

III. DIO DOKUMENTACIJE O VMP-ima

**ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI I ISPITIVANJE NA
REZIDUE (lijekovi)**

ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI (imunološki VMP-i)

Miroslav Andrišić, dr. med. vet.

Svrha istraživanja u III. dijelu dokumentacije o VMP-ima je utvrđivanje mogućih rizika za:

1. ciljne vrste životinja
2. ljude
3. okoliš

Poglavlja III. dijela dokumentacije propisana su:

- ☐ **Pravilnikom o izmjenama i dopunama pravilnika o veterinarsko-medicinskim proizvodima (NN, 32/11)** koji je temeljen na Direktivi Europske komisije 2009/9/EC te
- ☐ Pravilima koja uređuju medicinske proizvode u Europskoj uniji koje je Europska komisija objavila u svesku 6B (Obavijest podnositeljima zahtjeva, Veterinarsko-medicinski proizvodi, Izgled i sadržaj dokumentacije)

ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI I ISPITIVANJE NA REZIDUE (lijekovi)

III.A ISPTIVANJE NEŠKODLJIVOSTI

Ispitivanja/podatci o:

1. mogućim štetnim učincima na ljude prilikom primjene VMP-a ili kontakta sa životinjama kojima je VMP primijenjen,
2. mogućim štetnim učincima na ljude zbog rezidua farmakološki djelatnih tvari (sastojci VMP-a ili metaboliti) u hrani porijeklom od životinja kojima je VMP primijenjen i poteškoćama koje te rezidue mogu uzrokovati u industrijskoj preradi hrane,
3. mogućim štetnim učincima na okoliš nakon primjene VMP-a ili odlaganja neiskorištenog VMP-a i
4. mogućim toksičnim učincima ili opasnim nuspojavama VMP-a prilikom njegove propisane primjene životinjama

III.A.1 ISCRPAN OPIS PROIZVODA I NJEGOVIH DJELATNIH TVARI

III.A.2 FARMAKOLOGIJA

III.A.2.1 Farmakodinamika

III.A.2.2 Farmakokinetika

III.A.3 TOKSIKOLOGIJA

III.A.3.1 Toksičnost jedne doze

III.A.3.2 Toksičnost ponovljene doze

III.A.3.3 Podnošljivost u ciljnih vrsta životinja

III.A.3.4 Toksični učinci na reprodukciju i razvoj ploda

III.A.3.4.1. Studija učinaka na reprodukciju

III.A.3.4.2 Studija toksičnih učinaka na razvoj ploda

III.A.3.5 Genotoksičnost

III.A.3.6 Kancerogenost

III.A.4 OSTALI ZAHTJEVI

III.A.4.1 Posebna ispitivanja

III.A.4.2 Učinci rezidua na mikroorganizme

III.A.4.2.1 Mogući učinci na crijevnu mikrofloru ljudi

III.A.4.2.2 Mogući učinci na mikroorganizme koji se upotrebljavaju za industrijsku preradu hrane

III.A.4.3 Opažanje učinaka na ljude

III.A.4.4 Razvoj rezistencije

III.A.5 SIGURNOST ZA OSOBU KOJA PRIMJENJUJE
PROIZVOD

III.A.6 PROCJENA RIZIKA ZA OKOLIŠ

III.A.6.1 Procjena rizika za okoliš od VMP-a koji nisu ili
ne sadrže genetski modificirane organizme

III.A.6.2 Procjena rizika za okoliš od VMP-a koji su ili
sadrže genetski modificirane organizme

-Pravilnik o procjeni rizika za namjerno uvođenje
genetski modificiranih organizama u okoliš (NN, 136/06)

III.B ISPITIVANJA LIJEKOVA NA REZIDUE

Svrha dijela III.B je ispitivanje rezidua farmakološki djelatnih tvari (sastojci VMP-a/metaboliti) u jestivim tkivima, mlijeku, jajima ili medu nakon primjene VMP-a ciljnim vrstama koje se koriste za hranu te u kojim okolnostima, kojoj mjeri i koliko dugo se rezidue mogu održati u hrani porijeklom od tih životinja.

III.B.1 UVOD

III.B .2 METABOLIZAM I KINETIKA REZIDUA

III.B.2.1 Farmakokinetika (apsorpcija, raspodjela, metabolizam, izlučivanje)

III.B.2.2 Deplecija rezidua

III.B.3 ANALITIČKE METODE ZA ODREĐIVANJE REZIDUA

Pokusi deplecije (pada koncentracije) rezidua farmakološki djelatnih tvari u jestivim tkivima, jajima, mlijeku i medu, nakon primjene VMP-a životinjama koje se koriste za hranu, koriste se za određivanje karencije.

Prilikom određivanja karencije moraju se uzeti u obzir najmanje dopuštene količine (NDK) farmakološki djelatnih tvari koje su propisane **Pravilnikom o farmakološki djelatnim tvarima i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dopuštene količine rezidua u hrani životinjskog podrijetla (NN, 21/11)**.

Zahtjev za odobrenje VMP-a namijenjenog za životinje koje se koriste za hranu može se podnijeti samo ako su za njegove djelatne tvari određene NDK u spomenutom pravilniku. U protivnom se mora podnijeti zahtjev Europskoj agenciji za medicinske proizvode (EMA) za određivanje NDK djelatne tvari najmanje 6 mjeseci prije podnošenja zahtjeva za odobrenje VMP-a.

Farmakološki djelatna tvar: engleski ili latinski naziv/ hrvatski naziv	Marker rezidua	Vrsta životinje	NDK	Ciljno tkivo	Napomene (u skladu s člankom 14 (7) Uredbe (EZ) br. 470/20092)	Terapijska klasifikacija
Flumequine/ Flumekvin	Flumekvin	Goveda, ovce, koze, svinje	200 µg/kg 300 µg/kg 500 µg/kg 1500 µg/kg	Mišić Masno tkivo Jetra Bubreg	Za svinje NDK za masno tkivo se odnosi na »kožu i masno tkivo u prirodnom omjeru«.	Antimikrobne tvari/ antibiotici
		Goveda, ovce, koze	50 µg/kg	Mlijeko		
		Perad	400 µg/kg 250 µg/kg	Mišić Koža i masno tkivo	Ne primjenjuje se kod životinja čija se jaja koriste za hranu.	
			800 µg/kg 1000 µg/kg	Jetra Bubreg		
		Ribe koštunjače	600 µg/kg	Mišić i koža u prirodnom omjeru		
		Sve ostale vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane	200 µg/kg 250 µg/kg 500 µg/kg 1000 µg/kg	Mišić Masno tkivo Jetra Bubreg		

U pojedinim poglavljima III. dijela dokumentacije prilažu se odgovarajući podatci iz:

- ☐ farmakoloških i toksikoloških pokusa na laboratorijskim i ciljnim vrstama životinja (pokusi na ciljnim vrstama obično su preuzeti iz IV. dijela dokumentacije)
- ☐ pokusa deplecije rezidua na ciljnim vrstama životinja
- ☐ pokusa neškodljivosti na pojedinim vrstama različitih ekosustava u svrhu procjene rizika za okoliš
- ☐ *in vitro* pokusa
- ☐ znanstvene literature

In vivo pokusi u III. dijelu dokumentacije za lijekove moraju biti provedeni u skladu s:

1. dobrom laboratorijskom praksom (engl. GLP) prema **Pravilniku o dobroj laboratorijskoj praksi i verifikaciji njene primjene kod ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda (NN, 69/07)**
2. znanstvenim smjernicama navedenim na *web* stranici EMA

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000384.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37

Obavezni podatci/isptivanja u pojedinim poglavljima III. dijela dokumentacije razlikuju se za pojedine kategorije VMP-a, kao i za ciljne vrste, farmaceutske oblike i načine primjene.

- ❑ Svi propisani podatci te *in vivo* i *in vitro* pokusi u dijelu III.A moraju biti priloženi za VMP-e koji sadržavaju novu djelatnu ili pomoćnu tvar u veterinarskoj medicini, kao i svi propisani podatci/pokusi u dijelu III.B za VMP-e s novom djelatnom/pomoćnom tvari koji su namijenjeni za životinje koje se koriste za hranu.

Dokumentaciju za odobrenje takvih VMP-a prosuđuje EMA u centraliziranom postupku odobravanja.

- ❑ Za VMP-e s poznatim djelatnim/pomoćnim tvarima (kombinirani VMP-i, VMP-i s provjerenom primjenom djelatnih tvari u veterinarskoj medicini, hibridni VMP-i, generički VMP-i) u III. dijelu prihvatljivi su:
 - kombinacija podataka iz znanstvene literature i pokusa na životinjama,
 - samo podatci iz znanstvene literature ili
 - dokaz *in-vivo* ili *in-vitro* bioekvivalencije (slična bioraspoloživosti djelatnih tvari generičkog/hibridnog VMP-a i referentnog VMP-a)
- ❑ Podatci/pokusi o procjeni rizika od VMP-a za ljude i okoliš u poglavljima III.A.5 i III.A.6 obavezni su za sve kategorije VMP-a.

- ☐ Podatci/pokusi u dijelu III.B nisu potrebni za VMP-e koji nisu namijenjeni za životinje koje se koriste za hranu.
- ☐ Za generički VMP jednakog kvalitativnog i kvantitativnog sastava kao i referentni VMP nisu potrebna istraživanja u III. dijelu, uz uvjet da ima sličan sadržaj nečistoća djelatnih tvari kao referentni VMP (ili slična druga fizikalno-kemijska svojstva)
- ☐ Za VMP-e koji su namijenjeni za manje važne vrste, manje važne indikacije (MUMS) ili ograničena tržišta, i s obzirom na kategoriju VMP-a za koju se podnosi zahtjev, dio podataka u III. dijelu može se prihvatiti iz pokusa ili literaturnih podataka za glavne vrste.

NAJČEŠĆA PITANJA I PRIMJEDBE VEZANE ZA III DIO DOKUMENTACIJE ZA LIJEKOVE

1. Poteškoće/nemogućnost procjene III. dijela jer nije definirano za koju kategoriju VMP-a se podnosi zahtjev za odobrenje, a o tome ovisi sadržaj i kvaliteta podataka koji se procjenjuju u pojedinom poglavlju III. dijela.
2. Izostanak ili nedovoljno obrazloženje podnositelja zahtjeva u koju svrhu su priloženi pojedini literaturni podatci (za koje poglavlje dokumentacije) ili zašto neki podatci nisu priloženi te koji su zaključci za neškodljivost u ljudi, za okoliš ili životinje.

3. Prilikom podnošenja zahtjeva za odobrenje VMP-a, koji su duže vrijeme na tržištu EU, nedostaju obrazloženja u skladu s kojim prijašnjim zahtjevima EU legislative su podatci u pojedinim poglavljima III. dijela priloženi i u kojoj mjeri su prihvatljivi za današnje zahtjeve.
4. Podnošenje zahtjeva za hibridni/generički VMP kada referentni VMP nije odobren u RH. Za generičke i neke hibridne VMP-e, podatci/pokusi o neškodljivosti obavezni su za samo neka poglavlja III. dijela (npr. pokus bioekvivalencije), uz uvjet da je neškodljivost referentnog VMP-a za ljude i okoliš poznata, a to nije slučaj ako referentni VMP nije odobren u RH. Problem dobivanja podataka o referentnom VMP-u.

ISPITIVANJE NEŠKODLJIVOSTI (imunološki VMP-i)

III.A UVOD I OPĆI ZAHTJEVI

Ispitivanjima neškodljivosti imunoloških VMP-a procjenjuju se mogući rizici za životinje i ljude (okoliš) prilikom propisane primjene životinjama

III.B LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

III.B.1 NEŠKODLJIVOST PRIMJENE JEDNE DOZE

**III.B.2 NEŠKODLJIVOST PRIMJENE PREKOMJERNE
DOZE**

**III.B.3 NEŠKODLJIVOST PONOVLJENE PRIMJENE
JEDNE DOZE**

III.B.4 ISPITIVANJE UČINKA NA REPRODUKCIJU

III.B.5. ISPITIVANJE IMUNOLOŠKIH FUNKCIJA

III.B.6. POSEBNI ZAHTJEVI ZA ŽIVA CJEPIVA

III.B.6.1. Prenošenje cjepnog soja

III.B.6.2. Širenje u cijepljenoj životinji

III.B.6.3. Povratak virulencije atenuiranog cjepnog soja

III.B.6.4. Biološka svojstva cjepnog soja

III.B.6.5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva

III.B.7 SIGURNOST ZA OSOBU KOJA PRIMJENJUJE PROIZVOD

III.B.8 ISPITIVANJE NA REZIDUE

III.B.9 INTERAKCIJE

III.C TERENSKA ISPITIVANJA

III.D PROCJENA RIZIKA ZA OKOLIŠ

III.E PROCJENA KOJA SE TRAŽI ZA VMP KOJI SADRŽE ILI SE SASTOJE OD GENETSKI MODIFICIRANIH ORGANIZAMA

Pravilnik o procjeni rizika za namjerno uvođenje
genetski modificiranih organizama u okoliš (NN, 136/06)

U III. dijelu dokumentacije za imunološke VMP-e prilažu se:

- laboratorijski i terenski pokusi neškodljivosti na ciljnim vrstama životinja
(u terenskim pokusima, neškodljivost se može ispitivati zajedno s učinkovitosti te oni mogu biti priloženi u IV. dijelu dokumentacije)
- literaturni podatci

Pokusi neškodljivosti moraju biti provedeni u skladu s:

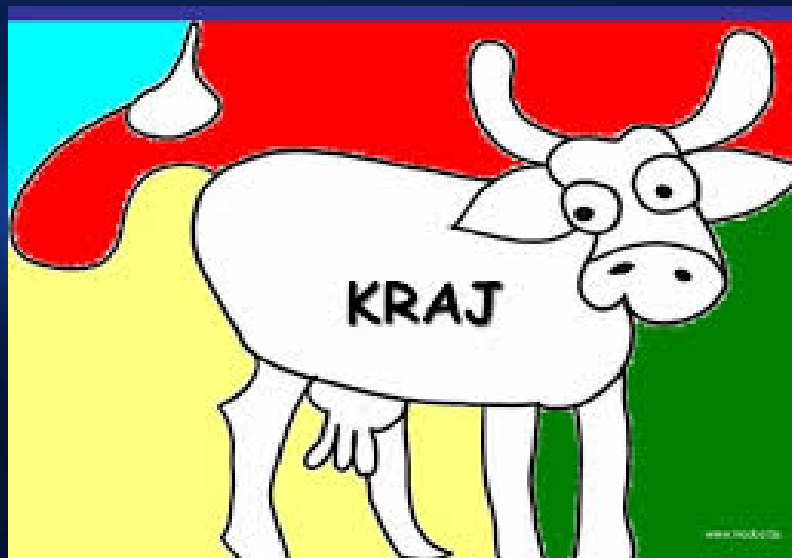
- Pravilnikom o dobroj laboratorijskoj praksi i verifikaciji njene primjene kod ispitivanja veterinarsko-medicinskih proizvoda (NN, 69/07) i načelima dobre kliničke prakse,
- zahtjevima Ph. Eur. (opće i specifične monografije) i
- smjernicama EMA
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000374.jsp&mid=WC0b01ac058002ddc5

Obavezni podatci/pokusi u pojedinim propisanim poglavljima III. dijela dokumentacije prvenstveno ovise o svojstvima djelatnih tvari (živi mikroorganizmi, inaktivirani mikroorganizmi, dijelovi mikroorganizama, inaktivirani toksini, protutijela i sl.)

Za imunološke VMP-e koji su namijenjeni za MUMS i ograničena tržišta nisu potrebna sva propisana istraživanja (u nekim slučajevima prihvatljivi su literaturni podatci ili opažanja u pokusima učinkovitosti).

NAJČEŠĆA PITANJA I PRIMJEDBE VEZANE ZA III. DIO DOKUMENTACIJE ZA IMUNOLOŠKE VMP-e

1. Priloženi su samo sažeci pokusa neškodljivosti bez preciznih podataka o kategorijama životinja, dobi, pasaži i titru cjepnog soja u pokusu ili rezultatima za svaku pojedinu životinju
2. Nedostaju pokusi neškodljivosti za sve ciljne vrste i kategorije ili načine primjene.



HVALA NA PAŽNJI