vai nu devas vienībā, vai tilpumā, un attiecībā uz papildvielu un palīgvielas komponentiem – masu un tilpumu katrai no tām, attiecīgi ņemot vērā B iedaļā noteiktās ziņas.

Ja ir noteikta starptautiskā bioloģiskās aktivitātes vienība, lieto to.

Tādas bioloģiskās aktivitātes vienības, par kurām nav publicētu datu, izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par sastāvdaļu aktivitāti, piemēram, nosakot imunoloģisko iedarbību, uz ko balstās devas noteikšanas metode.

4. Zāļu izstrāde

Sniedz skaidrojumu attiecībā uz sastāvu, sastāvdaļām un traukiem, pievienojot zinātniskos datus par zāļu izstrādi. Nosaka devas palielinājumu, to pamatojot.

B. RAŽOŠANAS METODES APRAKSTS

Ražošanas metodes aprakstu, kas atbilstīgi 12. panta 3. punkta d) apakšpunktam jāpievieno tirdzniecības atļaujas saņemšanas pieteikumam, izveido tādu, lai tas sniegtu pietiekamu pārskatu par izmantoto ražošanas operāciju raksturu.

Šim nolūkam aprakstā iekļauj vismaz šādas ziņas:

- dažādus ražošanas posmus (ietverot antigēna izstrādi un attīrīšanas procedūras), lai varētu veikt novērtējumu attiecībā uz ražošanas procedūras atkārtojamību un blakņu risku gatavajā produkcijā, kā mikrobioloģiskā piesārņojuma risku; jāparāda svarīgāko ražošanas procesa posmu un visa ražošanas procesa vērtējums, sniedzot rezultātus par trim secīgām partijām, kas ražotas ar aprakstīto metodi,
- nepārtrauktās ražošanas gadījumā – pilnīgus datus par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu visu gatavā produkta partiju homogenitāti un viendabību,
- visu vielu sarakstu, kas izmantotas atbilstošos posmos, to skaitā arī tādas, kuras nav iespējams reģenerēt ražošanas gaitā,
- sīkas ziņas attiecībā uz samaisīšanu ar kvantitatīvām ziņām par visām izmantotajām vielām,
- norāda ražošanas posmus, kuros veic paraugu ņemšanu kontrolei ražošanas gaitā.

C. IZEJMATERIĀLU RAŽOŠANA UN KONTROLE

Šajā nodaļā "izejmateriāli" nozīmē visas sastāvdaļas, ko lieto imunoloģisku veterināro zāļu ražošanā. Par vienu izejmateriālu uzskata aktīvās vielas ražošanā izmantotās kultivēšanas barotnes, kas sastāv no vairākiem komponentiem. Tomēr jebkuru kultivēšanas barotņu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs jāiesniedz tādā apmērā, ciktāl iestādes šo informāciju uzskata par attiecināmu uz gatavā produkta kvalitāti un iespējamu risku. Ja šo kultivēšanas barotņu sagatavošanā izmanto dzīvnieku izcelsmes materiālus, jāiekļauj izmantoto dzīvnieku sugas un audi.

Dokumentācija iekļauj specifikācijas, informāciju par visām izejmateriālu partijām veicamajām kvalitātes kontroles pārbaudēm un rezultātus par visu izmantoto komponentu partiju, un tā jāiesniedz saskaņā ar šādiem noteikumiem.

1. Farmakopejās uzskaitītie izejmateriāli

Eiropas Farmakopejas monogrāfijas ir piemērojamas visiem izejmateriāliem, kas tajā minēti.

Attiecībā uz citām vielām dalībvalsts var prasīt savas farmakopejas ievērošanu saistībā ar tās teritorijā ražotām zālēm.

Komponentus, kas atbilst Eiropas Farmakopejas prasībām vai kādas dalībvalsts prasībām, uzskata par pietiekamā mērā atbilstīgiem 12. panta 3. punkta i) apakšpunktam. Tādā gadījumā analīzes metodes aprakstu var aizstāt ar sīku atsauci uz attiecīgo farmakopeju.

Krāsvielām visos gadījumos jāatbilst Direktīvas 78/25/EEK prasībām.

Tirdzniecības atļaujas pieprasījumā jānorāda regulārās pārbaudes, ko veic katrai izejmateriālu partijai. Ja izmanto citas pārbaudes, kas nav minētas farmakopejās, jāiesniedz pierādījumi, ka minētie izejmateriāli atbilst attiecīgās farmakopejas kvalitātes prasībām.

Gadījumā, kad specifikācija vai citi noteikumi, kas ierakstīti Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, varētu nebūt pietiekami, lai nodrošinātu vielas kvalitāti, kompetentās iestādes var pieprasīt no tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzēja piemērotākas specifikācijas. Par varbūtējo nepilnību tiek informētas iestādes, kas ir atbildīgas par attiecīgo farmakopeju.

Gadījumos, kad izejmateriāls nav aprakstīts nedz Eiropas Farmakopejā, nedz dalībvalsts farmakopejā, var akceptēt atbilstību trešās valsts farmakopejas monogrāfijai; tādos gadījumos pretendents iesniedz monogrāfijas kopiju, kam vajadzības gadījumā pievieno monogrāfijā ietvertu pārbaucēju procedūru apstiprinājumu un tulkojumu.

Izmantojot dzīvnieku izcelsmes izejmateriālus, tie atbilst attiecīgajām monogrāfijām, ieskaitot Eiropas Farmakopejas vispārīgās monogrāfijas un vispārīgās sadaļas. Veiktās pārbaudes un kontrole atbilst izejmateriāliem.

Pretendents sniedz dokumentāciju, lai norādītu, ka veterināro zāļu izejmateriāli un ražošana ir saskaņā ar Norādījumu dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētajām un veterinārajām zālēm prasībām, kā arī attiecīgās Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām. Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāta izsniegtos atbilstības sertifikātus ar atsauci uz attiecīgo Eiropas Farmakopejas monogrāfiju var izmantot atbilstības pierādīšanai.

2. Izejmateriāli, kas nav uzskaitīti farmakopejā

2.1. Bioloģiskas izcelsmes izejmateriāli

Aprakstu sniedz monogrāfijas veidā.

Vakcīnas ražošanu, cik iespējams, balsta uz sējmateriālu sēriju sistēmu un uz izveidotajiem šūnu uzsējumiem. Tādu imunoloģisko veterināro zāļu ražošanai, kas sastāv no seruma, norāda ieguvē izmantotā dzīvnieka vispārējo veselības stāvokli un imunoloģisko stāvokli, un izmanto noteiktus izejmateriālu kopumus.

Tiek aprakstīta un dokumentēta izejmateriālu izcelsme, ieskaitot ģeogrāfisko reģionu, un vēsture. Attiecībā uz ģēnu inženierijas materiāliem šajā informācijā iekļauj tādas ziņas kā izejas šūnu vai celmu apraksts, vektora uzbūves apraksts (nosaukums, izcelsme, replikona funkcija, aktivatora paātrinātājs un citi regulējošie elementi), efektīvi iekļauta DNS vai RNS sekvenču kontrole, plazmidu vektora oligonukleotīdās sekvenču šūnās, kotransfekcijā izmantotās plazmīdas, pievienotie vai izņemtie ģēni, gatavās struktūras un izdalīto ģēnu bioloģiskās īpašības, pavairojumu skaits un ģenētiskā stabilitāte.

Kultūras materiālu, ietverot šūnu uzņēmumus un izejmateriāla serumu antiseruma pagatavošanai, pārbauda, lai noteiktu identitāti un svešas izcelsmes ierosinātājus.

Sniedz ziņas par visām bioloģiskas izcelsmes vielām, ko lieto katrā ražošanas procesa posmā. Šīs ziņas ietver:

- sīkas ziņas par materiālu resursu avotu,
- sīkas ziņas par jebkādu lietoto pārstrādi, attīrīšanu un inaktivāciju, pievienojot šo procesu apstiprināšanas datus un kontroli ražošanas gaitā,
- sīkas ziņas par jebkādam pārbaudēm, ko veic katrai vielas partijai attiecībā uz piesārņojumu.

Ja tiek atklāta svešas izcelsmes ierosinātāju klātbūtne vai pastāv aizdomas par tādu klātbūtni, attiecīgo materiālu novirza atkritumos vai ārkārtējos izņēmuma gadījumos, vienīgi tad, ja produkta tālāka apstrāde nodrošina tā izzušanu un/vai inaktivāciju, to tomēr lieto; pierāda šādu svešas izcelsmes ierosinātāju izzušanu un/vai inaktivāciju.

Ja izmanto šūnu uzņēmumus, jāatspoguļo tas, ka šūnu raksturlielumi palikuši nemainīgi līdz pat augstākajam ražošanā lietotās pasāžas līmenim.

Attiecībā uz dzīvām novājinātām vakcīnām jāsniedz pierādījums par uzņēmuma novājinājuma īpašību stabilitāti.

Dokumentāciju sniedz, lai pierādītu, ka sējmateriāli, šūnu uzņēmumi, seruma partijas un citi dzīvnieku izcelsmes materiāli, kas attiecas uz TSE pārmešanu, atbilst Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētajām un veterinārajām zālēm, kā arī attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai. Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāta izsniegtos atbilstības sertifikātus ar atsauci uz attiecīgo Eiropas Farmakopejas monogrāfiju var izmantot atbilstības pierādīšanai.

Ja tas tiek pieprasīts, tad iesniedz bioloģiskā izejmateriāla vai testēšanas procedūrā izmantoto reaģentu paraugus, lai kompetentā iestāde varētu vienoties par pārbaudes testu veikšanu.

2.2. Izejmateriāli, kuru izcelsme nav bioloģiska

Aprakstu sniedz monogrāfijas veidā ar šādām pozīcijām:

- izejmateriāla nosaukumam, kas atbilst A daļas 2. punkta prasībām, pievieno komerciālos vai zinātniskos sinonīmus,
- izejmateriāla apraksts, kas izklāstīts līdzīgā veidā, kā to veic Eiropas Farmakopejas apraksta punktā,
- izejmateriāla funkcija,
- identifikācijas metodes,
- norāda jebkādos īpašos piesardzības pasākumus, kas var būt vajadzīgi izejmateriāla uzglabāšanai, un, vajadzības gadījumā, maksimāli pieļaujamo uzglabāšanas laika posmu.

D. KONTROLES TESTI RAŽOŠANAS PROCESĀ

1. Dokumentācija iekļauj ziņas par tādiem kontroles testiem, kas var būt veikti produkcijai kādā ražošanas starpposmā, lai nodrošinātu ražošanas procesa un gala produkta atbilstību.
2. Inaktivētām vai detoksificētām vakcīnām inaktivāciju un detoksikāciju testē katra ražošanas cikla laikā, cik ātri vien iespējams pēc inaktivācijas vai detoksikācijas procedūras pabeigšanas un pēc neitralizācijas, ja tāda noris, bet pirms nākamā ražošanas posma.

E. GATAVĀS PRODUKCIJAS KONTROLE

Attiecībā uz visiem testiem gatavās produkcijas analīzes metodes aprakstu kvalitātes novērtēšanas nolūkā izklāsta pietiekami sīki.

Dokumentācija iekļauj ziņas par kontroli, ko veic gatavajai produkcijai. Ja, pastāvot atbilstīgām monogrāfijām, lieto citas testēšanas procedūras un robežlielumus, nevis tos, kas ierakstīti Eiropas Farmakopejas monogrāfijās vai – ja tādu nav – dalībvalsts farmakopejā, tad ir jāsniedz pierādījums par to, ka gatavais izstrādājums tā testēšanas gadījumā saskaņā ar šīm monogrāfijām atbilstu šādas farmakopejas kvalitātes prasībām attiecībā uz konkrēto farmaceitisko formu. Pieteikumā tirdzniecības atļaujas saņemšanai uzskaita tos testus, ko veic katras gatavās produkcijas partijas raksturīgiem paraugiem. Nosaka to testu biežumu, kurus neveic katrai partijai. Norāda zaļu izlaidšanas ierobežojumus.

Ja iespējams, izmanto Eiropas Farmakopejas ķīmisko un bioloģisko references materiālu. Nosaka un sīki apraksta references preparātus un references standartus. Ja izmanto citus references preparātus un references standartus, tos nosaka un sīki apraksta.

1. Gatavā produkta vispārīgās īpašības

Šie testi attiecas uz vidējā svara un maksimālās novirzes kontroli, uz mehāniskiem, fizikāliem vai ķīmiskiem testiem, fiziskajām īpašībām, tādām kā blīvums, pH, viskozitāte utt. Pieteikuma iesniedzējs katrā atsevišķajā gadījumā nosaka specifikācijas ar pienācīgām pielaišanas robežām katrai no šīm īpašībām.

2. Aktīvās(-o) vielas(-u) identifikācija

Vajadzības gadījumā veic īpašu identifikācijas testu.

3. Partijas titrs vai potence

Aktīvās vielas daudzuma noteikšanu veic katrai partijai, lai norādītu, ka katra partija saturēs atbilstošu titru un potenci drošuma un iedarbības nodrošināšanai.

4. Papildvielu identifikācija un novērtējums

Ciktāl ir pieejamas testēšanas procedūras, pārbauda papildvielas un tās sastāvdaļu daudzumu un veidu gatavajā produktā.

5. Palīgvielas sastāvdaļu identifikācija un novērtējums

Ciktāl vajadzīgs, vismaz veic palīgvielu(-as) identifikācijas pārbaudes.

Obligāti jāveic augšējās un apakšējās robežas tests attiecībā uz konservantiem. Augšējās robežas tests ir obligāts attiecībā uz jebkādu citu palīgvielas sastāvdaļu, kas varētu izraisīt blaknes.

6. Drošuma pārbaudes

Līdztekus tiem testu rezultātiem, kas iesniegti saskaņā ar šīs sadaļas 3. daļu (Drošuma testi), iesniedz sīkas ziņas par drošuma testiem. Šie testi, vēlams, ir pētījumi attiecībā uz pārdozēšanu, tos veic vismaz vienā no jutīgākajām mērķa sugām un vismaz tajā ieteiktajā lietošanas veidā, kas rada vislielāko risku. Partijas drošuma testu piemērošanu parastos apstākļos var neveikt dzīvnieku labturības nolūkos, ja ir saražots pietiekams skaits secīgu preču partiju un konstatēts, ka tās ir saskaņā ar testu.

7. Sterilitātes un tīrības tests

Attiecīgi testi, lai pārliecinātos par to, ka nav piesārņojuma ar svešas izcelsmes ierosinātajiem vai citām vielām, tiek veikti atbilstīgi imunoloģisko veterināro zaļu īpašībām, ražošanas metodei un apstākļiem. Ja katrai partijai regulāri veic mazāk testu, nekā to nosaka attiecīgā Eiropas Farmakopeja, veiktajiem testiem ir būtiska nozīme, lai nodrošinātu atbilstību ar monogrāfiju. Pierādījums ir jāsniedz par to, ka imunoloģiskās veterinārās zāles atbilstu prasībām, ja tās pārbaudītu saskaņā ar monogrāfiju.

8. Atlikuma mitrums

Katru liofilizēta izstrādājuma partiju pārbauda attiecībā uz atlikuma mitrumu.

9. Inaktivācija

Attiecībā uz inaktivētām vakcīnām testu veic produkcijai galīgajā tarā, lai apstiprinātu inaktivāciju, ja vien tas nav veikts vēlā ražošanas gaitas posmā.

F. KATRAS PARTIJAS ATBILSTĪBA PARAugAM

Lai nodrošinātu to, ka produkta kvalitāte ir nemainīga visām preču partijām, un lai parādītu atbilstību specifikācijām, sniedz pilnīgu protokolu par trijām pēc kārtas ražotām partijām, norādot visu ražošanas gaitā un gatavajai produkcijai veikto testu rezultātus.

G. STABILITĀTES TESTI

Ziņas un dokumentus, kas atbilstīgi 12. panta 3. punkta f) un i) apakšpunktam jāpievieno pieteikumam tirdzniecības atļaujas saņemšanai, iesniedz saskaņā ar šādām prasībām.

Sniedz aprakstu par testiem, kas veikti, lai pārlicinātos par pieteikuma iesniedzēja piedāvāto glabāšanas termiņu. Šie testi vienmēr ir reālā laika pētījumi; tos veic ar pietiekamu daudzumu preču partiju, kas saražotas saskaņā ar aprakstīto ražošanas procesu, un ar izstrādājumiem, ko uzglabā gala tarā; šie testi ietver bioloģiskās un fizikāli ķīmiskās stabilitātes testus.

Slēdzienos ir analīžu rezultāti, kas pamato piedāvāto glabāšanas termiņu visos piedāvātajos uzglabāšanas nosacījumos.

Tādām zālēm, ko ievada ar barību, ja nepieciešams, sniedz informāciju arī par produkta glabāšanas termiņu dažādās piemaisīšanas fāzēs, ja piemaisīšanu veic saskaņā ar ieteikto lietošanas pamācību.

Ja pirms ievadīšanas nepieciešams gatavās zāles atjaunot vai ja gatavās zāles ir ievadītas dzeramajā ūdenī, nepieciešamas sīkas ziņas attiecībā uz atjaunoto zāļu ieteicamo glabāšanas termiņu. Iesniedz datus, kas pamato ieteikto glabāšanas termiņu atjaunotam izstrādājumam.

No kombinētiem produktiem iegūtos stabilitātes datus var izmantot kā provizoriskus datus attiecībā uz atvasinātiem produktiem, kas satur vienu vai vairākas tādas pašas sastāvdaļas.

Ieteikto izmantošanas derīguma termiņu pamato.

Pierāda jebkuras konservantu sistēmas efektivitāti.

Informācija var būt pietiekama par konservantu iedarbību citās līdzīgās tā paša ražotāja imunoloģiskajās veterinārajās zālēs.

H. CITA INFORMĀCIJA

Iepriekšējās iedaļās neietvertu informāciju par imunoloģisko veterināro zāļu kvalitāti var iekļaut dokumentācijā.

3. DAĻA. DROŠUMA TESTI

A. IEVADS UN VISPĀRĪGAS PRASĪBAS

Drošuma testi parāda tādu iespējamo risku, ko var izraisīt imunoloģisks veterinārais produkts, kas var atgadīties, lietojot produktu attiecībā uz dzīvniekiem ieteiktajos lietošanas apstākļos; to novērtē attiecībā pret iespējamo labumu, ko dos produkts.

Ja imunoloģiskas veterinārās zāles sastāv no dzīvnieku organismiem, jo īpaši tādiem, kurus varētu izplatīt vakcinētie dzīvnieki, ir jānovērtē potenciālais risks nevakcinētiem dzīvniekiem, kas pieder pie tās pašas vai kādas citas iedarbībai iespējami pakļautas sugas.

Drošuma pētījumus veic ar mērķa sugu. Izmantojamo zāļu deva ir tāds daudzums, ko ieteic lietošanai, un drošuma testēšanā izmantoto partiju ņem no partijas vai partijām, kas saražota vai saražotas saskaņā ar to ražošanas procesu, kurš aprakstīts pieteikuma 2. daļā.

Ja imunoloģiskas veterinārās zāles sastāv no dzīvnieku organismiem, laboratorijas testos izmantojamā zāļu deva, kas aprakstīta B.1. un B.2. iedaļās, ir maksimālo titru saturošs daudzums. Nepieciešamības gadījumā antigēnu koncentrāciju var pielāgot, lai iegūtu nepieciešamo devu. Attiecībā uz inaktivētām vakcīnām izmantojamo zāļu deva ir tāds daudzums, ko ieteic lietošanai un kas satur maksimālo antigēnu saturu, ja vien tas nav pamatots.

Dokumentus attiecībā uz drošumu izmanto, lai novērtētu potenciālo risku, kas var rasties, pakļaujot cilvēkus veterināro zāļu iedarbībai, piemēram, to ievadīšanas laikā dzīvniekam.

B. LABORATORIJAS TESTI

1. Drošums vienas devas piemērošanas gadījumā

Imunoloģiskās veterinārās zāles lieto ieteiktajā devā un katrā no ieteiktajiem lietošanas veidiem visu to sugu un kategoriju dzīvniekiem, kam to paredzēts izmantot, ietverot dzīvniekus ar mazāko pieļaujamo vecumu zāļu lietošanai. Dzīvniekus novēro un apskata attiecībā uz sistēmisku un lokālu reakciju pazīmēm. Attiecīgā gadījumā šajā izpētē ietilpst rūpīgi veikta pēckaušanas makroskopiska un mikroskopiska apskate injicēšanas vietā. Reģistrē citus objektīvus kritērijus, kā rektālo temperatūru un kopējās vērtības mērījumus.

Dzīvniekus novēro un apskata, līdz vairs nav sagaidāmas reakcijas, bet visos gadījumos novērošanas un apskates laiks ir vismaz 14 dienu pēc zāļu lietošanas.

Šis pētījums var būt daļa no atkārtotas devas pētījuma, kura nepieciešamību nosaka 3. punkts, vai arī to var izlaist, ja pārdozēšanas pētījuma, kura nepieciešamību nosaka 2. punkts, rezultāti nenorāda nekādas sistēmiskas vai lokālu reakciju pazīmes.

2. Vienas lietošanas drošums attiecībā pret pārdozēšanu

Tikai imunoloģiskām veterinārajām zālēm, kuras sastāv no dzīvnieku organismiem, ir nepieciešams pārbaudīt pārdozēšanu.

Imunoloģisku veterināro zāļu pārsniegtu devu piemēro katrā no ieteiktajiem piemērošanas veidiem dzīvniekiem no visjūtīgākās mērķa sugas kategorijas, ja vien no vairākiem līdzīgiem veidiem visiejūtīgākā veida izvēle nav pamatota. Ja imunoloģiskās veterinārās zāles ievada injicēšanas veidā, devas un piemērošanas veidu(-s) izvēlas, ņemot vērā maksimālo daudzumu, ko var ievadīt jebkurā vienā injicēšanas vietā. Dzīvniekus novēro un apskata vismaz 14 dienu pēc lietošanas attiecībā uz to, vai tiem parādās sistēmiskas un lokālas reakcijas pazīmes. Reģistrē citus kritērijus, kā rektālo temperatūru un kopējās vērtības mērījumus.

Attiecīgā gadījumā šajā izpētē ietilpst rūpīgi veikta pēckaušanas makroskopiska un mikroskopiska apskate injicēšanas vietā, ja tā nav veikta saskaņā ar 1. punktu.

3. Drošums vienas devas atkārtotas piemērošanas gadījumā

Ja imunoloģiskās veterinārās zāles ir jāievada vairāk nekā vienu reizi kā daļa no pamata vakcinācijas sistēmas, pētījums par vienas devas atkārtotu piemērošanu ir nepieciešams, lai atklātu jebkādas blaknes, ko izraisa šāda lietošana. Šos testus veic visjūtīgākajai mērķa sugas kategorijai (piemēram, noteiktām šķirnēm, vecuma grupām), izmantojot katru ieteikto lietošanas veidu.

Dzīvniekus novēro un apskata vismaz 14 dienu pēc pēdējās lietošanas attiecībā uz to, vai tiem parādās sistēmiskas un lokālas reakcijas pazīmes. Reģistrē citus objektīvus kritērijus, kā rektālo temperatūru un kopējās vērtības mērījumus.

4. Reproductīvo funkciju pārbaude

Par reproductīvo funkciju pārbaudi lemj tad, ja dati liek domāt, ka izejmateriāls, no kā iegūtas zāles, varētu būt potenciāls riska faktors. Reproductīvo funkciju vīriešu dzimtas dzīvniekiem un tādiem sievietes dzimtas dzīvniekiem, kas nav grūšņi, pēta ar ieteikto devu un ar visiejūtīgāko lietošanas veidu. Turklāt izpēta kaitīgo ietekmi uz pēcnācējiem, kā arī teratogēno toksiskumu un abortu izraisošo ietekmi.

Šie pētījumi var veidot daļu no 1., 2., un 3. punktā aprakstītajiem drošuma pētījumiem vai daļu no C iedaļā sniegtajiem lauka pētījumiem.

5. Imunoloģisko funkciju pārbaude

Ja imunoloģiskām veterinārajām zālēm varētu būt kaitīga ietekme uz vakcinētā dzīvnieka vai to pēcnācēju imūnreakciju, veic attiecīgus testus, pārbaudot imunoloģiskās funkcijas.

6. Īpašas prasības attiecībā uz dzīvām vakcīnām

6.1. Vakcīnas celma izplatīšanās

Izpēta vakcīnas celma izplatīšanos no vakcinētiem uz nevakcinētiem mērķa dzīvniekiem, izmantojot ieteikto lietošanas veidu, kas visdrīzāk varētu izraisīt izplatīšanos. Turklāt var būt nepieciešams izpētīt izplatīšanos uz sugām, kas nav mērķa sugu dzīvnieki un kas varētu būt visjutīgākās attiecībā pret dzīvu vakcīnas celmu.

6.2. Izplatīšanās vakcinētajā dzīvniekā

Attiecīgi pārbauda izkārnījumus, urīnu, pienu, olas, deguna un citus izdalījumus attiecībā uz organismiem tajos. Turklāt var būt nepieciešams veikt pētījumus attiecībā uz vakcīnas celma izplatīšanos ķermenī, īpašu uzmanību pievēršot ķermeņa vietām, kas disponētas organisma replikācijai. Ja attiecībā uz zoonozēm Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2003/99/EK ⁽¹⁾ izpratnē dzīvās vakcīnas izmanto dzīvniekiem, no kuriem iegūst pārtikas produktus, šajos pētījumos īpaši jāņem vērā organisma noturība injicēšanas vietā.

6.3. Novājināto vakcīnu virulences reversija

Virulences reversiju pēta ar celma kultūru. Ja celma kultūra nav pieejama pietiekamā daudzumā, pārbauda zemāko ražošanā lietotās pasāžas celmu. Citas pasāžas iespējas izmantošanu pamato. Sākotnējo vakcināciju veic, izmantojot lietošanas veidu, kas visdrīzāk varētu izraisīt virulences reversiju. Sērijas pasāžas veic mērķa dzīvniekiem caur piecām dzīvnieku grupām, ja vien nav pamatojuma veikt vairāk pasāžu vai organisms nepazūd no izmēģinājumu dzīvniekiem ātrāk. Organisma nepietiekamas replikācijas gadījumā, veic tik daudz pasāžu, cik iespējams mērķa sugā.

6.4. Vakcīnas celma bioloģiskās īpašības

Var izrādīties nepieciešami citi testi, lai pēc iespējas precīzāk noteiktu vakcīnas celma raksturīgās bioloģiskās īpašības (piemēram, neirotropismu).

6.5. Rekombinēšanās vai celmu genomu pārkārtošanās

Izskata jautājumu par rekombinēšanās vai genomu pārkārtošanās iespēju attiecībā uz laukiem vai citiem celmiem.

7. Lietotāju drošums

Šī iedaļa ietver tādu iztirzājumu par iepriekšējās iedaļās konstatēto ietekmi, kas saista šo ietekmi ar veidu, kādā produkts iedarbojas uz cilvēkiem un cik lielā mērā tas notiek, lai izstrādātu atbilstošus brīdinājumus lietotājiem un sagatavotu citus riska pārvaldības pasākumus.

⁽¹⁾ OV L 325, 12.12.2003., 31. lpp.

8. Atlikumu izpēte

Attiecībā uz imunoloģiskām veterinārajām zālēm parasti nav nepieciešams veikt šādu atlikumu izpēti. Tomēr tādos gadījumos, ja imunoloģisku veterināro zāļu ražošanā izmanto papildvielas un/vai konservantus, ir jāsniedz apsvērumi attiecībā uz iespēju, kad pārtikas produktos paliktu jebkādi atlikumi. Vajadzības gadījumā izpēta šādu atlikumu iedarbību.

Tiek ieteikts zāļu izdalīšanās laikposms un spriests par tā atbilstību saistībā ar jebkāda veida atlikumu izpēti, kas ir veikta.

9. Mijiedarbība

Ja zāļu īsajā raksturojumā ir paziņojums par saderību ar citām imunoloģiskām veterinārajām zālēm, pārbauda saistības drošumu. Tiek aprakstītas visas citas zināmās mijiedarbības ar veterinārajām zālēm.

C. LAUKA PĒTĪJUMI

Ja vien tas nav pamatots, laboratorijas pētījumu rezultātiem pievieno datus no lauka pētījumiem, izmantojot partijas saskaņā ar tirdzniecības atļaujas pieteikumā aprakstīto ražošanas procesu. Gan drošumu, gan iedarbību var pārbaudīt tajos pašos lauka pētījumos.

D. VIDES RISKĀ NOVĒRTĒJUMS

Vides riska novērtējuma uzdevums ir novērtēt veterināro zāļu lietošanas iespējamo kaitīgo ietekmi uz vidi un konstatēt visus vajadzīgos piesardzības pasākumus šā riska samazināšanai.

Šo novērtējumu parasti veic divos posmos. Novērtējuma pirmais posms ir veicams vienmēr. Detalizētākas ziņas par novērtējumu sniedz saskaņā ar izstrādātajiem norādījumiem. Tajā konstatē iespējamo veterināro zāļu ietekmi uz vidi un ar jebkādu šādu ietekmi saistīto riska līmeni, īpaši ņemot vērā šādus jautājumus:

- mērķa sugu un piedāvāto lietošanas modeli,
- lietošanas paņēmieni, jo īpaši – apjoms, kādā zāles iekļūst tieši vides sistēmā,
- zāļu, to aktīvo vielu iespējamā izdalīšanās no apstrādāto dzīvnieku organisma vidē, šādu izdalījumu saglabāšanās,
- neizmantoto zāļu vai no tām radušos atkritumu likvidēšana.

Dzīvu vakcīnu celmu, kas varbūt zoonotiski, gadījumā novērtē cilvēkam radīto risku.

Ja pirmā posma secinājumi norāda uz iespējamu zāļu ietekmi uz vidi, pieteikuma iesniedzējs veic otru posmu un novērtē veterināro zāļu potenciālo risku, ko tās varētu nodarīt videi. Vajadzības gadījumā var veikt tālākus pētījumus attiecībā uz zāļu ietekmi (augšne, ūdens, gaiss, ūdens organismi, sugas, kas nav mērķa sugas).

E. NOVĒRTĒJUMS PAR ĢENĒTISKI MODIFICĒTUS ORGANISMUS SATUROŠĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM

Ja veterinārās zāles satur ģenētiski modificētus organismus, pieteikumam pievieno arī dokumentus, kas ir nepieciešami saskaņā ar direktīvas 2001/18/EK 2. pantu un C daļu

4. DAĻA. IEDARBĪGUMA TESTI

I NODAĻA

1. Vispārīgi principi

Šajā daļā aprakstīto izmēģinājumu uzdevums ir apstiprināt imunoloģisko veterināro zāļu iedarbīgumu. Visām pretenzijām no pieteikuma iesniedzēja puses attiecībā uz zāļu īpašībām, iedarbību un lietošanu pilnā apmērā pievieno speciālo izmēģinājumu rezultātus, kuri ir pieteikumā tirdzniecības atļaujas saņemšanai.

2. Izmēģinājumu veikšana

Visus iedarbīguma izmēģinājumus veic saskaņā ar pilnībā noteiktu sīki izklāstītu izmēģinājuma protokolu, kas jāreģistrē rakstiski pirms izmēģinājuma sākšanas. Izmēģinājuma dzīvnieku labturības nolūkos tie ir pakļauti veterinārajai uzraudzībai, un to pilnībā ievēro, sastādot jebkādu izmēģinājuma protokolu un veicot izmēģinājumu.

Vajadzīgas iepriekš noteiktas, sistemātiskas rakstiskas procedūras attiecībā uz iedarbīguma izmēģinājumu organizāciju, rīcību, datu vākšanu, dokumentāciju un pārbaudi.

Lauka izmēģinājumus veic saskaņā ar izstrādātajiem labas klīniskās prakses principiem, ja vien nav pamatoti rīkoties citādi.

Pirms jebkāda lauka izmēģinājuma sākšanas jāsaņem izmēģinājumā izmantojamo dzīvnieku īpašnieka apzināta piekrišana un tā jādokumentē. Jo īpaši dzīvnieka īpašnieku rakstveidā informē par to, kādas sekas pēc piedalīšanās izmēģinājumā rodas attiecībā uz vēlāku apstrādāto dzīvnieku likvidāciju vai pārtikas produktu iegūvi no apstrādātajiem dzīvniekiem. Šā paziņojuma kopiju, ko parakstījis un datējis dzīvnieka īpašnieks, iekļauj izmēģinājuma dokumentācijā.

Ja vien lauka izmēģinājumu neveic pēc aklās metodes, 55., 56. un 57. panta noteikumi tāpat attiecas arī uz to formu etiķetēm, ko paredzēts lietot veterinārajos lauka izmēģinājumos. Jebkurā gadījumā uz etiķetes skaidri un nenodzēšami jābūt norādītai frāzei "Lietošanai vienīgi veterinārajos lauka izmēģinājumos".

II NODAĻA

A. Vispārīgas prasības

1. Antigēnu vai vakcīnas celmu izvēli pamato, balstoties uz epizootiskajiem datiem.
2. Laboratorijā veiktie iedarbīguma izmēģinājumi ir kontrolētie izmēģinājumi, ietverot neapstrādātus kontroles dzīvniekus, ja vien to pamato dzīvnieku labturības nolūkos un iedarbīgumu nevar pierādīt citādi.

Kopumā šos laboratorijas izmēģinājumus papildina tādi izmēģinājumi, kas veikti lauka apstākļos, ietverot neapstrādātus kontroles dzīvniekus.

Visus izmēģinājumus apraksta pietiekami sīki, lai tos varētu atkārtot kontrolētos izmēģinājumos, ko veic pēc kompetentās iestādes pieprasījuma. Pētnieks uzrāda visu iesaistīto metodiku apstiprinājumu.

Ziņo par visiem iegūtajiem rezultātiem, neatkarīgi no tā, vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi.

3. Imunoloģisko veterināro zāļu iedarbīgumu uzrāda katrai to mērķa dzīvnieku sugas kategorijai, kuras ieteiktas vakcinēšanai, ar katru ieteikto lietošanas veidu un izmantojot piedāvāto lietošanas grafiku. Attiecīgā gadījumā atbilstīgi novērtē iespēju, kad vakcīnas ietekme tiek gūta pasīvā veidā vai ar antidaļiņām, kas iegūtas no mātes. Ja vien tas nav pamatots, pazīmju atgriešanos un imunitātes ilgumu nosaka un papildina ar izmēģinājumu datiem.
4. Multivalentiem un kombinētām imunoloģiskām veterinārajām zālēm uzrāda katras sastāvdaļas iedarbību. Ja zāles iesaka lietošanai kombinēti vai vienlaikus ar kādām citām veterinārām zālēm, jāuzrāda to saderīgums.
5. Visos gadījumos, kad zāles veido daļu no vakcinācijas sistēmas, ko iesaka pieteikuma iesniedzējs, ir jāatspoguļo zāļu pirmatnējā jeb aktivizējošā iedarbība vai imunoloģisko veterināro zāļu ieguldījums vakcinācijas sistēmas kopējā iedarbībā.
6. Izmantojamo zāļu deva ir tāds daudzums, ko ieteic lietošanai, un iedarbīguma testēšanā izmantoto partiju ņem no partijas vai partijām, kas saražota vai saražotas saskaņā ar to ražošanas procesu, kurš aprakstīts pieteikuma 2. daļā.
7. Ja zāļu īsajā raksturojumā ir paziņojums par saderību ar citām imunoloģiskām zālēm, pārbauda saistības iedarbīgumu. Tiek aprakstītas visas citas zināmās mijiedarbības ar jebkurām citām veterinārajām zālēm. Lietošana līdztekus vai vienlaicīgi var būt pieļaujama, ja to papildina ar atbilstošiem pētījumiem.
8. Attiecībā uz to imunoloģisko veterināro zāļu diagnosticēšanu, kas lietoti dzīvniekiem, pieteikuma iesniedzējs norāda to, kā interpretējamas reakcijas uz zālēm.
9. Attiecībā uz vakcīnām, kuras paredzētas vakcinēto un inficēto dzīvnieku atšķiršanai (iezīmētas vakcīnas), un saistībā ar kurām iedarbīguma prasība ir balstīta uz *in vitro* diagnostikas testiem, sniedz pietiekamus datus par diagnostikas testiem, lai varētu atbilstoši novērtēt ar iezīmētajām īpašībām saistītās prasības.

B. Laboratorijas izmēģinājumi

1. Principā iedarbīguma demonstrēšanu veic labi kontrolētos laboratorijas apstākļos ar reakciju, ko mērķa dzīvniekā provocē imunoloģisku veterināro zāļu ievadīšana ieteiktajos lietošanas apstākļos. Ciktāl iespējams, apstākļiem, kuros tiek veikta provokācija, ir jāatveido dabīgie inficēšanās apstākļi. Sniedz sīkas ziņas par provokācijas celmu un tā nozīmīgumu.

Attiecībā uz dzīvām vakcīnām izmanto partijas, kas satur maksimālo titru vai potenci, ja vien tas nav pamatots. Attiecībā uz citām zālēm izmanto partijas, kas satur minimālo aktīvo saturu, ja vien nav pamatoti rīkoties citādi.

2. Ja iespējams, uzskaita un dokumentāli apraksta imunitātes mehānismu (šūnu/šķidrums, lokālās/vietējās imūnglobulīna klases), kas tiek ierosināts pēc imunoloģisko veterināro zāļu ievadīšanas mērķa dzīvniekiem ar ieteikto lietošanas veidu.

C. Lauka izmēģinājumi

1. Ja vien tas nav pamatots, laboratorijas pētījumu rezultātiem pievieno datus no lauka izmēģinājumiem, izmantojot tādas partijas, kas raksturo pieteikumā tirdzniecības atļaujas saņemšanai aprakstīto ražošanas procesu. Gan drošumu, gan iedarbīgumu var pārbaudīt tajā pašā lauka pētījumā.
2. Ja laboratorijas izmēģinājumi nevar atbalstīt iedarbīguma aspektu, var akceptēt to, ka aplūko tikai lauka izmēģinājumus.

5. DAĻA. ZIŅAS UN DOKUMENTI

A. IEVADS

Dokumentācijā par drošuma un iedarbīguma pētījumiem iekļauj ievadu, kur definē aplūkojamo objektu, un norāda uz testiem, kas veikti saskaņā ar 3. un 4. daļas noteikumiem, kā arī kopsavilkumu, ar sīkām atsaucēm uz publicēto literatūru. Šajā kopsavilkumā iekļauj objektīvu iztirzājumu par visiem iegūtajiem rezultātiem, kas noved pie secinājumiem attiecībā uz imunoloģisku veterināro zāļu drošumu un iedarbīgumu. Ir jānorāda un jāargumentē jebkuru uzskaitīto testu vai izmēģinājumu izlaidumi.

B. LABORATORIJAS PĒTĪJUMI

Attiecībā uz visiem pētījumiem sniedz šādas ziņas:

- 1) kopsavilkumu;
- 2) tās iestādes nosaukumu, kas veikusi pētījumu;
- 3) sīki izklāstītu eksperimenta protokolu, kas sniedz izmantoto metožu, aparatūras un materiālu aprakstu, sīki izklāstītas ziņas par dzīvnieku sugu vai šķirni, dzīvnieku kategorijām, ziņām par to iegūšanu, to identifikāciju un skaitu, izmitināšanas apstākļiem un barošanas nosacījumiem (*inter alia* nosakot, vai tie ir brīvi no jebkādiem specifiskiem patogēniem un/vai specifiskiem antiķermenīšiem, jebkādu barībā esošu piedevu īpašībām un kvantitāti) lietoto devu, lietošanas veidu, grafiku un datumiem, izmantoto statistikas metožu aprakstu un pamatojumu;
- 4) kontroles dzīvniekiem – to, vai tie ir saņēmuši placebo vai nav saņēmuši nekādu ārstēšanu;
- 5) apstrādāto dzīvnieku un attiecīgā gadījumā – vai tie saņēma testa vai citas Kopienā apstiprinātās zāles;
- 6) visus vispārējos un individuālos novērojumus un iegūtos rezultātus (ar vidējām un standarta novirzēm), gan labvēlīgus, gan nelabvēlīgus. Datiem būtu jābūt aprakstītiem pietiekami sīki, lai varētu rezultātus izvērtēt kritiski neatkarīgi no tā, kā tos interpretējis autors. Izejas datus atspoguļo tabulas veidā. Rezultātus skaidrojot un ilustrējot, tos var papildināt ar ierakstu atskaņošanu, mikrofilmu fotogrāfijām u. tml.;
- 7) novēroto blakņu īpašības, biežumu un ilgumu;
- 8) to dzīvnieku skaitu, kas pirms laika izņemti no pētījumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;
- 9) rezultātu statistiska analīze, ja tādu pieprasa testa programma, un datu variablums;
- 10) jebkādas papildu slimības sastopamību un norises gaitu;
- 11) visas ziņas attiecībā uz veterinārajām zālēm (kas nav pētāmās zāles), kuru lietošana bija nepieciešama pētījuma gaitā;
- 12) objektīvu iztirzājumu par iegūtajiem rezultātiem, kas noved pie secinājumiem attiecībā un produkta drošumu un iedarbīgumu.

C. LAUKA PĒTĪJUMI

Ziņām par lauka pētījumiem jābūt pietiekami sīki izklāstītām, lai ļautu veikt objektīvu spriedumu. Tajos iekļauj šādu informāciju:

- 1) kopsavilkumu;
- 2) atbildīgā pētnieka uzvārdu, adresi, amatu un kvalifikāciju;
- 3) lietošanas vietu un laiku, identifikācijas kodu, kuru var piesaistīt dzīvnieka(-u) īpašnieka uzvārdam un adresei;
- 4) sīkas ziņas par izmēģinājuma protokolu, kas apraksta izmantotās metodes, aparāturu un materiālus, ziņas par lietošanas veidu, lietošanas grafiku, devu, dzīvnieku kategorijām, novērojumu ilgumu, seroloģisko reakciju un citiem izmēģinājumiem, kas veikti ar dzīvniekiem pēc zāļu lietošanas;
- 5) kontroles dzīvniekiem – to, vai tie ir saņēmuši placebo vai nav saņēmuši nekādu ārstēšanu;
- 6) apstrādāto un kontroles dzīvnieku identifikāciju (attiecīgi – kolektīvi vai individuāli), kā – suga, šķirne vai līnijas, vecums, svars, dzimums, fizioloģiskais stāvoklis;
- 7) audzēšanas un barošanas metodes īsu aprakstu, kas nosaka jebkādu barībā esošo piedevu veidu daudzumu;
- 8) visas ziņas par novērotajiem faktiem, novērtējumu un rezultātu (ar vidējo un standarta novirzi); individuālos datus norāda tad, ja ir veikti testi un mērījumi attiecībā uz indivīdiem;
- 9) visus klīnisko pētījumu rezultātus neatkarīgi no tā, vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi, pilnā apmērā nosakot novērojumus un aktivitātes objektīvo testu rezultātus, kas nepieciešami izstrādājuma novērtēšanai; ir jāuzskaita izmantotās metodes un jāizskaidro nozīmīgums, kāds piemīt jebkādiem variantiem rezultātos;
- 10) ietekmi uz dzīvnieku kopējo vērtību;
- 11) to dzīvnieku skaitu, kas pirms laika izņemti no pētījumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;
- 12) novēroto blakņu īpašības, biežumu un ilgumu;
- 13) jebkādas papildu slimības sastopamību un norises gaitu;
- 14) visas ziņas par veterinārajām zālēm (izņemot tās, kam tiek veikts pētījums), kas var būt lietoti vai nu pirms testa zālēm, vai vienlaikus ar tām, vai novērošanas laikposmā; ziņas par jebkādu novērotu mijiedarbību;
- 15) objektīvu iztirzājumu par iegūtajiem rezultātiem, kas noved pie secinājumiem attiecībā uz produkta drošumu un iedarbīgumu.

6. DAĻA. BIBLIOGRĀFISKĀS ATSAUCES

Sīki uzskaita bibliogrāfiskās atsauces, kas citētas kopsavilkumā, kurš minēts 1. daļā, un sniedz to kopijas.

III SADAĻA

PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ ĪPAŠIEM PIETEIKUMIEM TIRDZniecības ATĻAUJAS SAŅEMŠANAI

1. Ģenēriskās veterinārās zāles

Pieteikumus, kuru pamatā ir 13. pants (ģenēriskās veterinārās zāles), iekļauj šā pielikuma I sadaļas 1. un 2. daļā minētos datus kopā ar vides riska novērtējumu un datus, kas pierāda, ka zālēm piemīt tas pats kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs aktīvajās vielās un tā pati farmaceitiskā forma kā references zālēm, kā arī datus, kas parāda bioekvivalenci ar references zālēm. Ja references veterinārās zāles ir bioloģiskas izcelsmes zāles, ievēro 2. iedaļā norādītās dokumentācijas prasības attiecībā uz līdzīgām bioloģiskas izcelsmes veterinārajām zālēm.

Attiecībā uz ģenēriskām veterinārajām zālēm sīki izstrādātos un kritiskos kopsavilkumos par drošumu un iedarbīgumu galveno uzmanību pievērš šādiem elementiem:

- pamatojums, kādēļ tiek pieprasīta ļoti liela līdzība,
- kopsavilkums par piemaisījumiem, kas atrodami tās (to) aktīvās(-o) vielas(-u), kā arī gatavo zāļu sērijās (un attiecīgā gadījumā sadalīšanās produkti, kas rodas glabāšanas laikā), kuras iecerēts izmantot tirgū laižamajā produktā, un šo piemaisījumu novērtējums,
- bioekvivalences pētījumu novērtējums vai pamatojums par šādu pētījumu neveikšanu saskaņā ar izstrādātajiem norādījumiem,
- attiecīgā gadījumā pieteikuma iesniedzējs sniedz papildu datus, lai pierādītu dažādu atļautās aktīvās vielas sāļu, esteru vai atvasinājumu drošuma un iedarbīguma īpašību līdzvērtīgumu. Šie dati ietver pierādījumu tam, ka ārstnieciskās sastāvdaļas farmakokinētiskajās vai farmakodinamiskajās īpašībās un/vai toksicitātē nav izmaiņu, kas varētu ietekmēt drošuma/iedarbīguma raksturojumu.

Jebkurš apgalvojums zāļu aprakstā, par ko nav zināms vai par ko nevar secināt no zāļu raksturīgajām pazīmēm un/vai to terapeitiskās grupas, jāaplūko pirmsklīniskās/kliniskās izpētes pārskatos/kopsavilkumos un jāpamato ar publicēto literatūrā un/vai papildu pētījumiem.

Attiecībā uz ģenēriskām veterinārajām zālēm, kuras ir paredzēts ievadīt intramuskulārā, subkutānā vai transdermālā veidā, sniedz šādus papildu datus:

- pierādījumu, kas apliecinātu atlikumu ekvivalentu vai atšķirīgu izzušanu no ievadīšanas vietas, kuru var pamatot ar atbilstošiem atlikumu izzušanas pētījumiem,
- pierādījumu, kas apliecinātu mērķa dzīvnieku toleranci ievadīšanas vietā, kuru var pamatot ar atbilstošiem mērķa dzīvnieku tolerances pētījumiem.

2. Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes veterinārās zāles

Saskaņā ar 13. panta 4. punktu, ja bioloģiskas izcelsmes veterinārās zāles, kas ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes references veterinārajām zālēm, neatbilst ģenērisko zāļu definīcijā izklāstītajiem nosacījumiem, iesniedzamā informācija neierobežojas ar 1. un 2. daļu (farmaceitiskie, ķīmiskie un bioloģiskie dati), ko papildina ar datiem par bioekvivalenci un biopieejamību. Šādos gadījumos sniedz papildu datus, īpaši par zāļu drošumu un iedarbīgumu.

- Papildu datu veidu un apjomu (t. i., toksikoloģiskie un citi drošuma pētījumi un atbilstoši kliniskie pētījumi) nosaka katrā gadījumā atsevišķi saskaņā ar attiecīgajām zinātniskajām pamatnostādnēm.
- Bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu dažādības dēļ kompetentā iestāde nosaka nepieciešamos 3. un 4. daļā paredzētos pētījumus, ņemot vērā katru atsevišķu bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu īpašās raksturīgās pazīmes.

Vispārīgie piemērojamie principi ir norādīti pamatnostādnēs, kuras pieņem Aģentūra, ņemot vērā konkrēto bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu raksturīgās pazīmes. Gadījumā, ja bioloģiskas izcelsmes references veterinārajām zālēm ir vairāk par vienu indikāciju, to bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu iedarbīgums un drošums, uz ko attiecas pieteikums par līdzīgumu, pamato vai vajadzības gadījumā atsevišķi pierāda katru indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums.

3. Plaša izmantošana veterinārajā praksē

Uz veterinārajām zālēm, kuru aktīvā(-ās) viela(-as) tiek plaši lietota(-as) veterinārajā praksē atbilstīgi 13.a pantam un kuru iedarbīgums ir atzīts un drošuma līmenis ir pieņemams, attiecas šādi īpaši noteikumi.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedz šā pielikuma I sadaļā aprakstīto 1. un 2. daļu.

3. un 4. daļā sīki izstrādātā zinātniskā bibliogrāfijā norāda visus drošuma un iedarbīguma aspektus.

Lai pierādītu plašo lietošanu medicīnā, piemēro šādus īpašus noteikumus.

3.1. Šādus faktoros ņem vērā, lai pierādītu veterināro zāļu komponentu plašu lietošanu veterinārajā praksē:

- a) laiks, cik ilgi aktīvā viela ir lietota;
- b) aktīvās vielas lietošanas kvantitatīvie aspekti;
- c) zinātniskā ieinteresētība aktīvās vielas lietošanā (atspoguļota publicētā zinātniskajā literatūrā); un
- d) zinātnisko novērtējumu saskaņība.

Atšķirīgām vielām var būt vajadzīgi atšķirīgi laikposmi, lai noteiktu, ka tās tiek plaši lietotas. Tomēr katrā ziņā laiks, kas vajadzīgs, lai noteiktu, ka veterināro zāļu komponentu plaši lieto veterinārajā praksē, nedrīkst būt mazāks par desmit gadiem, sākot no pirmā sistematiskā un dokumentētā minētās vielas kā veterināro zāļu lietojuma Kopienā.

3.2. Pieteikuma iesniedzēja iesniegtā dokumentācija attiecas uz visiem produkta drošuma un/vai iedarbīguma novērtējuma aspektiem attiecībā uz paredzēto indikāciju mērķa sugā, izmantojot paredzēto lietošanas veidu un devu režīmu. Tai ir jāietver attiecīgās literatūras pārskats vai jāatsaucas uz to, ņemot vērā pētījumus pirms laišanas tirgū un pēc tās un publicēto zinātnisko literatūru par pieredzi epidemioloģiskos pētījumos un jo īpaši salīdzinošos epidemioloģiskos pētījumos. Dara zināmu visu dokumentāciju neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga; Attiecībā uz noteikumiem par "plašu lietošanu veterinārajā praksē" jo īpaši ir jāprecizē, ka bibliogrāfiskā atsauce uz citiem pierādījumu avotiem (pētījumi pēc laišanas tirgū, epidemioloģiskie pētījumi utt.) un nevis tikai uz datiem, kas saistīti ar testiem un izpēti, var būt derīgs preparāta drošuma un iedarbīguma apliecinājums, ja pieteikumā šo informācijas avotu izmantošana ir pietiekami paskaidrota un pamatota.

- 3.3. Īpaša uzmanība jāpievērš visai trūkstošajai informācijai un jāsniedz pamatojums, kāpēc var uzskatīt, ka drošuma un/vai iedarbīguma pakāpe ir pieņemama, kaut arī trūkst dažu pētījumu.
- 3.4. Sīki izstrādātajos un kritiskajos kopsavilkumos par drošumu un iedarbīgumu ir jāpaskaidro visu to iesniegto datu nozīme, kas attiecas uz produktu, kurš atšķiras no produkta, kas paredzēts tirdzniecībai. Jānovērtē, vai pētāmās zāles var vai nevar uzskatīt par līdzīgām zālēm, par ko iesniegts tirdzniecības atļaujas pieteikums, kaut arī starp tām pastāv atšķirības.
- 3.5. Pieredzei, kas gūta pēc tam, kad laistas tirgū citas zāles, kuras satur tos pašus komponentus, ir īpaša nozīme, un pieteikuma iesniedzēji īpaši izskata šo jautājumu.

4. Kombinētās veterinārās zāles

Attiecībā uz pieteikumiem, kuru pamatā ir 13.b pants, sniedz 1., 2., 3. un 4. daļu saturošu dokumentāciju par kombinētajām veterinārajām zālēm. Nav nepieciešams veikt pētījumus par katras aktīvās vielas drošumu un iedarbīgumu. Tomēr ir iespējams iekļaut informāciju par atsevišķām vielām pieteikumā attiecībā uz nemainīgu sastāvu. Datu iesniegšana par katru atsevišķu aktīvo vielu kopā ar nepieciešamajiem pētījumiem par lietotāju drošumu, atlikumu izzušanu un klīniskajiem pētījumiem par zālēm ar nemainīgu saturu, kas ir balstīti uz dzīvnieku labturību un nevajadzīgu testēšanu uz dzīvniekiem, ja vien nav iespējama mijiedarbība, kas var radīt papildu toksicitāti. Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par ražošanas vietu un iespējamo ierosinātāju drošuma novērtējumu.

5. Apzinātas piekrišanas pieteikumi

Uz 13.c pantu balstītie pieteikumi satur šī pielikuma 1. sadaļas 1. daļā aprakstītos datus, ņemot vērā to, ka oriģinālo veterināro zāļu tirdzniecības atļaujas turētājs ir sniedzis pieteikuma iesniedzējam savu piekrišanu izmantot norādes uz šo zāļu dokumentācijas 2., 3. un 4. daļas saturu. Šajā gadījumā nav nepieciešamība iesniegt sīki izstrādātus un kritiskus kopsavilkumus par kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu.

6. Dokumentācija pieprasījumiem ārkārtas apstākļos

Tirdzniecības atļaujas var piešķirt, ievērojot noteiktas īpašas saistības, kas paredz, ka pieteikuma iesniedzējam ir jāievieš īpaša kārtība, sevišķi attiecībā uz veterināro zāļu drošumu un iedarbīgumu, ja pieteikuma iesniedzējs atbilstīgi šīs direktīvas 26. panta 3. punktā norādītajam var pierādīt, ka nespēj sniegt visaptverošus datus par iedarbīgumu un drošumu pareizas lietošanas apstākļos.

Būtisku prasību noteikšanai attiecībā uz visiem šajā iedaļā minētajiem pieteikumiem būtu jāatbilst norādījumiem, kurus pieņem Aģentūra.

7. Jauktie tirdzniecības atļauju pieteikumi

Jaukti tirdzniecības atļaujas pieteikumi ir pieteikumi, ja dokumentācijas 3. un/vai 4. daļa(-s) sastāv no drošuma un iedarbīguma pētījumiem, ko veicis pieteikuma iesniedzējs, kā arī bibliogrāfiskām norādēm. Visa pārējā(-s) daļa(-s) atbilst šā pielikuma I sadaļas I daļā aprakstītajai struktūrai. Kompetentā iestāde akceptē pieteikuma iesniedzēja piedāvāto formu, katru gadījumu izskatot atsevišķi.

IV SADAĻA

PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ PIETEIKUMIEM TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS SAŅEMŠANAI SAISTĪBĀ AR KONKRĒTĀM VETERINĀRAJĀM ZĀLĒM

Šajā daļā izklāstītas īpašas prasības attiecībā uz noteiktām veterinārajām zālēm, kas ir saistītas ar tajās saturošo aktīvo vielu īpašībām.

1. IMUNOĻĢISKAS VETERINĀRĀS ZĀLES

A. VAKCĪNAS ANTIGĒNU PAMATLIETA

Attiecībā uz konkrētām imunoloģiskām veterinārajām zālēm un atkāpjoties no II sadaļas 2. daļas C iedaļas noteikumiem par aktīvajām vielām ir ieviesta vakcīnas antigēnu pamatlietas koncepcija.

Šī pielikuma nozīmē vakcīnas antigēnu pamatlieta ir atsevišķa vakcīnas tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas daļa, kurā ietverta visa attiecīgā informācija par to aktīvo vielu kvalitāti, kas ir šo veterināro zāļu sastāvdaļa. Atsevišķā sastāvdaļa var attiekties uz vienu vai vairākām monovakcīnām un/vai kombinētajām vakcīnām, ko iesniedz viens un tas pats pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs.

Zinātniskās pamatnostādnes attiecībā uz vakcīnas antigēnu pamatlietas iesniegšanu un novērtēšanu pieņem Aģentūra. Vakcīnas antigēnu pamatlietas iesniegšanas un novērtēšanas kārtība ir saskaņā ar Komisijas publicētajām pamatnostādnēm "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" dokumentu krājuma sējumā 6B "Paziņojums pieteikumu iesniedzējiem".

B. DAUDZCELNU DOKUMENTĀCIJA

Attiecībā uz konkrētām imunoloģiskajām veterinārajām zālēm (mutes un nagu sērgas, putnu gripas un infekciozā katarālā drudzā gadījumā) un atkāpjoties no II sadaļas 2. daļas C iedaļas noteikumiem par aktīvajām vielām ir ieviesta daudzcelmu dokumentācijas lietošanas koncepcija.

Daudzcelmu dokumentācija ir vienota dokumentācija, kas satur attiecīgos datus tādu dažādu celmu iespēju/celmu kombināciju vienreizējai un padziļinātai zinātniskai novērtēšanai, kas sniedz atļauju izmantot vakcīnas pret antigēniski mainīgajiem vīrusiem.

Zinātniskās pamatnostādnes attiecībā uz daudzcelmu dokumentācijas iesniegšanu un novērtēšanu pieņem Aģentūra. Daudzcelmu dokumentācijas iesniegšanas un novērtēšanas kārtība ir saskaņā ar Komisijas publicētajām pamatnostādnēm "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" dokumentu krājuma sējumā 6B "Paziņojums pieteikumu iesniedzējiem".

2. HOMEOPĀTISKAS VETERINĀRĀS ZĀLES

Šajā iedaļā ietverti īpaši noteikumi par I sadaļas 2. un 3. daļas piemērošanu 1. panta 8. punktā noteiktajām homeopātiskajām veterinārajām zālēm.

2. daļa

2. daļas noteikumi attiecas uz dokumentiem, kas iesniegti saskaņā ar 18. pantu, 17. panta 1. punktā minēto homeopātisko veterināro zāļu vienkāršotajai reģistrācijai, kā arī uz dokumentiem citu 19. panta 1. punktā minēto homeopātisko veterināro zāļu reģistrācijai ar turpmākām izmaiņām.

a) Terminoloģija

Tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā aprakstītās homeopātiskās izejvielas nosaukums latīņu valodā saskan ar Eiropas Farmakopejā lietoto nosaukumu latīņu valodā vai, ja tur tāda nav - dalībvalsts oficiālajā farmakopejā. Attiecīgā gadījumā sniedz katrā dalībvalstī izmantoto(-os) tradicionālo(-os) nosaukumu(-us).

b) Izejmateriālu kontrole

Ar pieteikumu kopā iesniegtos datus un dokumentus par izejvielām, t. i., par visiem materiāliem, tostarp jēlvielām un starpsavienojumiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās homeopātiskajās veterinārajās zālēs, papildina ar datiem par homeopātisko izejvielu.

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz visām izejvielām un jēlvielām, kā arī uz ražošanas procesa starpposmiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas iekļaujams gatavajās homeopātiskajās zālēs. Ja sastāvā ir toksisks komponents un ja tas ir iespējams, tad kontroli attiecībā uz šo komponentu vajadzētu veikt galīgajā atšķaidījumā. Tomēr ja tas nav iespējams augstas atšķaidījuma pakāpes dēļ, toksiskā komponenta kontroli parasti veic agrākā posmā. Katrs ražošanas procesa solis no izejvielām līdz galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās zālēs, ir pilnībā jāapraksta.

Ja ir iekļauti atšķaidījumi, šie atšķaidīšanas soļi jāveic saskaņā ar homeopātiskās ražošanas metodēm, kas noteiktas Eiropas Farmakopejas attiecīgajā monogrāfijā vai, ja tur tādu nav -dalībvalsts oficiālajā farmakopejā.

c) *Gatavo zāļu kontroles testi*

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz gatavajām homeopātiskajām veterinārajām zālēm. Jebkuru izņēmumu pienācīgi pamato pieteikuma iesniedzējs.

Identificē un nosaka visus toksikoloģiski nozīmīgos komponentus. Ja var pamatot, ka visu toksikoloģiski nozīmīgo komponentu identificēšana un/vai noteikšana nav iespējama, piem., to atšķaidījuma gatavajās zālēs dēļ, kvalitāti pierāda ar ražošanas un atšķaidīšanas procesa pilnīgu validāciju.

d) *Stabilitātes testi*

Pierāda gatavo zāļu stabilitāti. Homeopātisko izejvielu stabilitātes dati parasti ir attiecināmi uz atšķaidījumiem/potencēšanas rezultātiem, ko no tām iegūst. Ja aktīvās vielas identifikācija vai noteikšana nav iespējama atšķaidījuma pakāpes dēļ, var ņemt vērā zāļu formas stabilitātes datus.

3. daļa

3. daļā paredzētie noteikumi ir piemērojami šīs direktīvas 17. panta 1. punktā minēto homeopātisko veterināro zāļu vienkāršotajai reģistrācijai ar šādu specifikāciju, neskarot Regulas (EEK) Nr. 2377/90 noteikumus par vielām, kas iekļautas homeopātiskajās izejvielās, kas paredzētas ievadīšanai dzīvnieku sugās, no kurām iegūst pārtikas produktus.

Visa trūkstošā informācija jāpamato, piem., pamatojums jāsniedz par to, kādēļ pieņemama drošuma līmeņa pierādījums ir pieņemams, kaut arī nav dažu pētījumu.”
