

KOMISIJAS DELEĢĒTĀ REGULA (ES) 2021/805**(2021. gada 8. marts),****ar ko groza Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (ES) 2019/6 II pielikumu****(Dokuments attiecas uz EEZ)**

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2019/6 (2018. gada 11. decembris) par veterinārajām zālēm un ar ko atceļ Direktīvu 2001/82/EK ⁽¹⁾, un jo īpaši tās 146. panta 2. punktu,

tā kā:

- (1) Ir lietderīgi būtiski atjaunināt prasības, kas noteiktas Regulas (ES) 2019/6 II pielikumā, kurā pārņemtas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/82/EK ⁽²⁾ I pielikumā noteiktās dokumentācijas prasības, jo minētās direktīvas atcelšanas brīdī šīs dokumentācijas prasības ar minēto regulu netika atjauninātas. Direktīvas 2001/82/EK I pielikumā noteiktās dokumentācijas prasības pēdējo reizi tika atjauninātas 2009. gadā. Tādēļ II pielikums būtu jāgroza, lai ņemtu vērā kopš 2009. gada panākto zinātnisko progresu un jauninājumus, arī Starptautiskās sadarbības veterināro zāļu reģistrācijas tehnisko prasību saskaņošanā (VICH) un Pasaules Veselības organizācijas (PVO) starptautiskās pamatnostādnes un Ekonomiskās sadarbības un attīstības organizācijas (ESAO) standartus.
- (2) Ir lietderīgi arī noteikt prasības attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes veterinārajām zālēm un jauno terapiju veterinārajām zālēm, kas ar Regulu (ES) 2019/6 ieviestas kā jaunas veterināro zāļu kategorijas. Attiecībā uz šīm zālēm būtu jānosaka īpašas tehniskās prasības, kas jāizpilda, piesakoties uz tirdzniecības atļauju.
- (3) Atzīstot, ka Savienībā un visā pasaulē par aizvien nopietnāku veselības problēmu kļūst antimikrobiālā rezistence pret zālēm, ar Regulu (ES) 2019/6 tika ieviestas īpašas tiesību normas, kuru mērķis ir ierobežot risku, ka varētu rasties antimikrobiālā rezistence pret zālēm. Tāpēc ir lietderīgi ieviest īpašas tehniskās prasības veterinārām antimikrobiālajām zālēm.
- (4) Saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 153. panta 3. punktu šī regula būtu jāpiemēro no 2022. gada 28. janvāra.
- (5) Tāpēc Regula (ES) 2019/6 būtu attiecīgi jāgroza,

IR PIEŅĒMUSI ŠO REGULU.

1. pants

Regulas (ES) 2019/6 II pielikumu aizstāj ar šīs regulas pielikuma tekstu.

2. pants

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

To piemēro no 2022. gada 28. janvāra.

⁽¹⁾ OV L 4, 7.1.2019., 43. lpp.⁽²⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2001/82/EK (2001. gada 6. novembris) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz veterinārajām zālēm (OV L 311, 28.11.2001., 1. lpp.).

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2021. gada 8. martā

*Komisijas vārdā –
priekšsēdētāja*
Ursula VON DER LEYEN

PIELIKUMS

"II PIELIKUMS

PRASĪBAS, KAS MINĒTAS 8. PANTA 1. PUNKTA B) APAKŠPUNKTĀ

Satura rādītājs

I IEDAĻA	VISPĀRĪGIE PRINCIPI UN PRASĪBAS	11
I.1.	Vispārīgie principi	11
I.2.	Prasības attiecībā uz dokumentācijas sastāvu	11
I.2.1.	1. daļa. Dokumentācijas kopsavilkums	11
I.2.2.	2. daļa. Kvalitātes dokumentācija (fizikāli ķīmiskā, bioloģiskā vai mikrobioloģiskā informācija)	12
I.2.3.	3. daļa. Drošības dokumentācija (drošuma un atliekvielu noteikšanas testi)	13
I.2.4.	4. daļa. Iedarbīguma dokumentācija (preklīniskie pētījumi un klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i))	13
I.2.5.	Sīkas prasības attiecībā uz dažādu veidu veterinārajām zālēm vai tirdzniecības atļaujas dokumentāciju	14
II IEDAĻA	PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ VETERINĀRAJĀM ZĀLĒM, KAS NAV BIOĻĢISKAS IZCELSMES VETERINĀRĀS ZĀLES	14
II.1.	1. DAĻA. Dokumentācijas kopsavilkums	14
II.2.	2. DAĻA. Kvalitātes dokumentācija (fizikāli ķīmiskā, bioloģiskā vai mikrobioloģiskā informācija)	14
II.2.A.	Produkta apraksts	14
II.2.A1.	Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs	14
II.2.A2.	Produkta izstrāde	16
II.2.B.	Ražošanas metodes apraksts	16
II.2.C.	Izejvielu ražošana un kontrole	16
II.2.C1.	Aktīvā(-ās) viela(-as)	17
II.2.C1.1.	Farmakopejās norādītās aktīvās vielas	18
II.2.C1.2.	Aktīvās vielas, kas nav norādītas farmakopejā	18
II.2.C1.3.	Fizikāli ķīmiskās īpašības, kas var ietekmēt bioloģisko pieejamību	18
II.2.C2.	Palīgvielas	19
II.2.C3.	Iepakojums (iepakojumi un noslēgšanas sistēmas)	19
II.2.C3.1.	Aktīvā viela	19
II.2.C3.2.	Gatavais produkts	19
II.2.C4.	Bioloģiskas izcelsmes vielas	20
II.2.D.	Kontroltesti, ko veic izolētiem starpproduktiem ražošanas procesā	20
II.2.E.	Gatavā produkta kontroltesti	20
II.2.E1.	Gatavā produkta vispārīgās īpašības	21
II.2.E2.	Aktīvās(-o) vielas(-u) identificēšana un analīze	21
II.2.E3.	Tādu komponentu identificēšana un analīze, kas ir palīgvielas	21
II.2.E4.	Mikrobioloģiskās kontroles	21
II.2.E5.	Visu partiju atbilstība	21
II.2.E6.	Citas kontroles	22

II.2.F. Stabilitātes tests	22
II.2.F1. Aktīvā(-s) viela(-s)	22
II.2.F2. Gatavais produkts	22
II.2.G. Cita informācija	23
II.3. 3. DAĻA. Drošības dokumentācija (drošuma un atliekvielu noteikšanas testi)	23
II.3.A. Drošuma testi	23
II.3.A1. Produkta un tā aktīvās(-o) vielas(-u) precīza identifikācija	24
II.3.A2. Farmakoloģija	24
II.3.A2.1. Farmakodinamika	24
II.3.A2.2. Farmakokinētika	25
II.3.A3. Toksikoloģija	25
II.3.A4. Citas prasības	26
II.3.A.4.1. Īpaši pētījumi	26
II.3.A.4.2. Novērojumi attiecībā uz cilvēkiem	26
II.3.A.4.3. Rezistences attīstība un saistītie riski cilvēkiem	27
II.3.A5. Lietotāju drošība	27
II.3.A6. Vidiskā riska novērtējums	27
II.3.B. Atliekvielu noteikšanas testi	28
II.3.B1. Produkta identifikācija	28
II.3.B2. Atliekvielu izzušana (metabolisms un atliekvielu kinētika)	28
II.3.B3. Atliekvielu analītiskā metode	29
II.4. 4. DAĻA. Iedarbīguma dokumentācija (preklīniskie pētījumi un klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i))	29
II.4.A. Preklīniskie pētījumi	29
II.4.A1. Farmakoloģija	29
II.4.A.1.1. Farmakodinamika	29
II.4.A.1.2. Farmakokinētika	29
II.4.A2. Rezistences attīstība un saistītie riski dzīvniekiem	30
II.4.A3. Devu noteikšana un apstiprināšana	30
II.4.A4. Tolerance mērķa dzīvnieku sugās	30
II.4.B. Klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i)	31
II.4.B1. Vispārīgie principi	31
II.4.B2. Dokumentācija	31
II.4.AB2.1. Preklīnisko pētījumu rezultāti	31
II.4.AB2.2. Klīnisko izmēģinājumu rezultāti	32

III IEDAĻA. PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ BIOLOĢISKAS IZCELSMES VETERINĀRĀM ZĀLĒM	32
III.a IEDAĻA. PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ BIOLOĢISKAS IZCELSMES VETERINĀRĀM ZĀLĒM, KAS NAV IMUNOLOĢISKAS VETERINĀRĀS ZĀLES	33
III.a.1. 1. DAĻA. Dokumentācijas kopsavilkums	33
III.a.2. 2. DAĻA. Kvalitātes dokumentācija (fizikāli ķīmiskā, bioloģiskā vai mikrobioloģiskā informācija)	33
III.a.2.A. Produkta apraksts	33
III.a.2.A1. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs	33
III.a.2.A2. Produkta izstrāde	34
III.a.2.A3. Raksturošana	34
III.a.2.A3.1. Struktūras un citu raksturīgo pazīmju noskaidrošana	34
III.a.2.A3.2. Piemaisījumi	35
III.a.2.B. Ražošanas metodes apraksts	35
III.a.2.C. Izejvielu ražošana un kontrole	35
III.a.2.C1. Farmakopejās norādītās izejvielas	36
III.a.2.C2. Izejvielas, kas nav uzskaitītas farmakopejā	36
III.a.2.C2.1. Bioloģiskas izcelsmes izejvielas	36
III.a.2.C2.2. Nebioloģiskas izcelsmes izejvielas	37
III.a.2.D. Kontroltesti ražošanas procesa gaitā	37
III.a.2.E. Gatavā produkta kontroltesti	38
III.a.2.E1. Gatavā produkta specifikācija	38
III.a.2.E2. Metožu apraksti un izlaišanas testu validācija	38
III.a.2.E3. References standarti vai materiāli	39
III.a.2.F. Visu partiju atbilstība	39
III.a.2.F1. Aktīvā viela	39
III.a.2.F2. Gatavais produkts	39
III.a.2.G. Stabilitātes testi	39
III.a.2.H. Cita informācija	40
III.a.3. 3. DAĻA. Drošības dokumentācija (drošuma un atliekvielu noteikšanas testi)	40
III.a.3.A. Drošuma testi	41
III.a.3.A1. Produkta un tā aktīvās(-o) vielas(-u) precīza identifikācija:	41
III.a.3.A2. Farmakoloģija	41
III.a.3.A2.1. Farmakodinamika	42
III.a.3.A2.2. Farmakokinētika	42
III.a.3.A3. Toksikoloģija	42
III.a.3.A3.1. Vienreizējas devas toksiskums	42
III.a.3.A3.2. Atkārtotas devas toksiskums	42

III.a.3.A3.3. Tolerance mērķsugās	43
III.a.3.A3.4. Reproductīvais toksiskums, ieskaitot ontogēnētisko toksicitāti	43
III.a.3.A3.5. Genotoksicitāte	43
III.a.3.A3.6. Kancerogenitāte	43
III.a.3.A3.7. Izņēmumi	43
III.a.3.A4. Citas prasības	44
III.a.3.A4.1. Īpaši pētījumi	44
III.a.3.A4.2. Novērojumi attiecībā uz cilvēkiem	44
III.a.3.A4.3. Rezistences attīstība un saistītie riski cilvēkiem	44
III.a.3.A5. Lietotāju drošība	45
III.a.3.A6. Vidiskā riska novērtējums	45
III.a.3.A6.1. Veterināro zāļu, kas nesatur ģenētiski modificētus organismus vai nesastāv no tiem, vidiskā riska novērtējums	45
III.a.3.A6.2. Veterināro zāļu, kas satur ģenētiski modificētus organismus vai sastāv no tiem, vidiskā riska novērtējums	45
III.a.3.B. Atliekvielu noteikšanas testi	46
III.a.3.B1. Produkta identifikācija	46
III.a.3.B2. Atliekvielu izzušana	46
III.a.3.B3. Atliekvielu analītiskā metode	46
III.a.4. 4. DAĻA. Iedarbīguma dokumentācija (preklīniskie pētījumi un klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i))	47
III.a.4.A. Preklīniskie pētījumi	47
III.a.4.A1. Farmakoloģija	47
III.a.4.A1.1. Farmakodinamika	47
III.a.4.A1.2. Farmakokinētika	47
III.a.4.A2. Rezistences attīstība un saistītie riski dzīvniekiem	48
III.a.4.A3. Devu noteikšana un apstiprināšana	48
III.a.4.A4. Tolerance mērķa dzīvnieku sugās	48
III.a.4.B. Klīniskie izmēģinājumi	48
III.a.4B1. Vispārīgie principi	48
III.a.4B2. Dokumentācija	49
III.a.4B2.1. Preklīnisko pētījumu rezultāti	49
III.a.4B2.2. Klīnisko izmēģinājumu rezultāti	49

III.b IEDAĻA. PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ IMUNOLOĢISKĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM	50
III.b.1. 1. DAĻA. Dokumentācijas kopsavilkums	50
III.b.2. 2. DAĻA. Kvalitātes dokumentācija (fizikāli ķīmiskā, bioloģiskā un mikrobioloģiskā informācija)	50
III.b.2.A. Produkta apraksts	50
III.b.2A1. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs	50
III.b.2A2. Produkta izstrāde	51
III.b.2.B. Ražošanas metodes apraksts	52
III.b.2.C. Izejvielu ražošana un kontrole	52
III.b.2.C1. Farmakopejās norādītās izejvielas	53
III.b.2.C2. Izejvielas, kas nav uzskaitītas farmakopejā	53
III.b.2.C2.1. Bioloģiskas izcelsmes izejvielas	53
III.b.2.C2.2. Nebioloģiskas izcelsmes izejvielas	54
III.b.2.D. Kontroltesti ražošanas procesa gaitā	54
III.b.2.E. Gatavā produkta kontroltesti	55
III.b.2.F. Visu partiju atbilstība	56
III.b.2.G. Stabilitātes testi	56
III.b.2.H. Cita informācija	57
III.b.3. 3. DAĻA. Drošības dokumentācija (drošuma un atliekvielu noteikšanas testi)	57
III.b.3.A. Vispārīgās prasības	57
III.b.3.B. Preklīniskie pētījumi	58
III.b.3.C. Klīniskie izmēģinājumi	60
III.b.3.D. Vidiskā riska novērtējums	60
III.b.3.E. Novērtējums, kas jāveic veterinārajām zālēm, kuras satur ģenētiski modificētus organismus vai sastāv no tiem	61
III.b.3.F. Atliekvielu noteikšanas testi, kas jāiekļauj preklīniskajos pētījumos	61
III.b.4. 4. DAĻA. Iedarbīguma dokumentācija (preklīniskie pētījumi un klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i))	61
III.b.4.A. Vispārīgās prasības	61
III.b.4.B. Preklīniskie pētījumi	62
III.b.4.C. Klīniskie izmēģinājumi	63
IV IEDAĻA PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ ĪPAŠIEM TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIETEIKUMIEM	64
IV.1. Pieteikumi attiecībā uz ģenēriskām veterinārajām zālēm	64
IV.2. Pieteikumi attiecībā uz veterinārajām hibrīdzālēm	65
IV.3. Pieteikumi attiecībā uz kombinētām veterinārajām zālēm	66
IV.4. Pieteikumi, kas balstās uz apzinātu piekrišanu	66
IV.5. Pieteikumi, kas balstās uz bibliogrāfiskiem datiem	66
IV.6. Ierobežotiem tirgiem paredzēti pieteikumi	68
IV.7. Ārkārtas apstākļos iesniegti pieteikumi	68

V IEDAĻA PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ TIRDZniecības ATĻAUJAS PIETEIKUMIEM SAISTĪBĀ AR KONKRĒTĀM VETERINĀRAJĀM ZĀLĒM	68
V.1. Jauno terapiju veterinārās zāles	68
V.1.1. Vispārīgās prasības	68
V.1.2. Kvalitātes prasības	69
V.1.3. Drošuma prasības	70
V.1.4. Iedarbīguma prasības	70
V.1.5. Īpašas datu prasības attiecībā uz konkrētu veidu jauno terapiju produktiem	70
V.1.5.1. Principi	70
V.1.5.2. Gēnu terapijas veterinārās zāles	70
V.1.5.3. Reģeneratīvā medicīna, audu inženierija un šūnu terapijas veterinārās zāles	71
V.1.5.4. Veterinārās zāles, kas īpaši paredzētas fāgu terapijai	72
V.1.5.5. Veterinārās zāles, kas iegūtas, izmantojot nanotehnoloģijas	72
V.1.5.6. RNS antisensu terapijas un RNS interferences terapijas produkti	73
V.2. Vakcīnas antigēnu pamatlieta	74
V.3. Daudzcelmu dokumentācija	75
V.4. Vakcīnu platformas tehnoloģija	75
V.5. Apstiprinātas homeopātiskas veterinārās zāles	76

I IEDAĻA

VISPĀRĪGIE PRINCIPI UN PRASĪBAS

I.1. Vispārīgie principi

- I.1.1. Dokumentāciju, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikumam atbilstoši 8. un 18.–25. pantam, noformē atbilstoši šajā pielikumā izklāstītajām prasībām un ņemot vērā Komisijas publicētos norādījumu dokumentus un Aģentūras publicētās prasības attiecībā uz elektronisko formātu.
- I.1.2. Sagatavojot dokumentāciju tirdzniecības atļaujas pieteikumam, pieteikuma iesniedzēji ņem vērā arī jaunākās veterinārās zināšanas un Aģentūras publicētās zinātniskās pamatnostādnes saistībā ar veterināro zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu.
- I.1.3. Veterināro zāļu gadījumā attiecībā uz atbilstošajām dokumentācijas daļām ir piemērojamas visas attiecīgās Eiropas farmakopejas monogrāfijas, tostarp vispārīgās monogrāfijas un vispārīgās nodaļas.
- I.1.4. Aktīvās(-o) vielas(-u) un gatavā produkta ražošanas procesi atbilst labai ražošanas praksei (LRP).
- I.1.5. Pieteikumā iekļauj visu informāciju, kam ir būtiska nozīme attiecīgo zāļu novērtēšanā, neatkarīgi no tā, vai šī informācija ir vai nav zālēm labvēlīga. Jo īpaši norāda visas ziņas par jebkādu tādu veterināro zāļu pētījumu vai izmēģinājumu, kas ir nepilnīgs vai nav pabeigts.
- I.1.6. Farmakoloģiskos, toksikoloģiskos, atliekvielu un preklīniskos pētījumus veic atbilstoši noteikumiem, kas saistīti ar labu laboratorijas praksi (LLP) un paredzēti Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvās 2004/10/EK ⁽¹⁾ un 2004/9/EK ⁽²⁾.
- I.1.7. Visus eksperimentus ar dzīvniekiem veic, ņemot vērā Direktīvā 2010/63/ES noteiktos principus, neatkarīgi no eksperimentu norises vietas.
- I.1.8. Dokumentācijā kā atsevišķu dokumentu iekļauj novērtējumu attiecībā uz vides risku, kas saistīts ar tādu veterināro zāļu laišanu apgrozībā, kuras satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO) vai sastāv no tiem Direktīvas 2001/18/EK 2. panta nozīmē. Informāciju sniedz saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK noteikumiem, ņemot vērā Komisijas publicētās nostādnes.
- I.1.9. Pieteikuma iesniedzējs tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 1. daļā apstiprina, ka uz visiem iesniegtajiem datiem saistībā ar veterināro zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, tostarp publiski pieejamiem datiem, neattiecas tehniskās dokumentācijas aizsardzība.

I.2. Prasības attiecībā uz dokumentācijas sastāvu

Visa veterināro zāļu tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācija sastāv no tālāk uzskaitītajām daļām.

I.2.1. 1. daļa. Dokumentācijas kopsavilkums

Dokumentācijas 1. daļā iekļauj administratīvu informāciju, kā izklāstīts I pielikumā, šādi:

- a) 1.A daļa: 1.–4. un 6.1.–6.4. punkts;
- b) 1.B daļa: 5. punkts;
- c) 1.C daļa: 6.5. punkts.

⁽¹⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2004/10/EK (2004. gada 11. februāris) par normatīvo un administratīvo aktu saskaņošanu attiecībā uz labas laboratoriju prakses principu piemērošanu un šo principu piemērošanas pārbaudi attiecībā uz ķīmisku vielu testēšanu (OV L 50, 20.2.2004., 44. lpp.).

⁽²⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2004/9/EK (2004. gada 11. februāris) par labas laboratoriju prakses (LLP) pārbaudi un apstiprināšanu (OV L 50, 20.2.2004., 28. lpp.).

Attiecībā uz 1.B daļas 5.1. punktu saistībā ar 35. panta 1. punkta l) apakšpunktu pieteikumā, kurā veterinārās zāles ierosina klasificēt kā "tādas, kurām nav vajadzīga veterinārā recepte", iekļauj produkta īpašību kritisku izvērtējumu, lai pamatotu šādas klasifikācijas piemērotību, ņemot vērā drošumu mērķa un nemērķa dzīvniekiem, sabiedrības veselību, kā arī vides drošību, kā izklāstīts kritērijos, kas noteikti 34. panta 3. punkta a)–g) apakšpunktā.

Katru kritisko ekspertu ziņojumu sagatavo, ņemot vērā zinātnes atziņas, kas pieejamas pieteikuma iesniegšanas brīdī. Tajā iekļauj to dažādo testu un izmēģinājumu novērtējumu, kas veido tirdzniecības atļaujas dokumentāciju, un aplūko visus aspektus, kas attiecas uz veterināro zāļu kvalitātes, drošuma un iedarbīguma novērtējumu. Tajā norāda sīki izstrādātus iesniegto testu un izmēģinājumu rezultātus un precīzas bibliogrāfiskas atsauces. Iesniedz citēto bibliogrāfisko atsauču kopijas.

Kritiskos ekspertu ziņojumus paraksta un datē ziņojumu autors, kā arī tiem pievieno informāciju par autora izglītību, apmācību un darba pieredzi. Atspoguļo autora un pieteikuma iesniedzēja profesionālās attiecības.

Kritiskajos ekspertu ziņojumos un papildinājumos iekļauj precīzas un skaidras savstarpējās norādes uz tehniskajā dokumentācijā ietverto informāciju.

Ja 2. daļu sagatavo, izmantojot kopīgā tehniskā dokumenta (KTD) formātu, kritiskajam ekspertu ziņojumam par kvalitāti izmanto vispārējo kvalitātes kopsavilkumu (VKK).

Attiecībā uz 3. un 4. daļu kritiskajā ekspertu ziņojumā iekļauj arī visas tehniskās dokumentācijas attiecīgo iesniegto datu kopsavilkumu.

1.2.2. 2. daļa. Kvalitātes dokumentācija (fizikāli ķīmiskā, bioloģiskā vai mikrobioloģiskā informācija)

- 1) Par aktīvo(-ajām) vielu(-ām) un gatavajām veterinārajām zālēm farmaceutiskās kvalitātes (fizikāli ķīmiskajos, bioloģiskajos vai mikrobioloģiskajos) datus iekļauj informāciju par veterināro zāļu ražošanas procesu, raksturojumu un īpašībām, kvalitātes kontroles procedūrām un prasībām, stabilitāti, kā arī sastāva aprakstu, izstrādi un izskatu.
- 2) Ir piemērojamas visas monogrāfijas, tostarp īpašās monogrāfijas, vispārīgās monogrāfijas un Eiropas farmakopejas vispārīgās nodaļas. Attiecībā uz imunoloģiskajām veterinārajām zālēm ir piemērojamas visas monogrāfijas, tostarp īpašās monogrāfijas, vispārīgās monogrāfijas un Eiropas farmakopejas vispārīgās nodaļas, ja vien nav pamatots citādi. Ja nav Eiropas farmakopejas monogrāfijas, var izmantot dalībvalsts farmakopejas monogrāfiju. Ja viela nav aprakstīta nedz Eiropas farmakopejā, nedz dalībvalsts farmakopejā, var atzīt atbilstību trešās valsts farmakopejas monogrāfijai, ja tiek pierādīta tās atbilstība; šādos gadījumos pieteikuma iesniedzējs, ja nepieciešams, iesniedz monogrāfijas kopiju un tulkojumu. Iesniedz datus, kas pierāda monogrāfijas spēju atbilstoši uzraudzīt vielas kvalitāti.
- 3) Ja izmanto testus, kas nav minēti farmakopejā, šādu testu izmantošanu pamato, iesniedzot pierādījumus, ka materiāli, ja tos testē saskaņā ar farmakopeju, atbilst attiecīgās farmakopejas monogrāfijas kvalitātes prasībām.
- 4) Visās testa procedūrās attiecībā uz analīzi un kvalitātes kontroli ņem vērā noteiktos norādījumus un prasības. Iesniedz apstiprināšanas pētījumu rezultātus. Visas testa procedūras apraksta pietiekami sīki, lai tās varētu atkārtot kontroltestos, ko veic pēc kompetentās iestādes pieprasījuma, un lai kompetentā iestāde tās varētu pienācīgi novērtēt. Pienācīgi apraksta visu speciālo aparāturu un iekārtas, ko var izmantot, attiecīgā gadījumā pievienojot diagrammu. Vajadzības gadījumā laboratorijas reaģentu formulas papildina ar pagatavošanas metodi. Gadījumā, ja testa procedūras ir iekļautas Eiropas farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, šo aprakstu var aizstāt ar sīku atsauci uz attiecīgo farmakopeju.

- 5) Izmanto Eiropas farmakopejas ķīmisko un bioloģisko references materiālu, ja tas ir pieejams. Ja izmanto citus references preparātus un standartus, tos nosaka un sīki apraksta.
- 6) Dokumentācijā kopīgā tehniskā dokumenta (KTD) formātā var iekļaut farmaceitiskās kvalitātes (fizikāli ķīmiskos, bioloģiskos vai mikrobioloģiskos) datus par aktīvo vielu un/vai gatavo produktu.
- 7) Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes veterinārajām zālēm, tostarp imunoloģiskajām, dokumentācijā iekļauj informāciju par šķīdinātājiem, kas vajadzīgi galīgā produkta preparāta pagatavošanai. Bioloģiskas izcelsmes veterinārās zāles uzskata par vienu produktu, pat ja vajadzīgs vairāk nekā viens šķīdinātājs, lai no gatavā produkta varētu izgatavot dažādus preparātus, kas var būt paredzēti lietošanai, izmantojot dažādus ievadīšanas veidus vai metodes. Šķīdinātājus, ko piegādā kopā ar bioloģiskas izcelsmes veterinārajām zālēm, var iepakot kopā ar aktīvo vielu kivetēm vai atsevišķi.
- 8) Saskaņā ar Direktīvu 2010/63/ES un Eiropas Konvenciju par izmēģinājumos un citos zinātniskos nolūkos izmantojamo mugurkaulnieku aizsardzību testus veic tā, lai izmantotu minimālu dzīvnieku skaitu un izraisītu mazākās iespējamās sāpes, ciešanas, diskomfortu vai ilgstošu kaitējumu. Izmanto alternatīvu *in vitro* testu, ja tas ir pieejams un ja tādējādi var aizstāt vai samazināt dzīvnieku izmantošanu vai mazināt to ciešanas.

1.2.3. **3. daļa. Drošības dokumentācija (drošuma un atliekvielu noteikšanas testi)**

- 1) Dokumentācijā par drošuma pētījumiem iekļauj šādas ziņas:
 - a) to testu sintēze, kas veikti atbilstoši šai daļai, ar sīkām atsaucēm uz publicēto literatūru, kurā ietverts visu iegūto rezultātu objektīvs izklāsts. Norāda un argumentē jebkuru uzskaitīto testu vai izmēģinājumu izlaidumus un alternatīva pētījuma veida iekļaušanu;
 - b) paziņojums par atbilstību labai laboratorijas praksei attiecībā uz preklīniskajiem pētījumiem, ja tie pieejami, kopā ar izklāstu par jebkura labai laboratorijas praksei neatbilstoša pētījuma iespējamo ieguldījumu vispārējā riska novērtējumā, un neatbilstības labai laboratorijas praksei statusa pamatojums.
- 2) Dokumentācijā iekļauj šādas ziņas:
 - a) visu dokumentācijā iekļauto pētījumu un izmēģinājumu rādītājs;
 - b) pamatojums kāda pētījuma un izmēģinājuma neiekļaušanai;
 - c) paskaidrojums par alternatīva pētījuma vai izmēģinājuma iekļaušanu;
 - d) izklāsts par jebkura labai laboratorijas praksei neatbilstoša pētījuma vai izmēģinājuma iespējamo ieguldījumu vispārējā riska novērtējumā un neatbilstības labai laboratorijas praksei statusa pamatojums.

1.2.4. **4. daļa. Iedarbīguma dokumentācija (preklīniskie pētījumi un klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i))**

- 1) Lai nodrošinātu objektīvu produkta vispārējo riska un ieguvumu līdzsvara izvērtējumu, iedarbīguma dokumentācijā iekļauj visu preklīnisko un klīnisko dokumentāciju neatkarīgi no tā, vai tā ir labvēlīga vai nelabvēlīga veterinārajām zālēm.
- 2) Dokumentācijā par iedarbīguma pētījumiem iekļauj šādas ziņas:
 - a) to testu sintēze, kas veikti atbilstoši šai daļai, ar sīkām atsaucēm uz publicēto literatūru, kurā ietverts visu iegūto rezultātu objektīvs izklāsts. Norāda un argumentē jebkuru uzskaitīto testu vai izmēģinājumu izlaidumus un alternatīva pētījuma veida iekļaušanu;
 - b) paziņojums par atbilstību labai laboratorijas praksei attiecībā uz preklīniskajiem pētījumiem, ja tie pieejami, kopā ar izklāstu par jebkura labai laboratorijas praksei neatbilstoša pētījuma iespējamo ieguldījumu vispārējā riska novērtējumā, un neatbilstības labai laboratorijas praksei statusa pamatojums.
- 3) Dokumentācijā iekļauj šādas ziņas:
 - a) visu dokumentācijā iekļauto pētījumu rādītājs;
 - b) pamatojums kāda pētījuma neiekļaušanai;
 - c) paskaidrojums par alternatīva pētījuma iekļaušanu.

- 4) Šajā daļā aprakstīto izmēģinājumu mērķis ir pierādīt veterināro zāļu iedarbīgumu. Visiem pieteikuma iesniedzēja apgalvojumiem par produkta īpašībām, iedarbību un lietošanu pilnā apmērā pievieno speciālo izmēģinājumu rezultātus, kas ietverti tirdzniecības atļaujas pieteikumā.
- 5) Visus iedarbīguma izmēģinājumus veic saskaņā ar pilnībā noteiktu sīki izklāstītu izmēģinājuma protokolu, ko reģistrē rakstiski pirms izmēģinājuma sākšanas. Izmēģinājuma dzīvnieku labturības nolūkos tie ir pakļauti veterinārajai uzraudzībai, un to pilnībā ievēro, sagatavojot jebkādu izmēģinājuma protokolu un veicot izmēģinājumu.
- 6) Ja nav pamatots citādi, klīniskos izmēģinājumus (lauka izmēģinājumus) veic saskaņā ar noteiktiem labas klīniskās prakses principiem.
- 7) Pirms jebkura lauka izmēģinājuma sākšanas saņem un dokumentē izmēģinājumā izmantojamo dzīvnieku īpašnieka apzinātu piekrišanu. Konkrētāk, dzīvnieku īpašnieku rakstiski informē, ko piedalīšanās izmēģinājumā nozīmē attiecībā uz apstrādāto dzīvnieku vēlāku likvidēšanu vai pārtikas produktu ieguvu no apstrādātajiem dzīvniekiem.

I.2.5. *Sīkas prasības attiecībā uz dažādu veidu veterinārajām zālēm vai tirdzniecības atļaujas dokumentāciju*

- 1) Sīkas prasības attiecībā uz dažādiem veterināro zāļu veidiem vai īpašiem tirdzniecības atļaujas dokumentācijas veidiem ir izklāstītas šā pielikuma turpmākajās iedaļās:
 - a) II iedaļā ir aprakstītas standarta prasības tādu veterināro zāļu pieteikumiem, kas nav bioloģiskas izcelsmes veterinārās zāles;
 - b) III iedaļā ir aprakstītas standarta prasības bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu pieteikumiem;
 - i) III.a iedaļā ir aprakstītas standarta prasības tādu bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu pieteikumiem, kas nav imunoloģiskas veterinārās zāles;
 - ii) III.b iedaļā ir aprakstītas standarta prasības imunoloģisko veterināro zāļu pieteikumiem;
 - c) IV iedaļā ir aprakstītas dokumentācijas prasības īpašiem tirdzniecības atļaujas dokumentācijas veidiem;
 - d) V iedaļā ir aprakstītas dokumentācijas prasības īpašiem veterināro zāļu veidiem.

II IEDAĻA

PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ VETERINĀRAJĀM ZĀLĒM, KAS NAV BIOĻĢISKAS IZCELSMES VETERINĀRĀS ZĀLES

Tālāk sīki izklāstītās prasības attiecas uz veterinārajām zālēm, kas nav bioloģiskas izcelsmes veterinārās zāles, izņemot gadījumus, kad IV iedaļā noteikts citādi.

II.1. *1. daļa. Dokumentācijas kopsavilkums*

Lūdzu skatīt I iedaļu.

II.2. *2. daļa. Kvalitātes dokumentācija (fizikālā ķīmiskā, bioloģiskā vai mikrobioloģiskā informācija)*

II.2.A. *Produkta apraksts*

II.2.A.1. *Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs*

- 1) Zāļu visu komponentu kvalitatīvā sastāva jēdziens ietver sevī to, ka tiek nosaukta(-as) un aprakstīta(-as):
 - a) aktīvā(-ās) viela(-as);

- b) palīgvielas, palīgvielu komponenti neatkarīgi no to veida un izmantotā daudzuma, ieskaitot krāsvielas, konservantus, adjuvantus, stabilizatorus, biezinātājus, emulgatorus, garšas un aromātiskās vielas;
 - c) citi zāļu ārējā apvalka, tādu kā kapsulu, želatīna kapsulu, intraruminālo ierīču, komponenti, ko paredzēts caur gremošanas traktu vai kā citādi ievadīt dzīvniekiem;
 - d) visi attiecīgie dati par tiešo iepakojumu un, ja nepieciešams, par ārējo iepakojumu, un attiecīgā gadījumā par tā aizvēršanas veidu kopā ar datiem par veterināro zāļu lietošanas vai ievadīšanas ierīcēm, ko piegādā kopā ar veterinārajām zālēm.
- 2) Terminoloģija, kas parasti lietojama, aprakstot veterināro zāļu komponentus, neatkarīgi no 8. panta pārējo noteikumu piemērošanas:
- a) attiecībā uz vielām, kas ierakstītas Eiropas farmakopejā vai, ja tā nav, kādas dalībvalsts farmakopejā, – galvenais nosaukums attiecīgās monogrāfijas augšdaļā, ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju;
 - b) attiecībā uz citām vielām – Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktais starptautiskais nepatentētais nosaukums (SNN), kam var būt pievienots kāds cits nepatentēts nosaukums, vai, ja tāda nav, precīzs zinātniskais nosaukums;
 - c) sastāvdaļas, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai precīza zinātniskā nosaukuma, apraksta, izklāstot, kā un no kā tās pagatavotas, un attiecīgā gadījumā papildinot ar citām svarīgām ziņām;
 - d) attiecībā uz krāsvielu – apzīmējums ar “E” kodu, kas tai noteikts Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2009/35/EK.
- 3) Lai sniegtu veterināro zāļu visu aktīvo vielu un palīgvielu kvantitatīvā sastāva informāciju, atkarībā no attiecīgās zāļu formas jānosaka katras aktīvās vielas un palīgvielas masa vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaits vai nu devas vienībā, vai masas vai tilpuma vienībā.
- 4) Bioloģiskās aktivitātes vienību izmanto vielām, ko nevar noteikt ķīmiski. Ja ir noteikta starptautiska bioloģiskās aktivitātes vienība, lieto to. Ja starptautiska vienība nav noteikta, tad bioloģiskās aktivitātes vienības izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par vielu aktivitāti, attiecīgā gadījumā izmantojot Eiropas farmakopejas vienības.
- 5) Kvantitatīvā sastāva informāciju papildina:
- a) 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 sagatavošanas;
 - b) attiecībā uz veterinārajām zālēm, ko ievada pilienos – ar katras aktīvās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienībām, kas ir vienā pilienā vai tādā pilienu skaitā, kurš atbilst 1 ml vai 1 g pagatavojumā;
 - c) attiecībā uz zāļu formām, kas ievadāmas izmērāmos daudzumos – ar katras aktīvās vielas masu vai bioloģiskās aktivitātes vienībām izmērāmā daudzumā.
- 6) 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.
- 7) Veterinārajām zālēm, kas satur aktīvo vielu, uz kuru Savienībā pirmo reizi attiecas tirdzniecības atļaujas pieprasījums, aktīvās vielas – sāls vai hidrāta – kvantitātes paziņojumu sistemātiski izsaka molekulas aktīvā elementa vai elementu masas veidā. Visām vēlāk atļautajām veterinārajām zālēm dalībvalstīs to kvantitatīvo sastāvu attiecībā uz vienu un to pašu aktīvo vielu norāda vienā un tajā pašā veidā.

II.2.A2. Produkta izstrāde

- 1) Sniedz paskaidrojumu par sastāva izvēli, sastāvdaļām, iepakojumu, palīgvielu paredzēto funkciju gatavajā produktā un ražošanas metodi, tostarp pamatojot metodes izvēli, un informāciju izmantotajiem gatavā produkta sterilizēšanas procesiem un/vai aseptiskām procedūrām. Šo paskaidrojumu pamato ar zinātniskiem datiem par farmaceitisku preparātu izstrādi. Nosaka devas palielinājumu, to pamatojot. Pierāda, ka mikrobioloģiskās īpašības (mikrobioloģiskā tīrība un antimikrobiālā aktivitāte) un lietošanas pamācības atbilst veterināro zāļu paredzētajam lietojumam, kas noteikts tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā.
- 2) Iesniedz pētījumu par gatavā produkta un primārā iepakojuma mijiedarbību, ja šādas mijiedarbības risku uzskata par iespējamu, un tas jo īpaši attiecas uz injicējamiem preparātiem.
- 3) Ierosinātie iepakojuma izmēri ir pamatoti attiecībā pret paredzēto ievadišanas veidu, posoloģiju un mērķsugām, jo īpaši attiecībā uz antimikrobiālajām (aktīvajām) vielām.
- 4) Ja kopā ar gatavo produktu tiek nodrošināta dozēšanas ierīce, pierāda devas(-u) precizitāti.
- 5) Ja ir ieteicams gatavajam produktam veikt kompanjontestu, sniedz attiecīgu informāciju par šo testu.
- 6) Attiecībā uz veterinārajām zālēm, ko paredzēts iestrādāt barībā, sniedz informāciju par iestrādāto procentuālo daudzumu, iekļaušanas norādījumiem, barošanas viendabīgumu un saderību/piemērotu barību.

II.2.B. Ražošanas metodes apraksts

- 1) Ražošanas metodes aprakstu, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikumam, ievērojot 8. pantu, sagatavo tā, lai sniegtu pienācīgu kopsavilkumu par izmantoto darbību īpatnībām.
- 2) Šajā nolūkā tajā iekļauj vismaz:
 - a) faktisko ražošanas formulu attiecībā uz ierosināto(-ajiem) komerciālās partijas lielumu(-iem), ar kvantitatīvu informāciju par visām izmantotajām vielām. Norāda visas vielas, kas ražošanas laikā var pazust; norāda devas palielināšanu;
 - b) aprakstu par dažādajiem ražošanas posmiem ar informāciju par procesa darbības apstākļiem izklāsta veidā, kam pievieno procesa plūsmkartī;
 - c) ja ražošana ir nepārtraukta – pilnīgas ziņas par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu gatavā produkta viendabīgumu. Sniedz informāciju par to, kā nosaka partiju (piemēram, izsakot kā laika periodu vai produkta daudzumu; var izteikt arī kā diapazonus);
 - d) ražošanas gaitā veikto kontroļu sarakstu, norādot arī ražošanas posmu, kurā tās veiktas, un pieņemamības kritērijus;
 - e) eksperimentālus pētījumus, kas validē ražošanas procesu, un – attiecīgos gadījumos – procesa validācijas programmu partiju ražošanas apjomiem;
 - f) attiecībā uz steriliem produktiem, ja izmantoti farmakopejās nenoteikti standarta sterilizēšanas nosacījumi, – datus par izmantoto sterilizēšanas procesu un/vai aseptikas procedūrām.

II.2.C. Izejvielu ražošana un kontrole

- 1) Šajā punktā “izejvielas” ir aktīvās vielas, palīgvielas un iepakojums (tiešais iepakojums ar tā aizvēršanas sistēmu un, ja piemērojams, ārējais iepakojums un jebkādas dozēšanas ierīces, ko piegādā kopā ar veterinārajām zālēm).
- 2) Dokumentācijā iekļauj specifikācijas un informāciju par kvalitātes kontroltestiem, kas jāveic visām izejvielu partijām.
- 3) Izejvielu regulāros testus veic tādā pašā veidā, kā noteikts dokumentācijā.

- 4) Ja Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorāts ir izdevis izejvielas, aktīvās vielas vai palīgvielas piemērotības sertifikātu, šis sertifikāts veido atsauci uz attiecīgo Eiropas farmakocejas monogrāfiju.
- 5) Atsaucoties uz piemērotības sertifikātu, ražotājs pieteikuma iesniedzējam sniedz rakstveida apstiprinājumu, ka ražošanas process nav mainīts, kopš Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorāts izdevis piemērotības sertifikātu. Ja sertifikātā ir aizpildīts un parakstīts lauks "piekļuves lodziņš", minēto prasību uzskata par izpildītu bez vajadzības pēc papildu pierādījumiem.
- 6) Lai pierādītu atbilstību noteiktajai specifikācijai, iesniedz izejvielu analīzes sertifikātus.

II.2.C1. **Aktīvā(-ās) viela(-as)**

- 1) Prasītos datus iesniedz vienā no 3 veidiem, kas sīki aprakstīti 2.–4. punktā.
- 2) Iesniedz šādas ziņas:
 - a) sniedz informāciju par identitāti, struktūru un iesniedz aktīvās vielas fizikāli ķīmisko un citu attiecīgu īpašību sarakstu, jo īpaši norādot fizikāli ķīmiskās īpašības, kas var ietekmēt aktīvās vielas drošumu un iedarbīgumu. Attiecīgā gadījumā molekulārās struktūras apliecinājumā norāda shematisko aminoskābju secību un relatīvo molekulāro masu;
 - b) informācijā par ražošanas procesu iekļauj aktīvās vielas ražošanas procesa aprakstu, kas atspoguļo pieteikuma iesniedzēja saistības aktīvās vielas ražošanai. 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;
 - c) informācijā par kvalitātes kontroli ietver katrā no izšķirošajiem posmiem veiktos testus (tostarp pieņemamības kritērijus), informāciju par starpproduktu kvalitāti un kontroli un attiecīgā gadījumā par procesa validācijas un/vai novērtēšanas pētījumiem. Attiecīgā gadījumā tajā ietver arī validēšanas datus par aktīvajai vielai izmantotajām analītiskajām metodēm;
 - d) informācijā par piemaisījumiem norāda paredzamos piemaisījumus kopā ar novēroto piemaisījumu līmeni un īpatnībām. Attiecīgā gadījumā tajā ietver arī informāciju par šo piemaisījumu drošumu.
- 3) Aktīvās vielas pamatlieta

Attiecībā uz aktīvo vielu, kas nav bioloģiska aktīvā viela, pieteikuma iesniedzējs var vienoties, ka informāciju par aktīvo vielu, kas minēta 2. punktā, aktīvās vielas ražotājs iesniegs tieši kompetentajām iestādēm atsevišķa dokumenta formā kā aktīvās vielas pamatlīti. Šādā gadījumā aktīvās vielas ražotājs sniedz pieteikuma iesniedzējam visus datus (aktīvās vielas pamatlītes datus, kas attiecas uz pieteikuma iesniedzēju), kas tam varētu būt vajadzīgi, lai uzņemtos atbildību par veterinārajām zālēm. To datu kopiju, kurus aktīvās vielas ražotājs sniedz pieteikuma iesniedzējam, iekļauj zāļu dokumentācijā. Aktīvās vielas ražotājs rakstiski apstiprina pieteikuma iesniedzējam, ka tas nodrošina visu partiju atbilstību paraugam un ka tas bez pieteikuma iesniedzēja ziņas nemaina ražošanas procesu vai specifikācijas.
- 4) Piemērotības sertifikāts, ko izdod Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorāts

Iesniedz piemērotības sertifikātu un visus papildu datus, kas saistīti ar zāļu formu, uz kuru neattiecas piemērotības sertifikāts.

II.2.C1.1. Farmakopejās norādītās aktīvās vielas

- 1) Uzskata, ka aktīvās vielas, kas atbilst Eiropas farmakopejas vai – ja Eiropas farmakopejas monogrāfijas nav, – kādas dalībvalsts farmakopejas prasībām, pietiekami atbilst 8. pantam. Šādā gadījumā analīzes metožu un procedūru aprakstus katrā attiecīgā iedaļā aizstāj ar atbilstošu atsauci uz konkrēto farmakopeju.
- 2) Gadījumos, kad ar specifikāciju, kas ietverta Eiropas farmakopejā vai attiecīgās dalībvalsts farmakopejā, nepietiek vielas kvalitātes nodrošināšanai, kompetentās iestādes pieteikuma iesniedzējam var pieprasīt atbilstīgākas specifikācijas, tostarp noteiktu piemaisījumu pieņemamības kritērijus ar validētām testa procedūrām.
- 3) Kompetentās iestādes informē iestādes, kas ir atbildīgas par attiecīgo farmakopeju. Tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz šo farmakopeju pārzinošajām iestādēm sīkas ziņas par varbūtējo nepietiekamību un par papildus izmantotajām specifikācijām.

II.2.C1.2. Aktīvās vielas, kas nav norādītas farmakopejā

- 1) Aktīvās vielas, kas nav norādītas nevienā farmakopejā, apraksta monogrāfijas formātā, izmantojot šādas sadaļas:
 - a) sastāvdaļas nosaukumam, kas atbilst II.2.A1. daļas 2. punkta prasībām, pievieno komerciālos vai zinātniskos sinonīmus;
 - b) vielas definīcijai, ko sniedz līdzīgā formā tai, kura izmantota Eiropas farmakopejā, pievieno nepieciešamos skaidrojošos pierādījumus, jo īpaši par molekulāro struktūru. Ja vielas var aprakstīt tikai pēc to ražošanas metodes, tad apraksts ir pietiekami precīzs, lai raksturotu tādu vielu, kas ir konstanta gan tās sastāva, gan iedarbības ziņā;
 - c) identifikācijas metodes var aprakstīt kā pilnās metodes, ko izmanto vielas ražošanai, un kā regulāri veicamus testus;
 - d) tīrības testus apraksta saistībā ar to kopējo daudzumu, ko veido prognozētie piemaisījumi, īpaši tādi, kam var būt kaitīgas sekas, un, ja nepieciešams, tie, kas, ņemot vērā vielu salikumu, uz kuru attiecas pieteikums, varētu negatīvi ietekmēt zāļu stabilitāti vai izkropļot analīzes rezultātus;
 - e) apraksta testus un pieņemamības kritērijus, lai uzraudzītu attiecīgā gatavā produkta parametrus, piemēram, sterilitāti, un metodes attiecīgā gadījumā ir validētas;
 - f) attiecībā uz kompleksām augu vai dzīvnieku izcelsmes vielām norāda atšķirību 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, attiecībā uz kurām var akceptēt vispārēju novērtējuma metodi.
- 2) Šie dati pierāda, ka ierosināto testa procedūru kopums ir pietiekams, lai uzraudzītu definēto avotu aktīvo vielu kvalitāti.

II.2.C1.3. Fizikāli ķīmiskās īpašības, kas var ietekmēt bioloģisko pieejamību

Aktīvo vielu vispārīgajā aprakstā sniedz šādus datus par aktīvajām vielām, ja no tām ir atkarīga veterināro zāļu bioloģiskā pieejamība:

- a) kristāliska forma un šķīdība;
- b) daļiņas izmērs;
- c) hidratācijas stāvoklis;

d) eļļas/ūdens sašķelšanās koeficients;

e) pK/pH vērtības.

Minēto a)–c) punktu nepiemēro attiecībā uz vielām, ko lieto tikai šķīdumos.

II.2.C2. **Palīgvielas**

- 1) Uzskata, ka palīgvielas, kas atbilst Eiropas farmakopejas vai – ja nav Eiropas farmakopejas monogrāfijas – kādas dalībvalsts farmakopejas prasībām, pietiekami atbilst 8. pantam. Šādā gadījumā analīzes metožu un procedūru aprakstus katrā attiecīgajā iedaļā aizstāj ar atbilstošu atsauci uz konkrēto farmakopeju. Attiecīgā gadījumā papildu testi tādu parametru kontrolei kā, piemēram, daļiņu lielums, sterilitāte un/vai šķīdinātāju atlikumi, papildina monogrāfijas prasības.
- 2) Farmakopejas monogrāfijas neesības gadījumā specifiskāciju ierosina un pamato. Ievēro prasības attiecībā uz specifiskācijām, kas norādītas II.2C1.2. daļas 1. punkta a)–e) apakšpunktā par aktīvo vielu. Norāda ierosinātās metodes un validācijas datus, kas pamato šīs metodes.
- 3) Iesniedz deklarāciju, kas apstiprina, ka iekļaušanai veterinārajās zālēs paredzētās krāsvielas atbilst Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2009/35/EK ^(*) prasībām, izņemot gadījumus, kad tirdzniecības atļaujas pieteikums attiecas uz kādām veterinārajām zālēm lokālai lietošanai, piemēram, ar zālēm piesūcinātām kakla siksnām un krotālijām.
- 4) Iesniedz deklarāciju, kas apstiprina, ka izmantotās krāsvielas atbilst Komisijas Regulā (ES) Nr. 231/2012 ^(*) noteiktajiem tīrības kritērijiem.
- 5) Attiecībā uz jaunām palīgvielām, t. i., palīgvielu(-ām), ko Savienībā veterinārajās zālēs izmanto pirmo reizi, vai, ja zāļu ievadīšanas veids ir jauns, sniedz sīku informāciju par palīgvielu ražošanu, raksturojumu un kontroli, sniedzot savstarpējas norādes uz klīniskajiem un neklīniskajiem drošuma datiem. Attiecībā uz krāsvielām par pietiekamām uzskata 3. un 4. punktā minētās atbilstības deklarācijas.

II.2.C3. **Iepakojums (iepakojumi un noslēgšanas sistēmas)**

II.2.C3.1. **Aktīvā viela**

- 1) Sniedz informāciju par aktīvās vielas iepakojumu un tā noslēgšanas sistēmu, tostarp katra tiešā iepakojuma materiāla identitāti un to specifiskācijām. Vajadzīgās informācijas līmeni nosaka aktīvās vielas fizikālais stāvoklis (šķidr, ciets).
- 2) Ja iesniedz piemērotības sertifikātu par aktīvo vielu no ierosinātā avota un tajā norāda iepakojumu un tā noslēgšanas sistēmu, sīki izklāstīto informāciju par iepakojumu un tā noslēgšanas sistēmu aktīvajai vielai no minētā avota var aizstāt ar atsauci uz derīgo piemērotības sertifikātu.
- 3) Ja iesniedz aktīvās vielas pamatlietu no ierosinātā avota un tajā norāda iepakojumu un tā noslēgšanas sistēmu, sīki izklāstīto informāciju par iepakojumu un tā noslēgšanas sistēmu aktīvajai vielai no minētā avota var aizstāt ar atsauci uz aktīvās vielas pamatlietu.

II.2.C3.2. **Gatavais produkts**

- 1) Sniedz informāciju par gatavā produkta iepakojumu un tā noslēgšanas sistēmu un jebkuru ierīci, tostarp katra tiešā iepakojuma materiāla identitāti un to specifiskācijām. Vajadzīgās informācijas līmeni nosaka atbilstoši veterināro zāļu ievadīšanas veidam un zāļu formas fizikālajam stāvoklim (šķidr, ciets).

^(*) Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2009/35/EK (2009. gada 23. aprīlis) par zālēm pievienojamām krāsvielām (OV L 109, 30.4.2009., 10. lpp.).

^(*) Komisijas Regula (ES) Nr. 231/2012 (2012. gada 9. marts), ar ko nosaka Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 1333/2008 II un III pielikumā uzskaitīto pārtikas piedevu specifiskācijas (OV L 83, 22.3.2012., 1. lpp.).

- 2) Farmakopejas monogrāfijas neesības gadījumā iepakojuma materiāla specifikāciju ierosina un pamato.
- 3) Attiecībā uz iepakojuma materiāliem, ko Savienībā izmanto pirmo reizi un kas ir saskarē ar produktu, sniedz informāciju par to sastāvu, ražošanu un nekaitīgumu.

II.2.C4. **Bioloģiskas izcelsmes vielas**

- 1) Sniedz informāciju par visu to bioloģiskas (cilvēku, dzīvnieku, augu vai mikroorganismu) izcelsmes materiālu avotu, apstrādi, raksturojumu un kontroli, kuri izmantoti veterināro zāļu ražošanā, tostarp virālās drošības datus, saskaņā ar attiecīgajām pamatnostādnēm.
- 2) Iesniedz dokumentāciju, lai pierādītu, ka dzīvnieku sugu izcelsmes materiāli, kas attiecas uz transmisīvo sūkļveida encefalopātiju (TSE) pārnesanu, atbilst Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētajām un veterinārajām zālēm, kā arī attiecīgajai Eiropas farmakopejas monogrāfijai. Lai pierādītu atbilstību, var izmantot Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorāta izsniegtos atbilstības sertifikātus ar atsauci uz attiecīgo Eiropas farmakopejas monogrāfiju.

II.2.D. **Kontroltesti, ko veic izolētiem starpproduktiem ražošanas procesā**

- 1) Šajā iedaļā "izolēti starpprodukti" ir daļēji apstrādāts materiāls, ko var uzglabāt noteiktu laikposmu un kam veic turpmākas apstrādes posmu(-us), pirms tas kļūst par gatavo produktu.
- 2) Nosaka specifikāciju katram starpproduktam, un apraksta un attiecīgā gadījumā validē analītiskās metodes.
- 3) Sniedz informāciju par starpprodukta primāro iepakojumu, ja tas atšķiras no gatavā produkta primārā iepakojuma.
- 4) Pamatojoties uz datiem, kas iegūti stabilitātes pētījumos, nosaka starpprodukta glabāšanas laiku un uzglabāšanas apstākļus.

II.2.E. **Gatavā produkta kontroltesti**

- 1) Veicot gatavās produkcijas kontroli, ar gatavās produkcijas partiju saprot kādas zāļu 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. Nepārtrauktas ražošanas gadījumā partijas lielumu var izteikt kā laika periodu vai produkta daudzumu; var izteikt arī kā diapazonus.
- 2) Testus, ko veic gatavajam produktam, uzskaita. Sniedz ierosinātās specifikācijas pamatojumu. Norāda un pamato to testu biežumu, ko neveic regulāri. Norāda pieņemamības kritērijus izlaišanai.
- 3) Dokumentācijā ietver datus par gatavā produkta kontroltestiem, ko veic izlaides brīdī, un to validāciju. Tos iesniedz saskaņā ar tālāk izklāstītajām prasībām.
- 4) Ja lieto citas testēšanas procedūras un pieņemamības kritērijus, nevis tos, kas minēti Eiropas farmakopejas attiecīgajās monogrāfijās un vispārīgajās sadaļās vai – ja tādu nav – dalībvalsts farmakopejā, minētās procedūras un kritērijus pamato, iesniedzot pierādījumus par to, ka gatavais produkts, ja to testētu saskaņā ar šīm monogrāfijām, atbilstu šādas farmakopejas kvalitātes prasībām attiecībā uz konkrēto zāļu formu.

II.2.E1. Gatavā produkta vispārīgās īpašības

- 1) Noteiktus produkta vispārīgo īpašību testus vienmēr iekļauj gatavā produkta testos. Minētie testi attiecīgā gadījumā attiecas uz vidējās masas/tilpuma un maksimālo noviržu kontroli, uz mehāniskiem, fiziskiem testiem, vizuālo izskatu, fizikālajām īpašībām, piemēram, pH, vai daļiņu lielumu. Par katru no minētajām īpašībām pieteikuma iesniedzējs nosaka standartus un pieņemamības kritērijus.
- 2) Testu apstākļus, attiecīgā gadījumā – izmantotās iekārtas/aparatūru un standartus apraksta pietiekami sīki, ja vien tie nav norādīti Eiropas farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā; tas pats attiecas uz gadījumiem, kad minētajās farmakopejās paredzētās metodes nav piemērojamas.

II.2.E2. Aktīvās(-o) vielas(-u) identificēšana un analīze

- 1) Aktīvās(-o) vielas(-) identificēšanu un analīzi veic vai nu produkcijas sērijas raksturīgā paraugā, vai arī virknē devas vienību, ko analizē individuāli.
- 2) Ja nav attiecīga pamatojuma, tad gatavā produkta aktīvās vielas saturs maksimālā pieļaujamā novirze ražošanas laikā nepārsniedz $\pm 5\%$.
- 3) Dažos gadījumos, ja maisījums ir ļoti sarežģīts un aktīvo vielu ir ļoti daudz vai to daudzumi ir ļoti nelieli, un analīzes veikšanai būtu vajadzīga sarežģīta izpēte, ko grūti īstenot attiecībā uz katru zāļu sēriju, vienas vai vairāku aktīvo vielu analīzi var izlaist, ar nosacījumu, ka attiecīgās analīzes 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.
- 4) Ja fizikāli ķīmiskās metodes nevar sniegt pienācīgu informāciju par produkta kvalitāti, obligāti jāizmanto *in vivo* vai *in vitro* biotestēšana. Ja iespējams, minētajā testēšanā iekļauj atsauces materiālus un statistisko analīzi, kas ļauj aprēķināt ticamības robežas. Ja gatavajam produktam nevar veikt minētos testus, tos jāveic starpposmā – pēc iespējas tuvāk ražošanas procesa beigām.
- 5) Norāda maksimālos pieļaujamos individuālo un kopējo sabrukšanas produktu līmeņus tūlīt pēc ražošanas. Sniedz pamatojumu sabrukšanas produktu iekļaušanai vai neiekļaušanai specifikācijā.

II.2.E3. Tādu komponentu identificēšana un analīze, kas ir palīgvielas

Identifikācijas tests un augšējās un apakšējās robežas tests ir obligāts katram individuālam antimikrobiālajam konservantam un palīgvielai, kas var ietekmēt aktīvās vielas bioloģisko pieejamību, ja vien bioloģisko pieejamību negarantē citi atbilstīgi testi. Identifikācijas tests un augšējās robežas tests ir obligāts jebkuram antioksidantam un jebkurai palīgvielai, kas var negatīvi ietekmēt fizioloģiskās funkcijas, ietverot arī apakšējās robežas testu antioksidantiem to izlaišanas laikā.

II.2.E4. Mikrobioloģiskās kontroles

Analīzes datus iekļauj ziņas par mikrobioloģiskajiem testiem, piemēram, attiecībā uz sterilitāti un bakteriālajiem endotoksīniem, ja šādus testus veic regulāri, lai nodrošinātu produkta kvalitāti.

II.2.E5. Visu partiju atbilstība

Lai nodrošinātu, ka produkta kvalitāte ir vienāda visās partijās, un lai pierādītu atbilstību specifikācijām, iesniedz partiju datus, kuros norāda visu to testu rezultātus, kas veikti kopumā [3] partijām, kuras izgatavotas ierosinātajā(-ās) ražotnē(-ēs) atbilstoši aprakstītajam ražošanas procesam.

II.2.E6. Citas kontroles

Visus citus testus, ko uzskata par nepieciešamiem, lai apstiprinātu zāļu kvalitāti, kontrolē.

II.2.F. Stabilitātes tests**II.2.F1. Aktīvā(-ās) viela(-as)**

- 1) Norāda aktīvās vielas atkārtota testa laiku un uzglabāšanas apstākļus, izņemot, ja gatavā produkta ražotājs nekavējoties pilnībā veic aktīvās vielas atkārtotu testu pirms tās izmantošanas gatavā produkta ražošanā.
- 2) Sniedz stabilitātes datus, lai pierādītu, kā dažādu vides faktoru ietekmē laika gaitā mainās aktīvās vielas kvalitāte, un lai atbalstītu noteikto atkārtota testa laiku un uzglabāšanas apstākļus, ja piemērojams. Sniedz veikto stabilitātes pētījumu, izmantoto protokolu, izmantoto analītisko procedūru un to validācijas veidu kopā ar detalizētiem rezultātiem.
- 3) Ja ir pieejams piemērotības sertifikāts par aktīvo vielu no ierosinātā avota un tajā ir norādīts atkārtota testa laiks un uzglabāšanas apstākļi, stabilitātes datus par aktīvo vielu no šā avota var aizstāt ar atsauci uz derīgo piemērotības sertifikātu.
- 4) Ja ir iesniegta aktīvās vielas pamatlīeta no ierosinātā avota un tajā ir norādīti stabilitātes dati, sīki izklāstīto informāciju par aktīvās vielas stabilitāti no šā avota var aizstāt ar atsauci uz aktīvās vielas pamatlīetu.

II.2.F2. Gatavais produkts

- 1) Iesniedz aprakstu par pētījumiem, kuros ir noteikts pieteikuma iesniedzēja ieteiktais glabāšanas laiks, ieteiktie uzglabāšanas apstākļi un specifiskācijas glabāšanas laika beigās.
- 2) Sniedz veikto stabilitātes pētījumu, izmantoto protokolu, izmantoto analītisko procedūru un to validācijas veidu kopā ar detalizētiem rezultātiem.
- 3) Ja pirms ievadīšanas ir paredzēts gatavo produktu sagatavot lietošanai vai atšķaidīt, vajadzīgas sīkas ziņas par lietošanai sagatavotā/atšķaidītā produkta ieteicamo glabāšanas laiku un specifiskāciju, kam pievieno atbilstošus stabilitātes datus.
- 4) Vairāku devu trauku gadījumā attiecīgā situācijā sniedz stabilitātes datus, lai pamatotu produkta glabāšanas laiku pēc tā attaisīšanas vai pirmās atvēršanas reizes, un nosaka izmantošanas specifiskāciju.
- 5) Ja no gatavā produkta var rasties sabrukšanas produkti, pieteikuma iesniedzējs tos dara zināmus un norāda izmantotās identifikācijas metodes un testa procedūras.
- 6) Ja stabilitātes dati liecina, ka aktīvās vielas analīze uzglabāšanās laikā samazinās, gatavā produkta kontroltestu aprakstā attiecīgā gadījumā iekļauj minētās vielas pārmaiņu ķīmisko izpēti un vajadzības gadījumā – toksikofarmakoloģisko izpēti, kā arī, iespējams, sabrukšanas produktu raksturojumu un/vai analīzi.
- 7) Norāda un pamato maksimālo pieļaujamo individuālo un kopējo sabrukšanas produktu līmeni glabāšanas laika beigās.
- 8) Pamatojoties uz stabilitātes testa rezultātiem, uzskaita un pamato testus, kas veikti gatavajam produktam glabāšanas laikā, un to pieņemamības kritērijus.
- 9) Slēdzienos iekļauj analīžu rezultātus, kas pamato piedāvāto glabāšanas laiku un, ja piemērojams, izmantošanas termiņu ieteiktajos uzglabāšanas apstākļos.

- 10) Turklāt attiecībā uz veterinārajām zālēm, ko paredzēts iestrādāt barībā, sniedz informāciju par stabilitāti un ierosināto glabāšanas laiku pēc iestrādāšanas barībā. Sniedz arī specifikāciju zāles saturošu barību, kuras ražošanā izmantotas minētās veterinārās zāles, saskaņā ar ieteiktajiem lietošanas norādījumiem.

II.2.G. **Cita informācija**

Dokumentācijā atbilstoši šim punktam var iekļaut ar veterināro zāļu kvalitāti saistīto informāciju, kas nav ietverta citur šajā daļā.

II.3. **3. daļa. Drošības dokumentācija (drošuma un atliekvielu noteikšanas testi)**

- 1) Katrā pētījuma ziņojumā iekļauj:
- a) pētījuma plāna kopiju (protokolu);
 - b) attiecīgā gadījumā – apliecinājumu par atbilstību labai laboratoriju praksei;
 - c) izmantoto metožu, aparātūras un materiālu aprakstu;
 - d) testa sistēmas aprakstu un pamatojumu;
 - e) pietiekami sīku iegūto rezultātu aprakstu, lai tos varētu kritiski izvērtēt neatkarīgi no tā, kā tos interpretējis autors;
 - f) attiecīgā gadījumā – rezultātu statistisku analīzi;
 - g) rezultātu izklāstu ar komentāriem par novērotajiem un nenovērotajiem ietekmes līmeņiem un jebkādiem neparastiem konstatējumiem;
 - h) laboratorijas nosaukumu;
 - i) pētījuma vadītāja vārdu, uzvārdu;
 - j) parakstu un datumu;
 - k) pētījuma veikšanas vietu un laiku;
 - l) saīsinājumu un kodu atšifrējumu neatkarīgi no tā, vai tie ir vai nav starptautiski atzīti;
 - m) matemātisko un statistisko procedūru aprakstu.
- 2) Pieņemami var būt publicēti pētījumi, ja tie satur pietiekami daudz datu un pietiekamas ziņas, lai varētu veikt neatkarīgu novērtējumu. Eksperimentālos paņēmienus apraksta tik sīki, lai tos varētu reproducēt, un pētnieks nosaka to derīgumu. Tādu pētījumu kopsavilkumus, par kuriem nav pieejami sīki sagatavoti ziņojumi, neatzīst kā derīgu dokumentāciju. Ja viela iepriekš ir novērtēta maksimālā atlieku līmeņa (MAL) noteikšanai, lai ņemtu vērā noteiktas drošības prasības, var sniegt atsauci uz Eiropas publiskajiem MAL novērtējuma ziņojumiem (EPMAR). Ja sniedz atsauci uz EPMAR, nav vajadzības iesniegt pētījumus, kas jau novērtēti MAL novērtējuma ietvaros; iesniedz tikai jaunus pētījumus, kas nav pieejami par MAL novērtējumu. Ja eksponētības ceļš (piemēram, attiecībā uz lietotāju) nav identisks tam, ko izmanto saskaņā ar Komisijas Regulu (ES) 2018/782 ^(*), var būt vajadzīgi jauni pētījumi.
- #### II.3.A. **Drošuma testi**
- 1) Drošības dokumentācija ir pietiekama, lai varētu novērtēt:
- a) veterināro zāļu iespējamo toksiskumu un jebkuras bīstamas vai nevēlamas blakusparādības mērķsugām, kas varētu rasties apstākļos, kādos tās iesaka lietot;

(*) Komisijas Regula (ES) 2018/782 (2018. gada 29. maijs), ar ko iedibina Regulā (EK) Nr. 470/2009 minētos riska izvērtēšanas un riska pārvaldības ieteikumu metodiskos principus (OV L 132, 30.5.2018., 5. lpp.).

- b) potenciālos riskus, kas var rasties, ja cilvēks ir pakļauts veterināro zāļu iedarbībai, piemēram, tā lietošanas laikā dzīvniekam;
- c) potenciālo apdraudējumu videi, kas izriet no veterināro zāļu lietošanas.

- 2) Dažos gadījumos var būt nepieciešams testēt sākumsavienojumu metabolītus, ja tie veido nozīmīgas atliekas.
- 3) Palīgvielu, ko pirmo reizi izmanto veterinārajās zālēs vai izmantojot jaunu ievadīšanas veidu, apstrādā tāpat kā aktīvo vielu.

II.3.A1. **Produkta un tā aktīvās(-o) vielas(-u) precīza identifikācija**

- a) Starptautiskais nepatentētais nosaukums (SNN);
- b) Starptautiskās Teorētiskās un lietišķās ķīmijas savienības (IUPAC) nosaukums;
- c) Informatīvā ķīmijas dienesta (CAS) numurs;
- d) terapeitiskā, farmakoloģiskā un ķīmiskā klasifikācija;
- e) sinonīmi un saīsinājumi;
- f) struktūrformula;
- g) molekulārā formula;
- h) molekulmasa;
- i) tīrības pakāpe;
- j) piemaisījumu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs;
- k) fizikālo īpašību apraksts:
 - i) kušanas punkts;
 - ii) viršanas punkts;
 - iii) tvaika spiediens;
 - iv) šķīdība ūdenī un organiskos šķīdinātājos, ko izsaka g/l, norādot temperatūru;
 - v) blīvums;
 - vi) gaismas refrakcija, optiskā rotācija u. c.;
- l) produkta preparatīvā forma.

II.3.A2. **Farmakoloģija**

- 1) Farmakoloģiskiem pētījumiem ir būtiska nozīme, noskaidrojot mehānismus, kādos veterinārās zāles gūst savu terapeitisko iedarbību, un tādēļ iekļauj farmakoloģiskos pētījumus, kas veikti ar izmēģinājuma dzīvniekiem un ar mērķsugām. Attiecīgā gadījumā var sniegt savstarpējas norādes uz pētījumiem, kas ietverti dokumentācijas 4. daļā.
- 2) Ja veterinārās zāles rada farmakoloģisku iedarbību, tajā pašā laikā neparādieties toksiskai reakcijai, vai arī pie tik zemām devām, kas nevar izraisīt toksisku reakciju, šo farmakoloģisko iedarbību ņem vērā, novērtējot drošumu veterināro zāļu lietotājam.
- 3) Pirms dokumentācijas iesniegšanas par drošumu vienmēr iesniedz sīkas ziņas par farmakoloģiskajiem pētījumiem, kas veikti ar laboratorijas dzīvniekiem, un visu attiecīgo informāciju, kas gūta, veicot klīniskos pētījumus ar mērķa dzīvnieku.

II.3.A2.1. **Farmakodinamika**

Sniedz informāciju par aktīvās(-o) vielas(-u) darbības mehānismu kopā ar informāciju par primārās un sekundārās farmakodinamikas iedarbību, lai sekmētu izpratni par jebkādu kaitīgo ietekmi, kas ir novērojama pētījumos ar dzīvniekiem. Sīkas ziņas par farmakodinamikajām īpašībām, kas saistītas ar terapeitisko iedarbību, sniedz dokumentācijas 4.A daļā.

II.3.A2.2. Farmakokinētika

Sniedz datus par aktīvās vielas un tās metabolītu darbību laboratorijas dzīvniekos, aptverot uzsūkšanos, izplatīšanos, vielmaiņu un izdalīšanos (ADME). Dati ir saistīti devu/ietekmes konstatējumiem farmakoloģiskajos un toksikoloģiskajos pētījumos, lai noteiktu atbilstošu pakļautību iedarbībai.

II.3.A3. Toksikoloģija

- 1) Toksikoloģijas dokumentācija atbilst Aģentūras publicētajiem norādījumiem par vispārīgo pieeju testu veikšanai un norādījumiem par konkrētiem pētījumiem. Parasti toksiskuma pētījumus veic ar aktīvo(-ajām) vielu(-ām), nevis ar formulēto produktu, ja vien nav īpaši noteikts citādi.

- 2) Pētījumus ar dzīvniekiem veic, izmantojot vispārējas izmēģinājumu dzīvnieku dzimtas, par kurām (vēlams) ir pieejami vēsturiski dati.

- 3) Vienreizējas devas toksiskums

Pētījumus par vienreizējas devas toksiskumu var izmantot, lai prognozētu:

- a) iespējamās sekas akūtas pārdozēšanas gadījumā mērķsugai;
- b) iespējamās sekas gadījumā, kad to nejauši kļūmīgi ievada cilvēkam;
- c) devas, ko var lietderīgi izmantot pētījumiem par atkārtoto devu.

Pētījumos par vienreizējas devas toksiskumu atklāj vielas akūto toksisko iedarbību, kā arī tās iestāšanās un izzušanas laiku.

Veicamos pētījumus atlasa ar nolūku sniegt informāciju par lietotāja drošumu, piemēram, ja ir paredzama lietotāja būtiska saskarsme ar veterinārajām zālēm inhalācijas vai ādas kontakta veidā, izpēta šos lietošanas veidus.

- 4) Atkārtotas devas toksiskums

Atkārtotas devas toksiskuma testi ir paredzēti, 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 dozēšanas.

Parasti pietiek ar atkārtotas devas toksiskuma pētījumu vienai eksperimentālo dzīvnieku sugai. Šā pētījuma vietā var veikt pētījumu ar mērķa dzīvnieku. Ievadīšanas veidu un biežumu, kā arī pētījuma ilgumu izvēlas, ievērojot paredzētos klīniskos lietošanas apstākļus un/vai iedarbību uz lietotāju. Pieteikuma iesniedzējs argumentē pētījumu apjoma un ilguma, kā arī devu izvēli.

- 5) Tolerance mērķsugās

Sniedz kopsavilkumu par jebkādam nepanesības pazīmēm, kas novērotas, veicot – parasti ar galējo preparatīvo formu – pētījumu mērķsugai saskaņā ar II.4.A4. daļas prasībām (Tolerance mērķa dzīvnieku sugās). Norāda attiecīgo pētījumu, devas, pie kurām bija vērojama nepanesība, un attiecīgās sugas un šķirnes. Turklāt sniedz arī ziņas par jebkādam negaidītām fizioloģiskām pārmaiņām. Pilnus ziņojumus par šiem pētījumiem iekļauj dokumentācijas 4. daļā.

- 6) Reproductīvais toksiskums, ieskaitot ontogēnētisko toksicitāti

Pētījums par ietekmi uz reproduktivitāti

Par produktiem, ko paredzēts izmantot vaislas dzīvniekiem, iesniedz reproduktīvās drošības pētījumus atbilstoši VICH GL43. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar laboratorijas dzīvniekiem nav vajadzīgi, lai novērtētu iedarbību uz lietotāju.

- 7) Ontogēnētiskās toksicitātes pētījums

Lai novērtētu ietekmi uz dzīvnieku mērķsugām, ontogēnētiskās toksicitātes pētījumi nav vajadzīgi produktiem, ko paredzēts izmantot tikai dzīvniekiem, kuri nav vaislas dzīvnieki. Attiecībā uz citiem produktiem ontogēnētiskās toksicitātes pētījumus veic vismaz vienai sugai, kas var būt mērķsuga. Ja pētījumu veic mērķsugām, sniedz kopsavilkumu un pilnu pētījuma ziņojumu iekļauj dokumentācijas 4. daļā.

Lai novērtētu drošumu lietotājam, visos gadījumos, kad ir paredzama būtiska iedarbība uz lietotāju, veic standarta ontoģenētiskās toksicitātes testēšanu saskaņā ar standarta testiem, pamatojoties uz noteiktajām pamatnostādnēm (tostarp VICH GL32 un ESAO testiem).

8) Genotoksicitāte

Genotoksicitātes potenciāla testus veic, lai atklātu izmaiņas, ko viela var izraisīt šūnu ģenētiskajā materiālā. Jebkurai vielai, ko ir paredzēts pirmo reizi iekļaut zālēs, novērtē genotoksiskās īpašības.

Aktīvajai(-ām) vielai(-ām) veic standarta genotoksicitātes testu kopumu saskaņā ar standarta testiem, kas balstīti uz noteiktām pamatnostādnēm (tostarp VICH GL23 un ESAO testiem).

9) Kancerogenitāte

Pieņemot lēmumu par to, vai ir vajadzīga kancerogenitātes testēšana, ņem vērā genotoksicitātes testu rezultātus, struktūras un aktivitātes sakarību un konstatējumus atkārtotas devas toksiskuma testos, kas var apliecināt hiper-/neoplastisku izmaiņu potenciālu.

Ņem vērā jebkādu zināmu sugai specifisku toksiskuma mehānismu, kā arī jebkādas atšķirības vielmaiņā starp testa sugām, dzīvnieku mērķsugām un cilvēkiem.

Kancerogenitātes testēšanu veic saskaņā ar standarta testiem, kas balstīti uz noteiktām pamatnostādnēm (tostarp VICH GL28 un ESAO testiem).

10) Izņēmumi

Ja veterinārās zāles paredzēts lietot lokāli, veic pētījumu par sistēmisko absorbciju dzīvnieku mērķsugā. Ja tiek pierādīts, ka sistēmiskā absorbcija ir nenozīmīga, tad var neveikt atkārtotas devas toksiskuma testus, reproduktīvās toksicitātes un ontoģenētiskās toksicitātes testus un kancerogenitātes testus, izņemot, ja:

- a) saskaņā ar paredzētajiem lietošanas nosacījumiem ir paredzams, ka dzīvnieks uzņems veterinārās zāles orāli, vai
- b) saskaņā ar paredzētajiem lietošanas nosacījumiem ir paredzama veterināro zāļu orāla iedarbība uz lietotāju.

II.3.A4. **Citas prasības**

II.3.A.4.1. **Īpaši pētījumi**

Konkrētām vielu grupām vai tad, ja dzīvniekiem veiktajos atkārtotās devas pētījumos novērotā iedarbība ietver izmaiņas, kas norāda uz, piemēram, imūntoksiskumu, neirotoksiskumu vai endokrīno disfunkciju, ir nepieciešami turpmāki testi, piemēram, sensibilitātes pētījumi vai novēlota neirotoksiskuma pētījumi. Atkarībā no produkta būtības var būt nepieciešams veikt papildu pētījumus, lai novērtētu toksiskās iedarbības vai iespējamā kairinājuma pamatā esošo mehānismu.

Attiecībā uz produktiem, kas var kairināt ādu un acis, iesniedz kairinājuma un sensibilitātes pētījumus. Minētos pētījumus veic ar galējo preparatīvo formu.

Veicot šos pētījumus un izvērtējot to rezultātus, ņem vērā jaunākās zinātnes atziņas un noteiktās pamatnostādes.

II.3.A.4.2. **Novērojumi attiecībā uz cilvēkiem**

Sniedz informāciju par to, vai veterināro zāļu farmakoloģiski aktīvās vielas tiek izmantotas cilvēkiem paredzētās zālēs. Ja tā ir, tad sniedz pārskatu par visu novēroto iedarbību (tostarp blakusparādībām) uz cilvēkiem un to cēloni, ciktāl tai var būt būtiska nozīme, novērtējot veterināro zāļu drošumu, attiecīgā gadījumā iekļaujot rezultātus no publicētiem pētījumiem; ja veterināro zāļu komponentus neizmanto vai vairs neizmanto kā zāles cilvēku ārstniecībā, norāda iemeslus, ja tie ir publiski pieejami.

II.3.A.4.3. Rezistences attīstība un saistītie riski cilvēkiem

Šajā punktā aprakstītās datu prasības ir saistītas ar antibakteriālām vielām un var nebūt pilnībā attiecināmas uz citiem antimikrobiālo līdzekļu veidiem (proti, pretvīrusu, pretsēnīšu un preprotozoju līdzekļiem), lai gan principā šīs prasības attiecīgā gadījumā var ievērot.

Attiecībā uz šiem produktiem ir vajadzīgi dati par rezistentu baktēriju rašanos vai rezistenci noteicošiem faktoriem, kas ir būtiski cilvēku veselībai un ir saistīti ar veterināro zāļu lietošanu. Šajā saistībā ļoti svarīgs ir šādas rezistences attīstības un atslāšanas mehānisms. Vajadzības gadījumā pieteikuma iesniedzējs ierosina pasākumus, lai ierobežotu veterināro zāļu paredzētā lietojuma rezistences attīstību.

Rezistences datus, kas attiecas uz produkta klīnisko izmantošanu mērķa dzīvniekiem, aplūko saskaņā ar II.4.A2. daļu. Attiecīgā gadījumā sniedz savstarpēju norādi uz II.4.A2. daļā izklāstītajiem datiem.

- 1) Attiecībā uz produktīvajiem dzīvniekiem riska novērtējumā pievēršas šādiem aspektiem:
 - a) to rezistentu baktēriju vai rezistences noteicošo faktoru identifikācija, kuri var būt saistīti ar cilvēku slimībām (zoonotiskas un/vai komensālas baktērijas) un kurus atlasa, izmantojot veterinārās antimikrobiālās zāles mērķa dzīvniekiem (apdraudējuma identifikācija);
 - b) varbūtība, ka attiecīgo veterināro zāļu lietošanas rezultātā identificētais(-ie) apdraudējums(-i) varētu izdalīties no dzīvnieku mērķgrupām;
 - c) varbūtība, ka identificētais(-ie) apdraudējums(-i) vēlāk varētu iedarboties uz cilvēkiem ar uzņemto pārtiku vai tiešā kontaktā, un izrietošās sekas (nelabvēlīgā ietekme uz veselību) cilvēku veselībai. Norādījumi ir pieejami VICH GL27 un ES pamatnostādņēs.
- 2) Attiecībā uz lolojumdzīvniekiem, izvērtējot risku cilvēku vai sabiedrības veselībai, pievēršas šādiem aspektiem:
 - a) to rezistentu baktēriju vai rezistences noteicošo faktoru identifikācija, kuri varētu būt saistīti ar cilvēku slimībām un kurus atlasa, izmantojot veterinārās antimikrobiālās zāles mērķa dzīvniekiem;
 - b) aplēse par zoonotisko un komensālo baktēriju iedarbību uz dzīvnieku mērķgrupām, pamatojoties uz attiecīgo veterināro zāļu lietošanas nosacījumiem;
 - c) iespējamā turpmākā cilvēku rezistence pret antimikrobiāliem līdzekļiem (AMR) un izrietošās sekas cilvēku veselībai.
- 3) Ņem vērā rezistenci apkārtējā vidē.

II.3.A5. Lietotāju drošība

Šajā iedaļā novērtē II.3.A. un II.3.A4. daļā 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.

Lietotāju drošību novērtē saskaņā ar Veterināro zāļu komitejas (CVMP) pamatnostādņēm.

II.3.A6. Vidiskā riska novērtējums

- 1) Veic vidiskā riska novērtējumu, lai novērtētu iespējamo kaitīgo ietekmi uz vidi, kas var rasties, lietojot veterinārās zāles, un noteiktu šādas ietekmes risku. Novērtējumā arī identificē visus piesardzības pasākumus, kas var būt nepieciešami šāda riska mazināšanai.
- 2) Šis novērtējums sastāv no diviem posmiem. Novērtējuma pirmo posmu veic vienmēr. Ziņas par novērtējumu sniedz saskaņā ar Aģentūras publicētajiem norādījumiem. Tajā norāda veterināro zāļu iespējamo ietekmi uz vidi un ar jebkādu šādu ietekmi saistīto riska līmeni, jo īpaši ņemot vērā šādus jautājumus:
 - a) dzīvnieku mērķgrupas un ierosinātais lietošanas modelis;
 - b) lietošanas veids, jo īpaši – apjoms, kādā zāles varētu iekļūt tieši vides sistēmās;

- c) produkta, tā aktīvo vielu vai attiecīgo metabolītu iespējamā izdalīšanās no apstrādāto dzīvnieku organisma vidē; to noturība šādos ekskretos;
 - d) neizlietoto veterināro zāļu vai cita veida atkritumproduktu likvidēšana.
- 3) Otrajā posmā saskaņā ar Aģentūras publicētajiem norādījumiem veic sīkāku specifisku izpēti attiecībā uz zāļu apriti konkrētās ekosistēmās un ietekmi uz tām. Ņem vērā zāļu ietekmes uz vidi apjomu un pieejamo informāciju par attiecīgās(-o) vielas(-u) fizikālajām/ķīmiskajām, farmakoloģiskajām un/vai toksikoloģiskajām īpašībām, ieskaitot metabolītus apzināta riska gadījumā, kura iegūta, veicot citus testus un izmēģinājumus, ko nosaka šī regula.
- 4) Attiecībā uz produktiem, kas paredzēti produktīvajām sugām, noturīgas, bioakumulatīvas un toksiskas (PBT) vai ļoti noturīgas un ļoti bioakumulatīvas (vPvB) vielas klasificē atbilstoši kritērijiem, kas noteikti Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 1907/2006 ⁽⁶⁾ (REACH regula) XIII pielikumā, un novērtē atbilstoši Aģentūras publicētajiem norādījumiem attiecībā uz PBT un vPvB vielu novērtēšanu veterinārajās zālēs.

II.3.B. **Atliekvielu noteikšanas testi**

- 1) Šā punkta nolūkā piemēro Padomes Regulā (EEK) Nr. 470/2009 sniegtās definīcijas.
- 2) Atliekvielu 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.
- 3) Tādu veterināro zāļu gadījumā, kas paredzētas lietošanai produktīvajiem dzīvniekiem, atliekvielu dokumentācijā atspoguļo:
- a) to, kādā mērā un cik ilgi veterināro zāļu vai to metabolītu atliekas saglabājas apstrādātā dzīvnieka audos, kurus lieto pārtikā, vai no tā iegūtajā pienā, olās un/vai medū (attiecīgā gadījumā – vaskā);
 - b) to, ka nolūkā novērst jebkādu risku apstrādātā dzīvnieka pārtikas produkta patērētāja veselībai, ir iespējams noteikt izpildāmus zāļu izdalīšanās periodus, ko iespējams ievērot praktiskas lauksaimniecības apstākļos;
 - c) to, ka atlieku izzušanas pētījumos izmantotā(-ās) analītiskā(-ās) metode(-es) ir pietiekami validēta(-sa), lai gūtu nepieciešamo pārliecību, ka iesniegtie atlieku dati ir derīgi par pamatu zāļu izdalīšanās perioda noteikšanai.

II.3.B1. **Produkta identifikācija**

Sniedz testēšanā izmantoto veterināro zāļu identifikāciju, iekļaujot:

- a) sastāvu;
- b) attiecīgās(-o) partijas(-u) fizikālo un ķīmisko testu (aktivitātes un tīrības) rezultātus;
- c) partijas identifikāciju.

II.3.B2. **Atliekvielu izzušana (metabolisms un atliekvielu kinētika)**

- 1) Šajos pētījumos, kuros novērtē, kādā ātrumā atliekvielas izzūd mērķa dzīvniekā pēc pēdējās veterināro zāļu ievadīšanas, mērķis ir ļaut noteikt zāļu izdalīšanās periodus, kas nepieciešami, lai nodrošinātu, ka no apstrādātajiem dzīvniekiem iegūtajā pārtikā nav atlieku, kas var radīt apdraudējumu patērētājiem.

⁽⁶⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 1907/2006 (2006. gada 18. decembris), kas attiecas uz ķīmikāliju reģistrēšanu, vērtēšanu, licencēšanu un ierobežošanu (REACH), un ar kuru izveido Eiropas Ķīmikāliju aģentūru, groza Direktīvu 1999/45/EK un atceļ Padomes Regulu (EEK) Nr. 793/93 un Komisijas Regulu (EK) Nr. 1488/94, kā arī Padomes Direktīvu 76/769/EEK un Komisijas Direktīvu 91/155/EEK, Direktīvu 93/67/EEK, Direktīvu 93/105/EK un Direktīvu 2000/21/EK (OV L 396, 30.12.2006., 1. lpp.).

- 2) Norāda MAL pašreizējo statusu attiecībā uz veterināro zāļu komponentiem attiecīgajās mērķsugās.
- 3) Klātesošo atliekvielu līmeņus nosaka pietiekamu reižu skaitu pēc tam, kad testa dzīvnieki saņēmuši veterināro zāļu pēdējo devu. Pētījumus ar ziditājiem un putniem veic saskaņā ar VICH GL48 un citām attiecīgām pamatnostādņēm. Pētījumus par atliekvielām medū veic saskaņā ar VICH GL56, un atliekvielu izžušanas pētījumus ar ūdenī mītošām sugām veic saskaņā ar VICH GL57.
- 4) Pamatojoties uz novērtējumu, izklāsta pamatojumu ierosinātajam izdalīšanās periodam.

II.3.B3. **Atliekvielu analītiskā metode**

Atlieku izžušanas pētījumu (pētījumus), analītisko metodi vai metodes un to validāciju veic saskaņā ar VICH GL49.

Analītiskajā metodē ņem vērā zinātnes attīstības un tehnisko zināšanu līmeni laikā, kad tiek iesniegts pieteikums.

II.4. **4. daļa. Iedarbīguma dokumentācija (preklīniskie pētījumi un klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i))**

II.4.A. **Preklīniskie pētījumi**

Preklīnisko pētījumu mērķis ir izpētīt produkta drošumu un iedarbīgumu mērķa dzīvniekiem, un tie ir vajadzīgi, lai noteiktu produkta farmakoloģisko aktivitāti, farmakokinētiskās īpašības, devas un intervālu starp devām, rezistenci (ja piemērojams) un toleranci mērķa dzīvniekiem.

II.4.A1. **Farmakoloģija**

II.4.A.1.1. **Farmakodinamika**

- 1) Raksturo veterinārajās zālēs iekļautās(-o) aktīvās(-u) vielas(-u) farmakodinamisko iedarbību.
- 2) Pienācīgi apraksta darbības veidu un farmakoloģisko iedarbību, uz kuriem ierosinātais pieteikums ir balstīts praksē, tostarp sekundāro ietekmi (ja tāda ir). Kopumā izpēta iedarbību uz galvenajām ķermeņa funkcijām. Rezultātus izsaka kvantitatīvi (piemēram, izmantojot devas ietekmes līknes un/vai laika ietekmes līknes), un, kad vien iespējams, tos salīdzina ar vielu, kuras aktivitāte ir labi zināma (ja aktivitāte ir lielāka salīdzinājumā ar vielu, kuras aktivitāte ir labi zināma, atšķirību parāda un pierāda, ka tā ir statistiski nozīmīga).
- 3) Izpēta citu produktu īpašību (piemēram, ievadīšanas veida vai preparatīvā formas) iedarbību uz aktīvās vielas farmakoloģisko aktivitāti.
- 4) Eksperimenta metodes, ja vien tās nav standarta procedūras, apraksta tik sīki, lai tās varētu reproducēt un noteikt to derīgumu. Eksperimenta rezultātus skaidri izklāsta, un norāda jebkādu statistisku salīdzinājumu iznākumu.
- 5) Ja nav pietiekama pamatojuma par pretējo, izpēta arī visas kvantitatīvās modifikācijas attiecībā uz reakciju, kas rodas no vielas atkārtotas ievadīšanas.

II.4.A.1.2. **Farmakokinētika**

- 1) Farmakokinētiskie pamatdati par aktīvo vielu ir vajadzīgi saistībā ar veterināro zāļu drošuma un iedarbīguma novērtēšanu mērķa dzīvnieku sugām, jo īpaši, ja runa ir par jaunu vielu vai preparatīvo formu.
- 2) Mērķa dzīvnieku sugu farmakokinētisko pētījumu mērķus var iedalīt četrās galvenajās jomās:

- a) raksturot aktīvās vielas galvenās farmakokinētiskās īpašības (proti, uzsūkšanos, izplatīšanos, metabolismu un izdalīšanos) preparātā;
 - b) izmantot šīs galvenās farmakokinētiskās īpašības, lai izpētītu saistību starp devu režīmu, plazmas un audu koncentrāciju laika gaitā un farmakoloģisku, terapeitisku vai toksisku iedarbību;
 - c) attiecīgā gadījumā salīdzināt farmakokinētiskos parametrus starp dažādām mērķsugām un izpētīt iespējamās atšķirības starp sugām, kas ietekmē mērķa dzīvnieku drošumu un veterināro zāļu iedarbību;
 - d) attiecīgā gadījumā salīdzināt bioloģisko pieejamību, lai atbalstītu drošuma un iedarbīguma informācijas sasaisti starp dažādiem produktiem, zāļu formām, stiprumu un ievadišanas veidiem vai salīdzinātu ražošanas vai sastāva izmaiņu ietekmi.
- 3) Mērķa dzīvnieku sugām farmakokinētiskie pētījumi ir nepieciešami kā papildinājums farmakodinamiskajiem pētījumiem, lai veicinātu droša un iedarbīga dozēšanas režīma noteikšanu (ievadišanas veids un vieta, deva, intervāls starp devām, ievadišanas reižu skaits utt.). Atbilstīgi noteikumiem populācijas mainīgajiem lielumiem var būt nepieciešami papildu farmakokinētiskie pētījumi, lai noteiktu dozēšanas režīmu.
- 4) Ja farmakokinētiskie pētījumi iesniegti atbilstīgi dokumentācijas 3. daļai, var sniegt savstarpēju norādi uz šādiem pētījumiem. Attiecībā uz fiksētām kombinācijām sk. IV iedaļu.

II.4.A2. **Rezistences attīstība un saistītie riski dzīvniekiem**

- 1) Attiecībā uz būtiskām veterinārajām zālēm (piemēram, antimikrobiālajiem līdzekļiem, pretparazītu līdzekļiem) sniedz informāciju par pašreizējo rezistenci (attiecīgā gadījumā) un par tādas rezistences iespējamo rašanos, kas ir klīniski nozīmīga attiecībā uz indikāciju mērķa dzīvnieku sugām, uz kuru attiecas pieteikums. Ja iespējams, sniedz informāciju par rezistences mehānismu(-iem), rezistences molekulārās ģenētikas pamatu un rezistences noteicošo faktoru pārnesšanas ātrumu. Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par līdzrezistenci un šķērsrezistenci. Pieteikuma iesniedzējs ierosina pasākumus, lai ierobežotu veterināro zāļu paredzētā lietojuma rezistences attīstību klīniski nozīmīgos organismos.
- 2) Rezistenci, kas ir būtiska attiecībā uz risku cilvēkiem, apraksta saskaņā ar II.3.A4. daļas 3. punktu. Attiecīgā gadījumā sniedz savstarpēju atsauci uz II.3.A4. daļas 3. punktā izklāstītajiem datiem.

II.4.A3. **Devu noteikšana un apstiprināšana**

Iesniedz atbilstošus datus, lai pamatotu ierosināto devu, intervālu starp devām, ārstēšanas ilgumu un jebkādu atkārtotas ārstēšanas intervālu.

Ja vien nav pamatots citādi, par pētījumiem, kas veikti lauka apstākļos, sniedz attiecīgu informāciju, kas izklāstīta II.4.B daļā.

II.4.A4. **Tolerance mērķa dzīvnieku sugās**

Pēta veterināro zāļu lokālo un sistēmisko toleranci mērķa dzīvnieku sugās. Mērķa dzīvnieku sugu pētījumu mērķis ir raksturot intolerances pazīmes un noteikt atbilstošu drošuma rezervi, izmantojot ieteikto(-os) ievadišanas veidu(-us). To var panākt, palielinot devu un/vai ārstēšanas ilgumu. Pētījuma ziņojumā iekļauj ziņas par visām sagaidāmajām farmakoloģiskajām iedarbībām un blakusparādībām. Mērķa dzīvnieku drošuma pētījumus veic saskaņā ar Starptautiskās sadarbības veterināro zāļu reģistrācijas tehnisko prasību saskaņošanā (VICH) starptautiskajām pamatnostādņēm un attiecīgajām Aģentūras publicētajām pamatnostādņēm. Arī citi preklīniskie pētījumi, to vidū 3. daļā paredzētie pētījumi, un klīniskie izmēģinājumi kopā ar attiecīgu informāciju no publicētās literatūras var sniegt informāciju par drošumu mērķsugām. Šeit iekļauj ontogēnētiskās toksicitātes pētījumus, kas veikti mērķa dzīvnieku sugām, un dokumentācijas 3. daļā sniedz kopsavilkumu.

II.4.B. Klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i)**II.4.B1. Vispārīgie principi**

- 1) Klīniskos izmēģinājumus izstrādā, veic un par tiem ziņo, pienācīgi ņemot vērā VICH starptautiskās pamatnostādnes par labu klīnisko praksi un attiecīgos Aģentūras publicētos norādījumus. Datus, kas izriet no klīniskajiem izmēģinājumiem, kuri veikti ārpus Savienības, var ņemt vērā tirdzniecības atļaujas pieteikuma novērtēšanā tikai tad, ja dati ir pietiekami reprezentatīvi attiecībā uz Savienības situāciju.
- 2) Eksperimentālus datus, piemēram, izpētes izmēģinājumus/pilotizmēģinājumus, vai rezultātus no neeksperimentālām pieejām apstiprina ar klīniskiem izmēģinājumiem, ja vien nav pamata rīkoties citādi.
- 3) Klīnisko izmēģinājumu mērķis ir lauka apstākļos izpētīt veterināro zāļu drošumu un iedarbīgumu mērķa dzīvniekiem normālos dzīvnieku audzēšanas apstākļos un/vai kā daļu no labas veterinārās prakses. Tie parāda veterināro zāļu iedarbību pēc to ievadīšanas paredzētajām mērķsugām, izmantojot ierosināto dozēšanas režīmu un ierosināto(-os) ievadīšanas veidu(-us). Izmēģinājumu plāno tā, lai pamatotu indikācijas un ņemtu vērā jebkādas kontrindikācijas atbilstīgi sugai, vecumam, šķirnei un dzimumam, zāļu lietošanas norādījumus, kā arī jebkādas to iespējamās blakusparādības.
- 4) Visus veterināros klīniskos izmēģinājumus veic saskaņā ar sīki izstrādātu izmēģinājuma protokolu.
- 5) Uz to formu etiķetēm, kuras paredzēts izmantot veterinārajos klīniskajos izmēģinājumos Savienībā, skaidri un neizdzēšami norāda vārdus "tikai veterināriem klīniskiem izmēģinājumiem".
- 6) Ja vien nav pamatots citādi, klīniskos izmēģinājumus veic ar kontroles dzīvniekiem (kontrolētie klīniskie izmēģinājumi). Ar jauno produktu iegūtos iedarbīguma rezultātus salīdzina ar to mērķa dzīvnieku sugu rezultātiem, kuri saņēmuši veterinārās zāles, kas apstiprinātas Savienībā un kas apliecinājušas pieņemamu iedarbīguma līmeni un ir apstiprinātas ierosinātajai(-ām) indikācijai(-ām) izmantošanai tai pašai mērķa dzīvnieku sugai, vai placebo vai neārstējošās zāles. Ziņo par visiem iegūtajiem rezultātiem neatkarīgi no tā, vai tie ir pozitīvi vai negatīvi.
- 7) Ja vien nav pamatots citādi, klīnisko izmēģinājumu protokolu izstrādē, analizē un izvērtēšanā izmanto noteiktos statistiskos principus saskaņā ar attiecīgajiem Aģentūras publicētajiem norādījumiem.

II.4.B2. Dokumentācija**II.4.B2.1. Preklīnisko pētījumi rezultāti**

Pēc iespējas jāsniedz sīkas ziņas par rezultātiem, kas iegūti:

- a) testos, kas demonstrē farmakoloģisko aktivitāti, tostarp testos, kas demonstrē terapeitiskās iedarbības pamatā esošos farmakodinamiskos mehānismus, un testos, kas demonstrē galveno farmakokinētisko profilu;
- b) testos un pētījumos par rezistenci (attiecīgā gadījumā);
- c) testos, kas demonstrē mērķa dzīvnieka drošumu;
- d) testos, kurus veic, lai noteiktu un apstiprinātu devu (tostarp intervālu starp devām, ārstēšanas ilgumu un jebkādu atkārtotas ārstēšanas intervālu).

Ja testu gaitā tiek iegūti neparedzēti rezultāti, tos detalizēti raksturo. Šo datu nesniegšanu pamato. Visos preklīniskajos pētījumos turklāt sniedz arī šādas ziņas:

- a) kopsavilkums;
- b) pētījuma protokols;
- c) sīks apraksts par mērķiem, plānojumu un norisi, iekļaujot izmantotās metodes, aparāturu un materiālus, tādas ziņas kā suga, vecums, svars, dzimums, skaits, dzīvnieku šķirne vai līnija, dzīvnieku identifikācija, deva, lietošanas veids un grafiks;

- d) rezultātu statistiska analīze (attiecīgā gadījumā);
- e) objektīvs iegūto rezultātu iztirzājums, kas noved pie secinājumiem attiecībā uz veterināro zāļu iedarbīgumu un drošumu mērķsugai.

II.4.B2.2. **Klīnisko izmēģinājumu rezultāti**

Katrs pētnieks iesniedz visas ziņas uz individuālām protokola lapām gadījumā, ja notiek individuāla apstrāde, un uz kolektīvām protokola lapām, ja notiek kolektīva apstrāde.

Tirdzniecības atļaujas turētājs veic visus nepieciešamos 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) pārbaužu skaitu, testa dzīvnieku skaitu, kas apstrādāti vai nu individuāli, vai kolektīvi, sadalījumā pa sugām, šķirnēm vai līnijām, pēc vecuma un dzimuma;
- b) to dzīvnieku skaitu, kas priekšlaicīgi izņemti no izmēģinājumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;
- c) kontroles dzīvniekiem – to, vai tie:
 - i) nav saņēmuši ārstēšanu;
 - ii) ir saņēmuši placebo vai
 - iii) ir saņēmuši citas veterinārās zāles, kas atļautas Savienībā un ir parādījušas pieņemamu iedarbīguma līmeni un kas apstiprinātas ierosinātajai(-ām) indikācijai(-ām) lietošanai tai pašai mērķa dzīvnieku sugai, vai
 - iv) saņēmuši to pašu pētāmo aktīvo vielu citā preparatīvā formā vai citā lietošanas veidā;
- d) novēroto blakusparādību biežumu;
- e) attiecīgā gadījumā – novērojumus par ietekmi uz dzīvnieku uzvedību;
- f) datus par testa 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 jāņem īpaši;
- g) rezultātu statistisku novērtējumu.

Galvenais pētnieks izdara vispārīgus secinājumus par veterināro zāļu drošumu un iedarbīgumu mērķa dzīvniekiem piedāvātajos lietošanas apstākļos un jo īpaši par jebkādu informāciju saistībā ar indikācijām un kontrindikācijām, devām un vidējo ārstēšanas ilgumu, un attiecīgi jebkādam novērotajam mijiedarbībām ar citām veterinārām zālēm vai barības piedevām, kā arī par jebkādiem īpašiem piesardzības pasākumiem, kas jāievēro ārstēšanas laikā, un par pārdozēšanas klīniskajām pazīmēm, ja tādas novēro.

III IEDAĻA

PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ BIOĻOĢISKAS IZCELSMES VETERINĀRĀM ZĀLĒM

Neskarot Savienības tiesību aktos noteiktās īpašās prasības specifisku dzīvnieku infekcijas slimību uzraudzībai un apkarošanai, turpmākās prasības attiecas uz bioloģiskas izcelsmes veterinārām zālēm, izņemot gadījumus, kad produktus paredzēts lietot dažām sugām vai ar specifiskām indikācijām, kā noteikts IV un V iedaļā un atbilstošās pamatnostādņēs.

III.a IEDAĻA

PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ BIOĻĢISKAS IZCELSMES VETERINĀRĀM ZĀLĒM, KAS NAV IMUNOĻĢISKAS VETERINĀRĀS ZĀLES

Turpmākās prasības attiecas uz bioloģiskas izcelsmes veterinārajām zālēm, kas definētas 4. panta 6. punktā, izņemot produktus, kas definēti 4. panta 5. punktā, vai ja IV iedaļā noteikts citādi.

Ir pieļaujams elastīgums attiecībā uz atbilstību šajā iedaļā norādītajām prasībām, tomēr jebkurām atkāpēm no šajā pielikumā noteiktajām prasībām jābūt zinātniski pamatotām un balstītām uz bioloģiskā produkta konkrētajām īpašībām. Attiecībā uz konkrētām vielām papildus šajā iedaļā uzskaitītajām prasībām var būt vajadzīgi drošuma dati atkarībā no produkta būtības.

III.a.1. 1. daļa. Dokumentācijas kopsavilkums

Lūdzu, skatīt I iedaļu.

III.a.2. 2. daļa. Kvalitātes dokumentācija (fizikāli ķīmiskā, bioloģiskā vai mikrobioloģiskā informācija)**III.a.2.A. Produkta apraksts****III.a.2.A1. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs**

- 1) Norāda bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu. Šajā iedaļā iekļauj informāciju par:
 - a) aktīvo(-ajām) vielu(-ām);
 - b) palīgvielu komponentu(-iem) neatkarīgi no to veida vai lietotā daudzuma, ietverot adjuvantus, konservantus, stabilizatorus, emulgatorus, krāsvielas, garšas un aromātiskās vielas, kontrastvielas u. tml.,
 - c) sastāvu, proti, visu zāļu formas komponentu sarakstu un to daudzumu vienā vienībā (attiecīgā gadījumā iekļaujot devas palielinājumu), komponentu funkciju un atsauci uz to kvalitātes standartiem (piemēram, kompendiju monogrāfijām vai ražotāja specifikācijām);
 - d) pievienoto(-ajiem) šķīdinātāju(-iem), ko izmanto, lai zāles sagatavotu lietošanai;
 - e) iepakojuma un tā noslēgšanas veidu, kas izmantots zāļu formai un – attiecīgā gadījumā – pievienotajiem šķīdinātājiem un ierīcēm, ko izmanto, lai zāles sagatavotu lietošanai. Ja ierīci nepiegādā kopā ar bioloģiskas izcelsmes veterinārajām zālēm, sniedz attiecīgu informāciju par ierīci.
- 2) Lai sniegtu veterināro zāļu visu aktīvo vielu un palīgvielu kvantitatīvā sastāva informāciju, atkarībā no attiecīgās zāļu formas jānosaka katras aktīvās vielas un palīgvielas masa vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaits vai nu devas vienībā, vai masas vai tilpuma vienībā.
- 3) Kad vien iespējams, norāda bioloģisko aktivitāti masas vai tilpuma vienībā. Ja ir noteikta starptautiska bioloģiskās aktivitātes vienība, lieto to, ja vien nav pamatots citādi. Ja nav noteikta starptautiska vienība, bioloģiskās aktivitātes vienības izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par vielu aktivitāti, attiecīgā gadījumā izmantojot Eiropas farmakopejas vienības.
- 4) “Parastā terminoloģija”, kas lietojama, aprakstot bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu komponentus, neatkarīgi no pārējo 8. panta noteikumu piemērošanas, nozīmē:
 - a) attiecībā uz vielām, kas ierakstītas Eiropas farmakopejā vai, ja tā nav, kādas dalībvalsts farmakopejā, – attiecīgās monogrāfijas galveno nosaukumu, kas ir obligāts visām šīm vielām, ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju;

- b) attiecībā uz pārējām vielām – PVO ieteikto SNN, kam var būt pievienots kāds cits nepatentēts nosaukums vai, ja tāda nav, precīzs zinātniskais nosaukums; vielas, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai precīza zinātniskā nosaukuma, apraksta, izklāstot, kā un no kā tās pagatavotas, attiecīgi papildinot ar citām svarīgām ziņām;
- c) attiecībā uz krāsvielu – apzīmējums ar “E” kodu, kas tām noteikts Direktīvā 2009/35/EK.

III.a.2.A2. **Produkta izstrāde**

Sniedz skaidrojumu cita starpā par:

- a) sastāva izvēli un sastāvdaļu izpēti, jo īpaši attiecībā uz paredzētajām to funkcijām un to attiecīgajām koncentrācijām;
- b) pamato konservanta iekļaušanu sastāvā;
- c) tiešo iepakojumu un iepakojuma un tā noslēgšanas sistēmas piemērotību gatavā produkta glabāšanai un izmantošanai. Iesniedz pētījumu par gatavā produkta un primārā iepakojuma mijiedarbību, ja šādas mijiedarbības risku uzskata par iespējamu, un tas jo īpaši attiecas uz injicējamiem preparātiem;
- d) mikrobioloģiskajām īpašībām (mikrobioloģiskā tīrība un antimikrobiālā aktivitāte) un lietošanas norādījumiem;
- e) attiecīgā gadījumā – iespējamu turpmāku iepakojumu, ārējo iepakojumu;
- f) ierosinātajiem iepakojuma izmēriem attiecībā pret paredzēto ievadīšanas veidu, posoloģiju un mērķsugām;
- g) jebkādu devas palielinājumu, lai garantētu minimālu potenci glabāšanas laika beigās, to pamatojot;
- h) izvēlēto aktīvās vielas un gatavā produkta ražošanas procesu;
- i) izklāsta atšķirības starp ražošanas procesu(-iem), ko izmanto klīniskajos izmēģinājumos izmantoto partiju ražošanai, un procesu, kas aprakstīts tirdzniecības atļaujas pieteikumā;
- j) ja kopā ar gatavo produktu tiek nodrošināta dozēšanas ierīce, pierāda devas(-u) precizitāti;
- k) ja ir ieteicams gatavajam produktam veikt papildtestu (piemēram, diagnostikas testu), sniedz attiecīgu informāciju par šo testu.
- l) Šis skaidrojumu pamato ar zinātniskiem datiem par produkta izstrādi.

III.a.2.A3. **Raksturošana**

III.a.2.A3.1. **Struktūras un citu raksturīgo pazīmju noskaidrošana**

- 1) Lai varētu noteikt piemērotu specifikāciju, ir nepieciešams raksturot biotehnoloģisku vai bioloģisku vielu (tostarp nosakot fizikāli ķīmiskās īpašības, bioloģisko aktivitāti, imūnķīmiskās īpašības, tīrību un piemaisījumus), izmantojot atbilstošas metodes. Atsaucē tikai uz literatūras datiem nav pieejama, ja vien to citādi nepamato iepriekšējas zināšanas par līdzīgām molekulām modifikāciju veikšanai, ja nepastāv bažas par drošumu. Pienācīgu raksturošanu veic izstrādes posmā un attiecīgā gadījumā pēc būtiskām procesa izmaiņām.
- 2) Sniedz visu pieejamo būtisko informāciju par primāro, sekundāro un augstākas kārtas struktūru, tostarp aktīvās vielas pēctranslācijas (piemēram, glikoformas) un citām modifikācijām.
- 3) Iesniedz datus par bioloģisko aktivitāti (proti, produkta specifisko spēju panākt noteiktu bioloģisko iedarbību). Bioloģisko aktivitāti parasti nosaka vai izvērtē, izmantojot atbilstošu, uzticamu un kvalificētu metodi. Šādas analīzes neiekļaušanu pamato. Ir atzīts, ka izstrādes laikā raksturošanas dati palielināsies.

- 4) Pamato raksturošanai izmantoto metožu izvēli un to piemērotību.

III.a.2.A3.2. **Piemaisījumi**

- 1) Apraksta ar procesu saistītos piemaisījumus (piemēram, saimniekšūnu proteīnus, saimniekšūnu DNS, barotnes atlikumus, kolonnas ekstraktvielas) un ar produktu saistītos piemaisījumus (piemēram, prekursorus, šķēlītās formas, sadalīšanās produktus, agregātus). Sniedz kvantitatīvu informāciju par piemaisījumiem, tostarp maksimālo apjomu vislielākajai devai. Attiecībā uz dažiem ar procesu saistītiem piemaisījumiem (piemēram, putu slāpētājiem) pamatota var būt klīrensa aplēse.
- 2) Ja par konkrētiem piemaisījumiem sniedz tikai kvalitatīvus datus, to pamato.

III.a.2.B. **Ražošanas metodes apraksts**

- 1) Ražošanas metodes aprakstu, ko atbilstīgi 8. pantam pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikumam, sagatavo tā, lai tas sniegtu pietiekamu pārskatu par izmantoto darbību raksturu.
- 2) Norāda katra ražotāja, arī darbuzņēmēju, un katras ierosinātās ražotnes vai ražošanā, testēšanā un partiju izlaišanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.
- 3) Ražošanas procesa aprakstā iekļauj vismaz šādu informāciju:
- a) dažādie ražošanas posmi, tostarp aktīvās vielas ražošana un attīrīšanas posmu apraksts;
 - b) norāda visu secīgo posmu procesa plūsmkarti, lai varētu veikt novērtējumu attiecībā uz ražošanas procedūras atkārtojamību un blakusparādību risku gatavajos produktos, piemēram, mikrobioloģiskā piesārņojuma risku;
 - c) nepārtrauktās ražošanas gadījumā – pilnīgus datus par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu visu gatavā produkta partiju homogēnumu un viendabību. Sniedz informāciju par to, kā nosaka partiju, un par ierosināto(-ajiem) komerciālo partiju izmēru(-iem);
 - d) visu to vielu sarakstu, kas izmantotas atbilstošos posmos, tostarp arī tādas, kuras nav iespējams reģenerēt ražošanas gaitā;
 - e) ziņas attiecībā uz samaisīšanu, sniedzot kvantitatīvus datus par visām izmantotajām vielām, iekļaujot reprezentatīvas produkcijas partijas piemēru;
 - f) ražošanas gaitā veikto kontroļu sarakstu, norādot arī ražošanas posmu, kurā tās veiktas, un pieņemamības kritērijus;
 - g) attiecībā uz steriliem produktiem, ja izmantoti farmakopejās nenoteikti standarta sterilizēšanas nosacījumi, – datus par izmantoto sterilizēšanas procesu un/vai aseptikas procedūrām.
- 4) Sniedz aprakstu, dokumentāciju un rezultātus par validācijas un/vai novērtēšanas pētījumiem attiecībā uz kritiskajiem posmiem vai kritiskajām analīzēm, kas izmantotas ražošanas procesā (piemēram, sterilizācijas procesa vai aseptiskās apstrādes vai iepildīšanas validācija), un visa ražošanas procesa validāciju pierāda, iesniedzot rezultātus par trīs secīgām partijām, kas saražotas, izmantojot aprakstīto metodi.

III.a.2.C. **Izejvielu ražošana un kontrole**

- 1) Šajā punktā “izejvielas” nozīmē visas sastāvdaļas, tostarp aktīvās vielas, ko izmanto bioloģiskas izcelsmes veterināru zāļu ražošanā. Aktīvo vielu ražošanā izmantotās kultivēšanas barotnes uzskata par vienu izejvielu.
- 2) Kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu atspoguļo tādā apmērā, ciktāl iestādes šo informāciju uzskata par attiecināmu uz gatavā produkta kvalitāti un iespējamu risku.

- 3) Ja minēto kultivēšanas barotņu sagatavošanā izmanto dzīvnieku izcelsmes materiālus, jānorāda izmantotās dzīvnieku sugas un audi, kā arī pierāda atbilstību attiecīgajām monogrāfijām, tostarp Eiropas farmakopejas vispārīgajām monogrāfijām un vispārīgajām nodaļām.
- 4) Pieteikuma iesniedzējs iesniedz dokumentāciju, kas apliecina, ka izejvielas, tostarp sējmateriāli, šūnu uzņēmumi, seruma partijas un citi dzīvnieku izcelsmes materiāli, kas attiecas uz TSE pārvešanu, un veterināro zāļu ražošanas atbilst Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētajām un veterinārajām zālēm, kā arī attiecīgās Eiropas farmakopejas monogrāfijas prasībām.
- 5) Lai pierādītu atbilstību, var izmantot Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorāta izsniegtos atbilstības sertifikātus ar atsauci uz attiecīgo Eiropas farmakopejas monogrāfiju.
- 6) Dokumentācijā iekļauj specifikācijas, informāciju par visiem izejvielu partijām veicamajiem kvalitātes kontroltestiem un rezultātus par visu izmantoto komponentu partiju, un to iesniedz saskaņā ar tālāk izklāstītajiem noteikumiem.
- 7) Lai pierādītu atbilstību noteiktajai specifikācijai, iesniedz izejvielu analīzes sertifikātus.
- 8) Krāsvielas visos gadījumos atbilst Direktīvas 2009/35/EK prasībām.
- 9) Antibiotiku izmantošana ražošanas laikā un konservanti atbilst Eiropas farmakopejai.
- 10) Par jaunu(-ām) palīgvielu(-ām), ko Savienībā veterinārajās 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 preklīniskajā izpētē. Attiecībā uz krāsvielām par pietiekamām uzskata II.2.C2. daļas 3. un 4. punktā minētās atbilstības deklarācijas.

III.a.2.C1. **Farmakopejās norādītās izejvielas**

- 1) Eiropas farmakopejas monogrāfijas ir piemērojamas visiem izejmateriāliem, kas tajā minēti, ja vien netiek sniegts pienācīgs pamatojums.
- 2) Attiecībā uz citām vielām katra dalībvalsts var pieprasīt savas farmakopejas ievērošanu saistībā ar tās teritorijā ražotiem produktiem.
- 3) Analīzes metožu aprakstu var aizstāt ar sīku atsauci uz attiecīgo farmakopeju.
- 4) Tirdzniecības atļaujas pieteikumā norāda regulāros testus, ko veic katrai izejvielu partijai. Ja izmanto citus testus, kas nav minēti farmakopejā, iesniedz pierādījumus, ka izejvielas atbilst attiecīgās farmakopejas kvalitātes prasībām.
- 5) Ja specifikācija vai citi noteikumi, kas ierakstīti Eiropas farmakopejas vai dalībvalsts farmakopejas monogrāfijā, 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.

III.a.2.C2. **Izejvielas, kas nav uzskaitītas farmakopejā**

III.a.2.C2.1. **Bioloģiskas izcelsmes izejvielas**

- 1) Ja veterināro zāļu ražošanā izmanto tādas avota materiālus kā mikroorganismi, augu vai dzīvnieku izcelsmes audi, šūnas vai šķidrumi (ieskaitot asinis), kas iegūti no dzīvniekiem vai cilvēkiem, vai biotehnoloģiskas šūnu struktūras, apraksta un dokumentē izejvielu izcelsmi, tostarp ģeogrāfisko reģionu, un vēsturi. Norāda ražošanā izmantoto dzīvnieku izcelsmi, vispārējo veselības stāvokli un imunoloģisko statusu, un izmanto noteiktus avota materiālu kopumus.

- 2) Pierāda svešas izcelsmes ierosinātāju (baktēriju, mikoplazmas, sēnīšu un vīrusu) neesību atbilstoši Eiropas farmakopejai attiecībā uz sējmateriāliem, tostarp šūnu uzsējumiem un seruma fondiem un, kad vien iespējams, avotmateriāliem, no kuriem tie iegūti.
- 3) Sniedz informāciju par visām bioloģiskas izcelsmes vielām, ko izmanto katrā ražošanas procesa posmā. Informācijā norāda ražošanas stratēģiju, attīrīšanas un inaktivācijas procedūras ar to validāciju un visas procesa iekšējās kontroles procedūras, kuru mērķis ir nodrošināt gatavā produkta kvalitāti, drošumu un partiju viendabīgumu, kā arī sniedz sīkas ziņas par jebkādiem testiem, ko veic katrai vielas partijai attiecībā uz piesārņojumu. Norāda jebkādu īpašu piesardzības pasākumus, kas var būt nepieciešami izejvielu uzglabāšanai, un, vajadzības gadījumā, maksimāli pieļaujamo uzglabāšanas laiku.
- 4) Ja izmanto dzīvnieku vai cilvēku izcelsmes izejvielas, apraksta pasākumus, ar kuru palīdzību nepieļauj svešas izcelsmes ierosinātāju klātbūtni. Ja ir atklāta svešas izcelsmes ierosinātāju klātbūtne vai ir aizdomas par to, attiecīgo materiālu utilizē vai apstrādā, lai mazinātu klātbūtnes risku validētā apstrādē. Ja pēc apstrādes tiek konstatēta klātbūtne vai ir aizdomas par to, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, ja produkta turpmākā apstrādē tiek nodrošināta šādu patogēnu likvidācija un/vai inaktivācija; šādu svešas izcelsmes ierosinātāju likvidēšanu un/vai inaktivāciju pierāda.
- 5) Ja izmanto šūnu uzsējumus, atspoguļo to, ka šūnu raksturlielumi palikuši nemainīgi līdz pat augstākajam ražošanā lietotās pasāžas līmenim.
- 6) Attiecībā uz gēnu inženierijas izejvielām 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, plazmīdu vektora oligonukleotīdās sekvenču šūnās, kotransfekcijā izmantotās plazmīdas, pievienotie vai izņemtie gēni, gatavās struktūras un izdalīto gēnu bioloģiskās īpašības, pavairojumu skaits un ģenētiskā stabilitāte.
- 7) Ja veterinārās zāles satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO) vai sastāv no tiem, pieteikuma daļai, kas attiecas uz kvalitāti, pievieno dokumentus, kas prasīti saskaņā ar Direktīvu 2001/18/EK.
- 8) Pēc pieprasījuma iesniedz bioloģisko izejvielu vai testēšanas procedūrā izmantoto reaģentu paraugus, lai kompetentā iestāde varētu vienoties par pārbaudes testu veikšanu.

III.a.2.C2.2. Nebioloģiskas izcelsmes izejvielas

- 1) Aprakstu sniedz monogrāfijas veidā ar šādām pozīcijām:
 - a) izejvielas nosaukumam, kas atbilst III.a.2A1. punkta 4. punkta prasībām, pievieno komerciālos vai zinātniskos sinonīmus;
 - b) izejvielas apraksts, kas izklāstīts līdzīgā veidā, kā to veic Eiropas farmakopejas apraksta punktā;
 - c) izejvielas funkcija;
 - d) identifikācijas metodes;
 - e) norāda jebkādu īpašu piesardzības pasākumus, kas var būt nepieciešami izejvielu uzglabāšanai, un, vajadzības gadījumā, maksimāli pieļaujamo uzglabāšanas laiku.

III.a.2.D. Kontroltesti ražošanas procesa gaitā

- 1) Dokumentācijā iekļauj ziņas par procesa kontroltestiem, kas veikti ražošanas starpposmos, lai nodrošinātu ražošanas procesa un gala produkta atbilstību. Nosaka specifikācijas katram kontroltestam, un apraksta analītiskās metodes. Iesniedz kontroltestu validāciju, ja vien nav pamatots citādi.

- 2) Aktīvās vielas partijas(-u) specifikācijā nosaka pieņemamības kritērijus kopā ar testiem, kas izmantoti, lai īstenotu pietiekamu aktīvās vielas kvalitātes kontroli. Iekļauj bioloģiskās aktivitātes testu, ja vien nav pamatots citādi. Piemaisījumiem nosaka augšējās robežas, ņemot vērā drošuma apsvērumus. Norāda aktīvās vielas mikrobioloģisko aktivitāti. Pierāda svešas izcelsmes ierosinātāju (baktēriju, mikoplazmas, sēnīšu un vīrusu) neesību atbilstoši Eiropas farmakopejai.
- 3) Saskaņā ar Direktīvu 2010/63/ES un Eiropas Konvenciju par izmēģinājumos un citos zinātniskos nolūkos izmantojamo mugurkaulnieku aizsardzību testus veic tā, lai izmantotu minimālu dzīvnieku skaitu un izraisītu mazākās iespējamās sāpes, ciešanas, diskomfortu vai ilgstošu kaitējumu. Izmanto alternatīvu *in vitro* testu, ja tas ir pieejams un ja tādējādi var aizstāt vai samazināt dzīvnieku izmantošanu vai mazināt to ciešanas.

III.a.2.E. **Gatavā produkta kontroltesti**

III.a.2E1. **Gatavā produkta specifikācija**

Attiecībā uz visiem testiem gatavā produkta analīzes metodes aprakstu kvalitātes novērtēšanas nolūkā izklāsta pietiekami sīki.

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 produkts tā testēšanas gadījumā saskaņā ar šīm monogrāfijām atbilstu šādās farmakopejas kvalitātes prasībām attiecībā uz konkrēto zāļu formu. Tirdzniecības atļaujas pieteikumā uzskaita tos testus, ko veic katras gatavā produkta partijas reprezentatīviem paraugiem. Attiecīgā gadījumā norāda to testu biežumu, kurus veic visai gala produkcijai, nevis partijai vai partijām, kas sagatavotas no tās. Norāda to testu biežumu, kurus neveic regulāri. Norāda un pamato pieņemamības kritērijus izlaišanai. Iesniedz gatavajam produktam veikto kontroltestu validāciju.

Piemaisījumiem nosaka augšējās robežas, ņemot vērā drošuma apsvērumus.

III.a.2.E2. **Metožu apraksti un izlaišanas testu validācija**

1) **Vispārīgas iezīmes**

Vispārējo iezīmju testi, kad vien piemērojams, attiecas uz gatavā produkta izskatu un uz fizikāliem vai ķīmiskiem testiem, piemēram, pH, osmolalitāti utt. Par katru no šīm iezīmēm pieteikuma iesniedzējs katrā individuālā gadījumā nosaka specifikācijas ar pienācīgām ticamības robežām.

2) **Identifikācijas un potences tests**

Vajadzības gadījumā veic īpašu aktīvās vielas identificēšanas testu. Attiecīgā gadījumā identifikācijas testu var apvienot ar potences testu.

Veic aktivitātes testu vai testu aktīvās vielas daudzuma noteikšanai, vai testu, lai kvantitatīvi izmērītu funkcionalitāti (bioloģisko aktivitāti/funkcionālo iedarbību), kas saistīts ar attiecīgajām bioloģiskajām īpašībām, lai parādītu, ka katrā partijā ir ietverta atbilstošā potence tās drošuma un iedarbīguma nodrošināšanai.

Ja fizikāli ķīmiskās metodes nesniedz pienācīgu informāciju par produkta kvalitāti, obligāta ir biotestēšana. Ja iespējams, minētajā testēšanā iekļauj atsaucis materiālus un statistisko analīzi, kas ļauj aprēķināt ticamības robežas. Ja minētos testus nav iespējams veikt gatavajam produktam, tos var veikt starpposmā – pēc iespējas tuvāk ražošanas procesa beigām.

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

3) Tādu komponentu identificēšana un analīze, kas ir palīgvielas

Ciktāl nepieciešams, vismaz veic palīgvielu(-as) identifikācijas testus. Obligāti jāveic augšējās un apakšējās robežas tests attiecībā uz konservantiem. Augšējās robežas tests ir obligāts attiecībā uz jebkādu citu palīgvielas sastāvdaļu, kas varētu izraisīt blakusparādības. Ja piemērojams, pārbauda adjuvanta un tā sastāvdaļu daudzumu un veidu gatavajā produktā, ja vien nav pamatots citādi.

4) Sterilitātes un tīrības testi

Pierāda svešas izcelsmes ierosinātāju (baktēriju, mikoplazmas, sēnīšu un – attiecīgā gadījumā – bakteriāla endotoksīna) neesību atbilstoši Eiropas farmakopejai. Veic attiecīgus testus, lai pārliecinātos par to, ka nav piesārņojuma ar citām vielām, atbilstīgi bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu veidam, 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 monogrāfijai. Jāiesniedz pierādījums par to, ka bioloģiskās izcelsmes veterinārās zāles atbilstu prasībām, ja tās pilnībā testētu saskaņā ar monogrāfiju.

5) Atlikuma mitrums

Katru liofilizēta produkta partiju pārbauda attiecībā uz atlikuma mitrumu.

6) Iepildes tilpums

Veic atbilstošus testus, lai pierādītu pareizo iepildes tilpumu.

III.a.2.E3. **References standarti vai materiāli**

Sniedz informāciju par ražošanas procesu, kas izmantots, lai noteiktu references materiālu. Ja produkta izstrādes laikā konkrētam testam ir izmantots vairāk nekā viens references standarts, iesniedz kvalifikācijas vēsturi, aprakstot, kā tika uzturēta attiecība starp dažādajiem standartiem.

Ja izmanto citus references preparātus un standartus, nevis tos, kas norādīti Eiropas farmakopejā, tos identificē un sīki apraksta.

III.a.2.F. **Visu partiju atbilstība**

III.a.2.F1. **Aktīvā viela**

Lai nodrošinātu, ka aktīvās vielas kvalitāte ir vienāda visās partijās, un lai pierādītu atbilstību specifikācijām, iesniedz datus no reprezentatīvām partijām.

III.a.2.F2. **Gatavais produkts**

Lai nodrošinātu, ka produkta kvalitāte ir vienāda visās partijās, un lai pierādītu atbilstību specifikācijām, iesniedz pilnīgu protokolu par trīs pēc kārtas ražotām partijām, kas ir reprezentatīvas attiecībā uz rutīnveida ražošanu.

III.a.2.G. **Stabilitātes testi**

1) Stabilitātes testi attiecas uz aktīvās vielas un gatavā produkta, tostarp – attiecīgā gadījumā – šķīdinātāja(-u), stabilitāti. Ja aktīvā(-ās) viela(-as) tiek uzglabāta(-as), nosaka paredzētos uzglabāšanas nosacījumus un ilgumu, pamatojoties uz stabilitātes datiem; tos var noteikt, vai nu testējot pašas aktīvās vielas, vai veicot attiecīgu gatavā produkta testēšanu.

2) Iesniedz aprakstu par testiem, kas veikti, lai atbalstītu uzglabāšanas laiku, pieteikuma iesniedzēja ieteiktajiem uzglabāšanas nosacījumiem un specifikācijām glabāšanas laika beigās. Šie testi vienmēr ir reāllaika pētījumi; tos veic ar ne mazāk kā trīs reprezentatīvām partijām, kas saražotas saskaņā ar aprakstīto ražošanas procesu, un ar produktiem, ko uzglabā gala tarā; minētie testi ietver bioloģiskās un fizikāli ķīmiskās stabilitātes testus, ko veic ar regulāriem intervāliem attiecībā uz gatavo produktu līdz norādītā glabāšanas laika beigām.

- 3) Slēdzienos iekļauj analīžu rezultātus, kas pamato ierosināto glabāšanas laiku visos ierosinātajos uzglabāšanas apstākļos. Stabilitātes pētījumā iegūtos rezultātus ņem vērā, nosakot atbilstošas formulēšanas un izlaišanas specifikācijas, lai nodrošinātu produkta atbilstību norādītajam glabāšanas laikam.
- 4) Attiecībā uz produktiem, ko ievada ar barību, ja nepieciešams, sniedz informāciju arī par produkta glabāšanas laiku dažādās piemaisīšanas fāzēs, ja piemaisīšanu veic saskaņā ar ieteiktajiem norādījumiem.
- 5) Ja pirms ievadīšanas nepieciešams gatavo produktu sagatavot lietošanai vai ja gatavo produktu iemaisa dzeramajā ūdenī, nepieciešamas sīkas ziņas par atbilstoši norādījumiem lietošanai sagatavotā produkta ieteicamo glabāšanas laiku. Iesniedz datus, kas pamato ieteikto glabāšanas laiku lietošanai sagatavotajam produktam.
- 6) Vairāku devu trauku gadījumā attiecīgā situācijā sniedz stabilitātes datus, lai pamatotu produkta glabāšanas laiku pēc tā attaisīšanas vai pirmās atvēršanas reizes, un nosaka izmantošanas specifikāciju.
- 7) Ja no gatavā produkta var rasties sabrukšanas produkti, pieteikuma iesniedzējs tos dara zināmus un norāda izmantotās identifikācijas metodes un testa procedūras.
- 8) No kombinētiem produktiem iegūtos stabilitātes datus, ja tas ir pienācīgi pamatots, var izmantot attiecībā uz atvasinātiem produktiem, kas satur vienu vai vairākas vienas un tās pašas sastāvdaļas.
- 9) Pierāda jebkuras konservantu sistēmas efektivitāti. Var pietikt ar informāciju par konservantu iedarbību citās līdzīgās tā paša ražotāja bioloģiskas izcelsmes veterinārajās zālēs.

III.a.2.H. **Cita informācija**

Dokumentācijā var iekļaut III.a.2.–III.a.2.G daļā neietvertu informāciju par bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu kvalitāti.

III.a.3. **3. daļa. Drošības dokumentācija (drošuma un atliekvielu noteikšanas testi)**

- 1) Katrā pētījuma ziņojumā iekļauj:
 - a) pētījuma plāna kopiju (protokolu);
 - b) attiecīgā gadījumā – apliecinājumu par atbilstību labai laboratoriju praksei;
 - c) izmantoto metožu, aparātūras un materiālu aprakstu;
 - d) testa sistēmas aprakstu un pamatojumu;
 - e) tik detalizētu aprakstu par iegūtajiem rezultātiem, lai tos varētu kritiski izvērtēt neatkarīgi no autora interpretācijas;
 - f) attiecīgā gadījumā – rezultātu statistisku analīzi;
 - g) rezultātu izklāstu ar komentāriem par novērotajiem un nenovērotajiem ietekmes līmeņiem un jebkādiem neparastiem konstatējumiem;
 - h) laboratorijas nosaukumu;
 - i) pētījuma vadītāja vārdu, uzvārdu;
 - j) parakstu un datumu;
 - k) pētījuma veikšanas vietu un laiku;
 - l) saīsinājumu un kodu atšifrējumu neatkarīgi no tā, vai tie ir vai nav starptautiski atzīti;
 - m) matemātisko un statistisko procedūru aprakstu.

- 2) Pieņemami var būt publicēti pētījumi, ja tie satur pietiekami daudz datu un pietiekamas ziņas, lai varētu veikt neatkarīgu novērtējumu. Eksperimentālos papērnienus apraksta tik sīki, lai tos varētu reproducēt, un pētnieks nosaka to derīgumu. Tādu pētījumu kopsavilkumus, par kuriem nav pieejami sīki sagatavoti ziņojumi, neatzīst kā derīgu dokumentāciju. Lai iztirzātu noteiktas drošības prasības, var sniegt atsauci uz EPMAR, ja viela iepriekš ir novērtēta MAL noteikšanai. Ja sniedz atsauci uz EPMAR, nav vajadzības iesniegt pētījumus, kas jau novērtēti MAL novērtējuma ietvaros; iesniedz tikai jaunus pētījumus, kas nav pieejami par MAL novērtējumu. Ja eksponētības ceļš (piemēram, attiecībā uz lietotāju) nav identisks tam, ko izmanto saskaņā ar Regulu (ES) 2018/782, var būt nepieciešami jauni pētījumi.

III.a.3.A. **Drošuma testi**

- 1) Drošības dokumentācija ir pietiekama, lai varētu novērtēt:
- a) veterināro zāļu iespējamo toksiskumu un jebkuras bīstamas vai nevēlamas blakusparādības mērķsugām, kas varētu rasties apstākļos, kādos tās iesaka lietot;
 - b) potenciālos riskus, kas var rasties, ja cilvēks ir pakļauts veterināro zāļu iedarbībai, piemēram, tā lietošanas laikā dzīvniekam;
 - c) potenciālo apdraudējumu videi, kas izriet no veterināro zāļu lietošanas.
- 2) Dažos gadījumos var būt nepieciešams testēt sākumsavienojumu metabolītus, ja tie veido nozīmīgas atliekas.
- 3) Palīgvielu, ko pirmo reizi izmanto veterinārajās zālēs vai izmantojot jaunu ievadīšanas veidu, apstrādā tāpat kā aktīvo vielu.
- 4) Ņem vērā visas III.a.3.A daļā uzskaitītās iedaļas. Atkarībā no produkta būtības dažas iedaļas var nebūt svarīgas, un pētījumus var neveikt, ja tas ir pamatoti.

III.a.3.A1. **Produkta un tā aktīvās(-o) vielas(-u) precīza identifikācija:**

- a) starptautiskais nepatentētais nosaukums (SNN);
- b) Starptautiskās Teorētiskās un lietišķās ķīmijas savienības (IUPAC) nosaukums;
- c) Informatīvā ķīmijas dienesta (CAS) numurs;
- d) terapeitiskā, farmakoloģiskā un ķīmiskā klasifikācija;
- e) sinonīmi un saīsinājumi;
- f) struktūrformula;
- g) molekulārā formula,
- h) molekulmasa;
- i) piemaisījumu līmenis;
- j) piemaisījumu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs;
- k) fizikālo īpašību apraksts;
- l) šķīdība ūdenī un organiskos šķīdinātājos, ko izsaka g/l, norādot temperatūru;
- m) gaismas refrakcija, optiskā rotācija u. c.;
- n) produkta preparatīvā forma.

III.a.3.A2. **Farmakoloģija**

- 1) Farmakoloģiskiem pētījumiem ir būtiska nozīme, noskaidrojot mehānismus, kādos veterinārās zāles gūst savu terapeitisko iedarbību, un tādēļ iekļauj farmakoloģiskos pētījumus, kas veikti dzīvniekiem un – attiecīgā gadījumā – nemērķa sugām. Attiecīgā gadījumā var sniegt savstarpējas norādes uz pētījumiem, kas ietverti dokumentācijas 4. daļā.

- 2) Farmakoloģiskie pētījumi var arī palīdzēt izprast parādības toksikoloģijā. 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.
- 3) Pirms dokumentācijas iesniegšanas par drošumu vienmēr iesniedz sākas ziņas par farmakoloģiskajiem pētījumiem, kas veikti ar laboratorijas dzīvniekiem, un visu attiecīgo informāciju, kas gūta, veicot klīniskos pētījumus ar mērķa dzīvnieku.

III.a.3.A2.1. **Farmakodinamika**

Sniedz informāciju par aktīvās(-o) vielas(-u) darbības mehānismu kopā ar informāciju par primārās un sekundārās farmakodinamikas iedarbību, lai sekmētu izpratni par jebkādu kaitīgo ietekmi, kas ir novērojama pētījumos ar dzīvniekiem. Sākas ziņas par farmakodinamiskajām īpašībām, kas saistītas ar terapeitisko iedarbību, sniedz dokumentācijas 4.A daļā.

III.a.3.A2.2. **Farmakokinētika**

Sniedz datus par aktīvās vielas un tās metabolītu darbību laboratorijas dzīvniekos, aptverot uzsūkšanos, izplatīšanos, vielmaiņu un izdalīšanos (ADME). Dati ir saistīti devu/ietekmes konstatējumiem farmakoloģiskajos un toksikoloģiskajos pētījumos, lai noteiktu atbilstošu pakļautību iedarbībai.

III.a.3.A3. **Toksikoloģija**

- 1) Toksikoloģijas dokumentācija atbilst Aģentūras publicētajiem norādījumiem par vispārīgo pieeju testu veikšanai un norādījumiem par konkrētiem pētījumiem. Minētie norādījumi ietver toksikoloģiskos datus, kas vajadzīgi, lai noteiktu drošumu lietotājam un nevēlamas blakusparādības attiecībā uz mērķa dzīvniekiem un vidi.
- 2) Toksikuma pētījumus veic ar aktīvo(-ajām) vielu(-ām), nevis ar formulēto produktu, ja vien nav īpaši noteikts citādi.
- 3) Pētījumus ar dzīvniekiem veic, izmantojot vispārāztītas izmēģinājumu dzīvnieku dzimtas, par kurām (vēlams) ir pieejami vēsturiski dati.

III.a.3.A3.1. **Vienreizējas devas toksiskums**

Pētījumus par vienreizējas devas toksiskumu var izmantot, lai prognozētu:

- a) iespējamās sekas akūtas pārdozēšanas gadījumā mērķsugai;
- b) iespējamās sekas gadījumā, kad to nejauši kļūmīgi ievada cilvēkam;
- c) devas, ko var lietderīgi izmantot pētījumiem par atkārtoto devu.

Pētījumos par vienreizējas devas toksiskumu atklāj vielas akūto toksisko iedarbību, kā arī tās iestāšanās un izžušanas laiku.

Veicamos pētījumus atlasa ar nolūku sniegt informāciju par lietotāja drošumu, piemēram, ja ir paredzama lietotāja būtiska saskarsme ar veterinārajām zālēm inhalācijas vai ādas kontakta veidā, izpēta šos lietošanas veidus.

III.a.3.A3.2. **Atkārtotas devas toksiskums**

Atkārtotas devas toksiskuma testi ir paredzēti, 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 dozēšanas.

Parasti pietiek ar atkārtotas devas toksiskuma pētījumu vienai eksperimentālo dzīvnieku sugai. Šā pētījuma vietā var veikt pētījumu ar mērķa dzīvnieku. Ievadīšanas veidu un biežumu, kā arī pētījuma ilgumu izvēlas, ievērojot paredzētos klīniskos lietošanas apstākļus un/vai iedarbību uz lietotāju. Pieteikuma iesniedzējs argumentē pētījumu apjoma un ilguma, kā arī devu izvēli.

III.a.3.A3.3. **Tolerance mērķsugās**

Sniedz kopsavilkumu par jebkādam nepanesības pazīmēm, kas novērotas, veicot – parasti ar galējo preparatīvo formu – pētījumu mērķsugai saskaņā ar III.a.4.A4. daļas prasībām (Drošums mērķa dzīvniekiem). Norāda attiecīgo pētījumu, devas, pie kurām bija vērojama nepanesība, un attiecīgās sugas un šķirnes. Turklāt sniedz arī ziņas par jebkādam negaidītām fizioloģiskām pārmaiņām. Pilnus ziņojumus par šiem pētījumiem iekļauj dokumentācijā 4. daļā.

III.a.3.A3.4. **Reproduktīvais toksiskums, ieskaitot ontogēnētisko toksicitāti**

1) Pētījums par ietekmi uz reproduktivitāti

Par produktiem, ko paredzēts izmantot vaislas dzīvniekiem, iesniedz reproduktīvās drošības pētījumus atbilstoši *VICH GL43*. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar laboratorijas dzīvniekiem nav vajadzīgi, lai novērtētu iedarbību uz lietotāju.

2) Ontogēnētiskās toksicitātes pētījums

Lai novērtētu ietekmi uz dzīvnieku mērķsugām, ontogēnētiskās toksicitātes pētījumi nav vajadzīgi produktiem, ko paredzēts izmantot tikai dzīvniekiem, kuri nav vaislas dzīvnieki. Attiecībā uz citiem produktiem ontogēnētiskās toksicitātes pētījumus veic vismaz vienai sugai, kas var būt mērķsuga.

Lai novērtētu drošumu lietotājam, visos gadījumos, kad ir paredzama būtiska iedarbība uz lietotāju, veic standarta ontogēnētiskās toksicitātes testēšanu saskaņā ar standarta testiem, pamatojoties uz noteiktajām pamatnostādnēm (tostarp *VICH GL32* un *ESAO* testiem).

III.a.3.A3.5. **Genotoksicitāte**

Genotoksicitātes potenciāla testus veic (ja vien nav pamatots citādi), lai atklātu izmaiņas, ko var izraisīt viela šūnu ģenētiskajā materiālā. Jebkurai vielai, ko ir paredzēts pirmo reizi iekļaut zālēs, novērtē genotoksiskās īpašības.

Aktīvajai(-ām) vielai(-ām) parasti veic standarta genotoksicitātes testu kopumu saskaņā ar standarta testiem, kas balstīti uz noteiktām pamatnostādnēm (tostarp *VICH GL23* un *ESAO* testiem).

III.a.3.A3.6. **Kancerogenitāte**

Pieņemot lēmumu par to, vai ir vajadzīga kancerogenitātes testēšana, ņem vērā genotoksicitātes testu rezultātus, struktūras un aktivitātes sakarību un konstatējumus atkārtotas devas toksiskuma testos, kas var apliecināt hiper-/neoplastisku izmaiņu potenciālu.

Ņem vērā jebkādu zināmu sugai specifisku toksiskuma mehānismu, kā arī jebkādas atšķirības vielmaiņā starp testa sugām, dzīvnieku mērķsugām un cilvēkiem.

Kancerogenitātes testēšanu veic saskaņā ar standarta testiem, kas balstīti uz noteiktām pamatnostādnēm (tostarp *VICH GL28* un *ESAO* testiem)

III.a.3.A3.7. **Izņēmumi**

Ja veterinārās zāles paredzēts lietot lokāli, veic pētījumu par sistēmisko absorbciju dzīvnieku mērķsugā. Ja tiek pierādīts, ka sistēmiskā absorbcija ir nenozīmīga, tad var neveikt atkārtotas devas toksiskuma testus, ontogēnētiskās toksicitātes testus un kancerogenitātes testus, izņemot, ja:

- saskaņā ar paredzētajiem lietošanas nosacījumiem ir paredzams, ka dzīvnieks uzņems veterinārās zāles orāli, vai
- saskaņā ar paredzētajiem lietošanas nosacījumiem ir paredzama veterināro zāļu orāla iedarbība uz lietotāju.

III.a.3.A4. Citas prasības

III.a.3.A4.1. Īpaši pētījumi

Konkrētām vielu grupām vai tad, ja dzīvniekiem veiktajos atkārtotās devas pētījumos novērotā iedarbība ietver izmaiņas, kas norāda uz, piemēram, imūnģenitāti, imūntoksiskumu, neirotoksiskumu vai endokrīno disfunkciju, ir nepieciešama turpmāka testēšana, piemēram, sensibilizācijas pētījumi vai novēlota neirotoksiskuma pētījumi. Atkarībā no produkta būtības var būt nepieciešams veikt papildu pētījumus, lai novērtētu toksiskās iedarbības vai iespējamā kairinājuma pamatā esošo mehānismu.

Attiecībā uz produktiem, kas var kairināt ādu un acis, iesniedz kairinājuma un sensibilizācijas pētījumus. Minētos pētījumus parasti veic ar galējo preparatīvo formu.

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

III.a.3.A4.2. Novērojumi attiecībā uz cilvēkiem

Sniedz informāciju par to, vai veterināro zāļu farmakoloģiski aktīvās vielas tiek izmantotas cilvēkiem paredzētās zālēs; ja tā ir, tad sniedz pārskatu no publicētiem pētījumiem par visu novēroto iedarbību (tostarp blakusparādībām) uz cilvēkiem un to cēloni, ciktāl tai var būt būtiska nozīme, novērtējot veterināro zāļu drošumu, attiecīgā gadījumā iekļaujot rezultātus no publicētiem pētījumiem. Ja veterināro zāļu komponentus neizmanto vai vairs neizmanto kā zāles cilvēku ārstniecībā drošuma apsvērumu dēļ, norāda iemeslus, ja tie ir publiski pieejami.

III.a.3.A4.3. Rezistences attīstība un saistītie riski cilvēkiem

Šajā punktā minētās datu prasības ir saistītas ar antibakteriālām vielām un var nebūt attiecināmas uz citiem antimikrobiālo līdzekļu veidiem (proti, pretvīrusu, pretsēnīšu un preprotozoju līdzekļiem); attiecībā uz vielām, kuras nav antibakteriālie līdzekļi un par kurām rezistence pret antimikrobiāliem līdzekļiem ir skaidri noteikta, attiecīgā gadījumā var ievērot tās pašas prasības.

Ir vajadzīgi dati par rezistentu baktēriju rašanos vai rezistenci noteicošiem faktoriem, kas ir būtiski cilvēku veselībai un ir saistīti ar veterināro zāļu lietošanu. Šajā saistībā ļoti svarīgs ir šādas rezistences attīstības un atslāšanās mehānisms. Ja nepieciešams, ierosina veikt pasākumus, lai ierobežotu ar veterināro zāļu paredzēto lietošanu saistīto rezistences attīstību.

Rezistences datus, kas attiecas uz produkta klīnisko izmantošanu mērķa dzīvniekiem, aplūko saskaņā ar III.a.4.A2. daļu. Attiecīgā gadījumā sniedz savstarpēju norādi uz III.a.4.A2. daļā izklāstītajiem datiem.

- 1) Attiecībā uz produktīvajiem dzīvniekiem riska novērtējumā pievēršas šādiem aspektiem:
 - a) to rezistentu baktēriju vai rezistences noteicošo faktoru identifikācija, kuri var būt saistīti ar cilvēku slimībām (zoonotiskas un/vai komensālas baktērijas) un kurus atlasa, izmantojot veterinārās antimikrobiālās zāles mērķa dzīvniekiem (apdraudējuma identifikācija);
 - b) varbūtība, ka attiecīgo veterināro zāļu lietošanas rezultātā identificētais(-ie) apdraudējums(-i) varētu izdalīties no dzīvnieku mērķgrupām;
 - c) varbūtība, ka identificētais(-ie) apdraudējums(-i) vēlāk varētu iedarboties uz cilvēkiem ar uzņemto pārtiku vai tiešā kontaktā, un izrietošās sekas (nelabvēlīgā ietekme uz veselību) cilvēku veselībai. Norādījumi ir pieejami VICH GL27 un ES pamatnostādņēs.
- 2) Attiecībā uz lolojumdzīvniekiem, izvērtējot risku cilvēku vai sabiedrības veselībai, pievēršas šādiem aspektiem:
 - a) to rezistentu baktēriju vai rezistences noteicošo faktoru identifikācija, kuri var būt saistīti ar cilvēku slimībām un kurus atlasa, izmantojot veterinārās antimikrobiālās zāles mērķa dzīvniekiem;
 - b) aplēse par zoonotisko un komensālo baktēriju iedarbību uz dzīvnieku mērķgrupām, pamatojoties uz attiecīgo veterināro zāļu lietošanas nosacījumiem;

c) iespējamā turpmākā cilvēku AMR un izrietošās sekas cilvēku veselībai.

3) Ņem vērā rezistenci apkārtējā vidē.

III.a.3.A5. **Lietotāju drošība**

Iedaļā par lietotāju drošību ietver novērtējumu par III.a.3.A–III.a.3.A4. daļā 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.

Lietotāju drošību iztīrā saskaņā ar CVMP pamatnostādnēm.

III.a.3.A6. **Vidiskā riska novērtējums**

III.a.3.A6.1. **Veterināro zāļu, kas nesatur ģenētiski modificētus organismus vai nesastāv no tiem, vidiskā riska novērtējums**

- 1) Vidiskā riska novērtējumu veic, lai novērtētu iespējamo kaitīgo ietekmi uz vidi, kas var rasties, lietojot veterinārās zāles, un noteiktu šādas ietekmes risku. Novērtējumā arī identificē visus piesardzības pasākumus, kas var būt nepieciešami šāda riska mazināšanai.
- 2) Šis novērtējums sastāv no diviem posmiem. Novērtējuma pirmo posmu veic vienmēr. Ziņas par novērtējumu sniedz saskaņā ar Aģentūras publicētajiem norādījumiem. Tajā konstatē iespējamo veterināro zāļu ietekmi uz vidi un ar jebkādu šādu ietekmi saistīto riska līmeni, īpaši ņemot vērā šādus jautājumus:
 - a) dzīvnieku mērķsugas un ierosinātais lietošanas modelis;
 - b) lietošanas veids, jo īpaši – apjoms, kādā zāles varētu iekļūt tieši vides sistēmās;
 - c) produkta, tā aktīvo vielu vai attiecīgo metabolītu iespējamā izdalīšanās no apstrādāto dzīvnieku organisma vidē; to noturība šādos ekskretos;
 - d) neizlietoto veterināro zāļu vai cita veida atkritumproduktu likvidēšana.
- 3) Otrajā posmā saskaņā ar Aģentūras publicētajiem norādījumiem veic sīkāku specifisku izpēti attiecībā uz zāļu apriti konkrētās ekosistēmās un ietekmi uz tām. Ņem vērā zāļu ietekmes uz vidi apjomu un pieejamo informāciju par attiecīgās(-o) vielas(-u) fizikālajām/ķīmiskajām, farmakoloģiskajām un/vai toksikoloģiskajām īpašībām, ieskaitot metabolītus apzināta riska gadījumā, kura iegūta, veicot citus testus un izmēģinājumus, ko nosaka šī regula.

Attiecībā uz produktiem, kas paredzēti produktīvajām sugām, noturīgas, bioakumulatīvas un toksiskas (PBT) vai ļoti noturīgas un ļoti bioakumulatīvas (vPvB) vielas klasificē atbilstoši kritērijiem, kas noteikti REACH regulas XIII pielikumā, un novērtē atbilstoši Aģentūras publicētajiem norādījumiem attiecībā uz PBT un vPvB vielu novērtēšanu veterinārajās zālēs.

III.a.3.A6.2. **Veterināro zāļu, kas satur ģenētiski modificētus organismus vai sastāv no tiem, vidiskā riska novērtējums**

- 1) Ja veterinārās zāles satur ģenētiski modificētus organismus vai sastāv no tiem, pieteikumam pievieno arī dokumentus, kas vajadzīgi saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK 2. pantu un C daļu.
- 2) Katrā individuālā gadījumā precīzi novērtē iespējamo nelabvēlīgo ietekmi uz cilvēku veselību un vidi, kura var rasties, gēnus pārnesot no ĢMO uz citiem organismiem vai ģenētisku modifikāciju rezultātā. Šāda vidiskā ietekmes novērtējuma mērķis ir apzināt un novērtēt ĢMO iespējamo tiešo un netiešo, tūlītējo un aizkavēto ietekmi uz cilvēku veselību vidi (tostarp augiem un dzīvniekiem), un to veic saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK II pielikumā noteiktajiem principiem.

III.a.3.B. Atliekvielu noteikšanas testi

- 1) Šā punkta nolūkā piemēro Padomes Regulā (EEK) Nr. 470/2009 sniegtās definīcijas.
- 2) Atliekvielu izzušanas no ēdamajiem audiem vai no apstrādātajiem dzīvniekiem iegūtām olām, piena un medus (attiecīgā gadījumā – vaska) pētījumu mērķis 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.
- 3) Tādu veterināro zāļu gadījumā, kas paredzētas lietošanai produktīvajiem dzīvniekiem, atliekvielu dokumentācijā atspoguļo:
 - a) to, kādā mērā un cik ilgi veterināro zāļu vai to metabolītu atliekas saglabājas apstrādātā dzīvnieka audos, kurus lieto pārtikā, vai no tā iegūtajā pienā, olās un/vai medū (attiecīgā gadījumā – vaskā);
 - b) to, ka nolūkā novērst jebkādu risku apstrādātā dzīvnieka pārtikas produkta patērētāja veselībai, ir iespējams noteikt izpildāmus zāļu izdalīšanās periodus, ko iespējams ievērot praktiskas lauksaimniecības apstākļos;
 - c) to, ka atlieku izzušanas pētījumos izmantotā(-ās) analītiskā(-ās) metode(-es) ir pietiekami validēta(-as), lai būtu nepieciešamā drošība, ka iesniegtie atlieku dati ir derīgi par pamatu zāļu izdalīšanās perioda noteikšanai.

III.a.3.B1. Produkta identifikācija

Sniedz testēšanā izmantoto veterināro zāļu identifikāciju, iekļaujot:

- a) sastāvu;
- b) attiecīgās(-o) partijas(-u) fizikālo un ķīmisko testu (aktivitātes un tīrības) rezultātus;
- c) partijas identifikāciju.

III.a.3.B2. Atliekvielu izzušana

- 1) Šajos pētījumos, kuros novērtē, kādā ātrumā atliekvielas izzūd mērķa dzīvniekā pēc pēdējās veterināro zāļu ievadīšanas, mērķis ir ļaut noteikt zāļu izdalīšanās periodus, kas nepieciešami, lai nodrošinātu, ka no apstrādātajiem dzīvniekiem iegūtajā pārtikā nav atlieku, kas var radīt apdraudējumu patērētājiem.
- 2) Norāda maksimālo atliekvielu ierobežojumu pašreizējo statusu attiecībā uz veterināro zāļu komponentiem attiecīgajās mērķsugās.
- 3) Klātesošo atliekvielu līmeņus nosaka pietiekamu reižu skaitu pēc tam, kad testa dzīvnieki saņēmuši veterināro zāļu pēdējo devu. Pētījumus ar zīdītājiem un putniem veic saskaņā ar VICH GL48 un citām attiecīgām pamatnostādņēm. Pētījumus par atliekvielām medū veic saskaņā ar VICH GL56, un atliekvielu izzušanas pētījumus ar ūdenī mītošām sugām veic saskaņā ar VICH GL57.
- 4) Pamatojoties uz novērtējumu, izklāsta pamatojumu ierosinātajam izdalīšanās periodam.

III.a.3.B3. Atliekvielu analītiskā metode

- 1) Atliekvielu izzušanas pētījumu (pētījumus), analītisko metodi vai metodes un to validāciju veic saskaņā ar VICH GL49.
- 2) Ierosinātās analītiskās metodes piemērotību izvērtē, vadoties no zinātnes attīstības un tehnisko zināšanu līmeņa laikā, kad tiek iesniegts pieteikums.

III.a.4. 4. daļa. Iedarbīguma dokumentācija (preklīniskie pētījumi un klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i))**III.a.4.A. Preklīniskie pētījumi**

Preklīnisko pētījumu mērķis ir izpētīt produkta drošumu un iedarbīgumu mērķa dzīvniekiem, un tie ir vajadzīgi, lai noteiktu produkta farmakoloģisko aktivitāti, farmakokinētiskās īpašības, devas un intervālu starp devām, rezistenci (ja piemērojams) un toleranci mērķa dzīvniekiem.

III.a.4.A1. Farmakoloģija**III.a.4.A1.1. Farmakodinamika**

- 1) Raksturo veterinārajās zālēs iekļautās(-o) aktīvās(-u) vielas(-u) farmakodinamisko iedarbību.
- 2) Pienācīgi apraksta darbības veidu un farmakoloģisko iedarbību, uz kuriem ierosinātais pieteikums ir balstīts praksē, tostarp sekundāro ietekmi (ja tāda ir). Kopumā izpēta iedarbību uz galvenajām ķermeņa funkcijām. 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 aktivitāte, tad atspoguļo atšķirību un uzrāda tās statistisko nozīmīgumu.
- 3) Izpēta citu produkta īpašību (piemēram, ievadīšanas veida vai preparatīvā formas) iedarbību uz aktīvās vielas farmakoloģisko aktivitāti.
- 4) Eksperimenta metodes, ja vien tās nav standarta procedūras, apraksta tik sīki, lai tās varētu reproducēt, un nosaka to derīgumu. Eksperimenta rezultātus skaidri izklāsta, un norāda jebkādu statistisku salīdzinājumu iznākumu.
- 5) Ja nav pietiekama pamatojuma par pretējo, izpēta arī visas kvantitatīvās modifikācijas attiecībā uz reakciju, kas rodas no vielas atkārtotas lietošanas.

III.a.4.A1.2. Farmakokinētika

- 1) Farmakokinētiskie pamatdati par aktīvo vielu ir vajadzīgi saistībā ar veterināro zāļu drošuma un iedarbīguma novērtēšanu mērķa dzīvnieku sugām, īpaši ja runa ir par jaunu vielu vai preparatīvo formu.
- 2) Mērķa dzīvnieku sugu farmakokinētisko pētījumu mērķus var iedalīt četrās galvenajās jomās:
 - a) raksturot aktīvās vielas galvenās farmakokinētiskās īpašības (proti, uzsūkšanos, izplatīšanos, metabolismu un izdalīšanos) preparātā;
 - b) izpētīt saistību starp devu režīmu, plazmas un audu koncentrāciju laika gaitā un farmakoloģisku, terapeitisku vai toksisku iedarbību;
 - c) attiecīgā gadījumā salīdzināt farmakokinētiskos parametrus starp dažādām mērķsugām un izpētīt iespējamās atšķirības starp sugām, kas ietekmē mērķa dzīvnieku drošumu un veterināro zāļu iedarbību;
 - d) attiecīgā gadījumā salīdzināt bioloģisko pieejamību, lai atbalstītu drošuma un iedarbīguma informācijas sasaisti starp dažādiem produktiem, zāļu formām, stiprumu vai ievadīšanas veidiem vai salīdzinātu ietekmi, ko rada izmaiņas ražošanā vai sastāvā, tostarp izmēģinājuma un galīgajā produktā.
- 3) Attiecībā uz mērķa dzīvnieku sugām farmakokinētiskie pētījumi ir nepieciešami kā papildinājums farmakodinamiskajiem pētījumiem, lai veicinātu iedarbīga devas režīma noteikšanu (ievadīšanas veids un vieta, deva, intervāls starp devām, ievadīšanas reižu skaits utt.). Atbilstīgi noteiktiem populācijas mainīgajiem lielumiem var būt nepieciešami papildu farmakokinētiskie pētījumi, lai noteiktu dozēšanas režīmu.

- 4) Ja farmakokinētiskie pētījumi iesniegti atbilstīgi dokumentācijas 3. daļai, var sniegt savstarpēju norādi uz šādiem pētījumiem.
- 5) Attiecībā uz fiksētām kombinācijām sk. IV iedaļu.

III.a.4.A2. **Rezistences attīstība un saistītie riski dzīvniekiem**

- 1) Attiecībā uz būtiskām bioloģiskas izcelsmes veterinārajām zālēm (piemēram, vielām ar antimikrobiālu un antiparazītisku iedarbību) sniedz informāciju par pašreizējo rezistenci (attiecīgā gadījumā) un par tādas rezistences iespējamo rašanos, kas ir klīniski nozīmīga attiecībā uz indikāciju mērķa dzīvnieku sugām, uz kuru attiecas pieteikums. Ja iespējams, sniedz informāciju par rezistences mehānismu(-iem), rezistences molekulārās ģenētikas pamatu un rezistences noteicošo faktoru pārnesanas ātrumu. Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par līdzrezistenci un šķērsrezistenci. Pieteikuma iesniedzējs ierosina pasākumus, lai ierobežotu veterināro zāļu paredzētā lietojuma rezistences attīstību klīniski nozīmīgos organismos.
- 2) Rezistenci, kas ir būtiska attiecībā uz risku cilvēkiem, apraksta dokumentācijas 3. daļā. Attiecīgā gadījumā sniedz savstarpēju norādi uz dokumentācijas 3. daļā izklāstītajiem datiem.

III.a.4.A3. **Devu noteikšana un apstiprināšana**

- 1) Iesniedz atbilstošus datus, lai pamatotu ierosināto devu, intervālu starp devām, ārstēšanas ilgumu un jebkādu atkārtotas ārstēšanas intervālu.
- 2) Attiecībā uz pētījumiem, kas veikti lauka apstākļos, sniedz attiecīgu informāciju, kā izklāstīts atbilstīgi klīniskajiem pētījumiem.

III.a.4.A4. **Tolerance mērķa dzīvnieku sugās**

- 1) Pēta veterināro zāļu lokālo un sistēmisko toleranci mērķa dzīvnieku sugās. Mērķa dzīvnieku sugu pētījumu mērķis ir raksturot intolerances pazīmes un noteikt atbilstošu drošuma rezervi, izmantojot ieteikto(-os) ievadīšanas veidu(-us). To var panākt, palielinot devu un/vai ārstēšanas ilgumu.
- 2) Pētījuma ziņojumā iekļauj ziņas par visām sagaidāmajām farmakoloģiskajām iedarbībām un blakusparādībām. Pētījumus par drošumu mērķa dzīvniekiem veic saskaņā ar VICH un attiecīgajiem Aģentūras publicētajiem norādījumiem. Arī citi preklīniskie pētījumi un klīniskie pētījumi kopā ar attiecīgo informāciju no publicētās literatūras var sniegt informāciju par drošumu mērķsugām.

III.a.4.B. **Klīniskie izmēģinājumi**

III.a.4.B1. **Vispārīgie principi**

- 1) Klīniskos izmēģinājumus izstrādā, veic un par tiem ziņo, ņemot vērā VICH un attiecīgos Aģentūras publicētos norādījumus. Datus, kas izriet no klīniskajiem izmēģinājumiem, kuri veikti ārpus Savienības, var ņemt vērā tirdzniecības atļaujas pieteikuma novērtēšanā tikai tad, ja dati ir pietiekami reprezentatīvi attiecībā uz Savienības situāciju.
- 2) Eksperimentālus datus, piemēram, izpētes izmēģinājumus/pilotizmēģinājumus, vai rezultātus no neeksperimentālām pieejām apstiprina ar datiem, kas iegūti normālos lauka apstākļos, ja vien nav pamata rīkoties citādi.
- 3) Klīnisko izmēģinājumu mērķis ir lauka apstākļos izpētīt veterināro zāļu drošumu un iedarbīgumu mērķa dzīvniekiem normālos dzīvnieku audzēšanas apstākļos un/vai kā daļu no labas veterinārās prakses. Tie parāda veterināro zāļu iedarbību pēc to ievadīšanas paredzētajām mērķsugām, izmantojot ierosināto dozēšanas režīmu un ierosināto(-os) ievadīšanas veidu(-us). Izmēģinājumu plāno tā, lai pamatotu indikācijas un vērā jebkādas kontrindikācijas atbilstīgi sugai, vecumam, šķirnei un dzimumam, zāļu lietošanas norādījumus, kā arī jebkādas to iespējamās blakusparādības.
- 4) Visus veterināros klīniskos izmēģinājumus veic saskaņā ar sīki izstrādātu izmēģinājuma protokolu. Uz to formu etiķetēm, kuras paredzēts izmantot veterinārajos klīniskajos izmēģinājumos Savienībā, skaidri un neizdzēšami norāda vārdus "tikai veterināriem klīniskiem izmēģinājumiem".

- 5) Ja vien nav pamatots citādi, klīniskos izmēģinājumus veic ar kontroles dzīvniekiem (kontrolētie klīniskie izmēģinājumi). Ar jauno produktu iegūtos iedarbīguma rezultātus salīdzina ar to mērķa dzīvnieku sugu rezultātiem, kuri saņemusi veterinārās zāles, kas apstiprinātas Savienībā un kas apliecinājušas pieņemamu iedarbīguma līmeni un ir apstiprinātas ierosinātajai(-ām) indikācijai(-ām) izmantošanai tai pašai mērķa dzīvnieku sugai, vai placebo vai neārstējošās zāles. Ziņo par visiem iegūtajiem rezultātiem neatkarīgi no tā, vai tie ir pozitīvi vai negatīvi.
- 6) Ja vien nav pamatots citādi, klīnisko izmēģinājumu protokolu izstrādē, analizē un izvērtēšanā izmanto noteiktos statistiskos principus saskaņā ar attiecīgajiem Aģentūras publicētajiem norādījumiem.

III.a.4.B2. Dokumentācija

Lai nodrošinātu objektīvu produkta vispārējo riska un ieguvumu līdzsvara izvērtējumu, iedarbīguma dokumentācijā iekļauj visu preklīnisko un klīnisko dokumentāciju neatkarīgi no tā, vai tā ir labvēlīga vai nelabvēlīga veterinārajām zālēm.

III.a.4.B2.1. Preklīnisko pētījumi rezultāti

Pēc iespējas jāsniedz sīkas ziņas par rezultātiem, kas iegūti:

- testos, kas demonstrē farmakoloģisko aktivitāti;
- testos, kas demonstrē farmakodinamiskus mehānismus, kuri ir terapeitiskās iedarbības pamatā;
- testos, kas demonstrē galveno farmakokinētisko profilu;
- testos, kas demonstrē mērķa dzīvnieka drošumu;
- testos, kurus veic, lai noteiktu un apstiprinātu devu (tostarp intervālu starp devām, ārstēšanas ilgumu un jebkādu atkārtotas ārstēšanas intervālu);
- testos un pētījumos par rezistenci, ja piemērojams.

Ja šo testu gaitā tiek iegūti neparedzēti rezultāti, tos pietiekami detalizēti raksturo. Visos preklīnisko pētījumu ziņojumos turklāt sniedz arī šādas sīki izklāstītas ziņas:

- kopsavilkums;
- pētījuma protokols;
- sīks apraksts par mērķiem, plānojumu un norisi, iekļaujot izmantotās metodes, aparatūru un materiālus, tādas ziņas kā suga, vecums, svars, dzimums, skaits, dzīvnieku šķirne vai līnija, dzīvnieku identifikācija, deva, lietošanas veids un grafiks;
- rezultātu statistiska analīze;
- objektīvs iegūto rezultātu iztirzājums, kas noved pie secinājumiem attiecībā uz veterināro zāļu iedarbīgumu un drošumu mērķsugai.

Šo datu nesniegšanu pamato.

III.a.4.B2.2. Klīnisko izmēģinājumu rezultāti

Katrs pētnieks iesniedz visas ziņas uz individuālām protokola lapām gadījumā, ja notiek individuāla apstrāde, un uz kolektīvām protokola lapām, ja notiek kolektīva apstrāde.

Tirdzniecības atļaujas turētājs veic visus nepieciešamos 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:

- pārbaužu skaitu, testa dzīvnieku skaitu, kas apstrādāti vai nu individuāli, vai kolektīvi, sadalījumā pa sugām, šķirnēm vai līnijām, pēc vecuma un dzimuma;
- to dzīvnieku skaitu, kas priekšlaicīgi izņemti no izmēģinājumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;

- c) kontroles dzīvniekiem – to, vai tie:
 - i) nav saņēmuši ārstēšanu;
 - ii) ir saņēmuši placebo;
 - iii) ir saņēmuši citas veterinārās zāles, kas atļautas Savienībā un ir parādījušas pieņemamu iedarbīguma līmeni un kas apstiprinātas ierosinātajai(-ām) indikācijai(-ām) lietošanai tai pašai mērķa dzīvnieku sugai, vai
 - iv) saņēmuši to pašu pētāmo aktīvo vielu citā preparatīvā formā vai citā lietošanas veidā;
- d) novēroto blakusparādību biežumu;
- e) attiecīgā gadījumā – novērojumus par ietekmi uz dzīvnieku uzvedību;
- f) datus par testa 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 jāņem īpaši;
- g) rezultātu statistisku novērtējumu.

Galvenais pētnieks izdara vispārīgus secinājumus par veterināro zāļu drošumu un iedarbīgumu mērķa dzīvniekiem piedāvātajos lietošanas apstākļos un jo īpaši par jebkādu informāciju saistībā ar indikācijām un kontrindikācijām, devām un vidējo ārstēšanas ilgumu, un attiecīgi jebkādam novērotajam mijiedarbībām ar citām veterinārām zālēm vai barības piedevām, kā arī par jebkādiem īpašiem piesardzības pasākumiem, kas jāievēro ārstēšanas laikā, un par pārdozēšanas klīniskajām pazīmēm, ja tādas novēro.

III.b IEDAĻA

PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ IMUNOLOĢISKĀM VETERINĀRĀM ZĀLĒM

Turpmākās prasības attiecas uz imunoloģiskām veterinārajām zālēm, kas definētas 4. panta 5. punktā, izņemot, ja IV iedaļā noteikts citādi.

III.b.1. **1. daļa. Dokumentācijas kopsavilkums**

Lūdzu skatīt I iedaļu.

III.b.2. **2. daļa. Kvalitātes dokumentācija (fizikāli ķīmiskā, bioloģiskā un mikrobioloģiskā informācija)**

III.b.2.A. **Produkta apraksts**

III.b.2A1. **Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs**

- 1) Imunoloģisku veterināro zāļu visu komponentu kvalitatīvā sastāva jēdziens ietver to, ka nosauc un apraksta:
 - a) aktīvo(-ās) vielu(-as);
 - b) adjuvantu komponentus;
 - c) citu palīgvielu komponentu(-us) neatkarīgi no to veida un lietotā daudzuma, ietverot konservantus, stabilizatorus, emulgatorus, krāsvielas, garšas un aromātiskās vielas, kontrastvielas u. tml.;
 - d) pievienotos šķīdinātājus, ko izmanto, lai zāles sagatavotu lietošanai.
- 2) Datus, kas minēti 1. punktā, papildina ar visiem būtiskajiem datiem par tiešo iepakojumu un, ja nepieciešams, par ārējo iepakojumu un attiecīgā gadījumā par tā aizvēšanas veidu kopā ar datiem par imunoloģisko veterināro zāļu lietošanas vai ievadīšanas ierīcēm, ko piegādā kopā ar zālēm. Ja ierīci nepiegādā kopā ar imunoloģiskajām veterinārajām zālēm, attiecīgo informāciju par ierīci sniedz, ja tā nepieciešama produktam novērtējumam.
- 3) Parastā terminoloģija, kas lietojama, aprakstot imunoloģisku veterināro zāļu komponentus, neatkarīgi no 8. panta pārējo noteikumu piemērošanas nozīmē:

- a) attiecībā uz vielām, kas ierakstītas Eiropas farmakopejā vai, ja tā nav, kādas dalībvalsts farmakopejā, – attiecīgās monogrāfijas galveno nosaukumu, kas ir obligāts visām šīm vielām, ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju;
 - b) attiecībā uz pārējām vielām – PVO ieteikto SNN, kam var būt pievienots kāds cits nepatentēts nosaukums vai, ja tāda nav, precīzs zinātniskais nosaukums; vielas, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai precīza zinātniskā nosaukuma, apraksta, izklāstot, kā un no kā tās pagatavotas, attiecīgi papildinot ar citām svarīgām ziņām;
 - c) attiecībā uz krāsvielu – apzīmējumu ar “E” kodu, kas tām noteikts Direktīvā 2009/35/EK.
- 4) Lai sniegtu imunoloģisku veterināro zāļu aktīvo vielu kvantitatīvā sastāva datus, 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 adjuvantu un palīgvielas komponentiem – masu un tilpumu katrai no tām, attiecīgi ņemot vērā II.b.2.B daļā noteiktās ziņas.
- 5) Ja ir noteikta starptautiskā bioloģiskās aktivitātes vienība, lieto to.
- 6) Tādas bioloģiskās aktivitātes vienības, par kurām nav publicētu datu, izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par sastāvdaļu aktivitāti, piemēram, norādot apjomu, kas noteikts, veicot gala produkta titrāciju vai potences testēšanu.
- 7) Sastāvu norāda, to izsakot kā minimālo daudzumu vai – attiecīgā gadījumā – maksimālo daudzumu.

III.b.2.A2. **Produkta izstrāde**

- 1) Sniedz skaidrojumu cita starpā par:
- a) sastāva izvēli un sastāvdaļu izpēti, jo īpaši attiecībā uz paredzētajām to funkcijām un to attiecīgajām koncentrācijām;
 - b) pamato konservanta iekļaušanu sastāvā;
 - c) tiešo iepakojumu un iepakojuma un tā noslēgšanas sistēmas piemērotību gatavā produkta glabāšanai un izmantošanai. Iesniedz pētījumu par gatavā produkta un primārā iepakojuma mijiedarbību, ja šādas mijiedarbības risku uzskata par iespējamu, un tas jo īpaši attiecas uz injicējamiem preparātiem;
 - d) attiecīgā gadījumā – iespējamu turpmāku iepakojumu, ārējo iepakojumu;
 - e) ierosinātajiem iepakojuma izmēriem attiecībā pret paredzēto ievadišanas veidu, posoloģiju un mērķsugām;
 - f) jebkādu devas palielinājumu, lai garantētu minimālu potenci/antigēnu saturu glabāšanas laika beigās, to pamatojot;
 - g) izvēlēto aktīvās vielas un gatavā produkta ražošanas procesu;
 - h) izklāsta atšķirības starp ražošanas procesu(-iem), ko izmanto klīniskajos izmēģinājumos izmantoto partiju ražošanai, un procesu, kas aprakstīts tirdzniecības atļaujas pieteikumā;
 - i) ja ir ieteicams gatavajam produktam veikt papildtestu (piemēram, diagnostikas testu), sniedz attiecīgu informāciju par šo testu.
- 2) Šis skaidrojumu pamato ar zinātniskiem datiem par produkta izstrādi.

III.b.2.B. Ražošanas metodes apraksts

- 1) Ražošanas metodes aprakstu, ko atbilstīgi 8. pantam pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikumam, sagatavo tā, lai tas sniegtu pietiekamu pārskatu par izmantoto darbību raksturu, tostarp ražošanas procesa galveno posmu identifikāciju.
- 2) Ražošanas procesa aprakstā iekļauj vismaz šādu informāciju:
 - a) dažādus ražošanas posmus (ietverot antigēnu ražošanas un attīrīšanas procedūras), kam pievieno procesa plūsmkarti, lai varētu veikt novērtējumu attiecībā uz ražošanas procedūras atkārtojamību un blakusparādību risku gatavajā produktā, piemēram, mikrobioloģiskā piesārņojuma risku;
 - b) nepārtrauktās ražošanas gadījumā – pilnīgus datus par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu visu gatavā produkta partiju homogēnumu un viendabību. Sniedz informāciju par to, kā nosaka partiju, un par ierosināto(-ajiem) komerciālo partiju izmēru(-iem);
 - c) visu to vielu sarakstu, kas izmantotas atbilstošos posmos, tostarp arī tādas, kuras nav iespējams reģenerēt ražošanas gaitā;
 - d) ziņas attiecībā uz samaisīšanu, sniedzot kvantitatīvus datus par visām izmantotajām vielām, iekļaujot reprezentatīvas produkcijas partijas piemēru;
 - e) ražošanas gaitā veikto kontroļu sarakstu, norādot arī ražošanas posmu, kurā tās veiktas;
 - f) attiecībā uz steriliem produktiem, ja izmantoti farmakopejās nenoteikti standarta sterilizēšanas nosacījumi, – datus par izmantoto sterilizēšanas procesu un/vai aseptikas procedūrām.
- 3) Apraksta un dokumentē visu ražošanas procesā izmantoto kontroles metožu validāciju un iesniedz tās rezultātus, ja vien nav pamatots citādi. Pierāda ražošanas procesa galveno posmu validāciju un visa ražošanas procesa validāciju, iesniedzot rezultātus par trīs secīgām partijām, kas saražotas, izmantojot aprakstīto metodi.

III.b.2.C. Izejvielu ražošana un kontrole

- 1) Šajā daļā “izejvielas” nozīmē visas sastāvdaļas, ko izmanto imunoloģisku veterināro zāļu ražošanā.
- 2) Komerciāli pieejamas lietošanai gatavas adjuvantu sistēmas, kas apzīmētas ar zīmolvārdu, kā arī kultivēšanas barotnes, ko izmanto aktīvās vielas ražošanai un kas sastāv no vairākiem komponentiem, uzskata par vienu izejvielu. Tomēr kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu norāda tiktāl, ciktāl iestādes šo informāciju uzskata par attiecināmu uz gatavā produkta kvalitāti un iespējamu risku.
- 3) Ja minēto kultivēšanas barotņu vai adjuvantu sistēmu sagatavošanā izmanto dzīvnieku izcelsmes materiālus, norāda izmantotās dzīvnieku sugas un audus, kā arī pierāda atbilstību attiecīgajām monogrāfijām, tostarp Eiropas farmakopejas vispārīgajām monogrāfijām un vispārīgajām nodaļām.
- 4) Pieteikuma iesniedzējs iesniedz dokumentāciju, kas apliecina, ka izejvielas, tostarp sējmateriāli, šūnu uzskējumi, seruma partijas un citi dzīvnieku izcelsmes materiāli, kas attiecas uz TSE pārnesanu, un veterināro zāļu ražošana atbilst Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar cilvēkiem paredzētajām un veterinārājām zālēm, kā arī attiecīgās Eiropas farmakopejas monogrāfijas prasībām. Lai pierādītu atbilstību, var izmantot Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorāta izsniegtos atbilstības sertifikātus ar atsauci uz attiecīgo Eiropas farmakopejas monogrāfiju.
- 5) Dokumentācijā iekļauj specifikācijas, informāciju par testiem, kas veicami attiecībā uz visu izejvielu partiju kvalitātes kontroli, un rezultātus par visu izmantoto komponentu partiju, un to iesniedz saskaņā ar šīs daļas prasībām.

- 6) Lai pierādītu atbilstību noteiktajai specifikācijai, iesniedz izejvielu analīzes sertifikātus.
- 7) Krāsvielas visos gadījumos atbilst Direktīvas 2009/35/EK prasībām.
- 8) Antibiotiku izmantošana ražošanas laikā un konservantu iekļaušana gatavā produkta sastāvā ir jāpamato, un tai jāatbilst Eiropas Farmakopejai.
- 9) Par jaunām palīgvielām, t. i., palīgvielu(-ām), ko Savienībā veterinārajās zālēs izmanto pirmo reizi, vai ja zāļu lietošanas veids ir jauns, sniedz sāku informāciju par palīgvielu ražošanu, raksturojumu un kontroli, sniedzot savstarpējas norādes uz drošuma datiem, kas iegūti gan klīniskajā, gan preklīniskajā izpētē. Attiecībā uz krāsvielām par pietiekamām uzskata II.2.C2. daļas 3. un 4. punktā minētās atbilstības deklarācijas.

III.b.2.C1. Farmakopejās norādītās izejvielas

- 1) Eiropas farmakopejas monogrāfijas ir piemērojamas visām izejvielām, kas tajā minētas, ja vien netiek sniegts pienācīgs pamatojums.
- 2) Attiecībā uz citām vielām katra dalībvalsts var pieprasīt savas farmakopejas ievērošanu saistībā ar tās teritorijā ražotiem produktiem.
- 3) Analīzes metožu aprakstu var aizstāt ar sāku atsauci uz attiecīgo farmakopeju.
- 4) Tirdzniecības atļaujas pieteikumā norāda regulāros testus, ko veic katrai izejvielu partijai. Ja izmanto citus testus, kas nav minēti farmakopejā, iesniedz pierādījumus, ka izejvielas atbilst attiecīgās farmakopejas kvalitātes prasībām.
- 5) 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.

III.b.2.C2. Izejvielas, kas nav uzskaitītas farmakopejā

III.b.2.C2.1. Bioloģiskas izcelsmes izejvielas

- 1) Aprakstu sniedz monogrāfijas veidā.
- 2) Vakcīnas ražošanu, kad vien iespējams, balsta uz sējmateriālu sēriju sistēmu un uz izveidotajiem šūnu uzskaitēm. Tādu imunoloģisko veterināro zāļu ražošanai, kas sastāv no seruma, norāda ieguvē izmantotā dzīvnieka vispārējo veselības stāvokli un imunoloģisko stāvokli, un izmanto noteiktus izejvielu kopumus.
- 3) Apraksta un dokumentē izejvielu izcelsmi, ieskaitot ģeogrāfisko reģionu, un vēsturi.
- 4) Attiecībā uz ģēnu inženierijas izejvielām 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, plazmīdu vektora oligonukleotīdās sekvenču šūnās, kotransfekcijā izmantotās plazmīdas, pievienotie vai izņemtie gēni, gatavās struktūras un izdalīto ģēnu bioloģiskās īpašības, pavairojumu skaits un ģenētiskā stabilitāte.
- 5) Ja veterinārās zāles satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO) vai sastāv no tiem, pieteikuma daļai, kas attiecas uz kvalitāti, pievieno dokumentus, kas prasīti saskaņā ar Direktīvu 2001/18/EK.

- 6) Sējmateriālus, tostarp šūnu uzsējumus un izejmateriāla serumu antiseruma pagatavošanai, testē, lai noteiktu identitāti, un pierāda svešas izcelsmes ierosinātāju neesību atbilstoši Eiropas farmakopejai.
- 7) Sniedz informāciju par visām bioloģiskas izcelsmes vielām, ko izmanto katrā ražošanas procesa posmā. Šī informācija ietver šādas ziņas:
 - a) sīkas ziņas par materiālu avotu;
 - b) sīkas ziņas par jebkādu veikto apstrādi, attīrīšanu un inaktivāciju kopā ar datiem par šo procesu validēšanu un ražošanas gaitā veikto kontroli;
 - c) sīkas ziņas par jebkādiem piesārņojuma testiem, ko veic katrai vielas partijai.
- 8) Ja ir atklāta svešas izcelsmes ierosinātāju klātbūtne vai ir aizdomas par to, attiecīgo materiālu utilizē vai apstrādā, lai mazinātu klātbūtnes risku validētā apstrādē. Ja pēc apstrādes tiek konstatēta klātbūtne vai ir aizdomas par to, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, ja produkta turpmākā apstrādē tiek nodrošināta šādu patogēnu likvidācija un/vai inaktivācija; šādu svešas izcelsmes ierosinātāju likvidēšanu un/vai inaktivāciju pierāda.
- 9) Ja izmanto šūnu uzsējumus, atspoguļo to, ka šūnu raksturlielumi palikuši nemainīgi līdz pat augstākajam ražošanā lietotās pasāžas līmenim.
- 10) Dzīvām novājinātām vakcīnām apstiprina uzsējuma novājinājuma īpašību stabilitāti. To parasti apstiprina ar virulences reversijas neesību mērķa dzīvnieku sugām, ja vien ar novājināšanu nav saistīta kāda specifiska īpašība (piemēram, ģenētiskais marķieris, termiskā stabilitāte).
- 11) Pēc pieprasījuma iesniedz bioloģisko izejvielu vai testēšanas procedūrā izmantoto reaģentu paraugus, lai kompetentā iestāde varētu vienoties par pārbaudes testu veikšanu.

III.b.2.C2.2. **Nebioloģiskas izcelsmes izejvielas**

Aprakstu sniedz monogrāfijas veidā ar šādām pozīcijām:

- a) izejvielas nosaukumam, kas atbilst III.b.2.A1. daļas 3. punkta prasībām, pievieno komerciālos vai zinātniskos sinonīmus;
- b) izejvielas apraksts, kas izklāstīts līdzīgā veidā, kā to veic Eiropas farmakopejas apraksta punktā;
- c) izejvielas funkcija;
- d) identifikācijas metodes;
- e) norāda jebkādas īpašas piesardzības pasākumus, kas var būt vajadzīgi izejvielas uzglabāšanai, un, vajadzības gadījumā, maksimāli pieļaujamo uzglabāšanas laika posmu.

III.b.2.D. **Kontroltesti ražošanas procesa gaitā**

- 1) Dokumentācijā iekļauj ziņas par kontroltestiem, kas veikti produkcijai kādā ražošanas starpposmā, lai nodrošinātu ražošanas procesa un gala produkta atbilstību. Nosaka specififikācijas katram kontroltestam, un apraksta analītiskās metodes. Iesniedz kontroltestu validāciju attiecībā uz parametriem, ko uzskata par svarīgiem ražošanas procesam, ja vien nav pamatots citādi.
- 2) Inaktivētām vai detoksificētām vakcīnām inaktivāciju vai detoksikāciju testē katra ražošanas cikla laikā, cik drīz vien iespējams pēc inaktivācijas vai detoksikācijas procedūras pabeigšanas un pēc neitralizācijas, ja tāda noris, bet pirms nākamā ražošanas posma.
- 3) Saskaņā ar noteikumiem Direktīvā 2010/63/ES un Eiropas Konvencijā par izmēģinājumus un citos zinātniskos nolūkos izmantojamo mugurkaulnieku aizsardzību testus veic tā, lai izmantotu minimālu dzīvnieku skaitu un izraisītu mazākās iespējamās sāpes, ciešanas, diskomfortu vai ilgstošu kaitējumu. Izmanto alternatīvu *in vitro* testu, ja tas ir pieejams un ja tādējādi var aizstāt vai samazināt dzīvnieku izmantošanu vai mazināt to ciešanas.

III.b.2.E. Gatavā produkta kontroltesti

- 1) Attiecībā uz visiem testiem sniedz gatavā produkta analīzes metožu aprakstu, kas ir pietiekami detalizēts, lai varētu veikt kvalitātes novērtējumu.
- 2) Ja, pastāvot atbilstīgām monogrāfijām, izmanto citas testēšanas procedūras un robežlielumus, nevis tos, kas ierakstīti Eiropas farmakopejas monogrāfijās vai – ja tādu nav – dalībvalsts farmakopejā, sniedz pierādījumus par to, ka gatavais produkts, ja to testētu saskaņā ar šīm monogrāfijām, atbilstu šādas farmakopejas kvalitātes prasībām attiecībā uz konkrēto zāļu formu. Tirdzniecības atļaujas pieteikumā uzskaita tos testus, ko veic katras gatavā produkta partijas reprezentatīviem paraugiem. Attiecīgā gadījumā norāda to testu biežumu, kurus veic visai vakcīnu gala produkcijai, nevis partijai vai partijām, kas izgatavotas no tās. Norāda un pamato zāļu izlaišanas ierobežojumus. Iesniedz gatavajam produktam veikto kontroltestu validāciju.
- 3) Sniedz informāciju par references materiāla noteikšanu un aizstāšanu. Ja ir izmantots vairāk nekā viens references standarts, iesniedz kvalifikācijas vēsturi, aprakstot, kā tika uzturēta attiecība starp dažādiem standartiem.
- 4) Izmanto Eiropas farmakopejas ķīmisko un bioloģisko references materiālu, ja tas ir pieejams. Ja izmanto citus references preparātus un standartus, tos nosaka un sīki apraksta.
- 5) Saskaņā ar noteikumiem Direktīvā 2010/63/ES un Eiropas Konvencijā par izmēģinājumos un citos zinātniskos nolūkos izmantojamo mugurkaulnieku aizsardzību testus veic tā, lai izmantotu minimālu dzīvnieku skaitu un izraisītu mazākās iespējamās sāpes, ciešanas, diskomfortu vai ilgstošu kaitējumu. Izmanto alternatīvu *in vitro* testu, ja tas ir pieejams un ja tādējādi var aizstāt vai samazināt dzīvnieku izmantošanu vai mazināt to ciešanas.
- 6) Gatavā produkta vispārīgās īpašības
Vispārējo iezīmju testi, kad vien piemērojams, attiecas uz izskatu un uz fizikāliem vai ķīmiskiem testiem, piemēram, vadītspēju, pH, viskozitāti utt. Par katru no šīm iezīmēm pieteikuma iesniedzējs nosaka specifikācijas ar pienācīgām pielaišanas robežām.
- 7) Aktīvās(-o) vielas(-u) identificēšana
Vajadzības gadījumā veic īpašu identifikācijas testu. Attiecīgā gadījumā identifikācijas testu var apvienot ar partijas titru vai potences testu.
- 8) Partijas titrs vai potence
Aktīvās vielas daudzuma noteikšanu veic katrai sērijai, lai norādītu, ka katra sērija saturēs atbilstošu potenci vai titru drošuma un iedarbības nodrošināšanai.
- 9) Adjuvantu identificēšana un analīze
Verificē adjuvanta un tā sastāvdaļu daudzumu un veidu gatavajā produktā, ja vien nav pamatots citādi.
- 10) Tādu komponentu identificēšana un analīze, kas ir palīgvielas
Ciktāl nepieciešams, vismaz veic palīgvielu(-as) identifikācijas testus.
Obligāti jāveic augšējās un apakšējās robežas tests attiecībā uz konservantiem. Augšējās robežas tests ir obligāts attiecībā uz jebkādu citu palīgvielas sastāvdaļu, kas varētu izraisīt blakusparādības.
- 11) Sterilitātes un tīrības tests
Pierāda svešas izcelsmes ierosinātāju (baktēriju, mikoplazmas, sēnīšu un – attiecīgā gadījumā – bakteriāla endotoksīna) neesību parenterāli ievadītos produktos atbilstoši Eiropas farmakopejai. Attiecībā uz nešķīdriem produktiem, ko neievada parenterāli, pienācīgi pamatotos gadījumos pieņemama var būt atbilstība maksimālai mikrobioloģiskā piesārņojuma robežvērtībai stabilitātes testa vietā.

Veic attiecīgus testus, lai pārliecinātos par to, ka nav piesārņojuma ar svešas izcelsmes ierosinātājiem vai citām vielām, atbilstīgi imunoloģisko veterināro zāļu īpašībām, ražošanas metodei un apstākļiem. Lai pierādītu svešas izcelsmes ierosinātāju neesību, kā aprakstīts Eiropas farmakopejā, izmanto uz risku balstītu pieeju.

12) Atlikuma mitrums

Katru liofilizēta produkta sēriju testē attiecībā uz atlikuma mitrumu.

13) Iepildes tilpums

Veic atbilstošus testus, lai pierādītu pareizo iepildes tilpumu.

III.b.2.F. **Visu partiju atbilstība**

Lai nodrošinātu to, ka produkta kvalitāte ir nemainīga visām partijām, un lai pierādītu atbilstību specifikācijām, sniedz pilnīgu protokolu par trīs pēc kārtas ražotām partijām, kas ir reprezentatīvas attiecībā uz rutīnveida ražošanu, norādot visu ražošanas gaitā un gatavajam produktam veikto testu rezultātus. No kombinētiem produktiem iegūtos atbilstības datus var izmantot attiecībā uz atvasinātiem produktiem, kas satur vienu vai vairākas tādas pašas sastāvdaļas.

III.b.2.G. **Stabilitātes testi**

1) Stabilitātes testi attiecas uz aktīvās vielas un gatavā produkta, tostarp – attiecīgā gadījumā – šķīdinātāja(-u), stabilitāti.

2) Iesniedz aprakstu par testiem, kas veikti, lai atbalstītu glabāšanas laiku, ieteiktajiem uzglabāšanas nosacījumiem un specifikācijām glabāšanas laika beigās, kā ierosināts attiecībā uz aktīvo vielu un gatavo produktu. Šie testi vienmēr ir reāllaika pētījumi.

Ja starpproduktus, kas iegūti dažādos ražošanas procesa posmos, uzglabā, paredzētos uzglabāšanas apstākļus un ilgumu pienācīgi pamato, balstoties uz pieejamiem stabilitātes datiem.

3) Stabilitātes testus gatavajam produktam veic ar ne mazāk kā trīs reprezentatīvām partijām, kas saražotas saskaņā ar aprakstīto ražošanas procesu, un ar produktiem, ko uzglabā gala tarā; minētie testi ietver bioloģiskās un fizikāli ķīmiskās stabilitātes testus, ko veic ar regulāriem intervāliem attiecībā uz gatavo produktu līdz trīs mēnešiem pēc norādītā glabāšanas laika beigām.

4) Slēdzienos iekļauj analīžu rezultātus, kas pamato ierosināto glabāšanas laiku visos ierosinātajos uzglabāšanas apstākļos. Stabilitātes pētījumā iegūtos rezultātus ņem vērā, nosakot atbilstošas formulēšanas un izlaišanas specifikācijas, lai nodrošinātu produkta atbilstību norādītajam glabāšanas laikam.

5) Attiecībā uz produktiem, ko ievada ar barību, ja nepieciešams, sniedz informāciju arī par produkta glabāšanas laiku dažādās piemaisīšanas fāzēs, ja piemaisīšanu veic saskaņā ar ieteiktajiem norādījumiem.

6) Ja pirms ievadīšanas nepieciešams gatavo produktu sagatavot lietošanai vai ja gatavo produktu iemaisa dzeramajā ūdenī, nepieciešamas sīkas ziņas par atbilstoši norādījumiem lietošanai sagatavotā produkta ieteicamo glabāšanas laiku. Iesniedz datus, kas pamato ieteikto glabāšanas laiku lietošanai sagatavotajam produktam.

7) No kombinētiem produktiem iegūtos stabilitātes datus, ja tas ir pienācīgi pamatots, var izmantot attiecībā uz atvasinātiem produktiem, kas satur vienu vai vairākas vienas un tās pašas sastāvdaļas.

8) Vairāku devu trauku gadījumā attiecīgā situācijā sniedz stabilitātes datus, lai pamatotu produkta glabāšanas laiku pēc tā pirmās atvēršanas reizes, un nosaka izmantošanas glabāšanas laikā specifikāciju.

9) Pierāda jebkuras konservantu sistēmas efektivitāti.

10) Var pietikt ar informāciju par konservantu iedarbību citās līdzīgās tā paša ražotāja imunoloģiskajās veterinārajās zālēs.

- 11) Ja aktīvās vielas tiek uzglabātas, nosaka paredzētos uzglabāšanas nosacījumus un ilgumu, pamatojoties uz stabilitātes datiem. Šādus datus var iegūt, vai nu testējot pašas aktīvās vielas, vai veicot attiecīgu gatavā produkta testēšanu.

III.b.2.H. **Cita informācija**

Dokumentācijā var iekļaut šajā iedaļā neietvertu informāciju par imunoloģisko veterināro zāļu kvalitāti.

III.b.3. **3. daļa. Drošības dokumentācija (drošuma un atliekvielu noteikšanastestī)**

III.b.3.A. **Vispārīgās prasības**

- 1) Drošības dokumentācija ir pietiekama, lai varētu novērtēt:
 - a) imunoloģisko veterināro zāļu drošumu, kad tās ievada mērķsugām, un jebkādu nevēlamu ietekmi, kas var rasties ierosinātajos lietošanas apstākļos; minēto nevēlamo ietekmi novērtē attiecībā pret potenciālajiem produkta sniegtajiem ieguvumiem;
 - b) veterināro zāļu vai no apstrādātiem dzīvniekiem iegūtos pārtikas produktos esošas vielas iespējamo kaitīgo ietekmi cilvēkam;
 - c) potenciālos riskus, kas var rasties, ja cilvēks ir pakļauts veterināro zāļu iedarbībai, piemēram, tā lietošanas laikā dzīvniekam;
 - d) potenciālo apdraudējumu videi, kas izriet no veterināro zāļu lietošanas.
- 2) Preklīniskos pētījumus veic atbilstoši labas laboratorijas prakses (LLP) prasībām.

Pētījumi, kas neatbilst LLP, var būt pieņemami attiecībā uz nemērķa sugu pētījumiem, kā arī pētījumiem, kuros pienācīgi kontrolētos apstākļos izvērtē vakcīnu celmu imunoloģiskās, bioloģiskās vai ģenētiskās īpašības. Citas novirzes pamato.
- 3) Visus drošuma izmēģinājumus veic saskaņā ar pilnībā noteiktu sīki izklāstītu izmēģinājuma protokolu, ko reģistrē rakstiski pirms izmēģinājuma sākšanas. Izmēģinājuma dzīvnieku labturības nolūkos tie ir pakļauti veterinārajai uzraudzībai, un to pilnībā ievēro, sagatavojot jebkādu izmēģinājuma protokolu un veicot izmēģinājumu.
- 4) Attiecībā uz drošuma izmēģinājumu organizēšanu, veikšanu, datu vākšanu, dokumentēšanu un verificēšanu ir vajadzīgas iepriekš iedibinātas, sistemātiskas rakstveida procedūras.
- 5) Klīniskos izmēģinājumus (lauka izmēģinājumus) veic atbilstoši noteiktiem labas klīniskās prakses (LKP) principiem. Novirzes pamato.
- 6) Drošuma pētījumi atbilst attiecīgajām Eiropas farmakopejas prasībām. Novirzes pamato.
- 7) Drošuma pētījumus veic ar mērķsugu. Izmantojamo zāļu deva ir tāds daudzums, ko iesaka lietošanai, un drošuma testēšanā izmantoto partiju ņem no partijas vai partijām, kas saražotas saskaņā ar ražošanas procesu, kurš aprakstīts pieteikuma 2. daļā.
- 8) Laboratorijas testiem, kas aprakstīti B.1., B.2. un B.3. iedaļā, veterināro zāļu deva satur maksimālo titru, antigēnu saturu vai potenci. Nepieciešamības gadījumā antigēnu koncentrāciju var pielāgot, lai iegūtu vajadzīgo devu.
- 9) Imunoloģisko veterināro zāļu drošumu pierāda par katru to mērķa dzīvnieku sugas kategoriju, kurām tās ieteikts lietot, ar katru ieteikto ievadišanas veidu un metodi un izmantojot piedāvāto ievadišanas grafiku. Zinātniski pamatotos gadījumos var izmantot sliktākā gadījuma scenāriju attiecībā uz ievadišanas veidu un metodi.

- 10) Ja imunoloģiskas veterinārās zāles sastāv no dzīvjiem organismiem, īpašas prasības ir ietvertas B.6. daļā.
- 11) Datus un dokumentus, kas papildina tirdzniecības atļaujas pieteikumu, iesniedz saskaņā ar III.b.4.B daļas 4. punktā un III.b.4.C daļas 3. punktā izklāstītajām prasībām attiecībā uz preklīniskiem pētījumiem un klīniskajiem izmēģinājumiem..

III.b.3.B. **Preklīniskie pētījumi**

- 1) Vienas devas ievadīšanas drošums

Imunoloģiskās veterinārās zāles ievada ieteiktās devas apjomā un ar katru no ieteiktajiem ievadīšanas veidiem un metodēm visu to sugu un kategoriju dzīvniekiem (piemēram, minimālais vecums, grūšņi dzīvnieki, ja piemērojams), kuriem tās paredzēts lietot.

Dzīvniekus novērtē un pārbauda katru dienu, lai konstatētu, vai tiem neparādās sistēmiskas un lokālas reakcijas pazīmes, līdz brīdim, kad reakcijas vairs nav gaidāmas, bet visos gadījumos vismaz 14 dienas pēc zāļu ievadīšanas. Attiecīgā gadījumā šajā izpētē ietilpst rūpīgi veikta pēckaušanas makroskopiska un mikroskopiska apskate injicēšanas vietā. Reģistrē citus objektīvus kritērijus, tādus kā rektālā temperatūra un kopējās vērtības mērījumi.

Šis pētījums var būt daļa no atkārtotas devas pētījuma, kas jāveic saskaņā ar 3. punktu, vai arī to var neveikt, ja pārdozēšanas pētījuma, kas jāveic saskaņā ar 2. punktu, rezultāti nenorāda nekādas būtiskas sistēmisku vai lokālu reakciju pazīmes. Ja minēto pētījumu neveic, sistēmiskās vai lokālās reakcijas, kas novērotas pārdozēšanas pētījumā, izmanto par pamatu, lai raksturotu produkta drošumu zāļu aprakstā.

- 2) Vienas pārsniegtas devas ievadīšanas drošums

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

Imunoloģisku veterināro zāļu pārsniegtu devu, kas sastāv no desmit devām, piemēro katrā no ieteiktajiem ievadīšanas veidiem un metodēm dzīvniekiem no visjutīgākajām mērķsugas kategorijām, ja vien nav pamatota visiejutīgākā veida izvēle no vairākiem citiem veidiem. Ja imunoloģiskās veterinārās zāles ievada injekcijas veidā, devas un ievadīšanas veidu(-us) un metodi(-es) izvēlas, ņemot vērā maksimālo daudzumu, ko var ievadīt jebkurā vienā injicēšanas vietā.

Dzīvniekus novēro un apskata katru dienu vismaz 14 dienu pēc lietošanas attiecībā uz to, vai tiem parādās sistēmiskas un lokālas reakcijas pazīmes. Reģistrē citus kritērijus, tādus kā rektālā temperatūra un kopējās vērtības mērījumi.

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

- 3) Devas atkārtotas ievadīšanas drošums

Ja imunoloģiskās veterinārās zāles ir jāievada vairāk nekā vienu reizi kā daļa no pamata vakcinācijas sistēmas, ir jāveic pētījums par vienas devas atkārtotu ievadīšanu, lai atklātu jebkādas blakusparādības, ko izraisa šāda lietošana.

Šo testu veic visjutīgākajām mērķsugas kategorijām (piemēram, noteiktām šķirnēm, vecuma grupām), izmantojot katru ieteikto ievadīšanas veidu un metodi.

Nepārsniedz maksimālo ieteikto ievadīšanas reižu skaitu; attiecībā uz vakcīnām šajā ziņā ņem vērā ievadīšanas reižu skaitu primārajai vakcinācijai un pirmajai revakcinācijai.

Intervāls starp ievadīšanas reizēm var būt īsāks, nekā norādīts zāļu aprakstā. Izvēlēto intervālu pamato attiecībā uz ierosinātajiem lietošanas nosacījumiem.

Dzīvniekus novēro un apskata katru dienu vismaz 14 dienu pēc pēdējās lietošanas attiecībā uz to, vai tiem parādās sistēmiskas un lokālas reakcijas pazīmes. Reģistrē citus objektīvus kritērijus, tādus kā rektālā temperatūra un kopējās vērtības mērījumi.

4) Reproductīvo funkciju un spēju pārbaude

Reproduktīvo funkciju un spēju pārbaudi apsver, ja imunoloģiskās veterinārās zāles ir paredzētas lietošanai vai tās var lietot grūsnēm dzīvniekiem vai dējējputniem un ja dati liecina, ka izejvielas, no kurām produkts iegūts, var būt potenciāls riska faktors.

Reproduktīvo funkciju vīriešu dzimtas dzīvniekiem un tādiem sieviešu dzimtas dzīvniekiem, kas nav grūsnī, pēta ar ieteikto devu un ar visiejūtīgāko ievadīšanas veidu un metodi.

Attiecībā uz imunoloģiskām veterinārām zālēm, ko ieteicams lietot grūsnēm dzīvniekiem, reproductīvo funkciju un spēju pārbaudē aplūko ievadīšanas drošumu visā grūsnības periodā vai īpašā grūsnības periodā, ņemot vērā paredzēto produkta lietojumu.

Novērošanas periodu paildzina līdz atnešanās brīdim, lai izpētītu kaitīgo ietekmi uz pēcnācējiem, tostarp teratogēno toksiskumu un abortu izraisīto ietekmi.

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

5) Imunoloģisko funkciju pārbaude

Ja imunoloģiskām veterinārām 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

1) Vakcīnas celma izplatīšanās

Izpēta vakcīnas celma izplatīšanos no vakcinētiem uz nevakcinētiem mērķa dzīvniekiem, izmantojot ieteikto ievadīšanas veidu, kas visdrīzāk varētu izraisīt izplatīšanos. Turklāt var būt nepieciešams izpētīt izplatīšanos uz sugām, kas nav mērķsugu dzīvnieki un kas varētu būt visjutīgākās attiecībā pret dzīvu vakcīnas celmu. Iesniedz novērtējumu par to gadījumu skaitu, kad varētu notikt pārvešana no dzīvnieka uz dzīvnieku normālos lietošanas apstākļos, un izklāsta iespējamās sekas.

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 nozīmē dzīvās vakcīnas lieto produktīvajiem dzīvniekiem, šajos pētījumos īpaši ņem vērā organisma noturību injicēšanas vietā.

3) Virulences palielināšanās

Virulences palielināšanos vai 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 ievadīšanas veidu un metodi, kas visdrīzāk varētu izraisīt virulences palielināšanos, kas liecina par 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 mērķsugā.

4) Vakcīnas celma bioloģiskās īpašības

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

Attiecībā uz vakcīnām, kas satur dzīvu ģenētiski modificētu organismu vai organismus, ja celmā kā strukturāls proteīns ir iekļauts svešs gēns, ņem vērā celma virulences vai tropisma maiņas risku un, ja nepieciešams, veic īpašus testus.

- 5) Rekombinēšanās vai celmu genomu pārkārtošanās
- Izvērtē rekombinēšanās vai genomu pārkārtošanās iespējamību attiecībā uz laukiem vai citiem celmiem un iztīrā šādu notikumu sekas.
- 7) Lietotāju drošība
- Šajā iedaļā ietver tādu iztīrājumu par III.b.3.A–III.b.3.B daļā 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.
- Lietotāju drošību aplūko saskaņā ar attiecīgajiem Aģentūras publicētajiem norādījumiem.
- 8) Mijiedarbība
- Ja zāļu aprakstā ir paziņojums par saderību ar citām veterinārajām zālēm, pārbauda saistības drošumu. Raksturo visas citas zināmās mijiedarbības ar veterinārajām zālēm.

III.b.3.C. **Klīniskie izmēģinājumi**

Ja vien nav pamatots citādi, preklīnisko pētījumu rezultātus papildina ar datiem no klīniskajiem izmēģinājumiem, izmantojot partijas, kas raksturo tirdzniecības atļaujas pieteikumā aprakstīto ražošanas procesu. Gan drošumu, gan iedarbīgumu var izpētīt vienos un tajos pašos klīniskajos izmēģinājumos.

III.b.3.D. **Vidiskā riska novērtējums**

- 1) Vidiskā riska novērtējumu veic, lai novērtētu iespējamo kaitīgo ietekmi uz vidi, kas var rasties, lietojot veterinārās zāles, un noteiktu šādas ietekmes risku. Novērtējumā arī identificē visus piesardzības pasākumus, kas var būt nepieciešami šāda riska mazināšanai.
- 2) Šis novērtējums sastāv no diviem posmiem. Novērtējuma pirmo posmu veic vienmēr. Ziņas par novērtējumu sniedz saskaņā ar Aģentūras publicētajiem norādījumiem. Tajā konstatē iespējamo veterināro zāļu ietekmi uz vidi un ar jebkādu šādu ietekmi saistīto riska līmeni, īpaši ņemot vērā šādus jautājumus:
- a) dzīvnieku mērķsugas un ierosinātais lietošanas modelis;
 - b) ievadīšanas veids metode, jo īpaši – apjoms, kādā zāles iekļūst tieši vides sistēmā;
 - c) produkta, tā aktīvo vielu iespējamā izdalīšanās vai sekrēcija no apstrādāto dzīvnieku organisma vidē, šādu izdalījumu vai sekrētu saglabāšanās;
 - d) neizlietotā produkta vai no tā radušos atkritumu likvidēšana.
- 3) Ja zāles satur dzīvu vakcīnu celmus, kas var būt zoonotiski, novērtē cilvēkam radīto risku.
- 4) Ja pirmā posma secinājumi norāda uz iespējamu būtisku produkta ietekmi uz vidi, pieteikuma iesniedzējs veic otro posmu un novērtē veterināro zāļu potenciālo risku, ko tās varētu nodarīt videi. Vajadzības gadījumā var veikt turpmākus pētījumus par zāļu ietekmi (augšne, ūdens, gaiss, ūdens sistēmas, organismi, kas nav mērķorganismi).
- 5) Attiecībā uz DNS vakcīnām īpašu apdraudējumu rada iespējamais risks, ka varētu notikt DNS migrācija uz gonadālajiem audiem un DNS pārnese uz vakcinēto vīriešu un sieviešu kārtas dzīvnieku dzimumšūnām un tādējādi iespējama pārnešana uz pēcnācējiem. Pieteikuma iesniedzējs novērtē un iztīrā iespējamo(-os) risku (-us), ko šādas imunoloģiskās veterinārās zāles varētu radīt cilvēku veselībai un videi (tostarp augiem un dzīvniekiem). Ja tiek identificēts(-i) iespējams(-i) risks(-i), veic izpēti par vakcīnas ietekmi atkarībā no tās lietošanas lolojumdzīvniekiem vai produktīvajiem dzīvniekiem, lai sniegtu informāciju par šo punktu.

III.b.3.E. **Novērtējums, kas jāveic veterinārajām zālēm, kuras satur ģenētiski modificētus organismus vai sastāv no tiem**

- 1) Ja veterinārās zāles satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO) vai sastāv no tiem, pieteikumam pievieno arī dokumentus, kas vajadzīgi saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK 2. pantu un C daļu un īpašajiem norādījumiem par ĢMO.
- 2) Katrā individuālā gadījumā precīzi novērtē iespējamo nelabvēlīgo ietekmi uz cilvēku veselību un vidi, kura var rasties, gēnus pārnesot no ĢMO uz citiem organismiem vai ģenētisku modifikāciju rezultātā. Šāda vidiskā ietekmes novērtējuma mērķis ir apzināt un novērtēt ĢMO iespējamo tiešo un netiešo, tūlītējo un aizkavēto ietekmi uz cilvēku veselību vidi (tostarp augiem un dzīvniekiem), un to veic saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK II pielikumā noteiktajiem principiem.

III.b.3.F. **Atliekvielu noteikšanas testi, kas jāiekļauj preklīniskajos pētījumos**

- 1) Attiecībā uz imunoloģiskām veterinārajām zālēm parasti nav nepieciešams veikt atliekvielu izpēti.
- 2) Ja produktīvajiem dzīvniekiem paredzētu imunoloģisko veterināro zāļu ražošanā tiek izmantotas antibiotikas, adjuvantī, konservanti vai jebkāda cita palīgviela un/vai ja ie ir iekļauti gatavajā preparātā, ņem vērā iespējamību, ka patērētājs varētu tikt pakļauts atliekvielām pārtikas produktos, kas iegūti no apstrādātiem dzīvniekiem, un atbilstību tiesību aktiem par MAL. Iztirzā ietekmi uz patērētāju drošību, kuru rada to potenciālā klātbūtne gatavajā produktā.
- 3) Labi zināmām zoonotiskām slimībām paredzētu dzīvū vakcīnu gadījumā papildus pētījumiem par izplatīšanos var būt nepieciešams noteikt vakcīnas organismu atlikumus injicēšanas vietā. Vajadzības gadījumā izpēta šādu atliekvielu iedarbību.
- 4) Iesaka zāļu izdalīšanās laika posmu un iztirzā tā atbilstību saistībā ar jebkāda veida atliekvielu izpēti, kas ir veikta.

III.b.4. **4. daļa. Iedarbīguma dokumentācija (preklīniskie pētījumi un klīniskais(-ie) izmēģinājums(-i))**

III.b.4.A. **Vispārīgās prasības**

- 1) Ievēro šādas vispārīgās prasības:
 - a) iedarbīguma pētījumi atbilst Eiropas farmakopejas vispārējām prasībām. Novirzes pamato;
 - b) galvenais parametrs, uz kura pamata nosaka iedarbīgumu, pētīkam ir jānosaka pētījuma izstrādes laikā, un to nemaina pēc pētījuma pabeigšanas;
 - c) plānoto statistikas analīzi sīki apraksta pētījumu protokolos;
 - d) antigēnu vai vakcīnas celmu izvēli pamato, balstoties uz epizootiskajiem datiem;
 - e) laboratorijā veiktie iedarbīguma izmēģinājumi ir kontrolēti izmēģinājumi, ietverot neapstrādātus kontroles dzīvniekus, ja vien dzīvnieku labturības apsvērumi nepamato citādi un iedarbīgumu nevar pierādīt citādi.
- 2) Preklīniskos pētījumus parasti papildina ar izmēģinājumiem, ko veic lauka apstākļos.

Ja preklīniskie pētījumi pilnībā apstiprina zāļu aprakstā ietvertos apgalvojumus, lauka apstākļos veikti izmēģinājumi nav vajadzīgi.

Ja vien nav pamatots citādi, preklīnisko pētījumu rezultātus papildina ar datiem no klīniskajiem izmēģinājumiem, izmantojot partijas, kas raksturo tirdzniecības atļaujas pieteikumā aprakstīto ražošanas procesu. Gan drošumu, gan iedarbīgumu var izpētīt vienos un tajos pašos klīniskajos izmēģinājumos.

- 3) Visus izmēģinājumus apraksta pietiekami sīki, lai kompetentās iestādes varētu tos pienācīgi novērtēt. Pierāda visu izmēģinājumā izmantoto metožu derīgumu.
- 4) Ziņo par visiem iegūtajiem rezultātiem neatkarīgi no tā, vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi.
 - a) Imunoloģisko veterināro zāļu iedarbīgumu pierāda par katru to mērķa dzīvnieku sugas kategoriju, kurām tās ieteikts lietot, ar katru ieteikto ievadīšanas veidu un metodi un izmantojot piedāvāto ievadīšanas grafiku. Ja vien nav pamatots citādi, imunitātes iestāšanos un ilgumu nosaka un papildina ar izmēģinājumu datiem.
 - b) Attiecīgā gadījumā pienācīgi novērtē pasīvā veidā no mātes iegūtu antivielu ietekmi uz vakcīnu iedarbīgumu, ja tās ievada dzīvniekiem vecumā, kad joprojām pastāv no mātes iegūtā imunitāte.
 - c) Multivalentiem un kombinētām imunoloģiskām veterinārajām zālēm pierāda katras sastāvdaļas iedarbīgumu. Ja zāles iesaka ievadīšanai kombinēti vai vienlaikus ar kādām citām veterinārām zālēm, ar atbilstošiem pētījumiem pierāda saistības iedarbīgumu. Apraksta visas citas zināmās mijiedarbības ar jebkurām citām veterinārajām zālēm.
 - d) Visos gadījumos, kad zāles veido daļu no vakcinācijas sistēmas, ko iesaka pieteikuma iesniedzējs, pierāda zāļu pirmatnējo jeb aktivizējošo iedarbību vai imunoloģisko veterināro zāļu ieguldījumu vakcinācijas sistēmas kopējā iedarbībā.
 - e) Izmantojamo zāļu deva ir tāds daudzums, ko iesaka lietošanai, un iedarbīguma testēšanā izmantoto partiju ņem no partijas vai partijām, kas saražotas saskaņā ar ražošanas procesu, kurš aprakstīts pieteikuma 2. daļā.
 - f) Attiecībā uz to imunoloģisko veterināro zāļu diagnosticēšanu, kas lietoti dzīvniekiem, pieteikuma iesniedzējs norāda to, kā interpretējamas reakcijas uz zālēm.
 - g) 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.

III.b.4.B. **Preklīniskie pētījumi**

- 1) Principā iedarbīguma demonstrēšanu veic labi kontrolētos laboratorijas apstākļos ar reakciju, ko mērķa dzīvniekā provocē imunoloģisku veterināro zāļu ievadīšana ieteiktajos lietošanas apstākļos. Ciktāl iespējams, apstākļi, kuros tiek veikta provokācija, atspoguļo dabiskos inficēšanās apstākļus. Sniedz sīkas ziņas par provokācijas celmu un tā nozīmīgumu.
- 2) Attiecībā uz dzīvām vakcīnām produktu, ko izmanto iedarbīguma testēšanai, ņem no partijas vai partijām, kas satur minimālo titru vai potenci. Attiecībā uz citiem produktiem izmanto produktu no partijām, kas satur minimālo aktīvo saturu vai potenci, kāda paredzama derīguma termiņa beigās, ja vien nav pamatots citādi.
- 3) Ja iespējams, norāda un dokumentē imunitātes mehānismu (šūnu/šķidrums, lokālās/vietējās imūnglobulīna klases), kas tiek ierosināts pēc imunoloģisko veterināro zāļu ievadīšanas mērķa dzīvniekiem ar ieteikto ievadīšanas veidu.
- 4) Par visiem preklīniskajiem pētījumiem sniedz šādas ziņas:
 - a) kopsavilkumu;
 - b) attiecīgā gadījumā – apliecinājumu par atbilstību labai laboratorijas praksei preklīniskajos pētījumos;
 - c) tās iestādes nosaukumu, kas veikusi pētījumus;

- d) sīki izklāstītu eksperimenta protokolu, kurā sniedz izmantoto metožu, aparātūras 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 specifiskām antivielām, jebkādu barībā esošu piedevu īpašībām un kvantitāti) lietoto devu, ievadišanas veidu, grafiku un datumiem, izmantoto statistikas metožu aprakstu un pamatojumu;
- e) kontroles dzīvniekiem – to, vai tie ir saņēmuši placebo vai nav saņēmuši nekādu ārstēšanu;
- f) apstrādātiem dzīvniekiem un attiecīgā gadījumā – vai tie saņēmuši testa produktu vai citu Savienībā apstiprinātu produktu;
- g) visus vispārējos un individuālos novērojumus un iegūtos rezultātus (ar vidējām vērtībām un standarta novirzēm), gan labvēlīgus, gan nelabvēlīgus. Datus apraksta pietiekami sīki, lai varētu rezultātus izvērtēt kritiski neatkarīgi no tā, kā tos interpretējis autors. Individuālos datus atspoguļo tabulas veidā. Rezultātus skaidrojošot un ilustrējot, tos var papildināt ar ierakstu atskaņošanu, mikrofilmu fotogrāfijām u. tml.;
- h) novēroto blakusparādību īpašības, biežumu un ilgumu;
- i) to dzīvnieku skaitu, kas priekšlaicīgi izņemti no pētījumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;
- j) rezultātu statistisku analīzi, ja tādu pieprasa testa programma, un datu variabilitāti;
- k) jebkādas papildu slimības sastopamību un norises gaitu;
- l) visas ziņas attiecībā uz veterinārajām zālēm (kas nav pētāmais produkts), kuru ievadīšana bija nepieciešama pētījuma gaitā;
- m) jebkādos citus novērojumus un novirzes no protokola un iespējamo ietekmi uz rezultātiem;
- n) objektīvu iztīrījumu par iegūtajiem rezultātiem, kas noved pie secinājumiem par produkta drošumu un iedarbīgumu.

III.b.4.C. **Klīniskie izmēģinājumi**

- 1) Ja vien nav pamatots citādi, preklīnisko pētījumu rezultātus papildina ar datiem no lauka izmēģinājumiem, izmantojot partijas, kas raksturo tirdzniecības atļaujas pieteikumā aprakstīto ražošanas procesu. Gan drošumu, gan iedarbīgumu var pārbaudīt vienā un tajā pašā lauka izmēģinājumā.
- 2) Ja preklīniskie pētījumi nevar atbalstīt iedarbīguma aspektu, var būt pieņemami, ka aplūko tikai lauka izmēģinājumus.
- 3) Ziņas par lauka izmēģinājumiem ir pietiekami sīki izklāstītas, lai ļautu veikt objektīvu spriedumu. Tajās iekļauj šādu informāciju:
 - a) kopsavilkumu;
 - b) apliecinājumu par atbilstību labai klīniskajai praksei;
 - c) atbildīgā pētnieka uzvārdu, adresi, amatu un kvalifikāciju;
 - d) ievadīšanas vietu un laiku, identifikācijas kodu, kuru var piesaistīt dzīvnieka(-u) īpašnieka uzvārdam un adresei;
 - e) sīkas ziņas par izmēģinājuma protokolu, kurā apraksta izmantotās metodes, aparāturu un materiālus, ziņas par ievadīšanas veidu un metodi, ievadīšanas grafiku, devu, dzīvnieku kategorijām, novērojumu ilgumu, seroloģisko reakciju un citiem izmēģinājumiem, kas veikti ar dzīvniekiem pēc zāļu ievadīšanas;
 - f) kontroles dzīvniekiem – to, vai tie ir saņēmuši placebo, konkurenta produktu vai nav saņēmuši nekādu ārstēšanu;
 - g) apstrādāto un kontroles dzīvnieku identifikāciju (attiecīgi – kolektīvi vai individuāli), piemēram, suga, šķirne vai līnijas, vecums, svars, dzimums, fizioloģiskais stāvoklis;

- h) audzēšanas un barošanas metodes īsu aprakstu, norādot jebkādu barībā esošo piedevu veidu daudzumu;
- i) visas ziņas par novērotajiem faktiem, novērtējumu un rezultātu (ar vidējām vērtībām un standarta novirzi); individuālos datus norāda tad, ja ir veikti testi un mērījumi attiecībā uz indivīdiem;
- j) rezultātu statistisku analīzi, ja tādu pieprasa testa programma, un datu variabilitāti;
- k) visus novērojumus un izmēģinājumu rezultātus neatkarīgi no tā, vai tie ir labvēlīgi vai nelabvēlīgi, pilnā apmērā nosakot novērojumus un aktivitātes objektīvo testu rezultātus, kas nepieciešami produkta novērtēšanai; uzskaita izmantotās metodes un izskaidro nozīmīgumu, kāds piemīt jebkādiem variantiem rezultātos;
- l) ietekmi uz dzīvnieku kopējo vērtību;
- m) to dzīvnieku skaitu, kas priekšlaicīgi izņemti no izmēģinājumiem, un šādas izņemšanas iemeslus;
- n) novēroto blakusparādību īpašības, biežumu un ilgumu;
- o) jebkādas papildu slimības sastopamību un norises gaitu;
- p) visas ziņas par veterinārajām zālēm (izņemot tās, par kurām tiek veikts pētījums), kas ievadītas vai nu pirms testa produkta, vai vienlaikus ar to, vai novērošanas laikposmā; ziņas par jebkādu novērotu mijiedarbību;
- q) jebkādos citus novērojumus un novirzes no protokola un iespējamo ietekmi uz rezultātiem;
- r) objektīvu iztirzājumu par iegūtajiem rezultātiem, kas noved pie secinājumiem par produkta drošumu un iedarbīgumu.

IV IEDAĻA

PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ ĪPAŠIEM TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIETEIKUMIEM

IV.1. Pieteikumi attiecībā uz ģenēriskām veterinārām zālēm

- IV.1.1. Pieteikumos, kas balstīti uz 18. pantu (ģenēriskās veterinārās zāles), ietver datus, kas minēti šā pielikuma II iedaļas 1. un 2. daļā. Vajadzības gadījumā atbilstoši 18. panta 7. punktam iekļauj vidiskā riska novērtējumu. Turklāt dokumentācijā ietver datus, kas pierāda, ka produktam ir tāds pats aktīvās(-o) vielas(-u) kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs un tāda pati zāļu forma kā atsauces zālēm, un datus, kas pierāda bioekvivalenci ar atsauces zālēm, vai pamatojumu par to, kāpēc šādi pētījumi nav veikti, atsaucoties uz noteiktajiem norādījumiem. Visas perorālas tūlītējas iedarbības zāļu formas uzskata par vienu un to pašu zāļu formu.

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes (tostarp imunoloģiskām) veterinārajām zālēm standarta ģenērisko pieeju principā neuzskata par piemērotu un ievēro hibrīdpieeju (sk. IV.2. daļu).

- IV.1.2. Attiecībā uz ģenēriskām veterinārajām zālēm kritiskajos ekspertu ziņojumos par drošumu un iedarbīgumu galveno uzmanību pievērš šādiem elementiem:
- a) bioekvivalences apgalvojuma pamatojums;
 - b) kopsavilkums par piemaisījumiem, kas atrodami aktīvās(-o) vielas(-u), kā arī gatavā produkta partijās (un attiecīgā gadījumā sadalīšanās produkti, kas rodas glabāšanas laikā), un šo piemaisījumu novērtējums;
 - c) novērtējums par bioekvivalences pētījumiem vai cita informācija, kas var atbalstīt apgalvojumus par bioekvivalenci saskaņā ar attiecīgajiem Aģentūras publicētajiem norādījumiem;
 - d) jebkādi papildu dati, lai pierādītu dažādu atļautās aktīvās vielas sāļu, esteru vai atvasinājumu drošuma un iedarbīguma īpašību līdzvērtīgumu;

- e) lietotāja drošības riska novērtējuma pārskats, pievēršoties atšķirībām starp ģenēriskajām un atsaucēs veterinārajām zālēm (piemēram, palīgvielu sastāvs);
- f) attiecīgā gadījumā – vidiskā riska novērtējuma pārskats.

IV.1.3. Attiecībā uz tādu ģenērisko veterināro zāļu pieteikumu, kuras satur antimikrobiālu vielu, sniedz informāciju par rezistences līmeni, kas zināms no bibliogrāfiskiem datiem.

IV.1.4. Attiecībā uz ģenēriskajām veterinārajām zālēm, kuras satur pretparazītisku vielu, sniedz informāciju par rezistences līmeni, kas zināms no bibliogrāfiskiem datiem.

IV.1.5. Attiecībā uz ģenēriskām veterinārām zālēm, kuras ir paredzēts ievadīt intramuskulārā, subkutānā vai transdermālā veidā, sniedz šādus papildu datus:

- a) datus, kas pierāda, ka atliekas no ievadīšanas vietas izzūd tāpat vai citādi un ko var pamatot ar attiecīgiem atlieku izzušanas pētījumiem;
- b) datus, kas pierāda toleranci mērķa dzīvniekiem ievadīšanas vietā un ko var pamatot ar atbilstošiem pētījumiem par toleranci mērķa dzīvniekiem.

IV.2. **Pieteikumi attiecībā uz veterinārajām hibrīdzālēm**

IV.2.1. Pieteikumi, kas balstīti uz 19. pantu (veterinārās hibrīdzāles), attiecas uz veterinārām zālēm, kas ir līdzīgas atsaucēs veterinārajām zālēm, bet neatbilst nosacījumiem, kuri izklāstīti ģenērisko veterināro zāļu definīcijā.

IV.2.2. Par šādiem pieteikumiem sniedz šādu informāciju:

- a) visi dati, kas minēti šā pielikuma attiecīgi II vai III iedaļas 1. un 2. daļā;
- b) attiecībā uz dokumentācijas 3. un 4. daļu hibrīdzāļu pieteikumos var daļēji atsaukties uz rezultātiem, kas gūti attiecīgajos drošuma, atliekvielu, preklīniskajos pētījumos un klīniskajos izmēģinājumos par jau apstiprinātām atsaucēs veterinārajām zālēm, un daļēji – uz jauniem datiem. Jaunos datus attiecīgā gadījumā iekļauj lietotāja drošības riska novērtējumu un vidiskā riska novērtējumu saskaņā ar 18. panta 7. punktu. Turklāt saistībā ar attiecīgiem produktiem (piemēram, pretmikrobu, pretparazītu līdzekļiem) aplūko rezistences izveidošanās risku.

IV.2.3. Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes (arī imunoloģiskām) veterinārajām zālēm sniedz visaptverošu salīdzināmības novērtējumu, kas aptver kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu.

IV.2.4. Ja atsaucas uz datiem, kas iegūti par citām apstiprinātām veterinārajām zālēm, pamato šo datu izmantošanu un atbilstību attiecībā uz jauno produktu.

IV.2.5. Drošuma un iedarbīguma apstiprināšanai vajadzīgo jauno datu apjoms būs atkarīgs no individuālā jaunā produkta konkrētajām īpašībām un tā atšķirībām salīdzinājumā ar atsaucēs veterinārajām zālēm, un to nosaka katrā individuālā gadījumā. Iesniedz jaunus preklīniskos un klīniskos datus par jauno produktu attiecībā uz visiem aspektiem, kuros atsaucēs veterinārās zāles nesniedz attiecīgo atbalstu.

IV.2.6. Ja veic jaunus pētījumus ar trešā valstī apstiprinātu atsaucēs veterināro zāļu partijām, pieteikuma iesniedzējs pierāda, ka atsaucēs veterinārās zāles ir apstiprinātas saskaņā ar prasībām, kas ir līdzvērtīgas Savienībā noteiktajām, un ir tik ļoti līdzīgas, kas tās var savstarpēji aizstāt preklīniskajos pētījumos vai klīniskajos izmēģinājumos.

IV.3. Pieteikumi attiecībā uz kombinētām veterinārajām zālēm

IV.3.1. Pieteikumu attiecībā uz zālēm ar nemainīgu sastāvu, kuras satur individuālas aktīvās vielas, par kurām jau piešķirta veterināro zāļu tirdzniecības atļauja EEZ, iesniedz saskaņā ar 20. pantu.

Saskaņā ar 8. pantu iesniedz zāles ar nemainīgu sastāvu, kuras satur vismaz vienu jaunu aktīvo vielu, kas vēl nav apstiprināta veterinārajām zālēm EEZ.

IV.3.2. Attiecībā uz pieteikumiem, ko iesniedz saskaņā ar 20. pantu, iesniedz pilnīgu dokumentāciju, kas satur 1. 2., 3. un 4. daļu.

IV.3.3. Iesniedz zinātnisku pamatojumu, kas balstīts uz derīgiem terapeitiskajiem principiem attiecībā uz aktīvo vielu kombināciju, ieskaitot klīniskos datus, un kas pierāda visu aktīvo vielu nepieciešamību un ieguldījumu ārstēšanas brīdī.

IV.3.4. Kopumā visus datus par drošumu un iedarbīgumu iesniedz par zālēm ar nemainīgu sastāvu, un drošuma un iedarbīguma dati tikai par individuālām aktīvajām vielām nav vajadzīgi, izņemot, ja to mērķis ir precizēt šādu vielu individuālās farmakoloģiskās īpašības.

IV.3.5. Ja pieteikuma iesniedzējam ir pieejami pietiekami sīki dati par individuālas zināmas aktīvās vielas drošumu un iedarbīgumu, šādus datus var iesniegt, lai nevajadzētu veikt noteiktus pētījumus ar zālēm ar nemainīgu saturu vai lai papildinātu attiecīgo informāciju. Šādā gadījumā izpēta arī iespējamo mijiedarbību starp aktīvajām vielām.

IV.3.6. Lietotāja drošības novērtējumu, vidiskā riska novērtējumu, atliekvielu izzušanas pētījumus un klīniskos pētījumus veic ar zālēm ar nemainīgu sastāvu.

IV.3.7. Iesniedz mērķa dzīvnieku drošības pētījumu, kurā izmantota galējā preparatīvā forma, ja vien tā neiesniegšana nav pamatota.

IV.4. Pieteikumi, kas balstās uz apzinātu piekrišanu

IV.4.1. Pieteikumi, kas balstās uz 21. pantu, attiecas uz tādu pašu sastāvu, zāļu formu un ražošanas procesu (ieskaitot izejvielas, procesa parametrus un ražotnes), kāds ir jau apstiprinātajām veterinārajām zālēm.

IV.4.2. Dokumentācijā par šādiem pieteikumiem iekļauj tikai datus par 1.A un 1.B daļu, kā aprakstīts I pielikumā (1.–6.4. punktā), ar nosacījumu, ka jau apstiprināto veterināro zāļu tirdzniecības atļaujas turētājs ir sniedzis pieteikuma iesniedzējam savu piekrišanu izmantot norādes uz šā produkta dokumentācijas 1.C, 2., 3. un 4. daļas saturu. Šajā gadījumā nav arī nepieciešams iesniegt kritisko ekspertu ziņojumus par kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu. Pieteikuma iesniedzējs kopā ar pieteikumu iesniedz apliecinājumu par rakstisko piekrišanu.

IV.5. Pieteikumi, kas balstās uz bibliogrāfiskiem datiem

IV.5.1. Uz veterinārajām zālēm, kuru aktīvā(-ās) viela(-as) tiek plaši lietota(-as) veterinārajā praksē atbilstīgi 22. pantam un kuru iedarbīgums ir atzīts un drošuma līmenis ir pieņemams, attiecas tālāk izklāstītie īpašie noteikumi.

IV.5.2. Iesniedz pilnīgu dokumentāciju (kas satur 1. 2., 3. un 4. daļu). Pieteikuma iesniedzējs iesniedz šajā pielikumā aprakstīto 1. un 2. daļu. Attiecībā uz 3. un 4. daļu, lai iztīrātu drošumu un iedarbīgumu, iesniedz detalizētu zinātnisko bibliogrāfiju kopā ar informāciju, kas apliecina atbilstošu sasaisti starp bibliogrāfiskajām atsaucēm un veterinārajām zālēm. Bibliogrāfiskos datus var būt nepieciešams papildināt ar noteiktu dokumentāciju par produktu, piemēram, lietotāju drošības un vidiskā riska novērtējumiem vai atliekvielu pētījumu datiem, lai pamatotu jebkuru(-us) ierosināto(-os) zāļu izdalīšanās periodu(-us).

IV.5.3. Lai pierādītu plašu lietojumu veterinārijā, ir piemērojami īpašie noteikumi, kas izklāstīti IV.5.3.1.–IV.5.3.12. daļā.

- IV.5.3.1. Lai pierādītu veterināro zāļu sastāvdaļu plašu medicīnisko izmantošanu veterinārijā, ņem vērā šādus faktorus:
- a) laikposms, kurā aktīvā viela ir regulāri izmantota mērķsugām, izmantojot ierosināto ievadīšanas veidu un dozēšanas režīmu;
 - b) aktīvās(-o) vielas(-u) izmantošanas kvantitatīvie aspekti, ņemot vērā to, kādā mērā viela(-as) ir izmantota (-as) praksē, un ģeogrāfisko izmantošanas apmēru;
 - c) zinātniskā ieinteresētība aktīvās(-o) vielas(-u) izmantošanā (atspoguļota publicētā zinātniskajā literatūrā);
 - d) zinātnisko novērtējumu saskanība.
- IV.5.3.2. Atšķirīgām aktīvajām vielām var būt vajadzīgi atšķirīgi laikposmi, lai noteiktu, ka tās tiek plaši lietotas. Katrā ziņā laiks, kas vajadzīgs, lai noteiktu, ka veterināro zāļu komponentu plaši lieto veterinārajā praksē, nedrīkst būt īsāks par 10 gadiem, sākot no pirmā sistematiskā un dokumentētā minētās vielas kā veterināro zāļu lietojuma Savienībā.
- IV.5.3.3. Izmantošana veterinārijā nenozīmē tikai izmantošanu par apstiprinātām veterinārajām zālēm. Plaša izmantošana veterinārijā nozīmē izmantošanu īpašam terapeitiskam mērķim mērķsugās.
- IV.5.3.4. Ja plaši izmantota viela tiek ieteikta pilnīgi jaunām terapeitiskajām indikācijām, nav iespējams atsaukties tikai uz plašu izmantošanu veterinārijā. Sniedz papildu datus par jauno terapeitisko indikāciju kopā ar atbilstošiem drošuma ar atliekvielu noteikšanas testu un preklīniskajiem un klīniskajiem datiem, un šādā gadījumā pieteikumi, kas balstīti uz 21. pantu, nav iespējami.
- IV.5.3.5. Publicētā dokumentācija, ko iesniedzis pieteikuma iesniedzējs, ir brīvi pieejama sabiedrībai, un to publicējis uzticams avots, vēlams – zinātniski recenzēts.
- IV.5.3.6. Dokumentācijā ir ietvertas pietiekami sākas ziņas, lai varētu veikt neatkarīgu novērtējumu.
- IV.5.3.7. Iesniegtā dokumentācija attiecas uz visiem produkta drošuma un/vai iedarbīguma novērtējuma aspektiem attiecībā uz paredzēto indikāciju mērķsugā, izmantojot paredzēto ievadīšanas veidu un dozēšanas režīmu. Tā ietver attiecīgās literatūras pārskatu vai atsauces 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.
- IV.5.3.8. Dara zināmu visu dokumentāciju neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga. Attiecībā uz noteikumiem par plašu izmantošanu veterinārijā 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 produkta drošības un iedarbīguma apliecinājums, ja pieteikuma iesniedzējs apmierinoši paskaidro un pamato šo informācijas avotu izmantošanu.
- IV.5.3.9. Publiskus novērtējuma ziņojumus vai informācijas brīvības kopsavilkumus nevar uzskatīt par tādiem, kas sniedz pietiekamu informāciju, izņemot Aģentūras publicēto novērtējuma ziņojumu pēc maksimālo atliekvielu robežu noteikšanas pieteikuma novērtēšanas, ko var izmantot atbilstošā veidā kā literatūru, jo īpaši drošuma testiem.
- IV.5.3.10. Īpašu uzmanību pievērš visai trūkstošajai informācijai un sniedz pamatojumu, kāpēc var uzskatīt, ka drošuma un/vai iedarbīguma pakāpe ir pieņemama, kaut arī trūkst noteiktas informācijas.
- IV.5.3.11. Kritiskajos ekspertu ziņojumos par drošumu un iedarbīgumu paskaidro visu to iesniegto datu nozīmi, kas attiecas uz produktu, kurš atšķiras no produkta, kas paredzēts tirdzniecībai. Novērtē, vai bibliogrāfijā pētāmo produktu var apmierinoši vai zinātniski sasaitīt ar produktu, par kuru iesniegts tirdzniecības atļaujas pieteikums, kaut arī starp tiem pastāv atšķirības.
- IV.5.3.12. Pieredzei, kas gūta pēc tam, kad tirgū ir laisti citi produkti, kuri satur tos pašus komponentus, ir īpaša nozīme, un pieteikuma iesniedzēji īpaši izskata šo jautājumu.

IV.6. Ierobežotiem tirgiem paredzēti pieteikumi

- IV.6.1. Ierobežotam tirgum paredzētu tirdzniecības atļauju var piešķirt, ja nav visaptverošu drošuma un/vai iedarbīguma datu, ja, kā paredzēts 23. pantā, pieteikuma iesniedzējs pierāda, ka produktu ir paredzēts izmantot ierobežotā tirgū un ka jaunā produkta pieejamības sniegtais ieguvums pārsniedz risku, kas saistīts ar dažu šajā pielikumā prasīto drošuma vai iedarbīguma datu nesniegšanu.
- IV.6.2. Attiecībā uz šādiem pieteikumiem pieteikuma iesniedzējs iesniedz 1. un 2. daļu, kā aprakstīts šajā pielikumā.
- IV.6.3. Attiecībā uz 3. un 4. daļu dažus no šajā pielikumā prasītajiem drošuma vai iedarbīguma datiem var nesniegt. Attiecībā uz to drošuma un iedarbīguma datu apjomu, kurus var nesniegt, ņem vērā attiecīgos Aģentūras publicētos norādījumus.

IV.7. Ārkārtas apstākļos iesniegti pieteikumi

- IV.7.1. Ārkārtas apstākļos, kas saistīti ar dzīvnieku vai sabiedrības veselību, saskaņā ar 25. pantu var piešķirt tirdzniecības atļauju par veterinārajām zālēm, ievērojot īpašus pienākumus, nosacījumus un/vai ierobežojumus.
- IV.7.2. Attiecībā uz šādiem pieteikumiem pieteikuma iesniedzējs iesniedz 1. daļu, kā aprakstīts šajā pielikumā, kopā ar pamatojumu par to, kāpēc ieguvums, ko sniedz attiecīgo veterināro zāļu tūlītēja pieejamība tirgū, pārsniedz risku, kas saistīts ar faktu, ka noteikta kvalitātes, drošuma vai iedarbīguma dokumentācija nav iesniegta.
- IV.7.3. Attiecībā uz 2., 3. un 4. daļu šajā pielikumā prasītos drošuma vai iedarbīguma datus var nesniegt, ja pieteikuma iesniedzējs pamato, ka pieteikuma iesniegšanas brīdī šos datus nevar sniegt. Nosakot būtiskās prasības attiecībā uz visiem šādiem pieteikumiem, ņem vērā attiecīgos Aģentūras publicētos norādījumus.
- IV.7.4. Tirdzniecības atļaujas nosacījumu ietvaros var pieprasīt pēcapstiprināšanas pētījumus, un tos plāno, veic, analizē un to rezultātus atspoguļo saskaņā ar vispārējiem principiem attiecībā uz šajā pielikumā noteiktajiem kvalitātes, drošuma un iedarbīguma testiem un attiecīgajiem norādījumu dokumentiem, kas piemērojami atkarībā no pētījumā aplūkojamā jautājuma.

V IEDAĻA**PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIETEIKUMIEM SAISTĪBĀ AR KONKRĒTĀM VETERINĀRAJĀM ZĀLĒM**

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

V.1. Jauno terapiju veterinārās zāles**V.1.1. Vispārīgās prasības**

- V.1.1.1. Atkarībā no aktīvās vielas un iedarbības veida jauno terapiju veterinārās zāles var iedalīt kādā no trīs produktu kategorijām:
- a) veterinārās zāles, kas nav bioloģiskas izcelsmes veterinārās zāles,
 - b) bioloģiskas izcelsmes veterinārās zāles, kas nav imunoloģiskas veterinārās zāles,
 - c) imunoloģiskas veterinārās zāles.
- V.1.1.2. Tirdzniecības atļaujas pieteikumi attiecībā uz jauno terapiju veterinārajām zālēm, kā definēts 4. panta 43. punktā, kopumā atbilst formāta un datu prasībām, kas aprakstītas šā pielikuma II vai III iedaļā, atkarībā no tā, kādā ir jaunās terapijas kategorija. Parasti iesniedz pilnīgu dokumentāciju, kas satur 1., 2., 3. un 4. daļu, saskaņā ar prasībām, kas aprakstītas II vai III iedaļā, un jebkuriem attiecīgiem Aģentūras publicētajiem norādījumiem. Pamatotos gadījumos iespējamas var būt atkāpes no šā pielikuma prasībām. Attiecīgā gadījumā un ņemot vērā jauno terapiju produktu specifiku, uz konkrētiem produktu veidiem var būt attiecināmas papildu prasības.

- V.1.1.3. Jauno terapiju veterināro zāļu ražošanas procesi atbilst labas ražošanas prakses (LRP) principiem, ko vajadzības gadījumā pielāgo, lai atspoguļotu šo produktu specifiku. Izstrādā pamatnostādnes, kas īpaši attiecas uz jauno terapiju veterinārajām zālēm, lai pienācīgi atspoguļotu to ražošanas procesa būtību.
- V.1.1.4. Atkarībā no jauno terapiju produkta būtības produkta izmantošana var būt saistīta ar īpašiem riskiem. Minētos riskus identificē, piemērojot riska profilēšanas metodiku, lai apzinātu konkrētajam produktam raksturīgos riskus un tos veicinošos faktorus. Šajā kontekstā riski ir jebkāda iespējama nelabvēlīga ietekme, ko var attiecināt uz jauno terapiju produkta izmantošanu un kas skar mērķa populāciju un/vai lietotāju, patērētāju un/vai vidi. Riska analīze var attiekties uz visu izstrādes gaitu. Riska faktori, ko var apsvērt, ir, piemēram, izejvielu (šūnu u. c.) izcelsme, iedarbības veids dzīvniekā (proliferācija, spēja izraisīt imūnreakciju, noturīgums ķermenī utt.), šūnu manipulācijas līmenis (piemēram, ražošanas process), aktīvās vielas kombinēšana ar bioaktīvajām molekulām vai struktūrmateriāliem, *in vivo* izmantotu vīrusu vai mikroorganismu replikācijas spēja, nukleīnskābju sekvences vai gēnu integrācijas pakāpe genomā, ilgtermiņa iedarbība, onkoģenēzes risks, ietekme uz dzīvniekiem, kas nav mērķa dzīvnieki, un ievadišanas vai lietošanas veids.
- V.1.1.5. Pamatojoties uz informācijas par identificētajiem riskiem un riska faktoriem novērtējumu, izveido katra ar konkrēto produktu saistītā individuālā riska īpašu profilu, ko var izmantot arī, lai noteiktu un pamatotu to, kā nodrošinātais datu kopums sniedz nepieciešamo pārliecību par kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, un kas ir pietiekams, lai atbalstītu tirdzniecības atļaujas pieteikumu, jo īpaši attiecībā uz tiem jauno terapiju produktu aspektiem, par kuriem patlaban vēl nav zināšanu.
- V.1.1.6. Lai ņemtu vērā datu nepilnības vai nenoteiktības produkta apstiprināšanas brīdī, katrā individuālā gadījumā var apsvērt pēcapstiprināšanas pasākumu vai pētījumu īstenošanu. Lai atklātu agrīnas vai novēlotas nevēlamu reakciju pazīmes, novērstu šādu reakciju klīniskās sekas un nodrošinātu savlaicīgu ārstēšanu un lai gūtu informāciju par jauno terapiju veterināro zāļu ilgtermiņa drošumu un iedarbīgumu, riska pārvaldības plānā sīki izklāsta pasākumus, kas paredzēti, lai nodrošinātu šādu pēcuzraudzību.
- V.1.1.7. Attiecībā uz jebkuru jauno terapiju produktu, jo īpaši produktiem, kurus uzskata par jauninājumu veterinārmedicinā, ir ieteicams prasīt Aģentūras padomu pietiekamu laiku pirms tirdzniecības atļaujas dokumentācijas iesniegšanas, lai klasificētu produktu, noteiktu piemērojamo dokumentācijas struktūru un saņemtu attiecīgo informāciju par papildu datu kopumu, kas var būt nepieciešams kvalitātes, drošuma un iedarbīguma atbalstam.
- V.1.2. **Kvalitātes prasības**
- V.1.2.1. Parasti iesniedz aprakstu par sastāvu, ražošanas metodi, ražošanas konsekvenci, izejvielu kontroli, kontroles pasākumiem, ko veic ražošanas procesā, gatavā produkta testēšanu, tostarp aktīvās vielas aktivitātes testu vai kvantifikāciju, un stabilitātes datiem.
- V.1.2.2. Datu prasības attiecībā uz to jauno terapiju veterināro zāļu ražošanu un testēšanu, kam ir bioloģiska izcelsme un kas klasificētas kā bioloģisks produkts vai imunoloģisks produkts, parasti atbilst prasībām, kas attiecas uz bioloģiskas izcelsmes vai imunoloģiskām zālēm (kā aprakstīts šā pielikuma III iedaļā), ieskaitot vajadzību pēc attiecīga potences testa. Var būt gadījumi, kad ir piemērojamas papildu prasības, piemēram, šūnu un vektoru gēnu konstrukciju gadījumā.
- V.1.2.3. Attiecībā uz jauno terapiju veterinārajām zālēm, ko iegūst ķīmiskajā sintēzē, parasti ir piemērojamas tādas pašas datu prasības kā attiecībā uz veterinārajām zālēm, kas nav bioloģiski produkti (kā aprakstīts šā pielikuma II iedaļā). Var būt gadījumi, kad ir piemērojamas papildu prasības, piemēram, attiecīgā potences testa gadījumā.

V.1.3. Drošuma prasības

- V.1.3.1. Atkarībā no produkta būtības un tā paredzētās lietošanas būtiski var būt papildu dati, lai novērtētu drošumu mērķa dzīvniekam, patērētājam vai videi, un to nosaka ar riska analīzi katrā individuālā gadījumā.
- V.1.3.2. Ja ārstētais dzīvnieks pats var kļūt par ģenētiski modificētu organismu, ņem vērā Direktīvas 2001/18/EK prasības. Lai gan Direktīva 2001/18/EK attiecas uz gatavajiem produktiem, kas satur ģenētiski modificētus organismus, tā joprojām ir labākais tehniskais norādījums, kas pieejams nepieciešamo datu uzskaitīšanai. Jo īpaši galvenais jautājums ir DNS integrācijas līmenis dzimumšūnās (tādējādi to var pārnest uz pēcnācējiem) vai ģenētiski modificētu organismu iespējama pārnešana uz pēcnācējiem. Ņem vērā arī to, ka šī problēma nav pilnīgi vienāda, ja salīdzina lolojumdzīvniekus un produktīvos dzīvniekus (ģenētiski modificētus organismus saturošu produktu lietošana pārtikā).
- V.1.3.3. Attiecībā uz vielām, kas paredzētas iekļaušanai genomā vai genoma rediģēšanai, veic atbilstošus testus, lai novērtētu ārpusmērķa modifikāciju un/vai insercijas mutagēzes risku.

V.1.4. Iedarbīguma prasības

- V.1.4.1. Iedarbīguma datu prasības atšķiras galvenokārt atkarībā no paredzētajām lietošanas indikācijām mērķsugās. Atkarībā no jauno terapiju produktu kategorijas un paredzētā lietojuma mērķsugās attiecībā uz jauno terapiju veterinārām zālēm var būt piemērojamas II vai III iedaļā izklāstītās iedarbīguma prasības.
- V.1.4.2. Norādītās indikācijas pamato ar attiecīgiem datiem par mērķsugām.

V.1.5. Īpašas datu prasības attiecībā uz konkrētu veidu jauno terapiju produktiem**V.1.5.1. Principi**

- V.1.5.1.1. Ņemot vērā jauno terapiju produktu specifiku, var būt piemērojamas īpašas prasības papildus standarta prasībām attiecībā uz kvalitātes, drošuma un iedarbīguma novērtēšanu.
- V.1.5.1.2. Turpmākajās iedaļās ir izceltas īpašas prasības, kas jāņem vērā attiecībā uz konkrēta veida jauno terapiju produktiem. Minētās īpašas prasības, kas noteiktas konkrēta veida jauno terapiju produktam, ir neizsmeljošs prasību uzskaitījums, ko var būt nepieciešams pielāgot attiecīgajam produktam katrā individuālā gadījumā un pamatojoties uz riska analīzi.
- V.1.5.1.3. Visos gadījumos un jo īpaši attiecībā uz jaunajām terapijām, ko uzskata par jauninājumu veterinārās medicīnas jomā, pieteikuma iesniedzējiem jāņem vērā veterinārmedicīnas zināšanu pašreizējais līmenis un Aģentūras un Komisijas publicētie zinātniskie novērtējumi saskaņā ar šā pielikuma I iedaļu.

V.1.5.2. Gēnu terapijas veterinārās zāles

- V.1.5.2.1. Gēnu terapijas produkti ir bioloģiskas izcelsmes veterinārās zāles, kas satur aktīvo vielu, kura satur rekombinēto nukleīnskābi vai sastāv no tās, kuru lieto vai ievada dzīvniekiem, lai regulētu, labotu, aizstātu, pievienotu vai dzēstu gēnu sekvenču. To terapeitiskais, profilaktiskais vai diagnostikas efekts ir tieši saistīts ar tajās esošās rekombinētās nukleīnskābes sekvenču vai šīs sekvenču ģenētiskās ekspresijas produktu.
- V.1.5.2.2. Papildus datu prasībām, kas izklāstītas II vai III iedaļā, piemēro šādas prasības:
- a) sniedz informāciju par visām izejvielām, ko izmanto aktīvās vielas ražošanā, tostarp produktiem, kas vajadzīgi šūnu ģenētiskajai modifikācijai un vajadzības gadījumā secīgai ģenētiski modificēto šūnu kultivēšanai un saglabāšanai, ņemot vērā to, ka attīrīšanas fāzes var nebūt;
 - b) attiecībā uz zālēm, kas satur mikroorganismu vai vīrusu, sniedz datus par ģenētisko modifikāciju, sekvenču analīzi, virulences vājināšanos, tropismu attiecībā uz specifiskiem audiem un šūnu tipiem, šūnu cikla atkarību no mikroorganisma vai vīrusa un vecāku celma patogenitāti un raksturlielumiem;

- c) dokumentācijas atbilstošajās iedaļās apraksta ar ražošanas procesu un produktu saistītos piemaisījumus, jo īpaši replicēties spējīgu vīrusu piemaisījumus, ja vektors ir izveidots kā replicēties nespējīgs;
- d) attiecībā uz plazmīdām visa zāļu glabāšanas termiņa laikā veic dažādu plazmīdu veidu kvantifikāciju;
- e) attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām testē šūnu raksturlielumus pirms un pēc ģenētiskās modifikācijas, kā arī pirms un pēc tai sekojošas sasaldēšanas/uzglabāšanas procedūras. Papildus īpašajām prasībām, kas attiecas uz gēnu terapijas zālēm, attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām ir spēkā kvalitātes prasības šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem;
- f) jāņem vērā nemērķa insercijas (kas izraisa, piemēram, audzējus/vēzi, vielmaiņas disfunkciju) un insercijas mutaģenēzi un genotoksiskumu (ģenētisko elementu insercija un DNS mainošu proteīnu kā genotoksisku blakusparādību mediatoru izpausme) mērķsugās;
- g) iesniedz dzimumšūnas līnijas transmisijas pētījumus, ja vien nav pamatots citādi.

V.1.5.3. **Reģeneratīvā medicīna, audu inženierija un šūnu terapijas veterinārās zāles**

V.1.5.3.1. Uzskata, ka reģeneratīvās zāles satur plašu produktu un terapiju klāstu, kuru vispārējais mērķis ir atjaunot funkcijas. Minētās zāles ietver uz šūnām balstītas terapijas, kurās ir iekļauti gēnu inženierijas ražojumi.

V.1.5.3.2. Šūnu terapijas veterinārās zāles ir bioloģiskas izcelsmes veterinārās zāles, kas satur tādas šūnas vai audus vai sastāv no tādām šūnām vai audiem, ar kuriem ir veiktas būtiskas manipulācijas pēc būtības vai funkciju ziņā, lai mainītu bioloģiskos raksturlielumus, fizioloģiskās funkcijas vai struktūrīpašības, kas būtiskas saistībā ar paredzēto klīnisko izmantojumu, vai no šūnām un audiem, kurus nav paredzēts lietot tai(-tām) pašai(-ām) būtiskajai(-ām) funkcijai(-ām) saņēmēja un donora organismā. Tās tiek pozicionētas kā zāles, kurām piemīt tādas īpašības vai kuras lieto vai ievada dzīvniekiem slimības ārstēšanas, profilakses vai diagnosticēšanas nolūkā, izmantojot zāļu šūnu vai audu farmakoloģisku, imunoloģisku vai metabolisku iedarbību, vai lai atjaunotu, salabotu vai aizstātu audu.

V.1.5.3.3. Papildus datu prasībām, kas izklāstītas II vai III iedaļā, piemēro šādas prasības:

- a) sniedz informācijas kopsavilkumu par dzīvnieku audu un šūnu, kas izmantotas kā izejvielas, ieguvu un testēšanu. Ja izejvielas ir neveselas šūnas vai audi, to lietošanu pamato;
- b) iespējamo mainīgumu, ko rada dzīvnieku audi un šūnas, apraksta kā daļu no ražošanas procesa validācijas, sniedz aktīvās vielas un gatavo zāļu raksturojumu, izstrādā pārbaudes, nosakot specifiskācijas un stabilitāti;
- c) attiecībā uz šūnu ģenētisko modificēšanu piemēro tehniskās prasības, kas noteiktas gēnu terapijas produktiem;
- d) sniedz būtisku informāciju par šūnu populācijas vai šūnu maisījuma raksturojumu, norādot identitāti, tīrību (piemēram, svešas izcelsmes ierosinātāji un šūnu piemaisījumi), dzīvotspēju, iedarbīgumu, karioloģiju, tumoroģenēzi un piemērotību paredzētajam izmantojumam medicīnā. Pierāda šūnu ģenētisko stabilitāti;
- e) izpēta jebkuru komponentu, kas var mijiedarboties (tieši vai noārdīšanās vai vielmaiņas rezultātā) ar aktīvo vielu, ietekmi un mijiedarbību;
- f) ja paredzētā iedarbība ietver trīsdimensionālu struktūru, tad kā daļu no raksturojuma norāda šūnas diferencēšanās pakāpi, šūnu strukturālo un iedarbības organizāciju un, ja nepieciešams, izveidoto ārpusšūnas matricu.

V.1.5.4. Veterinārās zāles, kas īpaši paredzētas fāgu terapijai

- V.1.5.4.1. Bakteriofāgi ir vīrusi, kas ir atkarīgi no bakteriāliem saimniekorganismiem, lai vairotos, un ļoti specifiski iedarbojas uz konkrētiem baktērijas celmiem. Fāgu terapiju var izmantot, piemēram, kā alternatīvu antibiotikām. Bakteriofāgi parasti sastāv no genoma, ko veido vienspirāles vai dubultspirāles DNS vai RNS ar proteīna kapsīda apvalku. Ņemot vērā ārstēšanai paredzēto mērķa dzīvnieku daudzveidību un bakteriofāgu specifiku, būs nepieciešams katrā individuālā gadījumā izvēlēties atbilstošo bakteriofāgu celmu pret slimību izraisošo bakteriālo celmu individuālajam slimības uzliesmojumam.
- V.1.5.4.2. Gatavajā produktā izmantojamo bakteriofāgu kvalitāte un daudzums parast ir mainīgi. Tāpēc pastāvīgs bakteriofāgu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs nebūs ierasta situācija, jo fāgi ir pastāvīgi jāpielāgo. Pamatojoties uz minēto, ir jāizveido un jāuztur bakteriofāgu celmu sējmateriāls (salīdzināms ar daudzcelmu pieeju).
- V.1.5.4.3. Bakteriofāgus, kā arī saimniekbaktēriju/pamatšūnu bankas ražošanai vēlams izgatavot, pamatojoties uz pirmējā sējmateriāla sistēmu. Sniedz apstiprinājumu, ka izmantotais bakteriofāgs ir litisks.
- V.1.5.4.4. Attiecībā uz visu pirmējo sējmateriālu pierāda, ka nav rezistences gēna(-u) un gēnu, kas kodē virulences faktorus.
- V.1.5.4.5. Indikācija ir vienas vai vairāku īpašu infekciju vai infekcijas slimību profilaktiska, metafilaktiska un/vai terapeitiska ārstēšana. Ārstēšanas iedarbīgums ir saistīts ar fāgu lītisko aktivitāti, kas piešķir baktericīdo aktivitāti šiem bakteriofāgiem ar specifisku attiecību uz konkrēto bakteriālo celmu.
- V.1.5.4.6. Attiecībā uz ģenētiski modificētiem fāgiem raksturo ģenētisko modifikāciju.

V.1.5.5. Veterinārās zāles, kas iegūtas, izmantojot nanotehnoloģijas

- V.1.5.5.1. Nanotehnoloģijas galvenokārt uzskata par tehnoloģiju, kas rada nesējus ķīmiski sintezētām vielām, bet tie var būt arī nesēji bioloģiskām vielām. Nanodaļiņu izmantošana var būt veids, kā kontrolēt tādu vielu piegādi, kurām ir zema šķīdība vai toksiskas sastāvdaļas.
- V.1.5.5.2. "Nanotehnoloģija" atbilst nanomateriālu izstrādei, raksturošanai un ražošanai, kontrolējot formu un izmēru nanomērogā (līdz aptuveni 100 nm).
- V.1.5.5.3. Uzskata, ka "nanodaļiņām" ir divi vai vairāki izmēri nanomērogā.
- V.1.5.5.4. Veterinārajā jomā nanodaļiņas zāļu piegādes sistēmai ir būtiskās kā "produkti, kas iegūti, izmantojot nanotehnoloģijas" – nanodaļiņas tiek savienotas ar vielām, lai mainītu farmakokinētiskās un/vai farmakodinamiskās īpašības. iRNS zāles ir iekapsulētas nanodaļiņu piegādes sistēmās.
- V.1.5.5.5. Papildus kvalitātes datu prasībām, kas izklāstītas II vai III iedaļā, piemēro šādas prasības:
- a) nosaka daļiņu izmēra sadalījumu;
 - b) izmanto piemērotu *in vitro* testu attiecībā uz to funkciju un iespējamu piegādes spēju (ja izmanto kā zāļu piegādes sistēmu).
- V.1.5.5.6. Attiecībā uz drošumu apdraudējumi, ko rada nanodaļiņu izmantošana zāļu piegādei, var pārsniegt tradicionālos apdraudējumus, ko rada ķīmikālijas klasiskajās piegādes matricās. Tāpēc attiecībā uz drošumu ņem vērā šādus aspektus:
- a) nanodaļiņas zāļu piegādei var ietekmēt zāļu toksiskumu. Aktīvās vielas toksiskumam ir izšķiroša loma attiecībā uz produktu, taču ņem vērā arī nanodaļiņu toksiskumu zāļu piegādei, jo tās var radīt īpašus riskus (aglomerāti, citotoksiskums), var radīt piemaisījumus adsorbcijas rezultātā, var radīt toksiskus materiālus sadalīšanās vai solubilizācijas rezultātā, vai arī tās var pārnest caur fizioloģisku barjeru (hematoencefalitiskas, fetoplacentālas, šūnu un kodolmembrānas, utt.). Šajā kontekstā:

- i) kad tiek šķērsotas fizioloģiskās barjeras, izpēta nanodaļiņu ietekmi attiecībā uz zāļu piegādi attiecīgajā (-os) orgānā(-os);
 - ii) izpēta aglomerātu ietekmi dažādos mērķa orgānos, īpaši pievēršoties embolisma riskam mazākajos asinsvados;
 - iii) nanodaļiņu drošuma jautājumi attiecībā uz zāļu piegādi var būt saistīti ar kumulatīvu ietekmi, sadalīšanās profilu vai noturību organismā, negatīvi ietekmējot mērķa orgānu funkcijas;
 - iv) drošuma jautājumi var būt aktuāli arī šūnu līmenī. Šūnas ne vienmēr var būt spējīgas iznīcināt nanodaļiņas, kas tiek pārnestas caur šūnu membrānu, izraisot citotoksiskumu, jo īpaši ierosinot oksidatīvo stresu. Toksikoloģiskajās analizēs, kas jāveic, jāspēj novērtēt šo citotoksiskumu un saistītos aspektus, piemēram, toksisku brīvo radikāļu rašanos un bionoturību.
- b) Zāļu piegādei izmantotajās nanodaļiņās iekļauto aktīvo vielu toksikoloģijas profils var atšķirties, jo tās var būt dažādi sadalītas dažādos iekšējos orgānos (atšķirīga šķīdība bioloģiskajās matricās), vai arī tās var negaidīti šķērsot dažādas bioloģiskās barjeras organismā, piemēram, smadzeņu barjeru.
- c) Ar aktīvajām vielām saistītās blakusparādības var saasināties, ja aktīvās vielas piegādā ar nanodaļiņām.
- d) Imūndrošuma jautājumi, piemēram, imūntoksiskums (tiešs kaitējums imūnšūnām), imunostimulācija, imūndepresija un imūnmodulācija (piemēram, komplementa aktivācija, iekaisums, nespecifiskā vai adaptīvā imunitāte), jau tika identificēti attiecībā uz nanozālēm.
- e) Ņem vērā nanodaļiņu spēju radīt iekaisīgas vai alerģiskas reakcijas. Spēja iekļūt asinsritē un rosināt iekaisīgas reakcijas var izraisīt diseminētu intravaskulāro koagulāciju vai fribrinolīzi, kam var būt turpmākas sekas, piemēram, tromboze. Tāpēc pārbauda nanodaļiņu hemosaderību.

V.1.5.6. RNS antisensu terapijas un RNS interferences terapijas produkti

- V.1.5.6.1. Antisensu terapijas un interferences terapijas produktus var radīt sintēzē vai izmantojot rekombinācijas metodes.
- V.1.5.6.2. Antisensu RNS ir vienspirāles RNS, kas papildina proteīnu kodēšanas informācijas RNS, ar kuru tā hibridizējas, un tādējādi bloķē tās pārvēršanos proteīnā.
- V.1.5.6.3. RNS interference ir bioloģisks process, kurā RNS molekulas nomāc gēnu ekspresiju vai translāciju, neitralizējot mērķa iRNS molekulas.
- V.1.5.6.4. Papildus datu prasībām, kas izklāstītas II vai III iedaļā, piemēro šādas prasības:
- a) gatavā produkta kontroltestu ietvaros jānosaka RNS segmentu minimālais apjoms tilpumā, kā arī jāapstiprina, ka RNS segmenti atspoguļo pareizo sekvenci;
 - b) dažiem antisensu terapijas produktiem, uz kuriem attiecas šā pielikuma II iedaļa, var būt vajadzīgs potences biotests to izlaides testēšanai;
 - c) stabilitātes pētījumos iekļauj testu, kurā uzrauga RNS segmentu sadalīšanās ātrumu laika gaitā;
 - d) attiecībā uz RNS antisensu terapijas produktiem ņem vērā iespējamo kaitīgo ietekmi, ko var radīt mērķa vai nemērķa sasaiste, kā arī iespējamo ar antisensu terapiju nesaistīto ietekmi, ko izraisa, piemēram, akumulācija, proiekaisuma reakcijas un aptamēru sasaiste;
 - e) attiecībā uz RNSi terapijas produktiem ņem vērā iespējamo nemērķa interferences kaitīgo ietekmi (ko izraisa pozitīvā RNSi spirāle), kā arī iespējamību, ka var tikt šķērsota asins–smadzeņu barjera un izraisīti centrālās nervu sistēmas traucējumi;
 - f) RNS antisensu terapijas un RNS interferences terapijas produktiem, kas paredzēti gēnu terapijai, ņem vērā prasības attiecībā uz gēnu terapijas veterinārajām zālēm.

V.2. Vakcīnas antigēnu pamatlieta

Attiecībā uz konkrētām imunoloģiskām veterinārajām zālēm un atkāpjoties no III.b iedaļas 2. daļas, ir ieviesta vakcīnas antigēnu pamatlietas koncepcija.

V.2.1. Principi

V.2.1.1. 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. Šī atsevišķā dokumentācijas daļa var attiekties uz vienu vai vairākām monovakcīnām un/vai kombinētajām vakcīnām, par kurām pieteikumu iesniedz viens un tas pats pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs.

V.2.1.2. Vakcīnas antigēnu pamatlietas izmantošana ir neobligāta. Attiecībā uz kombinētajām vakcīnām norāda vakcīnas antigēnu(-us), kas iekļaujams(-i) vakcīnu antigēnu pamatlietā(-ās), un ir vajadzīga atsevišķa vakcīnas antigēnu pamatlieta par katru no tām.

V.2.1.3. Vakcīnas antigēnu pamatlietu iesniedz un apstiprina saskaņā ar attiecīgajiem Aģentūras publicētajiem norādījumiem.

V.2.2. Saturs

Vakcīnas antigēnu pamatlietā ietver informāciju, kas minēta V.2.2.1.–V.2.3.3. daļā un izgūta no attiecīgajām 1. daļas (Dokumentācijas kopsavilkums) un 2. daļas (Kvalitātes dokumentācija) iedaļām, kā izklāstīts šā pielikuma III.b iedaļā.

V.2.2.1. Dokumentācijas kopsavilkums (1. daļa)

Norāda aktīvās vielas ražošanas un kontroles dažādos posmos iesaistīto ražotāju un ražotņu nosaukumus un adreses, kam pievieno atbilstošo tirdzniecības atļauju kopijas.

V.2.2.2. Sastāvdaļu kvalitatīvie un kvantitatīvie dati (2.A daļa)

Norāda aktīvās vielas pilnīgu un precīzu nosaukumu (piemēram, vīrusa vai baktērijas celms, antigēns) tādā pašā veidā, kā minēts jebkurā gatavajā produktā. Sniedz informāciju par produkta izstrādi, kas ir būtiska attiecībā uz aktīvo vielu.

V.2.2.3. Ražošanas metodes apraksts (2.B daļa)

Iesniedz aktīvās vielas ražošanas metodes aprakstu, iekļaujot galveno ražošanas posmu validāciju un attiecīgā gadījumā ierosinātās starpuzglabāšanas pamatojumu. Par inaktivētām vakcīnām sniedz datus, kas attiecas uz aktīvās vielas inaktivāciju, arī inaktivācijas procesa validāciju.

V.2.2.4. Izejvielu ražošana un kontrole (2.C daļa)**V.2.2.4.1. Piemēro standarta prasības, kas aprakstītas 2.C daļas III.b iedaļā un attiecas uz aktīvo vielu.**

V.2.2.4.2. Sniedz informāciju par aktīvo vielu (piemēram, vīrusu/baktēriju celms), substrātu(-iem) (šūnas, barotne) un visām izejvielām (farmakopējā minētas vai neminētas, bioloģiskas vai nebioloģiskas), kas izmantotas aktīvās vielas ražošanā.

V.2.2.4.3. Dokumentācijā iekļauj specifiskājas, informāciju par īstenotajiem procesiem un par visām izejvielu partijām veicamajiem kvalitātes kontroltestiem un rezultātus par visu izmantoto komponentu partiju.

V.2.2.4.4. Attiecīgā gadījumā sniedz TSE un svešas izcelsmes ierosinātāju riska novērtējumu. Jāņem vērā, ka attiecībā uz TSE un svešas izcelsmes ierosinātāju riska novērtējumu apsver mērķsugas, kas paturētas gatavajiem produktiem, sniedzot atsauci uz vakcīnas antigēnu pamatlietu. Vakcīnas antigēnu pamatlietas līmenī var atsaukties uz brīdinājumiem vai lietošanas ierobežojumiem atkarībā no sniegtās informācijas, kurus var mazināt riska analīzes laikā gatavā produkta līmenī.

V.2.2.4.5. Ja aktīvo vielu iegūst, izmantojot rekombinācijas metodes, sniedz visus attiecīgos būtiskos datus par ģenētiski modificētajiem vīrusiem/baktērijām.

V.2.2.5. Kontroltesti ražošanas procesa gaitā (2.D daļa)

Attiecībā uz procesa kontroltestiem, ko veic aktīvās vielas ražošanas laikā, tostarp galveno kontroltestu validāciju un attiecīgā gadījumā jebkādu ierosināto starpuzglabāšanu (pirms samaisīšanas), piemēro standarta prasības, kas aprakstītas III.b iedaļas 2.D daļā.

V.2.2.6. Visu partiju atbilstība (2.F daļa)

Attiecībā uz atbilstības pierādīšanu antigēna ražošanā piemēro standarta prasības, kas izklāstītas III.b iedaļas 2. F daļā.

V.2.2.7. Stabilitāte (2.G daļa)

Lai pierādītu antigēna un attiecīgā gadījumā jebkādas starpuzglabāšanas stabilitāti, piemēro standarta prasības, kas aprakstītas III.b iedaļas 2.G daļā.

V.2.3. Izvērtēšana un sertifikācija

V.2.3.1. Attiecībā uz vakcīnām, kas satur jaunu(-us) vakcīnas antigēnu(-us), ja vakcīnas antigēnu pamatlieta jau nepastāv, pieteikuma iesniedzējs iesniedz Aģentūrai pilnīgu tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentāciju, kurā iekļauj visas vakcīnas antigēnu pamatlīetas, kas atbilst katram atsevišķam vakcīnas antigēnam, attiecībā uz kuru paredzēts izmantot vakcīnas antigēnu pamatlīetu. Aģentūra veic visu vakcīnas antigēnu pamatlīetu zinātnisko un tehnisko novērtējumu. Ja novērtējums ir pozitīvs, par katru vakcīnas antigēnu pamatlīetu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Savienības tiesību aktiem, kā arī novērtējuma ziņojumu. Sertifikāts ir derīgs visā Savienībā.

V.2.3.2. V.2.3.1. daļa attiecas arī uz visām vakcīnām, kas sastāv no jaunas vakcīnas antigēnu kombinācijas, neatkarīgi no tā, vai viens vai vairāki šie vakcīnas antigēni ir Savienībā jau atļautu vakcīnu daļa.

V.2.3.3. Aģentūra zinātniski un tehniski novērtē satura izmaiņas, kas veiktas Savienībā atļautas vakcīnas antigēnu pamatlīetā. Ja novērtējums ir pozitīvs, Aģentūra par vakcīnas antigēnu pamatlīetu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Savienības tiesību aktiem. Izdots sertifikāts ir derīgs visā Savienībā.

V.3. **Daudzcelmu dokumentācija**

V.3.1. Attiecībā uz konkrētām imunoloģiskām veterinārajām zālēm un atkāpjoties no III.b daļas 2. daļas noteikumiem, ir ieviesta daudzcelmu dokumentācijas koncepcija.

V.3.2. Daudzcelmu dokumentācija ir vienota dokumentācija, kas satur attiecīgos datus tādu dažādu celmu iespēju/celmu kombināciju vienreizējai un padziļinātai zinātniskai novērtēšanai, kas sniedz atļauju izmantot inaktivētas vakcīnas pret antigēniski mainīgajiem vīrusiem vai baktērijām, attiecībā uz kurām ir vajadzīgas ātras vai biežas izmaiņas vakcīnu preparāta sastāvā, lai nodrošinātu iedarbīgumu, ņemot vērā epidemioloģisko situāciju attiecīgajā jomā. Atkarībā no epidemioloģiskās situācijas, kurā vakcīnas paredzēts lietot, var izvēlēties vairākus celmus no dokumentācijā iekļautajiem, lai izgatavotu gala produktu.

V.3.3. Katra daudzcelmu dokumentācija attiecas tikai uz vienu vīrusu sugu, baktēriju ģinti vai vektoru konkrētai slimībai; maisījumiem, kas satur dažādus vīrusus, kuri pieder dažādām saimēm, ģintīm, sugām, vai baktērijas, kas pieder pie dažādām saimēm vai ģintīm, nevar apstiprināt daudzcelmu dokumentācijas kontekstā.

V.3.4. Attiecībā uz jauniem daudzcelmu dokumentācijas tirdzniecības atļauju pieteikumiem, ja vēl nepastāv daudzcelmu vakcīna konkrētam vīrusam/baktērijai/slimībai, Aģentūra pirms pieteikuma iesniegšanas apstiprina atbilstību, lai izmantotu daudzcelmu dokumentācijas pieeju.

V.3.5. Daudzcelmu dokumentāciju iesniedz saskaņā ar attiecīgajiem Aģentūras publicētajiem norādījumiem.

V.4. **Vakcīnu platformas tehnoloģija**

V.4.1. Principi

- V.4.1.1. Vakcīnu platformas tehnoloģija ir tādu tehnoloģiju kopums, kurās visās izmanto pamata nesēju vai vektoru, kas ir modificēts ar atšķirīgu antigēnu vai antigēnu kopumu katrai no platformas iegūtajai vakcīnai. Tas cita starpā ietver uz proteīniem balstītas platformas (vīrusiem līdzīgas daļiņas), DNS vakcīnu platformas, uz iRNS balstītas platformas, replikonus (pašreplīcējoša RNS) un vīrusu un baktēriju vektoru vakcīnas.
- V.4.1.2. Tirdzniecības atļaujas pieteikumus par imunoloģiskām veterinārajām zālēm, kas ražotas, pamatojoties uz vakcīnu platformu tehnoloģiju, uzskata par atbilstošiem, lai tiem piemērotu samazinātas datu prasības. Ir vajadzīga pilnīga dokumentācija par ražotāja pirmo produktu, kas izgatavots, pamatojoties uz konkrētu platformu tehnoloģiju, konkrētai mērķsugai. Iesniedzot pirmo (pilnīgo) dokumentāciju, kas balstīta uz platformu tehnoloģiju, pieteikuma iesniedzējs var vienlaikus iesniegt "platformas tehnoloģiju pamatlietu", kas satur visus datus par platformu, par kuriem ir pamatota zinātniskā noteiktība, kas nemainīsies neatkarīgi no platformai pievienotā(-ajiem) antigēna(-iem)/gēna(-iem). Platformas tehnoloģiju pamatlietā iekļaujamo datu veids būs atkarīgs no platformas veida.
- V.4.1.3. Tiklīdz platformas tehnoloģiju pamatlieta ir sertificēta, sertifikātu var izmantot, lai izpildītu attiecīgās datu prasības turpmākos tirdzniecības atļaujas pieteikumos, kas balstīti uz to pašu platformu un paredzēti tai pašai mērķsugai.
- V.4.2. Izvērtēšana un sertifikācija
- V.4.2.1. Platformas tehnoloģiju pamatlietu iesniedz saskaņā ar attiecīgajiem Aģentūras publicētajiem norādījumiem. Aģentūra veic visu platformas tehnoloģiju pamatlietu zinātnisko un tehnisko novērtējumu. Ja novērtējums ir pozitīvs, par platformas tehnoloģiju pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Savienības tiesību aktiem, kā arī novērtējuma ziņojumu. Sertifikāts ir derīgs visā Savienībā.
- V.4.2.2. Aģentūra zinātniski un tehniski novērtē satura izmaiņas, kas veiktas Savienībā atļautas vakcīnas platformas tehnoloģiju pamatlietā.
- V.4.2.3. Ja novērtējums ir pozitīvs, Aģentūra par platformas tehnoloģiju pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Savienības tiesību aktiem.
- V.5. **Apstiprinātas homeopātiskas veterinārās zāles**
- V.5.1. **Kvalitāte (2. daļa)**
- Uz dokumentiem 85. panta 2. punktā minēto homeopātisko veterināro zāļu apstiprināšanai attiecas II.2. iedaļas 2. daļas noteikumi ar tālāk izklāstītajām izmaiņām.
- V.5.2. **Terminoloģija**
- Tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā aprakstītās homeopātiskās izejvielas latīniskais nosaukums saskan ar Eiropas farmakopejā lietoto latīnisko nosaukumu vai, ja tas tur nav minēts, – ar dalībvalsts oficiālajā farmakopejā minēto nosaukumu. Attiecīgā gadījumā sniedz katrā dalībvalstī izmantoto tradicionālo nosaukumu vai nosaukumus.
- V.5.3. **Izejvielu 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 apstiprinātajās 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, ko iestrādā gatavajās homeopātiskajās zālēs. Ja sastāvā ir toksisks komponents, kontroli attiecībā uz šo komponentu veic galīgajā atšķaidījumā, ja vien tas ir iespējams. Ja augstas atšķaidījuma pakāpes dēļ tas nav iespējams, toksiskā komponenta kontroli parasti veic agrākā posmā. Visus ražošanas procesa posmus no izejvielām līdz galīgajam atšķaidījumam gatavajās zālēs izsmēloši apraksta.

Ja ražošanas process ietver atšķaidīšanu, šie ražošanas posmi jāizpilda saskaņā ar homeopātiskās ražošanas metodēm, kas noteiktas Eiropas farmakopejas attiecīgajā monogrāfijā vai, ja tie tur nav minēti, – saskaņā ar kādas dalībvalsts oficiālajā farmakopejā noteiktajām metodēm.

V.5.4. Gatavo zāļu kontroltesti

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

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

V.5.5. Stabilitātes testi

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

V.5.6. Drošības dokumentācija (3. daļa)

Uz homeopātiskajām veterinārajām zālēm, kas minētas šīs regulas 4. panta 10. punktā, attiecas 3. daļa ar tālāk norādīto specifikāciju, neskarot noteikumus Komisijas Regulā (ES) Nr. 37/2010 ⁽⁷⁾ par farmakoloģiski aktīvajām vielām un to klasifikāciju pēc to atlieku maksimāli pieļaujamā satura dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktos.

Visu trūkstošo informāciju pamato, piemēram, sniedz pamatojumu par to, kādēļ pieņemama drošības līmeņa pierādījums ir atbalstāms, kaut arī nav dažu pētījumu.”

⁽⁷⁾ Komisijas Regula (ES) Nr. 37/2010 (2009. gada 22. decembris) par farmakoloģiski aktīvajām vielām un to klasifikāciju pēc to atlieku maksimāli pieļaujamā satura dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktos (OV L 15, 20.1.2010., 1. lpp.).