

DYREKTYWY

DYREKTYWA KOMISJI 2009/9/WE

z dnia 10 lutego 2009 r.

zmieniająca dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską,

uwzględniając dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych ⁽¹⁾, w szczególności jej art. 88,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Aby weterynaryjny produkt leczniczy został wprowadzony do obrotu na rynku Wspólnoty Europejskiej, musi on uzyskać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez właściwy organ. W tym celu należy przedłożyć dokumentację dołączaną do wniosku zawierającą szczegółowe dane i dokumenty odnoszące się do wyników badań i prób przeprowadzonych na danym weterynaryjnym produkcie leczniczym.
- (2) Celem załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE jest określenie szczegółowych wymagań naukowych i technicznych dotyczących badania weterynaryjnych produktów leczniczych, zgodnie z którymi należy oceniać jakość, bezpieczeństwo i skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego. Załącznik ten zawiera również instrukcje dotyczące sposobu przedstawienia i treści dokumentacji wniosku.
- (3) Szczegółowe wymagania naukowe i techniczne załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE wymagają dostosowania w celu uwzględnienia postępu naukowego i technicznego, w szczególności zestawu nowych wymogów wynikających z najnowszych aktów prawnych. Prezentacja i zawartość dokumentacji dołączanej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinny zostać ulepszone w celu ułatwienia oceny i lepszego wykorzystania niektórych części dokumentacji, które są wspólne dla kilku weterynaryjnych produktów leczniczych.
- (4) W celu uproszczenia istniejących procedur oceny szczepionek weterynaryjnych, zarówno dla celów udzielenia pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jak i dla ich późniejszych zmian z powodu modyfikacji procesu wytwarzania i badania poszczególnych antygenów włączonych do szczepionek skojarzonych, w odniesieniu do szczepionek zawierających kilka antygenów należy wprowadzić nowy system oparty na koncepcji głównego zbioru danych dotyczących antygenów szczepionkowych (VAMF).
- (5) Aby zezwolić na dopuszczenie szczepionek przeciwko antygenowo zmiennym wirusom w sposób zapewniający Wspólnocie możliwość szybkiego podjęcia najskuteczniejszych działań przeciwko pojawieniu się lub rozprzestrzenianiu chorób epizootycznych, należy wprowadzić koncepcję dokumentacji wielu szczepów. Jednocześnie zapewni to udzielanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na podstawie obiektywnych kryteriów naukowych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.
- (6) Środki przewidziane w niniejszej dyrektywie są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych,

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

Artykuł 1

Załącznik I do dyrektywy 2001/82/WE zastępuje się tekstem zawartym w załączniku do niniejszej dyrektywy.

Artykuł 2

Państwa członkowskie wprowadzają w życie przepisy ustawowe, wykonawcze i administracyjne niezbędne do wykonania niniejszej dyrektywy najpóźniej do dnia 6 września 2009 r. Niezwłocznie przekazują Komisji tekst tych przepisów oraz tabelę korelacji między tymi przepisami a niniejszą dyrektywą.

Przepisy te zawierają odniesienie do niniejszej dyrektywy lub odniesienie to towarzyszy ich urzędowej publikacji. Metody dokonywania takiego odniesienia określane są przez państwa członkowskie.

⁽¹⁾ Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 1.

Artykuł 3

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie dwudziestego dnia po jej opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Artykuł 4

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do państw członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 10 lutego 2009 r.

W imieniu Komisji
Günter VERHEUGEN
Wiceprzewodniczący

ZAŁĄCZNIK

„ZAŁĄCZNIK I

CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I ANALITYCZNE NORMY, BADANIA BEZPIECZEŃSTWA I POZOSTAŁOŚCI, BADANIA PRZEDKLINICZNE I KLINICZNE W ODNIESIENIU DO BADAŃ WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

SPIS TREŚCI

WPROWADZENIE I ZASADY OGÓLNE	17
TYTUŁ I	
WYMAGANIA DOTYCZĄCE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE	18
CZĘŚĆ 1: STRESZCZENIE DOKUMENTACJI	18
A. INFORMACJE ADMINISTRACYJNE	18
B. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, ETYKIETOWANIE I ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA	18
C. SZCZEGÓŁOWE I KRYTYCZNE STRESZCZENIA	18
CZĘŚĆ 2: INFORMACJE FARMACEUTYCZNE (FIZYKOCHEMICZNE, BIOLOGICZNE LUB MIKROBIOLOGICZNE (JAKOŚĆ))	19
Podstawowe zasady i wymagania	19
A. JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW	20
1. Jakościowe dane szczegółowe	20
2. Powszechna terminologia	20
3. Ilościowe dane szczegółowe	20
4. Leki rozwojowe	21
B. OPIS METODY WYTWARZANIA	21
C. KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH	22
1. Wymagania ogólne	22
1.1. Substancje czynne	22
1.1.1. Substancje czynne wymienione w farmakopeach	23
1.1.2. Substancje czynne niewymienione w farmakopei	24
1.1.3. Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na dostępność biologiczną	24
1.2. Substancje pomocnicze	24
1.3. System zamykania opakowania	25
1.3.1. Substancja czynna	25
1.3.2. Produkt gotowy	25
1.4. Substancje pochodzenia biologicznego	25
D. BADANIA KONTROLNE PRZEPROWADZANE NA ETAPACH POŚREDNICH PROCESU WYTWARZANIA	26

E.	BADANIA PRODUKTU GOTOWEGO	26
1.	Ogólne cechy produktu gotowego	27
2.	Identyfikacja i oznaczanie substancji czynnej	27
3.	Identyfikacja i oznaczanie składników substancji pomocniczej	28
4.	Badania bezpieczeństwa	28
F.	BADANIE STABILNOŚCI	28
1.	Substancje czynne	28
2.	Produkt gotowy	28
G.	INNE INFORMACJE	29
CZĘŚĆ 3:	BADANIA BEZPIECZEŃSTWA I POZOSTAŁOŚCI	29
A.	Badania bezpieczeństwa	29
	ROZDZIAŁ I: WYKONYWANIE BADAŃ	29
1.	Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych	29
2.	Farmakologia	30
2.1.	Farmakodynamika	30
2.2.	Farmakokinetyka	30
3.	Toksykologia	30
3.1.	Toksyczność pojedynczej dawki	31
3.2.	Toksyczność powtórnej dawki	31
3.3.	Tolerancja gatunków docelowych	32
3.4.	Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa	32
3.4.1.	<i>Badania dotyczące oddziaływania na reprodukcję</i>	32
3.4.2.	<i>Badanie toksyczności rozwojowej</i>	32
3.5.	Genotoksyczność	32
3.6.	Rakotwórczość	33
3.7.	Wyjątki	33
4.	Inne wymagania	33
4.1.	Badania specjalne	33
4.2.	Mikrobiologiczne właściwości pozostałości	33
4.2.1.	<i>Potencjalny wpływ na florę jelitową człowieka</i>	33
4.2.2.	<i>Potencjalny wpływ na mikroorganizmy stosowane do przemysłowego przetwarzania żywności</i>	33
4.3.	Obserwacje u ludzi	33
4.4.	Rozwój oporności	34
5.	Bezpieczeństwo użytkownika	34

	6.	Ocena ryzyka środowiskowego	34
	6.1.	Ocena ryzyka środowiskowego dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych niezawierających lub niezłożonych z organizmów zmodyfikowanych genetycznie	34
	6.2.	Ocena ryzyka środowiskowego dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych	34
		ROZDZIAŁ II: PRZEDSTAWIENIE DANYCH SZCZEGÓŁOWYCH I DOKUMENTÓW	34
	B.	Badanie pozostałości	35
		ROZDZIAŁ I: WYKONYWANIE BADAŃ	35
	1.	Wprowadzenie	35
	2.	Metabolizm i kinetyka pozostałości	36
	2.1.	Farmakokinetyka (wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm, wydalanie)	36
	2.2.	Ubytek pozostałości	36
	3.	Metoda analityczna dotycząca pozostałości	36
		ROZDZIAŁ II: PRZEDSTAWIENIE DANYCH SZCZEGÓŁOWYCH I DOKUMENTÓW	37
	1.	Identyfikacja produktu	37
CZĘŚĆ 4:		PRÓBY PRZEDKLINICZNE I KLINICZNE	38
		ROZDZIAŁ I: WYMAGANIA PRZEDKLINICZNE	38
	A.	Farmakologia	38
	A.1.	Farmakodynamika	38
	A.2.	Rozwój oporności	38
	A.3.	Farmakokinetyka	38
	B.	Tolerancja u zwierząt gatunków docelowych	39
		ROZDZIAŁ II: WYMAGANIA KLINICZNE	39
	1.	Zasady ogólne	39
	2.	Przeprowadzanie prób klinicznych	40
		ROZDZIAŁ III: DANE SZCZEGÓŁOWE I DOKUMENTY	40
	1.	Wyniki prób przedklinicznych	40
	2.	Wyniki prób klinicznych	41
		TYTUŁ II	
		WYMAGANIA W STOSUNKU DO IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH	43
CZĘŚĆ 1:		STRESZCZENIE DOKUMENTACJI	43
	A.	INFORMACJE ADMINISTRACYJNE	43
	B.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, ETYKIETOWANIE I ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA	43
	C.	SZCZEGÓŁOWE I KRYTYCZNE STRESZCZENIA	43

CZĘŚĆ 2:	INFORMACJE CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE/MIKROBIOLOGICZNE (JAKOŚĆ)	44
A.	JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW	44
1.	Jakościowe dane szczegółowe	44
2.	»Powszechna terminologia«	44
3.	Ilościowe dane szczegółowe	45
4.	Rozwój produktu	45
B.	OPIS METODY WYTWARZANIA	45
C.	WYTWARZANIE I KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH	45
1.	Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach	46
2.	Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei	46
2.1.	Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego	46
2.2.	Materiał wyjściowy pochodzenia niebiologicznego	47
D.	BADANIA KONTROLNE W TRAKCIE PROCESU WYTWARZANIA	47
E.	BADANIA KONTROLNE PRODUKTU GOTOWEGO	48
1.	Ogólne charakterystyki produktu gotowego	48
2.	Identyfikacja substancji czynnych	48
3.	Miano lub moc partii	48
4.	Identyfikacja i oznaczanie adiuwantów	48
5.	Identyfikacja i oznaczanie składników substancji pomocniczej	48
6.	Badania bezpieczeństwa	48
7.	Badanie sterylności i czystości	48
8.	Wilgotność resztkowa	49
9.	Inaktywacja	49
F.	ZGODNOŚĆ MIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI PARTIAMI	49
G.	BADANIA STABILNOŚCI	49
H.	INNE INFORMACJE	49
CZĘŚĆ 3:	BADANIA BEZPIECZEŃSTWA	49
A.	WPROWADZENIE I WYMAGANIA OGÓLNE	49
B.	BADANIA LABORATORYJNE	50
1.	Bezpieczeństwo podania jednej dawki	50
2.	Bezpieczeństwo jednorazowego podania nadmiernej dawki	50
3.	Bezpieczeństwo powtórnego podania jednej dawki	50
4.	Badanie wydajności reprodukcyjnej	51
5.	Badanie funkcji immunologicznych	51
6.	Specjalne wymagania w stosunku do żywych szczepionek	51
6.1.	Rozprzestrzenianie się szczepu szczepionki	51
6.2.	Rozsiewanie w zaszczepionym zwierzęciu	51

6.3.	Odwrócenie zjadliwości szczepionek atenuowanych	51
6.4.	Właściwości biologiczne szczepu szczepionki	51
6.5.	Rekombinacja lub genomiczny reasortyment szczepów	51
7.	Bezpieczeństwo użytkownika	51
8.	Badanie pozostałości	52
9.	Interakcje	52
C.	BADANIA TERENOWE	52
D.	OCENA RYZYKA ŚRODOWISKOWEGO	52
E.	OCENA WYMAGANA W PRZYPADKU WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE LUB Z NICH ZŁOŻO- NYCH	53
CZĘŚĆ 4:	BADANIA SKUTECZNOŚCI	53
	ROZDZIAŁ I	53
	1. Zasady ogólne	53
	2. Przeprowadzanie prób	53
	ROZDZIAŁ II	53
	A. Wymagania ogólne	53
	B. Próby laboratoryjne	54
	C. Próby terenowe	54
CZĘŚĆ 5:	DANE SZCZEGÓŁOWE I DOKUMENTY	55
	A. WPROWADZENIE	55
	B. BADANIA LABORATORYJNE	55
	C. BADANIA TERENOWE	56
CZĘŚĆ 6:	ODNIESIENIA BIBLIOGRAFICZNE	57
TYTUŁ III		
	WYMAGANIA DOTYCZĄCE OKREŚLONYCH WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU	57
	1. Generyczne weterynaryjne produkty lecznicze	57
	2. Podobne biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze	57
	3. Ugruntowane zastosowanie weterynaryjne	58
	4. Skojarzone weterynaryjne produkty lecznicze	59
	5. Wnioski związane ze świadomą zgodą	59
	6. Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach	59
	7. Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	59
TYTUŁ IV		
	WYMAGANIA DOTYCZĄCE WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DLA SZCZEGÓL- NYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH	59
	1. IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE	60
	2. HOMEOPATYCZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE	60

WPROWADZENIE I ZASADY OGÓLNE

1. Dane szczegółowe i dokumenty dołączone do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12–13d przedstawia się zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym załączniku i z uwzględnieniem wytycznych zawartych w opublikowanych przez Komisję »Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej«, tom 6 B, Uwagi dla wnioskodawców, Weterynaryjne produkty lecznicze, Prezentacja i zawartość dokumentacji.
2. Gromadząc dokumentację w celu przedłożenia wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawcy biorą także pod uwagę obecny stan weterynaryjnej wiedzy medycznej, naukowe wytyczne odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych, opublikowane przez Europejską Agencję Leków (Agencja), oraz inne wspólnotowe wytyczne farmaceutyczne publikowane przez Komisję w różnych tomach »Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej«.
3. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze, w odniesieniu do jakościowej (farmaceutycznej) części (badania fizykochemiczne, biologiczne i mikrobiologiczne) dokumentacji stosuje się wszystkie odpowiednie monografie, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne *Farmakopei europejskiej*. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, w odniesieniu do części dokumentacji dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, stosuje się wszystkie odpowiednie monografie, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne *Farmakopei europejskiej*.
4. Proces wytwarzania spełnia wymagania dyrektywy Komisji 91/412/EWG ⁽¹⁾ ustanawiającej zasady i wytyczne dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych oraz jest zgodny z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania (GMP) opublikowanymi przez Komisję w »Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej«, tom 4.
5. Wszystkie informacje związane z oceną danego weterynaryjnego produktu leczniczego są dołączone do wniosku, bez względu na to, czy są one korzystne, czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności przedstawia się wszystkie stosowne szczegółowe informacje dotyczące niepełnych lub nieprzeprowadzonych badań lub prób odnoszących do tego weterynaryjnego produktu leczniczego.
6. Badania farmakologiczne, toksykologiczne, pozostałości i bezpieczeństwa przeprowadzane są zgodnie z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP) ustanowionymi w dyrektywie 2004/10/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽²⁾ i dyrektywie 2004/9/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽³⁾.
7. Państwa członkowskie dopilnowują, by przeprowadzanie wszystkich badań na zwierzętach odbywało się zgodnie z dyrektywą Rady 86/609/EWG ⁽⁴⁾.
8. W celu monitorowania oceny korzyści/ryzyka wszelkie nowe informacje niezawarte w pierwotnym wniosku oraz wszystkie informacje dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przedkładane są właściwym organom. Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jakkolwiek zmianę dokumentacji przedkłada się właściwym organom zgodnie z wymogami rozporządzeń Komisji (WE) nr 1084/2003 ⁽⁵⁾ lub (WE) nr 1085/2003 ⁽⁶⁾ dotyczącymi weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych zgodnie z procedurą określoną w art. 1 tych rozporządzeń.
9. Ocena ryzyka środowiskowego związanego z dopuszczaniem weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO) w rozumieniu art. 2 dyrektywy 2001/18/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽⁷⁾ lub złożonych z tych organizmów przedstawiana jest w dokumentacji. Informacje przedstawiane są zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE i rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽⁸⁾ oraz z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję.

⁽¹⁾ Dz.U. L 228 z 17.8.1991, s. 70.

⁽²⁾ Dz.U. L 50 z 20.2.2004, s. 44.

⁽³⁾ Dz.U. L 50 z 20.2.2004, s. 28.

⁽⁴⁾ Dz.U. L 358 z 18.12.1986, s. 1.

⁽⁵⁾ Dz.U. L 159 z 27.6.2003, s. 1.

⁽⁶⁾ Dz.U. L 159 z 27.6.2003, s. 24.

⁽⁷⁾ Dz.U. L 106 z 17.4.2001, s. 1.

⁽⁸⁾ Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1.

10. W przypadku wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt i wskazań stanowiących mniejsze sektory rynku, można stosować bardziej elastyczne podejście. W takich przypadkach należy uwzględnić odpowiednie naukowe wytyczne lub porady.

Niniejszy załącznik jest podzielony na cztery tytuły:

Tytuł I opisuje znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze.

Tytuł II opisuje znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych.

Tytuł III opisuje określone rodzaje dokumentacji i wymagań dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Tytuł IV opisuje wymagania dotyczące dokumentacji dla szczególnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych.

TYTUŁ I

WYMAGANIA DOTYCZĄCE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

Do weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze stosują się następujące wymagania, o ile w tytule III nie określono inaczej.

CZĘŚĆ 1: STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

A. INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

Weterynaryjny produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku jest identyfikowany na podstawie nazwy oraz nazwy substancji czynnych, łącznie z mocą, postacią farmaceutyczną, drogą i metodą podawania (zob. art. 12 ust. 3 lit. f) dyrektywy) oraz opisem ostatecznej prezentacji produktu, w tym opakowania, etykietowania i ulotki dołączonej do opakowania (zob. art. 12 ust. 3 lit. l) dyrektywy).

Podaje się nazwę i adres wnioskodawcy wraz z nazwą i adresem producentów oraz miejsc zaangażowanych na różnych etapach wytwarzania, badania i dopuszczania (łącznie z producentem produktu gotowego oraz producentami substancji czynnych), a w stosownych przypadkach również nazwę i adres importera.

Wnioskodawca określa liczbę i tytuły tomów dokumentacji przedstawionych na poparcie wniosku oraz wskazuje, jakie próbki, jeżeli są, zostały przedłożone.

Do danych administracyjnych załącza się dokument wskazujący na to, że producent posiada pozwolenie na wytwarzanie objętych postępowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 44, razem z wykazem państw, w których udzielono takiego pozwolenia, kopie wszystkich charakterystyk produktu leczniczego zgodnie z art. 14, zatwierdzonych przez państwa członkowskie oraz wykaz państw, w których wniosek został złożony lub odrzucony.

B. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, ETYKIETOWANIE I ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

Wnioskodawca przedstawia charakterystykę produktu leczniczego zgodnie z art. 14 niniejszej dyrektywy.

Dostarcza się proponowany tekst etykiety dla opakowania bezpośredniego i zewnętrznego zgodnie z tytułem V niniejszej dyrektywy, jak również ulotkę dołączoną do opakowania, jeśli jest ona wymagana zgodnie z art. 61. Dodatkowo wnioskodawca dostarcza jedną lub więcej próbek lub wzorców ostatecznej prezentacji weterynaryjnego produktu leczniczego w co najmniej jednym języku urzędowym Unii Europejskiej; wzorzec może być przedłożony w postaci czarno-białej i elektronicznie, jeżeli uzyskano uprzednią zgodę właściwego organu.

C. SZCZEGÓŁOWE I KRYTYCZNE STRESZCZENIA

Zgodnie z art. 12 ust. 3 przedstawia się szczegółowe i krytyczne streszczenia dotyczące wyników badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych), badań bezpieczeństwa i pozostałości, prób przedklinicznych i klinicznych oraz badań oceniających potencjalne zagrożenie, jakie weterynaryjny produkt leczniczy może stwarzać dla środowiska naturalnego.

Każda szczegółowa i krytyczna charakterystyka jest przygotowywana w świetle stanu wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku. Zawiera ona ocenę różnych badań i prób, które stanowią dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i odnosi się do wszystkich punktów istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego. Podaje ona szczegółowe wyniki przedstawionych badań i prób oraz dokładne odniesienia bibliograficzne.

Wszystkie ważne dane są streszczone w dodatku, w formie tabelarycznej lub graficznej, ilekroć jest to możliwe. Szczegółowe i krytyczne streszczenia oraz załączniki zawierają precyzyjne odniesienia do informacji zawartych w głównej dokumentacji.

Szczegółowe i krytyczne streszczenia są podpisane i datowane oraz dołączone są do nich informacje dotyczące wykształcenia, przeszkolenia oraz doświadczenia zawodowego autora. Określa się zawodowy stosunek autora do wnioskodawcy.

W przypadku, w którym substancje czynne zawarte są w produkcie leczniczym stosowanym u ludzi i dopuszczonym zgodnie z wymaganiami załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽¹⁾, ogólne streszczenie jakości przewidziane w module 2 sekcji 2.3 tego załącznika może zastąpić streszczenie związane z dokumentacją dotyczącą odpowiednio substancji czynnej lub produktu.

Jeżeli właściwe organy publicznie ogłaszają, że informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne/mikrobiologiczne dotyczące produktu gotowego można zawrzeć w dokumentacji jedynie w formacie Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD), szczegółowe i krytyczne streszczenia wyników badań farmaceutycznych można zaprezentować w formacie ogólnego streszczenia jakości.

W przypadku wniosków dotyczących gatunków zwierząt lub wskazań reprezentujących mniejsze sektory rynku, format ogólnego streszczenia jakości można zastosować bez wcześniejszej zgody właściwych organów.

CZĘŚĆ 2: INFORMACJE FARMACEUTYCZNE (FIZYKOCHEMICZNE, BIOLOGICZNE LUB MIKROBIOLOGICZNE (JAKOŚĆ))

Podstawowe zasady i wymagania

Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. j) tiret pierwsze składane są zgodnie z poniższymi wymogami.

Dane farmaceutyczne (fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne) zawierają dla substancji czynnej i dla gotowego weterynaryjnego produktu leczniczego informacje na temat: procesu wytwarzania, charakterystyki i właściwości, procedur i wymagań dotyczących kontroli jakości, stabilności, jak również opisu składu, opracowania i prezentacji weterynaryjnego produktu leczniczego.

Zastosowanie mają wszystkie monografie, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne *Farmakopei Europejskiej*, lub, jeśli jest to niemożliwe, państwa członkowskiego.

Wszystkie procedury badawcze muszą spełniać kryteria dotyczące analizy i kontroli jakości materiałów wyjściowych i produktu gotowego oraz uwzględniać ustalone wytyczne i wymagania. Przedstawiane są wyniki badań walidacyjnych.

Wszystkie procedury badawcze są opisane wystarczająco szczegółowo, tak aby w przypadku wniosku właściwych organów można było je powtórzyć w badaniach kontrolnych; jakkolwiek specjalistyczna aparatura i wyposażenie, które mogą być zastosowane, są opisane dostatecznie szczegółowo, jeśli możliwe wraz z rysunkiem. Formuły odczynników laboratoryjnych uzupełniane są przez podanie metody przygotowania, jeżeli jest to niezbędne. W przypadku procedur badawczych zawartych w *Farmakopei Europejskiej* lub *Farmakopei państwa członkowskiego* opis ten można zastąpić szczegółowym odniesieniem do danej *Farmakopei*.

W stosownych przypadkach stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określane i szczegółowo opisywane.

⁽¹⁾ Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

W przypadku, w którym substancje czynne zawarte są w produkcie leczniczym stosowanym u ludzi i dopuszczonym zgodnie z wymaganiami załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE, informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne/mikrobiologiczne przewidziane w module 3 tejże dyrektywy mogą zastąpić dokumentację dotyczącą odpowiednio substancji czynnej lub produktu gotowego.

Informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne/mikrobiologiczne dotyczące substancji czynnej lub produktu gotowego można włączyć do dokumentacji w formacie CTD jedynie w przypadku, w którym właściwy organ publicznie ogłosił taką możliwość.

W przypadku wszelkich wniosków dotyczących gatunków zwierząt lub wskazań reprezentujących mniejsze sektory rynku, można zastosować format CTD bez wcześniejszej zgody właściwych organów.

A. JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW

1. Jakościowe dane szczegółowe

»Jakościowe dane szczegółowe« dotyczące wszystkich składników produktu leczniczego oznaczają oznaczenie lub opis:

- substancji czynnych,
- składników substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając substancje barwiące, konserwanty, adiuwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulsyfikatory, substancje zapachowe i aromaty,
- składników zewnętrznej powłoki weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania doustnego lub podawania zwierzętom w inny sposób, np. kapsułki, kapsułki żelatynowe.

Te dane szczegółowe muszą być poparte wszystkimi istotnymi danymi dotyczącymi bezpośredniego opakowania, opakowania wtórnego, jeśli jest to właściwe, oraz, w stosownych przypadkach, rodzaju zamknięcia, wraz z informacjami szczegółowymi dotyczącymi urządzenia, za pomocą którego produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które będzie dostarczane wraz z produktem leczniczym.

2. Powszechna terminologia

»Powszechna terminologia« stosowana przy opisywaniu składników weterynaryjnych produktów leczniczych, niezależnie od zastosowania innych przepisów art. 12 ust. 3 lit. c), oznacza:

- w odniesieniu do składników, które występują w *Farmakopei Europejskiej*, lub, jeżeli tam nie występują, w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich – tytuł główny na początku monografii, o której mowa, z odniesieniem do farmakopei, której dotyczy,
- w odniesieniu do innych składników – międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN), zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, której może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa lub, w przypadku jej braku, dokładne naukowe przeznaczenie; substancje, które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego przeznaczenia, są opisane stwierdzeniem, jak i z czego zostały przygotowane, a w stosownych przypadkach – uzupełnione innymi istotnymi informacjami szczegółowymi,
- w odniesieniu do substancji barwiących – oznaczenie za pomocą kodu »E« przypisanego im w dyrektywie 78/25/EWG ⁽¹⁾.

3. Ilościowe dane szczegółowe

3.1. W celu podania »ilościowych danych szczegółowych« wszystkich substancji czynnych produktu leczniczego konieczne jest, w zależności od danej postaci farmaceutycznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej lub na jednostkę dawki lub na jednostkę masy lub objętości.

⁽¹⁾ Dz.U. L 11 z 14.1.1978, s. 18.

Jednostki aktywności biologicznej są stosowane w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone chemicznie. W przypadku, w którym jednostka międzynarodowa aktywności biologicznej została określona przez Światową Organizację Zdrowia, należy ją zastosować. W przypadku braku określenia tej jednostki, należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując w stosownych przypadkach jednostki *Farmakopei Europejskiej*.

Ilekoć jest to możliwe, wskazuje się aktywność biologiczną na jednostkę masy lub objętości. Informacje te uzupełnia się:

- w odniesieniu do preparatów w pojedynczych dawkach – o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w jednostkowym opakowaniu, w stosownych przypadkach biorąc pod uwagę stosowaną objętość produktu po rozpuszczeniu,
- w odniesieniu do preparatów leczniczych weterynaryjnych podawanych w kroplach – o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w jednej kropli lub w liczbie kropli, które odpowiadają 1 ml lub 1 g preparatu,
- w odniesieniu do syropów, zawiesin, preparatów granulowanych i innych postaci farmaceutycznych, które mają być podawane w mierzonych ilościach – o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej na odmierzaną ilość.

3.2. Substancje czynne obecne w postaci związków lub pochodnych są opisane ilościowo ich masą całkowitą, a jeżeli jest to niezbędne lub istotne – masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekuły.

3.3. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w którymkolwiek państwie członkowskim po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem, jest systematycznie wyrażone masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekuły. Wszystkie późniejsze weterynaryjne produkty lecznicze dopuszczone w państwach członkowskich posiadają skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

4. Leki rozwojowe

Podaje się wyjaśnienie w odniesieniu do: wyboru składu, składników, opakowania bezpośredniego, możliwego dalszego opakowania, opakowania zewnętrznego, jeżeli jest to istotne, a także zamierzonej funkcji substancji pomocniczych w produkcji gotowym oraz metody wytwarzania produktu gotowego. Wyjaśnienie to jest poparte danymi naukowymi dotyczącymi leków rozwojowych. Podaje się nadwyżkę wsadu z jej uzasadnieniem. Wykazuje się, że charakterystyki mikrobiologiczne (czystość mikrobiologiczna i aktywność przeciwdrobnoustrojowa) i instrukcje stosowania są odpowiednie w stosunku do planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego, które określono w dokumentacji wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

B. OPIS METODY WYTWARZANIA

Wskazuje się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta oraz każdego proponowanego miejsca produkcji lub obiektu uczestniczącego w wytwarzaniu i badaniu.

Opis metody wytwarzania dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. d) sporządzony jest w taki sposób, aby podać odpowiednie streszczenie charakteru zastosowanych działań.

W tym celu zawiera on co najmniej:

- uwagi dotyczące różnych etapów wytwarzania, tak aby można było ocenić, czy proces zastosowany przy produkcji postaci farmaceutycznej mógł doprowadzić do niepożądanych zmian w składnikach,
- w przypadku wytwarzania ciągłego – pełne szczegółowe informacje dotyczące środków zapobiegawczych podjętych w celu zapewnienia homogeniczności produktu gotowego,

- dokładną formułę wytwarzania, ze szczegółowymi danymi ilościowymi dotyczącymi użytych substancji, ilości substancji pomocniczych, jednakże podawaną w przybliżeniu o tyle, o ile wymaga tego postać farmaceutyczna; wyszczególnia się każdą substancję, która może zniknąć w trakcie wytwarzania; podaje się każdą nadwyżkę wsadu wraz z jej uzasadnieniem,
- podanie etapów wytwarzania, na których przeprowadza się pobieranie próbek do celów badań kontrolnych procesu, oraz stosowane limity, w przypadku, w którym pozostałe dane w dokumentach wspierających wniosek wskazują, że takie badania są niezbędne dla kontroli jakości produktu gotowego,
- badania doświadczalne potwierdzające proces wytwarzania oraz, w stosownych przypadkach, system walidacji procesu w skali produkcyjnej,
- w odniesieniu do sterylnych produktów, gdy stosowane są nefarmakopealne standardowe warunki sterylizacji – szczegółowe informacje o procesie sterylizacji lub zastosowanych procedurach aseptycznych.

C. KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH

1. Wymagania ogólne

Do celów niniejszego ustępu określenie »materiały wyjściowe« oznacza wszystkie składniki weterynaryjnego produktu leczniczego oraz, jeżeli to konieczne, jego opakowania wraz z zamknięciem, określonego w sekcji A pkt 1 powyżej.

Dokumentacja zawiera specyfikacje i informacje dotyczące badań przeprowadzanych dla celów kontroli jakości wszystkich partii materiałów wyjściowych.

Rutynowe badania przeprowadzane na każdej partii materiałów wyjściowych są zgodne z podanymi we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli stosuje się badania inne niż wspomniane w farmakopei, uzasadnia się to, przedstawiając dowód na to, że materiały wyjściowe spełniają wymogi jakości danej farmakopei.

Jeżeli w odniesieniu do materiału wyjściowego, substancji czynnej lub substancji pomocniczej Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków wydała świadectwo zgodności, stanowi ono odniesienie do odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*.

W przypadku odesłań do świadectwa zgodności producent przekazuje wnioskodawcy pisemne zapewnienie o tym, że proces wytwarzania nie został zmodyfikowany od momentu przyznania świadectwa zgodności przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków.

Świadectwa analizy przedstawiane są dla materiałów wyjściowych w celu wykazania zgodności z określoną specyfikacją.

1.1. Substancje czynne

Wskazuje się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta oraz każdego proponowanego miejsca produkcji lub urzędu uczestniczącego w wytwarzaniu i badaniu.

Dla wyraźnie określonej substancji czynnej producent tej substancji lub wnioskodawca mogą ustalić, aby poniższe informacje dostarczone były jako główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej (ASMF) w oddzielnym dokumencie bezpośrednio do właściwych organów przez producenta substancji czynnej.

- a) szczegółowy opis procesu wytwarzania;
- b) opis kontroli jakości w trakcie wytwarzania;
- c) opis walidacji procesu.

W takim przypadku producent dostarcza wnioskodawcy wszystkie dane, które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za weterynaryjny produkt leczniczy. Producent pisemnie zapewnia wnioskodawcę, że zapewni jednolitość każdej partii i nie zmodyfikuje procesu wytwarzania lub specyfikacji bez poinformowania o tym wnioskodawcy. Dokumenty i dane szczegółowe wspierające wniosek o taką zmianę dostarczane są właściwym organom; te dokumenty i dane szczegółowe dostarcza się także wnioskodawcy, gdy odnoszą się one do jego części głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnych.

Ponadto dostarczane są informacje o metodzie wytwarzania, kontroli jakości, zanieczyszczeniach oraz dowody dotyczące struktury molekularnej, jeżeli świadectwo zgodności dla substancji czynnej nie jest dostępne.

- 1) Informacje o procesie wytwarzania zawierają opis procesu wytwarzania substancji czynnej stanowiący zobowiązanie wnioskodawcy w zakresie wytwarzania substancji czynnej. Wymienia się w wykazie wszystkie materiały niezbędne do wytworzenia substancji czynnej, określając gdzie każdy materiał jest użyty w procesie. Dostarcza się informacji o jakości i kontroli tych materiałów. Dostarcza się informacji wykazujących, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego wykorzystania.
- 2) Informacje o kontroli jakości zawierają badania (w tym kryteria akceptacji) przeprowadzane na każdym krytycznym etapie, informacje o jakości i kontroli produktów pośrednich oraz odpowiednio o walidacji procesu lub badaniach w zakresie oceny. W stosownych przypadkach informacje te zawierają również dane walidacyjne dotyczące metod analitycznych stosowanych wobec substancji czynnej.
- 3) Informacje o zanieczyszczeniach wskazują łączną ilość przewidywanych zanieczyszczeń oraz poziomy i rodzaj zaobserwowanych zanieczyszczeń. W stosownych przypadkach zawierają one również dane dotyczące bezpieczeństwa tych zanieczyszczeń.
- 4) W przypadku biotechnologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, dowody dotyczące struktury molekularnej zawierają schematyczną sekwencję aminokwasów i względną masę cząsteczkową.

1.1.1. Substancje czynne wymienione w farmakopeach

Ogólne i konkretne monografie *Farmakopei Europejskiej* mają zastosowanie do wszystkich substancji czynnych w niej występujących.

Składniki spełniające wymagania *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei jednego z państw członkowskich uważa się za wystarczająco zgodne z art. 12 ust. 3 lit. i). W takim przypadku opis metody analitycznej i procedur zastępuje się w każdej odpowiedniej sekcji stosownym odniesieniem do danej farmakopei.

W przypadkach gdy specyfikacja zawarta w monografii *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe organy mogą wymagać od wnioskodawcy bardziej odpowiednich specyfikacji, w tym limitów określonych zanieczyszczeń wraz z potwierdzonymi procedurami badania.

Właściwe organy powiadamiają władze odpowiedzialne za daną farmakopeę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza władzom tej farmakopei szczegółowe informacje o domniemanej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadku braku monografii *Farmakopei Europejskiej* dla danej substancji czynnej oraz jej obecności w farmakopei państwa członkowskiego można zastosować tę monografię.

W przypadku, w którym substancja czynna nie jest opisana ani w *Farmakopei Europejskiej*, ani w żadnej innej farmakopei państwa członkowskiego, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego; w takich przypadkach wnioskodawca przedkłada kopię monografii, do której w stosownych przypadkach dołącza tłumaczenie. Przedstawia się dane wykazujące zdolność tej monografii do wystarczającej kontroli jakości substancji czynnej.

1.1.2. Substancje czynne niewymienione w farmakopei

Składniki, które nie są ujęte w żadnej farmakopei, są opisane w postaci monografii przy zastosowaniu następujących pozycji:

- a) nazwa składnika spełniającego wymagania sekcji A pkt 2 jest uzupełniona wszelkimi dostępnymi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi;
- b) definicji substancji, podanej w formie podobnej do tej stosowanej w *Farmakopei Europejskiej*, towarzyszy każdy konieczny dowód wyjaśniający, w szczególności dotyczący struktury molekularnej. W przypadkach gdy substancje można opisać jedynie za pomocą metody wytwarzania, opis musi być na tyle szczegółowy, aby scharakteryzować substancję, która jest stała zarówno w swoim składzie, jak i działaniu;
- c) metody identyfikacji mogą być opisane w postaci kompletnych technik, które stosuje się w produkcji substancji, oraz w postaci badań, które powinny być wykonywane rutynowo;
- d) badania czystości są opisane w odniesieniu do każdego przewidywanego zanieczyszczenia z osobna, w szczególności tych zanieczyszczeń, które mogą mieć szkodliwy wpływ oraz, gdy jest to niezbędne, tych, które z uwagi na skład substancji, których wniosek dotyczy, mogłyby mieć niekorzystny wpływ na stabilność produktu leczniczego lub zniekształcić wyniki badań analitycznych;
- e) w stosownych przypadkach opisywane są badania i granice dotyczące kontroli parametrów istotnych dla produktu gotowego, takie jak wielkość cząsteczki i sterylność, oraz potwierdzane są metody;
- f) w odniesieniu do substancji złożonych pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego należy rozróżniać między przypadkiem, w którym wiele efektów farmakologicznych powoduje, że niezbędna jest chemiczna, fizyczna lub biologiczna kontrola głównych składników, a przypadkiem substancji zawierających jedną lub więcej grup zasad o podobnej aktywności, w stosunku do których można zaakceptować ogólną metodę oznaczania.

Dane te wykazują, że proponowany zestaw procedur badawczych jest wystarczający do kontroli jakości substancji czynnej z określonego źródła.

1.1.3. Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na dostępność biologiczną

Przedstawia się następujące informacje dotyczące substancji czynnych jako część ogólnego opisu tych substancji czynnych, bez względu na to, czy są one wyszczególnione w farmakopei, jeżeli dostępność biologiczna weterynaryjnego produktu leczniczego jest od nich zależna:

- postać krystaliczna i współczynniki rozpuszczalności,
- wielkość cząsteczki, w stosownych przypadkach po sproszkowaniu,
- stan uwodnienia,
- współczynnik cząstek olej/woda,
- wartości pK/pH.

Trzy pierwsze tiret nie mają zastosowania w przypadku substancji stosowanych jedynie w roztworze.

1.2. Substancje pomocnicze

Ogólne i konkretne monografie *Farmakopei Europejskiej* mają zastosowanie do wszystkich substancji w niej występujących.

Substancje pomocnicze spełniają wymogi odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli taka monografia nie istnieje, można odnieść się do farmakopei państwa członkowskiego. Wobec braku tej monografii można odnieść się do farmakopei kraju trzeciego. W tym przypadku wykazuje się stosowność tej monografii. W stosownych przypadkach uzupełnienie monografii stanowią dodatkowe badania parametrów kontrolnych, takich jak: rozmiar cząsteczki, sterylność, pozostałość rozpuszczalników. Wobec braku monografii farmakopealnej przedstawia się i uzasadnia specyfikację. Przestrzega się przy tym wymagań dotyczących specyfikacji określonych w sekcji 1.1.2 lit. a)–e) w odniesieniu do substancji czynnej. Przedstawia się proponowane metody i potwierdzające je dane walidacyjne.

Substancje barwiące zawarte w weterynaryjnych produktach leczniczych spełniają wymagania dyrektywy Rady 78/25/EWG, z wyjątkiem określonych weterynaryjnych produktów leczniczych do stosowania miejscowego, takich jak obroże owadobójcze i kolczyki, w których uzasadnione jest zastosowanie innych substancji barwiących.

Substancje barwiące muszą spełniać kryteria czystości ustanowione w dyrektywie 95/45/WE⁽¹⁾.

Dla nowych substancji pomocniczych, tj. użytych po raz pierwszy w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania, dostarcza się szczegółowe informacje dotyczące wytwarzania, charakteryzacji i kontroli, wraz odniesieniami potwierdzającymi bezpieczeństwo danych zarówno klinicznych, jak i nieklinicznych.

1.3. System zamykania opakowania

1.3.1. Substancja czynna

Podaje się informacje o systemie zamykania opakowania substancji czynnej. Wymagane informacje zależą od stanu fizycznego substancji czynnej (płynny, stały).

1.3.2. Produkt gotowy

Podaje się informacje o systemie zamykania opakowania produktu gotowego. Wymagane informacje zależą od drogi podawania weterynaryjnego produktu leczniczego oraz stanu fizycznego formy produktu (płynny, stały).

Opakowanie spełnia wymogi odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli taka monografia nie istnieje, można odnieść się do farmakopei państwa członkowskiego. Wobec braku tej monografii można odnieść się do farmakopei kraju trzeciego. W tym przypadku wykazuje się stosowność tej monografii.

Wobec braku monografii farmakopealnej przedstawia się i uzasadnia specyfikację opakowania.

Przedstawia się dane naukowe dotyczące wyboru i stosowności opakowania.

W przypadku nowych opakowań mających kontakt z produktem, przedstawia się informacje o ich składzie, wytwarzaniu i bezpieczeństwie.

Dla każdego urządzenia do dawkowania lub podawania weterynaryjnego produktu leczniczego i dostarczanego razem z tym produktem przedstawia się specyfikacje oraz, w stosownych przypadkach, dane dotyczące wydajności.

1.4. Substancje pochodzenia biologicznego

W przypadku, w którym do wytworzenia weterynaryjnego produktu leczniczego stosuje się materiały źródłowe, takie jak mikroorganizmy, tkanki pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, komórki lub płyny (włącznie z krwią) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego albo biotechnologiczne konstrukcje komórkowe, opisuje się i dokumentuje pochodzenie i historię materiału wyjściowego.

Opis materiału wyjściowego zawiera strategię wytwarzania, procedury oczyszczania/inaktywacji wraz z ich walidacją oraz wszelkie kontrole przeprowadzane podczas trwania procesu, stworzone w celu zapewnienia jakości, bezpieczeństwa i jednolitości każdej partii produktu gotowego.

W przypadku korzystania z banku komórek podaje się charakterystykę komórek, aby wykazać, że pozostały niezmiennione na poziomie pasażowania stosowanym w produkcji i później.

Materiały siewne, banki komórek, zbiorniki surowicy oraz, ilekroć jest to możliwe, materiały źródłowe, z którego zostały pozyskane, są badane na obecność czynników obcych.

⁽¹⁾ Dz.U. L 226 z 22.9.1995, s. 1.

W przypadku stosowania materiałów wyjściowych pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, opisuje się środki gwarantujące, że preparat jest wolny od potencjalnych czynników patogenicznych.

Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników obcych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie lub inaktywację i zostanie to zatwierdzone.

Przedstawia się dokumentację wykazującą, że materiały siewne, inokulatory, partie surowicy i inne materiały pochodzące od gatunków zwierząt najbardziej narażonych na zakażenie TSE są zgodne z Wytycznymi w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne⁽¹⁾ oraz z odpowiednią monografią *Farmakopei Europejskiej*. Zgodność tę można wykazać, przedstawiając świadectwa zgodności wydane przez Europejską Dyрекcję ds. Jakości Leków z odniesieniem do odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*.

D. BADANIA KONTROLNE PRZEPROWADZANE NA ETAPACH POŚREDNICH PROCESU WYTWARZANIA

Dokumentacja zawiera dane szczegółowe odnoszące się do badań kontrolnych produktu, które mogą być wykonywane na etapach pośrednich procesu wytwarzania, mając na celu zapewnienie spójności charakterystyk technicznych oraz procesu produkcyjnego.

Badania te są niezbędne dla sprawdzania zgodności weterynaryjnego produktu leczniczego z formułą, gdy w drodze wyjątku wnioskodawca proponuje dla zbadania produktu gotowego metodę analityczną, która nie obejmuje oznaczania wszystkich substancji czynnych (lub wszystkich składników substancji pomocniczych podlegających tym samym wymaganiom co substancje czynne).

To samo stosuje się w przypadku, w którym kontrola jakości produktu gotowego zależy od badań kontrolnych podczas procesu, zwłaszcza jeżeli substancja jest przede wszystkim określona przez jej metodę wytwarzania.

Jeżeli produkt pośredni może być przechowywany przed dalszym przetwarzaniem lub obróbką, długość okresu przechowywania tego produktu określa się na podstawie danych wynikających z badań stabilności.

E. BADANIA PRODUKTU GOTOWEGO

W przypadku kontroli produktu gotowego partia produktu gotowego zawiera wszystkie jednostki postaci farmaceutycznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły ten sam ciąg działań wytwórczych lub sterylizacyjnych, lub, w przypadku ciągłego procesu produkcyjnego, wszystkie jednostki wytworzone w danej jednostce czasu.

Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wymienia te badania, które są wykonywane rutynowo dla każdej partii produktu gotowego. Podaje się częstotliwość wykonywania badań, które nie są przeprowadzane rutynowo. Wskazuje się limity dopuszczania.

Dokumentacja zawiera dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych na produkcie gotowym w momencie dopuszczania. Składa się je zgodnie z poniższymi wymogami.

Przepisy odpowiednich monografii i ogólnych rozdziałów *Farmakopei Europejskiej*, lub w przypadku ich braku, *farmakopei państwa członkowskiego*, stosują się do wszystkich produktów w niej określonych.

Jeżeli stosuje się procedury badań i limity inne niż podane w odpowiednich monografiach i ogólnych rozdziałach *Farmakopei Europejskiej*, lub, jeżeli tam nie występują, *farmakopei państwa członkowskiego*, uzasadnia się to przedstawieniem dowodu na to, że produkt gotowy, w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami, spełniłby wymagania jakościowe danej farmakopei dla postaci farmaceutycznej, której to dotyczy.

⁽¹⁾ Dz.U. C 24 z 28.1.2004, s. 6.

1. Ogólne cechy produktu gotowego

Niektóre badania ogólnych charakterystyk produktu są zawsze włączane do badań produktu gotowego. Badania te odnoszą się, zastosowaniowe w wszystkich stosownych przypadkach, do kontroli średniej masy i maksymalnych odchyleń, do badań mechanicznych, fizycznych lub mikrobiologicznych, charakterystyk organoleptycznych, charakterystyk fizycznych takich jak: gęstość, pH, współczynnik załamania. W każdym konkretnym przypadku wnioskodawca wyszczególnia dla każdej z tych charakterystyk normy i limity tolerancji.

Warunki tych badań i, w stosownych przypadkach, zastosowane urządzenia/aparatatura oraz normy opisane są szczegółowo zawsze kiedy nie są podane w *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei państw członkowskich; to samo dotyczy przypadków, w których metody zalecone przez te farmakopee nie mają zastosowania.

Ponadto farmaceutyczne postacie stałe, które mają być podawane doustnie, podlegają badaniom *in vitro* dotyczącym tempa uwalniania i rozpuszczania substancji czynnej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. Badania te są wykonywane także w przypadku innego sposobu podawania, jeżeli właściwe organy danego państwa członkowskiego uznają to za niezbędne.

2. Identyfikacja i oznaczanie substancji czynnej

Identyfikację i oznaczanie substancji czynnej przeprowadza się albo na reprezentatywnych próbkach z partii produkcyjnej, albo na pewnej ilości jednostek dawkowania analizowanych pojedynczo.

Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie dla zastosowania innego progu, to maksymalne dopuszczalne odchylenie w zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym w momencie wytwarzania nie może przekroczyć $\pm 5\%$.

Na podstawie badań stabilności producent proponuje i uzasadnia maksymalne dopuszczalne limity tolerancji dotyczące zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym aż do końca proponowanego okresu przechowywania.

W pewnych przypadkach dotyczących szczególnie złożonych mieszanek, w których oznaczanie bardzo licznych lub występujących w bardzo niewielkich ilościach substancji czynnych powodowałoby konieczność zastosowania skomplikowanych, trudnych do przeprowadzenia badań w odniesieniu do każdej partii, oznaczanie jednej lub więcej substancji czynnych w produkcie gotowym może zostać pominięte, jednakże pod warunkiem, że takie oznaczenia są przeprowadzane na etapach pośrednich procesu produkcyjnego. To uproszczenie nie może zostać rozszerzone na charakterystykę substancji, których ono dotyczy. Uproszczenie to jest uzupełniane metodą oceny ilościowej, pozwalającą właściwym organom na zweryfikowanie zgodności produktu leczniczego ze specyfikacją po wprowadzeniu preparatu do obrotu.

W przypadku, w którym fizykochemiczne metody nie mogą dostarczyć wystarczających informacji na temat jakości produktu, obowiązkowe jest przeprowadzenie oznaczania biologicznego *in vivo* lub *in vitro*. Kiedy tylko jest to możliwe, oznaczenie to zawiera materiały odniesienia oraz analizę statystyczną pozwalającą na obliczenie przedziałów ufności. W przypadku, w którym badań tych nie można przeprowadzić na produkcie gotowym, można je przeprowadzić na jak najpóźniejszych etapach pośrednich procesu wytwarzania.

Jeżeli podczas wytwarzania produktu gotowego występuje rozpad, wskazuje się maksymalne dopuszczalne poziomy pojedynczych i wszystkich produktów rozpadu bezpośrednio po wytworzeniu.

W przypadku, w którym dane szczegółowe podane w sekcji B wskazują, że do wytworzenia produktu leczniczego używana jest znaczna nadwyżka wsadu substancji czynnej, lub jeśli dane dotyczące stabilności wskazują, że oznaczanie substancji czynnej zmniejsza się podczas przechowywania, opis badań kontrolnych produktu gotowego zawiera w stosownych przypadkach badania chemiczne oraz, gdy jest to niezbędne, toksykofarmakologiczne, zmian, jakie zaszły w tej substancji, jak również cechy charakterystyczne lub oznaczenie produktów rozpadu.

3. Identyfikacja i oznaczanie składników substancji pomocniczej

Dla każdego konserwantu przeciwmikrobiologicznego oraz każdej substancji pomocniczej, która może wpływać na dostępność biologiczną substancji czynnej, obowiązkowe są badania identyfikacyjne i badania górnej i dolnej granicy, chyba że dostępność biologiczna jest gwarantowana przez inne odpowiednie badania. Badania identyfikacyjne oraz badania górnej granicy są obowiązkowe dla każdego przeciwutleniacza oraz każdej substancji pomocniczej, która może negatywnie wpływać na funkcje fizjologiczne, przy czym w odniesieniu do przeciwutleniaczy obowiązkowe jest również badanie dolnej granicy, przeprowadzane podczas uwalniania.

4. Badania bezpieczeństwa

Poza badaniami toksykofarmakologicznymi przedłożonymi wraz z wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, dane szczegółowe dotyczące badań bezpieczeństwa, takich jak sterylność oraz endotoksyny bakteryjne, zawarte są w szczegółowych danych analitycznych za każdym razem, gdy takie badanie musi zostać wykonane rutynowo w celu zweryfikowania jakości produktu.

F. BADANIE STABILNOŚCI

1. Substancje czynne

Określa się okres ponownego badania oraz warunki przechowywania substancji czynnej, z wyjątkiem przypadków, gdy substancja czynna jest przedmiotem monografii *Farmakopei Europejskiej*, a producent produktu gotowego przeprowadza kompletne ponowne badanie substancji czynnej bezpośrednio przed jej wykorzystaniem do wytworzenia produktu gotowego.

W celu uzasadnienia określonego okresu ponownego badania oraz warunków przechowywania przedstawia się dane dotyczące stabilności. Przedstawia się rodzaj przeprowadzonych badań stabilności, zastosowane protokoły i procedury analityczne oraz ich walidację wraz ze szczegółowymi wynikami. Przedstawia się zobowiązanie dotyczące stabilności wraz ze streszczeniem protokołu.

W przypadku, w którym w odniesieniu do substancji czynnej pochodzącej z proponowanego źródła, dostępne jest świadectwo zgodności określające okres ponownego badania oraz warunki przechowywania, dane dotyczące stabilności substancji czynnej pochodzące z tego źródła nie są wymagane.

2. Produkt gotowy

Podaje się opis badań, na podstawie których ustalono proponowane przez wnioskodawcę: długość okresu przechowywania, zalecane warunki przechowywania oraz specyfikacje przy końcu okresu przechowywania.

Przedstawia się rodzaj przeprowadzonych badań stabilności, zastosowane protokoły i procedury analityczne oraz ich walidację wraz ze szczegółowymi wynikami.

W przypadku, w którym produkt gotowy wymaga rozpuszczenia lub rozcieńczenia przed podaniem, wymagane jest podanie okresu przechowywania rozpuszczonego/rozcieńczonego produktu, poparte odpowiednimi danymi dotyczącymi stabilności.

W przypadku pojemników zawierających większą ilość dawek, podaje się dane dotyczące stabilności w celu uzasadnienia okresu przechowywania po pierwszym otwarciu opakowania oraz określa się specyfikację w trakcie stosowania.

W przypadku, w którym produkt gotowy może być podatny na wystąpienie produktów rozpadu, wnioskodawca określa je i wskazuje metody identyfikacji oraz procedury badawcze.

Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowaną długość okresu przechowywania oraz, w stosownych przypadkach, okres przechowywania podczas stosowania w przypadku stosowania zalecanych warunków przechowywania, jak również specyfikację produktu gotowego pod koniec okresu przechowywania produktu gotowego oraz, w stosownych przypadkach, okresu przechowywania podczas stosowania w przypadku stosowania zalecanych warunków przechowywania.

Wskazuje się maksymalny dopuszczalny poziom produktów rozpadu razem i z osobna, występujący pod koniec okresu przechowywania.

W każdym przypadku, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem a pojemnikiem, przedkłada się badanie tej interakcji, zwłaszcza gdy dotyczy to preparatów do wstrzyknięć.

Przedstawia się zobowiązanie dotyczące stabilności wraz ze streszczeniem protokołu.

G. INNE INFORMACJE

Informacje dotyczące jakości weterynaryjnego produktu leczniczego nieujęte w poprzednich sekcjach można zawrzeć w dokumentacji.

W przypadku premiksów leczniczych (produktów przeznaczonych do dodania do pasz leczniczych), przedstawia się informacje dotyczące wskaźników włączenia, instrukcji dodawania, jednorodności w paszy, kompatybilnych/odpowiednich pasz, stabilności w paszy oraz proponowanej długości okresu przechowywania po dodaniu do paszy. Przedstawia się również specyfikację pasz leczniczych wytwarzanych z użyciem tych premiksów zgodnie z zaleceniami stosowania.

CZĘŚĆ 3: BADANIA BEZPIECZEŃSTWA I POZOSTAŁOŚCI

Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. j) tiret drugie i czwarte składane są zgodnie z poniższymi wymogami.

A. *Badania bezpieczeństwa*

ROZDZIAŁ I: WYKONYWANIE BADAŃ

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa musi wykazywać:

- a) potencjalną toksyczność weterynaryjnego produktu leczniczego oraz wszelkie działania niebezpieczne lub niepożądane, które mogą wystąpić w przypadku stosowania u zwierząt przy zastosowaniu proponowanych warunków; elementy te powinny być oceniane w odniesieniu do powagi warunków patologicznych, których dotyczy;
- b) potencjalnie szkodliwe skutki wywołane u ludzi przez pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych lub substancji w środkach spożywczych pozyskiwanych od leczonych zwierząt oraz trudności, jakie te pozostałości mogą spowodować w przetwórstwie przemysłowym środków spożywczych;
- c) potencjalne zagrożenia, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;
- d) potencjalne zagrożenia dla środowiska naturalnego wynikające ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Wszystkie wyniki powinny być wiarygodne i ogólnie ważne. W każdym przypadku, gdy jest to stosowne, przy opracowywaniu metod doświadczalnych oraz przy ocenie wyników stosuje się procedury matematyczne i statystyczne. Dodatkowo podaje się informacje dotyczące potencjału terapeutycznego produktu oraz zagrożeń wiążących się z jego stosowaniem.

W niektórych przypadkach może być konieczne przebadanie metabolitów związku wyjściowego, jeżeli stanowią one szkodliwe pozostałości.

Substancja pomocnicza stosowana w farmaceutyce po raz pierwszy traktowana jest jak substancja czynna.

1. Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych

- Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN),
- nazwa Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC),
- numer Chemical Abstract Service (CAS),
- klasyfikacja terapeutyczna, farmakologiczna i chemiczna,

- synonimy i skróty,
- wzór strukturalny,
- wzór molekularny,
- masa cząsteczkowa,
- stopień zanieczyszczenia,
- jakościowy i ilościowy skład zanieczyszczeń,
- opis właściwości fizycznych,
- temperatura topnienia,
- temperatura wrzenia,
- ciśnienie pary,
- rozpuszczalność w wodzie lub rozpuszczalnikach organicznych wyrażona w g/l, ze wskazaniem temperatury,
- gęstość,
- widma refrakcji, rotacji itp.,
- forma użytkowa produktu.

2. Farmakologia

Badania farmakologiczne mają fundamentalne znaczenie w wyjaśnianiu mechanizmów, za pomocą których weterynaryjny produkt leczniczy wywołuje skutek leczniczy, i z tego względu badania farmakologiczne przeprowadzane na eksperymentalnych oraz docelowych gatunkach zwierząt muszą być zawarte w części 4.

Jednakże badania farmakologiczne mogą być także pomocne w zrozumieniu zjawisk toksykologicznych. Ponadto jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy wywołuje skutek farmakologiczny przy braku reakcji toksycznej lub przy dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania toksyczności, te efekty farmakologiczne są brane pod uwagę podczas oceny bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego.

Z tego powodu dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa jest zawsze poprzedzona szczegółowymi informacjami o badaniach farmakologicznych przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych oraz wszystkimi istotnymi informacjami zaobserwowanych podczas badań klinicznych na zwierzęciu docelowym.

2.1. Farmakodynamika

W celu ułatwienia zrozumienia wszelkich działań niepożądanych występujących w badaniach nad zwierzętami przedstawia się informacje o mechanizmie działania substancji czynnej wraz z danymi o głównych i ubocznych skutkach farmakodynamicznych.

2.2. Farmakokinetyka

Podaje się dane dotyczące losu substancji czynnej i jej metabolitów w gatunkach używanych w badaniach toksykologicznych, obejmujące wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie tych substancji. Dane te związane są z wynikami dotyczącymi dawki/skutku w badaniach farmakologicznych i toksykologicznych, co ma na celu ustalenie odpowiedniej ekspozycji. W części 4 zawiera się porównanie z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w określonych w części 4, rozdział I, sekcja A.2 badaniach nad gatunkami docelowymi, co ma na celu ustalenie znaczenia wyników badań toksykologicznych w odniesieniu do toksyczności dla gatunków docelowych.

3. Toksykologia

Dokumentacja toksykologiczna musi być zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję w sprawie ogólnego podejścia do badań oraz z wytycznymi dotyczącymi konkretnych badań. Wytyczne te obejmują:

- 1) podstawowe badania wymagane dla wszystkich nowych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, mające na celu ocenę bezpieczeństwa i wszelkich pozostałości obecnych w żywności przeznaczonej do spożycia przez ludzi;
- 2) dodatkowe badania, które mogą być wymagane w zależności od konkretnych kwestii toksykologicznych, takich jak kwestie dotyczące struktury, klasy i sposobu działania substancji czynnych;
- 3) szczególne badania, które mogą być pomocne w interpretowaniu danych uzyskanych w badaniach podstawowych lub dodatkowych.

Badania te przeprowadza się na substancjach czynnych, a nie na produktach. W przypadku, w którym wymagane są badania produktu, jest to określone w poniższym tekście.

3.1. Toksyczność pojedynczej dawki

Badania toksyczności pojedynczej dawki mogą być zastosowane do przewidywania:

- możliwych skutków ostrego przedawkowania u gatunków docelowych,
- skutków, które mogą wystąpić w przypadku przypadkowego podania ludziom,
- dawek, które mogą być przydatne dla badań nad powtórными dawkami.

Badania toksyczności pojedynczej dawki powinny ujawnić ostre skutki toksyczne substancji oraz czas przebiegu ich wystąpienia i remisji.

Badania, które należy przeprowadzić, wybiera się, mając na uwadze dostarczenie informacji o bezpieczeństwie dla użytkownika, np. jeśli przewidziane jest znaczne narażenie użytkownika weterynaryjnego produktu leczniczego na kontakt z produktem poprzez wdychanie lub kontakt skórny.

3.2. Toksyczność powtórnej dawki

Badania toksyczności powtórnej dawki mają na celu wykrycie wszelkich fizjologicznych lub patologicznych zmian wywołanych powtórnym podaniem substancji czynnej lub kombinacji substancji czynnych, które są poddane badaniu, oraz w celu ustalenia, jaka jest zależność tych zmian od dawkowania.

W przypadku substancji farmakologicznie czynnych lub weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania jedynie u zwierząt, od których nie pozyskuje się żywności, zazwyczaj wystarczające jest badanie toksyczności powtórnej dawki tylko na jednym gatunku zwierząt doświadczalnych. Badanie to może zostać zastąpione badaniem na zwierzęciu docelowym. Częstotliwość oraz droga podawania, a także czas trwania badania są wybierane z uwzględnieniem proponowanych warunków zastosowania klinicznego. Prowadzący badania podaje swoje powody dotyczące zakresu i czasu trwania prób oraz wybranego dawkowania.

W przypadku substancji lub weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, badanie toksyczności powtórnej dawki (po 90 dniach) przeprowadzane jest na gryzoniach oraz innych gatunkach zwierząt w celu określenia organów docelowych i toksykologicznych punktów końcowych, jak również określenia odpowiednich gatunków zwierząt i dawek, które należy zastosować w badaniu toksyczności długoterminowej, jeśli jest to stosowne.

Prowadzący badania podaje przyczyny wyboru gatunków, biorąc pod uwagę dostępną wiedzę na temat metabolizmu tego produktu u zwierząt oraz ludzi. Substancja badana jest podawana doustnie. Prowadzący badania jasno określa i podaje przyczyny wyboru metody i częstotliwości podawania oraz długości trwania prób.

Dawka maksymalna powinna być z zasady tak dobrana, aby spowodować wystąpienie objawów szkodliwych. Najniższa dawka nie powinna dawać żadnych dowodów toksyczności.

Ocena skutków toksycznych oparta jest na obserwacji zachowań, wzroście, badaniach hematologicznych i fizjologicznych, w szczególności tych odnoszących się do organów wydalniczych, a także na sprawozdaniach z autopsji i towarzyszących im danych histologicznych. Wybór i zakres każdej grupy badań zależy od gatunku wykorzystanego zwierzęcia oraz od stanu wiedzy w danej chwili.

W przypadku nowych kombinacji znanych substancji, które były przebadane zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, prowadzący badania może odpowiednio zmienić badania dawek powtórnych, za wyjątkiem przypadków, gdzie badania toksyczności wykazały nasilenie skutków toksyczności lub nowe skutki; badający podaje powody tych zmian.

3.3. Tolerancja gatunków docelowych

Podaje się streszczenie wszelkich objawów nietolerancji, jakie zostały zaobserwowane podczas badań przeprowadzonych na gatunkach docelowych, zwykle z zastosowaniem formy użytkowej produktu i zgodnie z wymaganiami części 4, rozdział 1, sekcja B. Określa się te badania, dawkę, przy której wystąpiła nietolerancja, oraz gatunki i rasy, których ona dotyczy. Przedstawia się również szczegółowe informacje dotyczące wszystkich nieprzewidzianych zmian fizjologicznych. Pełne sprawozdania z tych badań włącza się do części 4.

3.4. Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa

3.4.1. Badania dotyczące oddziaływania na reprodukcję

Celem tego badania jest identyfikacja możliwego upośledzenia męskich lub żeńskich funkcji rozrodczych lub szkodliwego wpływu na potomstwo, wynikających z podawania weterynaryjnego produktu leczniczego lub substancji będącej przedmiotem badania.

W przypadku substancji farmakologicznie czynnych lub weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierzęta, od których pozyskuje się żywność, badania nad oddziaływaniem na reprodukcję przeprowadzane są w formie badania wielu pokoleń, mającego na celu wykryć każdy wpływ na reprodukcję ssaków. Badania te obejmują wpływ na: męską i żeńską płodność, krycie, zapłodnienie, implantację, zdolność do utrzymania ciąży do rozwiązania, poród, laktację, przetrwanie, wzrost i rozwój potomstwa od urodzenia do odsadzania, dojrzałość płciową i funkcje rozrodcze dorosłego potomstwa. Należy zastosować co najmniej trzy poziomy dawkowania. Dawka maksymalna powinna być dobrana w taki sposób, aby spowodować wystąpienie objawów szkodliwych. Najniższa dawka nie powinna dawać żadnych dowodów toksyczności.

3.4.2. Badanie toksyczności rozwojowej

W przypadku substancji farmakologicznie czynnych lub weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, wykonuje się badania toksyczności rozwojowej. Badania te mają na celu wykrycie wszelkich działań niepożądanych występujących u ciężarnych samic oraz w rozwoju zarodków i płodów na skutek narażenia samicy na działanie od momentu zagnieżdżenia się jaja, przez okres ciąży aż do dnia przed spodziewanym porodem. Te działania niepożądane obejmują podwyższoną toksyczność względem toksyczności obserwowanej u samic, które nie są ciężarne, obumarcie zarodka/płodu, zmiany w rozwoju płodu oraz zmiany w strukturze płodu. Wymagane jest przeprowadzenie badania toksyczności rozwojowej na szczurach. W zależności od wyników konieczne może być przeprowadzenie badań na innym gatunku, zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

W przypadku substancji farmakologicznie czynnych lub weterynaryjnych produktów leczniczych nieprzeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, badania toksyczności rozwojowej przeprowadza się na co najmniej jednym gatunku, który może być gatunkiem docelowym, jeżeli produkt jest przewidziany do stosowania u samic zwierząt, które mogą być używane do hodowli. Jeżeli zastosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego mogłoby spowodować znaczące narażenie użytkowników, przeprowadza się jednak standardowe badania toksyczności rozwojowej.

3.5. Genotoksyczność

Przeprowadza się badania potencjału genotoksycznego w celu wykrycia zmian, które substancja może wywołać w materiale genetycznym komórek. Wszelkie substancje, które po raz pierwszy mają być zawarte w weterynaryjnym produkcie leczniczym, muszą zostać zbadane pod względem właściwości genotoksycznych.

Na substancjach czynnych zwykle przeprowadza się standardowy zestaw badań *in vitro* i *in vivo* nad genotoksycznością zgodnie z ustalonymi wytycznymi. W niektórych przypadkach konieczne może być również zbadanie jednego lub więcej metabolitów, które występują w środkach spożywczych jako pozostałości.

3.6. Rakotwórczość

Decyzja o konieczności przeprowadzenia badań rakotwórczości uwzględni wyniki badań nad genotoksycznością, związkami między strukturą a działaniem oraz ustalenia badań toksyczności ogólnoustrojowej, które mogą być istotne dla nowotworowych zmian patologicznych w badaniach długoterminowych.

Uwzględni się każdą znaną specyficzną gatunkową mechanizm toksyczności oraz wszelkie różnice w metabolizmie między gatunkami badanymi, gatunkami docelowymi, a ludźmi.

W przypadku, w którym konieczne jest badanie rakotwórczości, zwykle wymagane są dwuletnie badania na szczurach oraz 18-miesięczne badania na myszach. Jeżeli istnieje odpowiednie naukowe uzasadnienie, badania rakotwórczości można przeprowadzać na jednym gatunku gryzoni, najlepiej na szczurach.

3.7. Wyjątki

Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania miejscowego, badane jest wchłanianie ogólnoustrojowe u docelowych gatunków zwierząt. Jeżeli zostanie udowodnione, że wchłanianie ogólnoustrojowe jest nieznaczne, można pominąć badania na toksyczność dawek powtórnych, badania toksyczności reprodukcyjnej oraz badania rakotwórczości, chyba że:

- zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy zostanie przyjęty przez zwierzę doustnie, lub
- zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że użytkownik weterynaryjnego produktu leczniczego będzie narażony na kontakt z tym produktem drogą inną niż kontakt skórny, lub
- substancje czynne lub metabolity mogą dostać się do środków spożywczych pozyskanych od leczonego zwierzęcia.

4. Inne wymagania

4.1. Badania specjalne

W przypadku szczególnych grup substancji lub gdy działania zaobserwowane w trakcie badań nad powtórzną dawką obejmują zmiany wskazujące na np. immunotoksyczność, neurotoksyczność lub zaburzenie działania układu hormonalnego, wymagane są dalsze badania, np. badania uczuleń lub opóźnionej neurotoksyczności. W zależności od charakteru produktu konieczne może być przeprowadzenie dodatkowych badań mających na celu ocenę mechanizmu leżącego u podstaw działania toksycznego lub podrażniającego. Badania te są zwykle przeprowadzane na końcowej formie użytkowej.

Przy opracowywaniu tych badań oraz podczas oceny ich wyników uwzględni się stan wiedzy naukowej i przyjęte wytyczne.

4.2. Mikrobiologiczne właściwości pozostałości

4.2.1. Potencjalny wpływ na florę jelitową człowieka

Potencjalne ryzyko mikrobiologiczne stwarzane dla flory jelitowej człowieka przez pozostałości związków przeciwdrobnoustrojowych badane jest zgodnie z przyjętymi wytycznymi.

4.2.2. Potencjalny wpływ na mikroorganizmy stosowane do przemysłowego przetwarzania żywności

W niektórych przypadkach niezbędne może się okazać przeprowadzenie badań w celu ustalenia, czy mikrobiologicznie czynne pozostałości kolidują z procesami technologicznymi w przemysłowym przetwarzaniu środków spożywczych.

4.3. Obserwacje u ludzi

Dostarcza się informacje wskazujące na to, czy substancje farmakologicznie czynne weterynaryjnego produktu leczniczego są stosowane jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi; jeżeli tak, to sporządza się opracowanie dotyczące wszystkich zaobserwowanych skutków u ludzi (w tym objawów niepożądanych) oraz ich przyczyny, biorąc pod uwagę, że mogą one być ważne w ocenie bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego; w stosownych przypadkach załącza się wyniki opublikowanych badań; jeżeli składniki weterynaryjnych produktów leczniczych nie są same w sobie stosowane lub już nie są stosowane jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi, podaje się stosowne powody.

4.4. Rozwój oporności

W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych konieczne jest przedstawienie danych dotyczących możliwego pojawienia się opornych bakterii mających znaczenie dla zdrowia człowieka. W tej kwestii szczególnie ważny jest mechanizm rozwoju tej oporności. W razie konieczności proponuje się działania ograniczające rozwój oporności wynikającej z planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Oporność istotna dla klinicznego zastosowania produktu jest opisywana zgodnie z częścią 4. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części 4.

5. Bezpieczeństwo użytkownika

Niniejsza sekcja zawiera omówienie skutków opisanych w poprzednich sekcjach i powiązanie ich z rodzajem i zakresem narażenia człowieka w kontakcie z produktem, co ma na celu opracowanie stosownych ostrzeżeń dla użytkowników oraz innych środków zarządzania ryzykiem.

6. Ocena ryzyka środowiskowego

6.1. Ocena ryzyka środowiskowego dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych niezawierających lub niezłożonych z organizmów zmodyfikowanych genetycznie

Ocenę ryzyka środowiskowego przeprowadza się w celu oszacowania potencjalnie szkodliwych skutków dla środowiska naturalnego, które mogą zostać wywołane przez zastosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, oraz rozpoznania zagrożeń wiążącego się z tymi skutkami. Ocena określa również wszelkie środki zapobiegawcze, które mogą być konieczne do zmniejszenia tego zagrożenia.

Ocena ta jest zazwyczaj przeprowadzana w dwóch fazach. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze; szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z przyjętymi wytycznymi. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:

- docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania,
- metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego,
- możliwe wydalanie produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów do środowiska przez leczone zwierzęta; jego trwałość w tych wydalinach,
- usuwanie niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub innych odpadów.

W drugiej fazie przeprowadza się dalsze dokładne badania losu i wpływu produktu na konkretne ekosystemy, zgodnie z ustalonymi wytycznymi. Uwzględnia się zakres kontaktu produktu ze środowiskiem naturalnym oraz dostępne informacje dotyczące właściwości fizycznych/chemicznych, farmakologicznych lub toksykologicznych substancji, łącznie z metabolitami w przypadku rozpoznanego ryzyka, które to informacje zostały uzyskane podczas przeprowadzania innych badań i prób wymaganych przez niniejszą dyrektywę.

6.2. Ocena ryzyka środowiskowego dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych

W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonego, do wniosku należy załączyć dokumenty wymagane w art. 2 i części C dyrektywy 2001/18/WE.

ROZDZIAŁ II: PRZEDSTAWIENIE DANYCH SZCZEGÓŁOWYCH I DOKUMENTÓW

Dokumentacja dotycząca badań bezpieczeństwa zawiera:

- wykaz wszystkich badań zawartych w dokumentacji,

- oświadczenie potwierdzające, że wszystkie dane znane wnioskodawcy w czasie złożenia wniosku zostały ujęte, bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne,
- uzasadnienie pominięcia jakiegokolwiek rodzaju badania,
- wyjaśnienie włączenia alternatywnego rodzaju badania,
- omówienie wkładu, który do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiegokolwiek badania poprzedzające badania przeprowadzone zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną (GLP) według dyrektywy 2004/10/WE.

Każde sprawozdanie z badań zawiera:

- kopię planu badania (protokół),
- w stosownych przypadkach – poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną,
- opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów,
- opis i uzasadnienie systemu badań,
- na tyle dokładny opis uzyskanych wyników, aby umożliwił ich krytyczną ocenę niezależnie od interpretacji autora,
- w stosownych przypadkach – analizę statystyczną wyników,
- omówienie wyników wraz z komentarzem dotyczącym poziomów zaobserwowanych i niezaobserwowanych skutków oraz wszelkich nietypowych wniosków,
- szczegółowy opis i dogłębne omówienie wyników badania dotyczącego profilu bezpieczeństwa substancji czynnej oraz ich przydatności dla oceny potencjalnych zagrożeń dla ludzi, powodowanych przez obecność pozostałości.

B. *Badanie pozostałości*

ROZDZIAŁ I: WYKONYWANIE BADAŃ

1. Wprowadzenie

Dla celów niniejszego załącznika zastosowanie mają definicje rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 ⁽¹⁾.

Badania ubytku pozostałości w jadalnych tkankach, jajach, mleku lub miodzie pozyskanych od leczonych zwierząt ma na celu ustalenie, w jakich warunkach i w jakim stopniu pozostałości mogą utrzymywać się w środkach spożywczych pozyskanych od tych zwierząt. Ponadto badania te umożliwiają ustalenie okresu karencji.

W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, dokumentacja dotycząca pozostałości wykazuje:

- 1) w jakim zakresie oraz jak długo pozostałości weterynaryjnego produktu leczniczego lub jego metabolity pozostają w jadalnych tkankach leczonego zwierzęcia lub w mleku, jajach lub miodzie od niego pozyskanych;
- 2) że w celu zapobiegania jakiegokolwiek ryzyku dla zdrowia konsumenta środków spożywczych pochodzących od leczonego zwierzęcia lub trudnościom w przetwórstwie przemysłowym środków spożywczych, można ustalić realistyczne okresy karencji, które mogą być przestrzegane w praktycznych warunkach gospodarki rolnej;
- 3) że metody analityczne wykorzystane w badaniach ubytku pozostałości są potwierdzone w stopniu wystarczającym do koniecznego zapewnienia stosowności przedłożonych danych dotyczących pozostałości jako podstawy okresu karencji.

⁽¹⁾ Dz.U. L 224 z 18.8.1990, s. 1.

2. Metabolizm i kinetyka pozostałości

2.1. Farmakokinetyka (wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm, wydalanie)

Streszczenie danych farmakokinetycznych przedstawiane jest wraz z odniesieniami do badań farmakokinetycznych na gatunkach docelowych, które to badania przedstawione są w części 4. Nie ma obowiązku składania pełnego sprawozdania z badań.

Celem badań farmakokinetycznych w odniesieniu do pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych jest ocena wchłaniania, rozmieszczenia, metabolizmu oraz wydalania produktu u gatunków docelowych.

Produkt końcowy lub jego forma użytkowa, która posiada charakterystyki pod względem dostępności biologicznej porównywalne z produktem końcowym, są podawane gatunkowi docelowemu w zalecanej dawce maksymalnej.

Uwzględniając metodę podawania, należy dokładnie opisać zakres wchłaniania weterynaryjnego produktu leczniczego. Jeżeli zostanie udowodnione, że ogólnoustrojowe wchłanianie produktów do stosowania miejscowego jest nieznaczne, dalsze badania pozostałości nie będą wymagane.

Opisuje się rozmieszczenie weterynaryjnego produktu leczniczego w zwierzęciu docelowym; należy brać pod uwagę możliwość wiązania białka osocza krwi, przenikanie do mleka lub do jaj oraz akumulację związków lipofilnych.

Opisywana jest droga wydalania produktu ze zwierzęcia docelowego. Określa się i charakteryzuje główne metabolity.

2.2. Ubytek pozostałości

Celem tych badań, które mierzą szybkość, z jaką pozostałości ubywają ze zwierzęcia docelowego po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego, jest umożliwienie określenia okresu karencji.

W odpowiednich okresach po podaniu badanemu zwierzęciu ostatniej dawki weterynaryjnego preparatu leczniczego określa się ilość pozostałości, stosując zatwierdzone metody analityczne; wyszczególniane są procedury techniczne oraz pewność i czułość zastosowanych metod.

3. Metoda analityczna dotycząca pozostałości

Metody analityczne stosowane w badaniach nad ubytkiem pozostałości oraz walidacja tych metod są szczegółowo opisywane.

Opisuje się następujące charakterystyki:

- specyficzność,
- dokładność,
- precyzję,
- granicę wykrywalności,
- granicę oznaczalności,
- praktyczność oraz możliwość zastosowania w normalnych warunkach laboratoryjnych,
- podatność na interferencję,
- stabilność zawartych pozostałości.

Przydatność proponowanej metody analitycznej oceniana jest w świetle stanu wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku.

Metoda analityczna przedstawiana jest w formie uzgodnionej na szczeblu międzynarodowym.

ROZDZIAŁ II: PRZEDSTAWIENIE DANYCH SZCZEGÓŁOWYCH I DOKUMENTÓW

1. Identyfikacja produktu

Przedstawiana jest identyfikacja weterynaryjnego produktu leczniczego wykorzystanego w badaniach, w tym:

- skład,
- wyniki badań fizycznych i chemicznych (moc i czystość) dla odpowiednich partii,
- identyfikacja partii,
- związek z produktem końcowym,
- specyficzna aktywność oraz czystość radowa oznakowanych substancji,
- pozycja oznakowanych atomów w cząsteczce.

Dokumentacja badań pozostałości zawiera:

- wykaz wszystkich badań zawartych w dokumentacji,
- oświadczenie potwierdzające, że wszystkie dane znane wnioskodawcy w czasie złożenia wniosku zostały ujęte, bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne,
- uzasadnienie pominięcia jakiegokolwiek rodzaju badania,
- wyjaśnienie włączenia alternatywnego rodzaju badania,
- omówienie wkładu, który do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiegokolwiek badania poprzedzające badania przeprowadzone zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną (GLP),
- proponowany okres karencji.

Każde sprawozdanie z badań zawiera:

- kopię planu badania (protokół),
- w stosownych przypadkach – poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną,
- opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów,
- na tyle dokładny opis uzyskanych wyników, aby umożliwił ich krytyczną ocenę niezależnie od interpretacji autora,
- w stosownych przypadkach – analizę statystyczną wyników,
- omówienie wyników,
- obiektywne omówienie uzyskanych wyników oraz propozycje dotyczące okresu karencji koniecznego do zagwarantowania, że w środkach spożywczych pozyskanych od leczonego zwierzęcia nie są obecne pozostałości, które mogłyby stanowić zagrożenie dla konsumentów.

CZĘŚĆ 4: PRÓBY PRZEDKLINICZNE I KLINICZNE

Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. j) tiret trzecie składane są zgodnie z poniższymi wymogami.

ROZDZIAŁ I: WYMAGANIA PRZEDKLINICZNE

Badania przedkliniczne wymagane są w celu ustalenia aktywności farmakologicznej oraz tolerancji produktu.

A. Farmakologia

A.1. Farmakodynamika

Przedstawia się farmakodynamiczne działanie substancji czynnych zawartych w weterynaryjnym produkcie leczniczym.

Po pierwsze, mechanizm działania oraz skutki farmakologiczne, na których opiera się zalecane w praktyce stosowanie, są odpowiednio opisane. Wyniki określone są w postaci ilościowej (stosując, na przykład, krzywe efektów dawki, krzywe efektu czasu itd.) oraz, gdy tylko możliwe, w porównaniu z substancją, której aktywność jest dobrze znana. W przypadku deklarowania wyższej skuteczności substancji czynnej przedstawia się różnice i wykazuje, że są statystycznie istotne.

Po drugie, podaje się ogólną farmakologiczną ocenę substancji czynnej, ze specjalnym odniesieniem do możliwości wystąpienia farmakologicznych efektów ubocznych. Na ogół badane jest działanie na główne funkcje organizmu.

Badane są wszelkie działania innych charakterystyk produktów (np. drogi podawania lub formy użytkowej) na aktywność farmakologiczną substancji czynnej.

Badania są wzmagane, jeżeli zalecana dawka jest bliska dawce powodującej wystąpienie działań niepożądanych.

Techniki doświadczalne, o ile nie są procedurami standardowymi, są opisane wystarczająco szczegółowo, aby było możliwe ich powtórzenie, a prowadzący badania ustala ich ważność. Wyniki doświadczalne są określone jasno, a dla niektórych rodzajów badań podaje się ich istotność statystyczną.

Jeżeli nie podano istotnych powodów przeciwnych, bada się również każdą ilościową modyfikację reakcji wynikającą z powtórnego podania substancji.

Mieszanki stałe mogą być tworzone albo z powodów farmakologicznych albo ze wskazań klinicznych. W pierwszym przypadku badania farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne wykazują te interakcje, które mogłyby sprawić, że mieszanka byłaby wartościowa w zastosowaniu klinicznym. W drugim przypadku, gdy uzasadnienie naukowe dla mieszanki produktów leczniczych uzyskuje się poprzez doświadczenia kliniczne, badanie określa, czy wyniki oczekiwane mogą być wykazane w przypadku badanych zwierząt oraz sprawdza się przynajmniej znaczenie każdego działania niepożądanego. Jeżeli mieszanka zawiera nową substancję czynną, to musi ona zostać przedtem dokładnie przebadana.

A.2. Rozwój oporności

W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych konieczne jest przedstawienie danych dotyczących możliwego pojawienia się opornych organizmów mających znaczenie kliniczne, jeśli jest to istotne. W tej kwestii szczególnie ważny jest mechanizm rozwoju tej oporności. Wnioskodawca proponuje działania ograniczające rozwój oporności wynikającej z planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.

W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części 3.

A.3. Farmakokinetyka

Podstawowe dane farmakokinetyczne dotyczące nowej substancji czynnej są wymagane w kontekście oceny klinicznego bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

Cele badań farmakokinetycznych na docelowych gatunkach zwierząt można podzielić na trzy główne dziedziny:

- (i) farmakokinetykę opisową prowadzącą do ustalenia podstawowych parametrów;
- (ii) stosowanie tych parametrów do badań nad powiązaniem między trybem dawkowania, stężeniem w plazmie i tkankach z upływem czasu oraz efektami farmakologicznymi, leczniczymi lub toksycznymi;
- (iii) w stosownych przypadkach – porównanie kinetyki między różnymi gatunkami docelowymi i zbadanie możliwych różnic między gatunkami mających wpływ na bezpieczeństwo zwierząt docelowych oraz skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego.

W przypadku gatunków docelowych badania farmakokinetyczne są z reguły niezbędne do uzupełnienia badań farmakodynamicznych w celu ustalenia skutecznego trybu dawkowania (drogi i miejsca podawania, dawki, przerw między dawkami, liczby podań itd.). Dodatkowe badania farmakokinetyczne mogą być wymagane do ustalenia trybu podawania w zależności od pewnych zmiennych populacji.

Jeżeli badania farmakokinetyczne przedstawiono w części 3, można wprowadzić odniesienie do tych badań.

W przypadku nowych mieszanek znanych substancji, które zostały przebadane zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania farmakokinetyczne ustalonych mieszanek nie są wymagane, jeżeli można uzasadnić, że podanie substancji czynnych w stałej mieszance nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych.

W celu ustalenia równoważności biologicznej podejmuje się odpowiednie badania dostępności biologicznej:

- podczas porównywania produktu leczniczego o zmienionej formule z już istniejącym,
- kiedy jest to konieczne dla porównania nowej metody lub drogi podawania z już ustaloną.

B. Tolerancja u zwierząt gatunków docelowych

W docelowych gatunkach zwierząt badana jest tolerancja lokalna i ogólnoustrojowa na weterynaryjny produkt leczniczy. Celem tych badań jest scharakteryzowanie objawów nietolerancji oraz ustalenie właściwego marginesu bezpieczeństwa odnośnie do zalecanych dróg podawania. Można ten cel osiągnąć poprzez zwiększenie dawki leczniczej lub wydłużenie okresu trwania leczenia. Sprawozdanie z prób zawiera szczegółowe informacje o wszystkich oczekiwanych skutkach farmakologicznych i wszystkich działaniach niepożądanych.

ROZDZIAŁ II: WYMAGANIA KLINICZNE

1. Zasady ogólne

Celem prób klinicznych jest przedstawienie lub potwierdzenie skutków weterynaryjnego produktu leczniczego po zastosowaniu proponowanego trybu dawkowania i drogi podawania oraz ustalenie wskazań i przeciwwskazań w zależności od gatunku, wieku, rasy i płci, wskazań dotyczących zastosowania, a także wszystkich działań niepożądanych, które może wywoływać.

Dane doświadczalne potwierdzane są przez dane uzyskiwane w normalnych warunkach terenowych.

Jeżeli nie uzasadniono innego postępowania, próby kliniczne przeprowadza się na zwierzętach kontrolnych (kontrolowane próby kliniczne). Uzyskane wyniki skuteczności należy porównać z wynikami uzyskanymi w badaniach na docelowych gatunkach zwierząt, które otrzymywały weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony we Wspólnocie dla tego samego wskazania i dla tych samych gatunków zwierząt docelowych, lub otrzymywały placebo albo nie były leczone. Podaje się wszystkie uzyskane wyniki, zarówno pozytywne, jak i negatywne.

W projekcie protokołu, analizie i ocenie prób klinicznych stosuje się ustalone zasady statystyczne, jeżeli nie uzasadniono inaczej.

W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego przeznaczonego głównie do stosowania jako stymulator wydajności zwraca się szczególną uwagę na:

- 1) wydajność produkcji zwierzęcej;
- 2) jakość produkcji zwierzęcej (jakość organoleptyczną, odżywczą, higieniczną oraz własności technologiczne);
- 3) wartość odżywczą oraz wzrost gatunków docelowych;
- 4) ogólny stan zdrowia gatunków docelowych.

2. Przeprowadzanie prób klinicznych

Wszystkie weterynaryjne próby kliniczne przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem prób.

Kliniczne próby terenowe przeprowadza się zgodnie z ustalonymi zasadami dobrej praktyki klinicznej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek próby terenowej należy uzyskać i udokumentować świadomą zgodę właściciela zwierząt, które będą użyte w próbie. Właściciel zwierząt jest w szczególności informowany na piśmie o konsekwencjach wynikających z wzięcia udziału w próbie, a dotyczących późniejszego usunięcia leczonych zwierząt lub pozyskiwania środków spożywczych od leczonych zwierząt. Do dokumentacji z prób dołącza się kopię tego powiadomienia, kontrasygnowaną i datowaną przez właściciela zwierząt.

Jeżeli próba terenowa nie jest przeprowadzana ze ślepą próbą, to przez analogię przepisy art. 55, 56 oraz 57 mają zastosowanie do oznaczania form użytkowych przewidzianych do stosowania w weterynaryjnych próbach terenowych. We wszystkich przypadkach na etykietach znajduje się naniesiona w sposób wyraźny i nieusuwalny adnotacja »do stosowania jedynie w weterynaryjnych próbach terenowych«.

ROZDZIAŁ III: DANE SZCZEGÓLWE I DOKUMENTY

Dokumentacja dotycząca skuteczności zawiera całą dokumentację przedkliniczną i kliniczną lub wyniki prób, bez względu na to, czy są one korzystne, czy niekorzystne dla weterynaryjnych produktów leczniczych, co ma na celu umożliwienie dokonania obiektywnej ogólnej oceny bilansu ryzyka/korzyści w odniesieniu do produktu.

1. Wyniki prób przedklinicznych

Gdy jest to możliwe, podaje się dane szczegółowe dotyczące wyników:

- a) badań ukazujących działania farmakologiczne;
- b) badań ukazujących mechanizmy farmakodynamiczne leżące u podłoża działania leczniczego;
- c) badań ukazujących główny profil farmakokinetyczny;
- d) badań ukazujących bezpieczeństwo zwierząt docelowych;
- e) badań dotyczących oporności.

Jeżeli podczas przeprowadzania badań wystąpią niespodziewane wyniki, to należy je wyszczególnić.

We wszystkich próbach przedklinicznych podaje się dodatkowo następujące dane szczegółowe:

- a) streszczenie;
- b) szczegółowy protokół doświadczalny opisujący zastosowane metody, aparaturę i materiały, dane takie jak: gatunek, wiek, waga, płeć, liczba, rasa lub odmiana zwierząt, ich identyfikacja, dawka, droga i schemat podawania;

- c) w odpowiednich przypadkach – analizę statystyczną wyników;
- d) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

Uzasadnia się zupełne lub częściowe pominięcie powyższych danych.

2. Wyniki prób klinicznych

Każdy prowadzący badania przedstawia wszystkie dane szczegółowe na oddzielnych arkuszach zapisów w przypadku leczenia indywidualnego oraz na zbiorczych arkuszach zapisów w przypadku leczenia zbiorowego.

Dane szczegółowe przedkładane są w poniższej formie:

- a) nazwisko, adres, funkcja i kwalifikacje prowadzącego badanie;
- b) miejsce oraz data leczenia; nazwisko i adres właściciela zwierząt;
- c) szczegółowe informacje z protokołu z prób, podające opis zastosowanych metod, w tym metod losowych i ślepych, dane takie jak: drogę podawania, schemat podawania, dawka, identyfikacja zwierząt użytych do prób, gatunek, rasa lub odmiana, wiek, waga, płeć, stan fizjologiczny;
- d) metody hodowania i karmienia wraz z podaniem składu paszy oraz rodzaju i ilości wszelkich dodatków paszowych;
- e) historia choroby (opisana możliwie najbardziej wyczerpująco), w tym występowanie i przebieg każdej współistniejącej choroby;
- f) diagnoza i środki służące do jej postawienia;
- g) objawy kliniczne według kryteriów konwencjonalnych, jeśli jest to możliwe;
- h) precyzyjna identyfikacja formy użytkowej weterynaryjnego produktu leczniczego użytego w próbie klinicznej oraz wyniki badań fizycznych i chemicznych dla odpowiednich partii;
- i) dawkowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, metoda, droga oraz częstotliwość podawania oraz środki ostrożności, jeżeli istnieją, podjęte podczas podawania (czas trwania wstrzyknięcia itd.);
- j) czas trwania leczenia oraz okres późniejszej obserwacji;
- k) wszystkie szczegółowe informacje dotyczące innych produktów leczniczych, które były podawane podczas okresu badania przed lub równocześnie z produktem badanym oraz, w drugim przypadku, dane szczegółowe dotyczące wszelkich zaobserwowanych interakcji;
- l) wszystkie wyniki prób klinicznych ze szczegółowym opisem wyników w oparciu o kryteria skuteczności i punkty końcowe określone w protokole próby klinicznej oraz z wynikami analiz statystycznych w stosownych przypadkach;
- m) wszystkie dane szczegółowe dotyczące jakichkolwiek niezamierzonych wydarzeń, bez względu na ich szkodliwość lub nieszkodliwość oraz wszystkie działania podjęte w ich konsekwencji; jeżeli jest to możliwe, należy przebadać związek przyczynowo-skutkowy;
- n) w stosownych przypadkach – wpływ na wydajność zwierząt;

- o) wpływ na jakość środków spożywczych pozyskiwanych od leczonych zwierząt, w szczególności w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania jako stymulatory wydajności;
- p) wnioski dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w każdym poszczególnym przypadku lub podsumowane pod względem częstotliwości lub innych stosownych zmiennych w przypadku określonego leczenia zbiorowego.

Uzasadnia się pominięcie jakiegokolwiek elementu określonego w lit. a)–p).

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podejmuje wszelkie niezbędne kroki w celu zapewnienia przechowywania wszelkich oryginałów dokumentów będących podstawą dla dostarczanych danych przez co najmniej pięć lat od zakończenia ważności pozwolenia na weterynaryjny produkt leczniczy.

W odniesieniu do każdej próby klinicznej obserwacje kliniczne są podsumowywane w streszczeniu dotyczącym prób i ich wyników, wskazując w szczególności:

- a) liczbę zwierząt kontrolnych i badanych, poddanych leczeniu pojedynczo lub zbiorowo, z podziałem według gatunku, rasy lub odmiany, wieku oraz płci;
- b) liczbę zwierząt wycofanych z prób przed czasem i powody tego wycofania;
- c) w odniesieniu do zwierząt kontrolnych czy:
 - nie były leczone, lub
 - otrzymywały placebo, lub
 - otrzymywały inny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu we Wspólnocie dla tego samego wskazania i dla tego samego gatunku docelowego, lub
 - otrzymywały tę samą badaną substancję czynną w innej formie użytkowej lub inną drogą;
- d) częstotliwość obserwowanych działań niepożądanych;
- e) w stosownych przypadkach – obserwacje dotyczące wpływu na wydajność zwierząt;
- f) szczegółowe informacje dotyczące badanych zwierząt, które są w większym stopniu zagrożone ze względu na ich wiek, sposób hodowania lub karmienia, lub cel, dla którego są przeznaczone, lub zwierzęta, których stan fizjologiczny i patologiczny należy wziąć pod szczególną uwagę;
- g) statystyczna ocena wyników.

Wreszcie prowadzący badania wyciąga ogólne wnioski dotyczące: skuteczności i bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego w proponowanych warunkach stosowania, wszelkich informacji odnoszących się do wskazań i przeciwwskazań, dawkowania i średniego czasu trwania leczenia oraz, w stosownych przypadkach, wszelkich zaobserwowanych interakcji z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi lub dodatkami paszowymi, a także wszystkich szczególnych środków ostrożności, które należy stosować podczas leczenia, jak również klinicznych objawy przedawkowania, jeśli zostały zaobserwowane.

W przypadku stałych produktów skojarzonych prowadzący badanie wyciąga również wnioski dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu w porównaniu z oddzielnym podawaniem danej substancji czynnej.

TYTUŁ II

WYMAGANIA W STOSUNKU DO IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Bez uszczerbku dla konkretnych wymagań określonych w prawodawstwie wspólnotowym dotyczącym kontroli i zwalczania określonych zwierzęcych chorób zakaźnych, poniższe wymagania dotyczą immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, z wyjątkiem przypadków, gdy produkty przeznaczone są do stosowania u niektórych gatunków lub w szczególnych wskazaniach zgodnie z definicją zawartą w tytule III i odpowiednich wytycznych.

CZĘŚĆ 1: STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

A. INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

Weterynaryjny produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku jest identyfikowany na podstawie swojej nazwy oraz nazwy substancji czynnych, łącznie z aktywnością biologiczną, mocą lub mianem, postacią farmaceutyczną, drogą i metodą podawania, jeśli jest to właściwe, oraz opisem ostatecznej prezentacji produktu, w tym opakowania, etykietywania i ulotki dołączonej do opakowania. Rozcieńczalniki mogą być pakowane razem z fiolkami szczepionki lub osobno.

Informacje o rozcieńczalnikach potrzebnych do sporządzenia końcowego preparatu szczepionki włączane są do dokumentacji. Immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy jest uważany za jeden produkt, nawet jeśli do sporządzenia różnych preparatów produktu końcowego, np. w celu podania inną drogą lub w inny sposób, wymagany jest więcej niż jeden rozcieńczalnik.

Podana jest nazwa i adres wnioskodawcy oraz nazwa i adres producenta i miejsc biorących udział w różnych etapach wytwarzania i kontroli (łącznie z producentem produktu gotowego oraz producentem substancji czynnej) oraz, w stosownych przypadkach, nazwa i adres importera.

Wnioskodawca określa liczbę i tytuły tomów dokumentacji przedłożonych w celu poparcia wniosku oraz wskazuje, jakie próbki, jeżeli są, zostały przedłożone.

Do danych administracyjnych załącza się kopię dokumentu wykazującego, że producent ma pozwolenie na wytwarzanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z art. 44. Ponadto podaje się wykaz organizmów wykorzystywanych w miejscu produkcji.

Wnioskodawca przedstawia wykaz krajów, w których udzielono pozwolenia, oraz wykaz krajów, w których wniosek został złożony lub odrzucony.

B. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, ETYKIETOWANIE I ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

Wnioskodawca przedstawia charakterystykę produktu leczniczego zgodnie z art. 14.

Przedstawia się proponowany tekst etykiety dla opakowania bezpośredniego i zewnętrznego zgodnie z tytułem V niniejszej dyrektywy, jak również ulotkę dołączoną do opakowania, jeśli jest ona wymagana zgodnie z art. 61. Dodatkowo wnioskodawca dostarcza jedną lub więcej próbek lub wzorców ostatecznej prezentacji weterynaryjnego produktu leczniczego w co najmniej jednym języku urzędowym Unii Europejskiej; wzorec może być przedłożony w postaci czarno-białej i elektronicznie, jeżeli uzyskano uprzednią zgodę właściwego organu.

C. SZCZEGÓŁOWE I KRYTYCZNE STRESZCZENIA

Każde szczegółowe i krytyczne streszczenie, o którym mowa w art. 12 ust. 3 akapit drugi, jest przygotowywane w świetle stanu wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku. Zawiera ono ocenę różnych badań i prób, które stanowią dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i odnosi się do wszystkich punktów istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Podaje ono szczegółowe wyniki przedstawionych badań i prób oraz dokładne odniesienia bibliograficzne.

Wszystkie ważne dane są streszczone i zawarte w dodatku do streszczeń szczegółowych i krytycznych w formie tabelarycznej lub graficznej, ilekroć jest to możliwe. Szczegółowe i krytyczne streszczenia zawierają precyzyjne odniesienia do informacji zawartych w głównej dokumentacji.

Szczegóły i krytyczne streszczenia są podpisane i datowane oraz dołączone są do nich informacje dotyczące wykształcenia, przeszkolenia oraz doświadczenia zawodowego autora. Określa się zawodowy stosunek autora do wnioskodawcy.

CZĘŚĆ 2: INFORMACJE CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE/MIKROBIOLOGICZNE (JAKOŚĆ)

Wszystkie procedury badawcze muszą spełniać niezbędne kryteria w zakresie analizy i kontroli jakości materiałów wyjściowych i produktu gotowego oraz stanowią procedury zatwierdzone. Przedstawiane są wyniki badań walidacyjnych. Jakakolwiek specjalistyczna aparatura i wyposażenie, które może być zastosowane, są opisane odpowiednio szczegółowo i załączony jest rysunek, jeśli jest to możliwe. Formuły odczynników laboratoryjnych uzupełniane są przez podanie metody wytwarzania, jeśli jest to konieczne.

W przypadku procedur badawczych zawartych w *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei państwa członkowskiego opis ten można zastąpić szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

Jeśli jest to możliwe, stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określane i szczegółowo opisywane.

A. JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW

1. Jakościowe dane szczegółowe

»Jakościowe dane szczegółowe« wszystkich składników immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego oznaczają oznaczenie lub opis:

- substancji czynnych,
- składników adiuwantów,
- składników substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając konserwanty, stabilizatory, emulsyfikatory, substancje barwiące, substancje aromatyczne, markery itp.,
- składników postaci farmaceutycznej podawanej zwierzętom.

Te dane szczegółowe są poparte wszystkimi istotnymi danymi dotyczącymi opakowania oraz, w stosownych przypadkach, rodzaju zamknięcia, wraz z informacjami szczegółowymi dotyczącymi urzędnika, za pomocą którego immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które będzie dostarczane wraz z produktem leczniczym. Jeżeli urządzenie nie jest dostarczane wraz z immunologicznym weterynaryjnym produktem leczniczym, przedstawia się istotne informacje o tym urządzeniu, jeśli jest to konieczne do oceny produktu.

2. »Powszechna terminologia«

»Powszechna terminologia« stosowana przy opisywaniu składników immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, niezależnie od zastosowania innych przepisów art. 12 ust. 3 lit. c), oznacza:

- w odniesieniu do substancji, które występują w *Farmakopei Europejskiej* lub, jeżeli tam nie występują, w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich, tytuł główny danej monografii, który będzie obowiązujący dla wszystkich tych substancji, z odniesieniem do farmakopei, której dotyczy,
- w odniesieniu do innych substancji – międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN) zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, której może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa lub, w przypadku jej braku, dokładne naukowe przeznaczenie; substancje, które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego przeznaczenia, są opisane stwierdzeniem, jak i z czego zostały przygotowane, a w stosownych przypadkach uzupełnione wszelkimi innymi istotnymi informacjami szczegółowymi,
- w odniesieniu do substancji barwiących – oznaczenie za pomocą kodu »E« przypisanego im w dyrektywie 78/25/EWG.

3. Ilościowe dane szczegółowe

W celu podania »ilościowych danych szczegółowych« substancji czynnych immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego niezbędne jest, ilekroć jest to możliwe, podanie liczby organizmów, zawartości specyficznych białek, masy, liczby jednostek międzynarodowych (IU) lub liczby jednostek aktywności biologicznej na jednostkę dawki lub na jednostkę objętości, oraz, w odniesieniu do adiuwantu i składników substancji pomocniczych, masy lub objętości każdego z nich, z uwzględnieniem szczegółowych informacji podanych w sekcji B.

W przypadku, w którym określono jednostkę międzynarodową aktywności biologicznej, jest ona stosowana.

Jednostki aktywności biologicznej, dla których nie ma opublikowanych danych, są wyrażane w taki sposób, aby podawały jednoznaczne informacje dotyczące aktywności składników np. poprzez określenie działania immunologicznego, na którym opiera się metoda ustalania dawki.

4. Rozwój produktu

Dostarcza się wyjaśnienie dotyczące składu, składników i opakowań, poparte danymi naukowymi dotyczącymi rozwoju produktu. Podaje się nadwyżkę wsadu z jej uzasadnieniem.

B. OPIS METODY WYTWARZANIA

Dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu opis metody wytwarzania zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. d) sporządzony jest w taki sposób, aby dać odpowiedni opis charakteru zastosowanych działań.

W tym celu opis zawiera co najmniej:

- poszczególne etapy wytwarzania (w tym produkcję antygeny i procedurę oczyszczania), aby można było ocenić odtwarzalność procedury wytwarzania oraz ryzyko niepożądanego wpływu na produkty gotowe, takiego jak skażenie mikrobiologiczne; przedstawia się walidację kluczowych etapów procesu produkcyjnego oraz walidację całości tego procesu poprzez przedstawienie wyników trzech kolejnych partii wytworzonych z zastosowaniem opisanej metody,
- w przypadku wytwarzania ciągłego – pełne szczegółowe informacje dotyczące środków zapobiegawczych podjętych w celu zapewnienia homogeniczności i jednolitości każdej partii produktu gotowego,
- wykaz wszystkich substancji wraz z odpowiednimi etapami, na których są one stosowane, w tym tych substancji, które nie mogą zostać odzyskane w toku wytwarzania,
- szczegółowe informacje o mieszanii wraz z ilościowymi danymi szczegółowymi dotyczącymi wszystkich użytych substancji,
- określenie etapów wytwarzania, na których pobierane są próbki do celów badań kontrolnych podczas produkcji.

C. WYTWARZANIE I KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH

Do celów niniejszego ustępu określenie »materiały wyjściowe« oznacza wszystkie składniki użyte przy wytwarzaniu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Pożywki składające się z kilku składników stosowanych w produkcji substancji czynnej uważane są za jeden materiał wyjściowy. Niemniej jednak przedstawia się jakościowy i ilościowy skład każdej pożywki, ponieważ organy uważają te informacje za istotne dla jakości produktu gotowego i wszelkich możliwych zagrożeń. Jeżeli do przygotowania tych pożywek stosowane są materiały pochodzenia zwierzęcego, podaje się informacje o gatunku zwierzęcia i rodzaju użytej tkanki.

Dokumentacja zawiera specyfikacje, informacje dotyczące badań, które mają zostać przeprowadzone w celu kontroli jakości wszystkich partii materiałów wyjściowych, oraz wyników badań partii wszystkich użytych składników; dokumentacja składana jest zgodnie z poniższymi przepisami.

1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach

Monografie *Farmakopei Europejskiej* mają zastosowanie do wszystkich materiałów wyjściowych w niej występujących.

W odniesieniu do innych substancji każde państwo członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej farmakopei krajowej w stosunku do produktów wytwarzanych na ich terytorium.

Składniki spełniające wymagania *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei jednego z państw członkowskich uważa się za wystarczająco zgodne z art. 12 ust. 3 lit. i). W takim przypadku opis metod analitycznych może być zastąpiony szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

Substancje barwiące we wszystkich przypadkach spełniają wymagania dyrektywy Rady 78/25/EWG.

Rutynowe badania przeprowadzane na każdej partii materiałów wyjściowych są zgodne z podanymi we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli zastosowano badania inne niż wspomniane w farmakopei, należy przedstawić dowód na to, że materiały wyjściowe spełniają wymogi jakości danej farmakopei.

W przypadkach gdy specyfikacja lub inne przepisy zawarte w monografii *Farmakopei Europejskiej* lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego może być niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe organy mogą wymagać bardziej właściwych specyfikacji od wnioskującego o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Domniemana niewystarczalność zgłaszana jest władzom odpowiedzialnym za daną farmakopeę.

W przypadkach gdy materiał wyjściowy nie jest opisany ani w *Farmakopei Europejskiej*, ani w żadnej innej farmakopei państwa członkowskiego, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego; w takich przypadkach wnioskodawca przedkłada kopię monografii, do której w razie konieczności załącza walidację procedur badawczych zawartych w monografii oraz, w stosownych przypadkach, tłumaczenie.

W przypadku stosowania materiałów wyjściowych pochodzenia zwierzęcego, muszą one być zgodne z odpowiednimi monografiami, w tym monografiami ogólnymi i rozdziałami ogólnymi *Farmakopei Europejskiej*. Przeprowadzone badania i kontrole są odpowiednie w stosunku do materiału wyjściowego.

Wnioskodawca przedstawia dokumentację mającą na celu wykazanie, że materiały wyjściowe oraz wytwarzanie weterynaryjnego produktu leczniczego są zgodne z Wytycznymi w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne oraz z wymaganiami odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*. Zgodność tę można wykazać, przedstawiając świadectwa zgodności wydane przez Europejską Dyрекcję ds. Jakości Leków z odniesieniem do odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*.

2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei

2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego

Opis podawany jest w postaci monografii.

Ileokroć jest to możliwe, produkcja szczepionek opiera się na systemie partii materiału siewnego oraz na ustalonym komórkowym materiale siewnym. Do wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych składających się z surowic wskazuje się pochodzenie, ogólny stan zdrowia i stan immunologiczny zwierząt produkcyjnych oraz stosuje się określone zbiorniki materiałów źródłowych.

Pochodzenie, w tym region geograficzny i historia materiałów wyjściowych są opisane i udokumentowane. W odniesieniu do materiałów wyjściowych modyfikowanych genetycznie informacje te zawierają szczegółowe informacje, takie jak: opis wyjściowych komórek lub szczepów, budowa wektora ekspresji (nazwa, pochodzenie, funkcja replikona, wzmacniacz aktywatora oraz inne elementy regulacyjne), kontrola sekwencji DNA lub RNA wprowadzonych efektywnie, oligonukleotydowe sekwencje wektora plazmidu w komórkach, plazmid zastosowany do kotransfekcji, dodane lub usunięte geny, właściwości biologiczne końcowej budowy oraz wyrażonych genów, liczba kopii oraz stabilność genetyczna.

Materiał siewny, w tym inokulatory oraz surowa surowica do wytwarzania antyserum, jest badany na identyczność oraz czynniki obce.

Podaje się informacje dotyczące wszystkich substancji pochodzenia biologicznego zastosowanych na którymkolwiek etapie procedury wytwarzania. Informacje te zawierają:

- szczegółowe informacje dotyczące źródła materiałów,
- szczegółowe informacje dotyczące zastosowanego przetwarzania, oczyszczania i inaktywacji wraz z danymi dotyczącymi walidacji tych procesów oraz kontroli podczas produkcji,
- szczegółowe informacje dotyczące wszystkich badań na skażenie, przeprowadzonych na każdej partii substancji.

W przypadku wykrycia lub podejrzenia obecności czynników obcych, odpowiedni materiał zostaje usunięty lub użyty w wyjątkowych okolicznościach tylko wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni wyeliminowanie lub inaktywację tych czynników; wyeliminowanie lub inaktywacja tych czynników obcych są wykazywane.

W przypadku korzystania z komórkowego materiału siewnego wykazuje się, że charakterystyki komórek nie uległy zmianie aż do najwyższego poziomu pasażowania zastosowanego w produkcji.

Dla żywych szczepionek atenuowanych podaje się dowody na stabilność charakterystyki atenuacji materiału siewnego.

Przedstawia się dokumentację wykazującą, że materiały siewne, inokulatory, partie surowicy i inne materiały pochodzące od gatunków zwierząt istotnych dla przenoszenia zakażenia TSE są zgodne z Wytocznymi w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne oraz z odpowiednią monografią *Farmakopei Europejskiej*. Zgodność tę można wykazać, przedstawiając świadectwa zgodności wydane przez Europejską Dyрекcję ds. Jakości Leków z odniesieniem do odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*.

Gdy jest to wymagane, przedstawia się próbki biologicznego materiału wyjściowego lub odczynników stosowanych w procedurach badawczych w celu umożliwienia właściwym organom przeprowadzenia badań kontrolnych.

2.2. Materiał wyjściowy pochodzenia niebiologicznego

Opis materiału jest podany w postaci monografii przy zastosowaniu następujących pozycji:

- nazwa materiału wyjściowego spełniająca wymagania sekcji A pkt 2 jest uzupełniona wszystkimi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi,
- opis materiału wyjściowego podany w formie podobnej do tej stosowanej w części opisowej *Farmakopei Europejskiej*,
- funkcja materiału wyjściowego,
- metody identyfikacji,
- podaje się wszystkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy jest to konieczne, długość okresu przechowywania.

D. BADANIA KONTROLNE W TRAKCIE PROCESU WYTWARZANIA

1. Dokumentacja obejmuje dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych przeprowadzanych na produktach pośrednich w celu sprawdzenia spójności procesu wytwarzania i produktu końcowego.
2. W odniesieniu do inaktywowanych lub poddanych detoksyfikacji szczepionek, inaktywacja lub detoksyfikacja badane są podczas każdego ciągu wytwórczego możliwie jak najszybciej po zakończeniu procesu inaktywacji lub detoksyfikacji, jeżeli proces ten występuje, ale przed następnym etapem produkcji.

E. BADANIA KONTROLNE PRODUKTU GOTOWEGO

W odniesieniu do wszystkich badań podaje się wystarczająco ściśle określony opis technik analitycznych dla produktu gotowego, aby umożliwić ocenę jakości.

Dokumentacja zawiera dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych na produkcie gotowym. W przypadku, w którym istnieją odpowiednie monografie, jeżeli stosuje się procedury badań i limity inne niż podane w monografiach *Farmakopei Europejskiej* lub, jeżeli tam nie występują, w krajowej farmakopei jednego z państw członkowskich, wymagane jest dostarczenie dowodu na to, że w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami produkt gotowy spełniłby wymagania w zakresie jakości określone w tej farmakopei dla danej postaci farmaceutycznej. Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wyszczególnia te badania, które są przeprowadzane na reprezentatywnych próbkach z każdej partii produktu gotowego. Podawana jest częstotliwość badań, które nie są przeprowadzane w odniesieniu do każdej partii. Wskazuje się limity dopuszczania.

Jeśli jest to możliwe, stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określane i szczegółowo opisywane.

1. Ogólne charakterystyki produktu gotowego

Badania dotyczące ogólnych charakterystyk odnoszą się, gdy mają zastosowanie, do: kontroli średniej masy i maksymalnych odchyień, badań fizycznych lub chemicznych oraz właściwości fizycznych, takich jak: gęstość, pH, lepkość itp. W każdym szczególnym przypadku wnioskodawca ustala dla każdej z tych charakterystyk specyfikacje z odpowiednimi granicami ufności.

2. Identyfikacja substancji czynnych

W razie potrzeby wykonuje się szczegółowe badanie identyfikacyjne.

3. Miano lub moc partii

Oznaczenie ilościowe substancji czynnej wykonuje się w odniesieniu do każdej partii, aby wykazać, że mają one odpowiednie moc lub miano do zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności produktu.

4. Identyfikacja i oznaczanie adiuwantów

O ile dostępne są procedury badawcze, sprawdza się ilość i rodzaj adiuwantów oraz ich składników w produkcie gotowym.

5. Identyfikacja i oznaczanie składników substancji pomocniczej

Na tyle, na ile jest to konieczne, substancje pomocnicze podlegają co najmniej badaniom identyfikacyjnym.

W odniesieniu do czynników konserwujących obowiązkowe są badania górnej i dolnej granicy. Obowiązkowe jest badanie górnej granicy dla każdego innego składnika substancji pomocniczej, który może spowodować wzrost możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

6. Badania bezpieczeństwa

Oprócz wyników badań przedstawionych zgodnie z częścią 3 niniejszego załącznika (Badania bezpieczeństwa), przedkłada się dane szczegółowe badań bezpieczeństwa partii. Badania te są badaniami nad przedawkowaniem, przeprowadzonymi na co najmniej jednym z najbardziej wrażliwych gatunków docelowych oraz co najmniej w odniesieniu do zalecanej drogi podawania stwarzającej największe ryzyko. Można odstąpić od rutynowego przeprowadzania badań bezpieczeństwa partii w interesie dobrostanu zwierząt, jeżeli wyprodukowano wystarczającą liczbę kolejnych partii i stwierdzono, że są one zgodne z wymogami badania.

7. Badanie sterylności i czystości

W zależności od rodzaju immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz metody i warunków produkcji przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania braku skażenia czynnikami obcymi lub innymi substancjami. Jeżeli w odniesieniu do każdej partii rutynowo przeprowadza się mniejszą liczbę badań, niż wymagana przez odpowiednią *Farmakopeę Europejską*, przeprowadzane badania mają decydujące znaczenie dla zgodności z monografią. Wymagane jest przedstawienie dowodu na to, że immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy spełniłby wymagania, gdyby został przebadany zgodnie z monografią.

8. Wilgotność resztkowa

W każdej partii liofilizowanego produktu przeprowadza się badania na wilgotność resztkową.

9. Inaktywacja

W przypadku szczepionek inaktywowanych na produkcie w opakowaniu końcowym przeprowadza się badania w celu sprawdzenia inaktywacji, chyba że zostały one przeprowadzone na późnym etapie produkcji.

F. ZGODNOŚĆ MIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI PARTIAMI

W celu zapewnienia zgodności jakości między poszczególnymi partiami oraz wykazania zgodności ze specyfikacjami przedstawia się pełny protokół dotyczący trzech kolejnych partii i podający wyniki wszystkich badań przeprowadzonych podczas produkcji i na produkcie gotowym.

G. BADANIA STABILNOŚCI

Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. f) oraz i) są przedkładane zgodnie z następującymi wymogami.

Podaje się opis podjętych badań, dzięki którym określono proponowaną przez wnioskodawcę długość okresu przechowywania. Badania te są zawsze badaniami w czasie rzeczywistym; są przeprowadzane na wystarczającej ilości partii wyprodukowanych zgodnie z opisanym procesem produkcyjnym oraz na produktach przechowywanych w końcowych pojemnikach; badania te obejmują badania stabilności biologicznej oraz fizykochemicznej.

Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowaną długość okresu przechowywania w proponowanych warunkach przechowywania.

W przypadku, w którym produkt jest podawany w paszy, podaje się informację dotyczącą długości okresu przechowywania produktu na różnych etapach mieszania, gdy postępuje się zgodnie z zaleceniami.

W przypadku, w którym produkt gotowy wymaga rozpuszczenia przed podaniem lub jest podawany w wodzie pitnej, wymagane jest podanie długości okresu przechowywania produktu rozpuszczonego zgodnie z zaleceniami. Przedstawia się dane potwierdzające proponowaną długość okresu przechowywania rozpuszczonego produktu.

Dane dotyczące stabilności uzyskane z badania produktów skojarzonych można wykorzystać jako dane wstępne dla produktów pochodnych zawierających jeden lub więcej tych samych składników.

Proponowana długość okresu przechowywania jest uzasadniana.

Wykazuje się skuteczność każdego systemu konserwującego.

Informacje o skuteczności konserwantów w innych podobnych immunologicznych weterynaryjnych produktach leczniczych tego samego producenta można uznać za wystarczające.

H. INNE INFORMACJE

Informacje dotyczące jakości immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego nieujęte w poprzednich sekcjach można zawrzeć w dokumentacji.

CZĘŚĆ 3: BADANIA BEZPIECZEŃSTWA

A. WPROWADZENIE I WYMAGANIA OGÓLNE

Badania bezpieczeństwa wykazują potencjalne zagrożenia ze strony immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, które mogą wystąpić w proponowanych warunkach przy zastosowaniu u zwierząt: są one oceniane w odniesieniu do potencjalnych korzyści produktu.

W przypadku, w którym immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy składa się z żywych organizmów, w szczególności takich, które mogą być rozsiewane przez zaszczepione zwierzęta, ocenia się potencjalne ryzyko dla zwierząt nieszczepionych tego samego lub innego gatunku narażonego na potencjalne ryzyko.

Badania bezpieczeństwa wykonuje się na gatunkach docelowych. Stosowaną dawką jest ilość produktu zalecana do stosowania, a partia użyta w badaniach bezpieczeństwa pochodzi z partii wyprodukowanych zgodnie z procesem wytwarzania opisanym w części 2 wniosku.

W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających żywe organizmy, dawkę używaną w badaniach laboratoryjnych opisanych w sekcjach B.1 i B.2 stanowi ilość produktu zawierająca maksymalne miano. W razie konieczności stężenie antygenu można dostosować w celu osiągnięcia wymaganej dawki. W przypadku szczepionek inaktywowanych, dawkę, która ma zostać użyta, stanowi ilość zalecana do stosowania, o maksymalnej zawartości antygenu, z wyjątkiem uzasadnionych sytuacji.

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa wykorzystywana jest do oceny potencjalnych zagrożeń, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu.

B. BADANIA LABORATORYJNE

1. Bezpieczeństwo podania jednej dawki

Immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy jest podawany w zalecanej dawce i każdą zalecaną drogą podawania zwierzętom z każdego gatunku i kategorii, dla których jest przeznaczony, włączając w to zwierzęta w minimalnym wieku podawania. Zwierzęta są obserwowane i badane w kierunku objawów reakcji ogólnoustrojowych oraz miejscowych. W stosownych przypadkach badania te obejmują szczegółowe, pośmiertne makroskopowe i mikroskopowe badania miejsca wstrzyknięcia. Zapisuje się wszystkie inne obiektywne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary wydajności produkcyjnej.

Zwierzęta obserwuje się i bada do czasu, gdy wystąpienie reakcji nie jest już spodziewane, ale we wszystkich przypadkach okres obserwacji i badania trwa co najmniej 14 dni po podaniu.

Badania te mogą stanowić część badań nad powtórными dawkami wymaganych w pkt 3 lub mogą zostać pominięte, jeśli wyniki badań nad nadmiernymi dawkami wymaganych w pkt 2 nie wykazały żadnych objawów reakcji ogólnoustrojowych lub miejscowych.

2. Bezpieczeństwo jednorazowego podania nadmiernej dawki

Jedynie żywe immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze wymagają badań nad nadmiernymi dawkami.

Nadmierną dawkę immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego podaje się każdą drogą podawania zwierzętom z najbardziej wrażliwych kategorii gatunków docelowych, chyba że uzasadniony jest wybór najbardziej wrażliwych z kilku podobnych dróg podawania. W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych we wstrzyknięciach, wybór dawki i drogi podawania uwzględnia maksymalną objętość, jaką można podać w dowolnym pojedynczym miejscu wstrzyknięcia. Zwierzęta są obserwowane i badane w kierunku objawów reakcji ogólnoustrojowych oraz miejscowych przez co najmniej 14 dni od ostatniego podania. Zapisuje się wszystkie inne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary wydajności produkcyjnej.

W stosownych przypadkach badania te obejmują szczegółowe, pośmiertne makroskopowe i mikroskopowe badania miejsca wstrzyknięcia, jeżeli badań tych nie przeprowadzono w ramach pkt 1.

3. Bezpieczeństwo powtórnego podania jednej dawki

W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, które mają być podawane więcej niż jeden raz, w ramach planu podstawowych szczepień, wymagane są badania nad powtórnym podaniem jednej dawki w celu wykrycia wszelkich niepożądanych działań wywołanych takim podaniem. Badania te przeprowadza się na najwrażliwszych kategoriach z gatunków docelowych (pod względem np. szczególnych ras lub grup wiekowych), stosując każdą zalecaną drogę podawania.

Zwierzęta są obserwowane i badane pod względem objawów reakcji ogólnoustrojowych oraz miejscowych przez co najmniej 14 dni od ostatniego podania. Zapisuje się wszystkie inne obiektywne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary wydajności produkcyjnej.

4. Badanie wydajności reprodukcyjnej

Badanie wydajności reprodukcyjnej jest brane pod uwagę w przypadku, w którym dane sugerują, że materiał wyjściowy, od którego pochodzi produkt, może być potencjalnym czynnikiem ryzyka. Wydajność reprodukcyjna osobników męskich oraz nieciężarnych i ciężarnych osobników żeńskich jest badana za pomocą zalecanej dawki i najwrażliwszej drogi podawania. Dodatkowo bada się szkodliwy wpływ na potomstwo, jak również działanie teratogeniczne i poronne.

Badania te mogą stanowić część badań bezpieczeństwa opisanych w pkt 1, 2 i 3 lub badań terenowych przewidzianych w sekcji C.

5. Badanie funkcji immunologicznych

W przypadku, w którym immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy może mieć niepożądany wpływ na reakcję immunologiczną zaszczepionego zwierzęcia lub jego potomstwa, przeprowadza się odpowiednie badania funkcji immunologicznych.

6. Specjalne wymagania w stosunku do żywych szczepionek:

6.1. Rozprzestrzenianie się szczepu szczepionki

Przenoszenie szczepu szczepionki od zwierzęcia zaszczepionego na nieszczepione zwierzęta docelowe bada się, stosując zalecane drogi podawania, które mogą spowodować przenoszenie. Ponadto niezbędne może być zbadanie przenoszenia na gatunki niebędące gatunkami docelowymi, a mogące być bardzo podatne na żywe szczepy szczepionki.

6.2. Rozsiewanie w zaszczepionym zwierzęciu

Kał, mocz, mleko, jaja, wydzielina z pyska, nosa oraz inne wydzieliny są odpowiednio badane na obecność przedmiotowego organizmu. Ponadto mogą być wymagane badania dotyczące rozsiewania się szczepów szczepionki w ciele zwierzęcia, ze szczególnym uwzględnieniem miejsc, w których replikacja organizmu jest najbardziej prawdopodobna. W przypadku żywych szczepionek przeciwko zoonozom w rozumieniu dyrektywy 2003/99/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽¹⁾, które mają być stosowane u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, badania te powinny szczególnie uwzględniać przetrwanie organizmu w miejscy wstrzyknięcia.

6.3. Odwrócenie zjadliwości szczepionek atenuowanych

Odwrócenie zjadliwości badane jest na szczepie macierzystym. Jeżeli szczep macierzysty nie jest dostępny w wystarczającej ilości, badany jest szczep najniższego poziomu pasażowania stosowany w produkcji. Wykorzystanie innej opcji pasażowania należy uzasadnić. Szczepienie wstępne jest przeprowadzane drogą podawania, która może najprawdopodobniej prowadzić do odwrócenia zjadliwości. W odniesieniu do zwierząt docelowych wykonuje się seryjne pasażowanie przez pięć grup zwierząt, chyba że uzasadnione jest wykonanie większej liczby pasaży lub organizm wcześniej znika ze zwierząt docelowych. W przypadku, w którym organizm nie replikuje się odpowiednio, na gatunkach docelowych wykonuje się możliwie jak najwięcej pasaży.

6.4. Właściwości biologiczne szczepu szczepionki

W celu jak najdokładniejszego ustalenia wewnętrznych biologicznych właściwości szczepu szczepionki (np. neurotrofizmu) konieczne mogą być inne badania.

6.5. Rekombinacja lub genomiczny reasortyment szczepów

Omawia się prawdopodobieństwo rekombinacji lub genomicznego reasortymentu szczepów terenowych lub innych.

7. Bezpieczeństwo użytkownika

Sekcja ta zawiera omówienie skutków opisanych w poprzednich sekcjach, które wiąże te skutki z rodzajem i zakresem narażenia człowieka w kontakcie z produktem, co ma na celu opracowanie stosownych ostrzeżeń dla użytkowników oraz innych środków zarządzania ryzykiem.

⁽¹⁾ Dz.U. L 325 z 12.12.2003, s. 31.

8. Badanie pozostałości

W odniesieniu do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych nie istnieje zazwyczaj konieczność przeprowadzania badań pozostałości. W przypadku, w którym do wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych używa się adiuwantów lub konserwantów, należy jednak wziąć pod uwagę możliwość występowania jakichkolwiek pozostałości w środkach spożywczych. Gdy jest to niezbędne, bada się działanie takich pozostałości.

Proponuje się okres karencji i omawia jego stosowność w odniesieniu do wszystkich przeprowadzonych badań nad pozostałościami.

9. Interakcje

Jeżeli w charakterystyce produktu znajduje się oświadczenie dotyczące kompatybilności z innymi immunologicznymi produktami weterynaryjnymi, badane jest bezpieczeństwo połączenia. Wszelkie znane interakcje z weterynaryjnymi produktami leczniczymi są opisywane.

C. BADANIA TERENOWE

O ile nie uzasadniono inaczej, wyniki badań laboratoryjnych uzupełnia się danymi z badań terenowych, wykorzystując partie zgodne z procesem wytwarzania opisanym we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W tych samych badaniach terenowych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.

D. OCENA RYZYKA ŚRODOWISKOWEGO

Celem oceny ryzyka środowiskowego jest oszacowanie potencjalnie szkodliwych skutków dla środowiska naturalnego, które mogą zostać wywołane przez zastosowanie danego produktu, oraz rozpoznanie wszelkich środków zapobiegawczych, które mogą być niezbędne do zmniejszenia tego ryzyka.

Ocena ta jest zazwyczaj przeprowadzana w dwóch fazach. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z przyjętymi wytycznymi. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:

- docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania,
- metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego,
- możliwe wydalanie produktu i jego substancji czynnych do środowiska przez leczone zwierzęta; jego trwałość w tych wydalinach,
- usuwanie niewykorzystanego produktu lub jego odpadów.

W przypadku żywych szczepów szczepionek, które mogą wywoływać zoonozy, ocenia się zagrożenie dla ludzi.

W przypadku, w którym wnioski z pierwszej fazy wskazują na możliwość oddziaływania produktu na środowisko naturalne, wnioskodawca przechodzi do drugiej fazy i ocenia potencjalne zagrożenie, jakie weterynaryjny produkt leczniczy może stwarzać dla środowiska. W stosownych przypadkach przeprowadza się dalsze badania dotyczące wpływu produktu (na glebę, wodę, powietrze, systemy wodne, organizmy, które nie są organizmami docelowymi).

E. OCENA WYMAGANA W PRZYPADKU WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE LUB Z NICH ZŁOŻONYCH

W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonego, do wniosku należy załączyć dokumenty wymagane w art. 2 i części C dyrektywy 2001/18/WE.

CZĘŚĆ 4: BADANIA SKUTECZNOŚCI

ROZDZIAŁ I

1. Zasady ogólne

Celem prób opisanych w niniejszej części jest wykazanie lub potwierdzenie skuteczności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Wszystkie twierdzenia wnioskodawcy odnoszące się do właściwości, skutków i zastosowania produktu są w pełni poparte wynikami określonych prób, zawartymi we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2. Przeprowadzanie prób

Wszystkie próby skuteczności przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem prób, który jest zarejestrowany na piśmie przed ich rozpoczęciem. Dobrostan zwierząt użytych do prób podlega nadzorowi weterynaryjnemu i jest brany pod uwagę podczas opracowywania każdego protokołu prób i podczas całego okresu prowadzenia prób.

Wymagane są ustanowione wcześniej, pisemne, systematyczne procedury dotyczące organizacji, przeprowadzenia, zbierania danych, dokumentacji oraz weryfikacji skuteczności prób klinicznych.

Próby terenowe przeprowadzane są zgodnie z ustalonymi zasadami dobrej praktyki klinicznej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek próby terenowej należy uzyskać i udokumentować świadomą zgodę właściciela zwierząt, które będą użyte w próbie. Właściciel zwierząt jest w szczególności informowany na piśmie o konsekwencjach wynikających z wzięcia udziału w próbie, a dotyczących późniejszego usunięcia leczonych zwierząt lub pozyskiwania środków spożywczych od leczonych zwierząt. Do dokumentacji z prób dołącza się kopię tego powiadomienia, kontrasygnowaną i datowaną przez właściciela zwierząt.

Jeżeli próba terenowa nie jest przeprowadzana ze ślepą próbą, to przez analogię przepisy art. 55, 56 oraz 57 mają zastosowanie do oznaczania form użytkowych przewidzianych do stosowania w weterynaryjnych próbach terenowych. We wszystkich przypadkach na etykietach znajduje się naniesiona w sposób wyraźny i nieusuwalny adnotacja »do stosowania jedynie w weterynaryjnych próbach terenowych«.

ROZDZIAŁ II

A. Wymagania ogólne

- Wybór szczepów antygenów lub szczepionki uzasadnia się na podstawie danych epizootycznych.
- Próby skuteczności przeprowadzane w laboratorium są próbami kontrolowanymi obejmującymi nielezione zwierzęta kontrolne, chyba że jest to nieuzasadnione ze względu na dobrostan zwierząt, a skuteczność można wykazać w inny sposób.

Próby te są z zasady poparte próbami przeprowadzonymi w warunkach terenowych, obejmującymi także nielezione zwierzęta kontrolne.

Wszystkie próby są opisane na tyle szczegółowo, aby mogły zostać powtórzone podczas prób kontrolnych przeprowadzonych na wniosek właściwych organów. Prowadzący badania przedstawia zatwierdzenie wszystkich zastosowanych technik.

Zgłasza się wszystkie wyniki bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne.

3. Skuteczność immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego jest przedstawiana w odniesieniu do każdej kategorii gatunku docelowego zwierząt proponowanego do szczepienia, każdą zalecaną drogą podawania oraz stosując proponowany schemat podawania. W stosownych przypadkach należy właściwie ocenić wpływ przeciwciał nabytych na drodze pasywnej lub pochodzących od matki na skuteczność szczepionki. O ile nie uzasadniono inaczej, rozpoczęcie i okres trwania ochrony jest ustalany na podstawie danych z prób i nimi poparty.
4. Wykazuje się skuteczność każdego składnika wielowartościowych oraz skojarzonych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych. W przypadku, w którym zaleca się podawanie produktu w połączeniu z innym weterynaryjnym produktem leczniczym lub w tym samym czasie, wykazuje się ich zgodność.
5. Ilekroć produkt stanowi część schematu szczepienia zalecanego przez wnioskodawcę, wykazuje się, jako całość, efekt »primingu« lub wzmocnienia albo wpływ immunologicznego produktu weterynaryjnego na skuteczność schematu.
6. Stosowaną dawką jest ilość produktu zalecana do stosowania, a partia użyta w badaniach skuteczności pochodzi z partii wyprodukowanych zgodnie z procesem wytwarzania opisanym w części 2 wniosku.
7. Jeżeli w charakterystyce produktu znajduje się oświadczenie dotyczące kompatybilności z innymi immunologicznymi produktami, badana jest skuteczność połączenia. Wszelkie inne znane interakcje z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi są opisywane. Stosowanie równoczesne lub jednoczesne może być dozwolone, jeśli zostanie poparte odpowiednimi badaniami.
8. Dla diagnostycznych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych zwierzętom, wnioskodawca wskazuje, w jaki sposób należy interpretować reakcje na ten produkt.
9. W przypadku szczepionek mających na celu umożliwienie rozróżnienia między zwierzętami zaszczepionymi a zakażonymi (szczepionki markerowe), jeżeli deklarowana skuteczność zależy od badań diagnostycznych *in vitro*, przedstawia się wystarczające dane dotyczące badań diagnostycznych, aby umożliwić właściwą ocenę deklaracji dotyczących właściwości markera.

B. Próby laboratoryjne

1. Wykazanie skuteczności przeprowadza się z zasady w dobrze kontrolowanych warunkach laboratoryjnych za pomocą prowokacji po podaniu zwierzęciu docelowemu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego w zalecanych warunkach zastosowania. Na tyle, na ile jest to możliwe, warunki przeprowadzania prowokacji imitują naturalne warunki infekcji. Przedstawia się szczegółowe informacje na temat szczepu zastosowanego w prowokacji i jego znaczenia.

W przypadku żywych szczepionek wykorzystuje się partie o minimalnym mianie lub mocy, jeżeli nie uzasadniono inaczej. W przypadku pozostałych produktów wykorzystuje się partie o minimalnej zawartości czynnej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

2. Jeżeli jest to możliwe, wyszczególnia się i dokumentuje mechanizmy odpornościowe (przenoszone przez komórki/humoralne, miejscowe/ogólne klasy immunoglobuliny) występujące po podaniu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego zwierzęciu docelowemu zalecaną drogą podawania.

C. Próby terenowe

1. Wyniki prób laboratoryjnych uzupełnia się danymi z prób terenowych, wykorzystując partie reprezentatywne dla procesu wytwarzania opisanego we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, z wyjątkiem uzasadnionych przypadków. W tych samych badaniach terenowych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.
2. W przypadku, w którym próby laboratoryjne nie uzasadniają skuteczności, można zaakceptować tylko rezultaty prób terenowych.

CZĘŚĆ 5: DANE SZCZEGÓŁOWE I DOKUMENTY

A. WPROWADZENIE

Dokumentacja dotycząca badań nad bezpieczeństwem i skutecznością zawiera wprowadzenie określające podmiot i wskazujące badania przeprowadzone zgodnie z częściami 3 i 4, jak również zawiera streszczenie ze szczegółowymi odniesieniami do opublikowanej literatury. Zawiera ono wszystkie obiektywne omówienia wszystkich uzyskanych wyników i prowadzi do wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Należy wskazać i omówić pominięcie jakichkolwiek wymienionych badań lub prób.

B. BADANIA LABORATORYJNE

W stosunku do wszystkich badań przedstawia się:

- 1) streszczenie;
- 2) nazwę podmiotu przeprowadzającego badania;
- 3) szczegółowy protokół doświadczalny opisujący metody, zastosowaną aparaturę i materiały, dane takie jak: gatunek lub rasa zwierząt, kategorie zwierząt, gdzie zostały nabyte, ich identyfikacja i liczba, warunki, w jakich były przetrzymywane i karmione (stwierdzając m.in., czy były wolne od jakichkolwiek określonych patogenów lub wyszczególnionych przeciwciał, rodzaj oraz ilość jakichkolwiek dodatków paszowych), dawkę, drogę, schemat i daty podawania, opis i uzasadnienie zastosowanych metod statystycznych;
- 4) w przypadku zwierząt kontrolnych – czy otrzymywały placebo, czy nie otrzymywały leczenia;
- 5) w przypadku leczonych zwierząt oraz w innych stosownych przypadkach – czy otrzymywały badany produkt czy inny produkt dopuszczony do obrotu we Wspólnocie;
- 6) wszystkie obserwacje ogólne i dotyczące poszczególnych przypadków oraz uzyskane wyniki (ze średnimi i odchyleniami standardowymi), bez względu na to, czy korzystne, czy niekorzystne. Dane są opisywane na tyle dokładnie, aby pozwalały na ocenę krytyczną wyników, niezależnie od interpretacji autora. Dane nieprzetworzone są przedstawiane w formie tabelarycznej. W celu wyjaśnienia i zilustrowania wyników mogą być uzupełnione kopiami nagrań, fotomikrografami itd.;
- 7) rodzaj, częstotliwość oraz czas trwania zaobserwowanych działań niepożądanych;
- 8) liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;
- 9) w przypadku, w którym wymaga tego program badawczy – statystyczną analizę wyników oraz odchylenie danych;
- 10) wystąpienie oraz przebieg każdej równoczesnej choroby;
- 11) wszystkie szczegółowe informacje dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych (poza tymi, których badanie dotyczy), których podanie było niezbędne podczas przeprowadzania badania;
- 12) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu.

C. BADANIA TERENOWE

Dane szczegółowe dotyczące badań terenowych muszą być wystarczająco precyzyjne, aby pozwolić na obiektywną ocenę. Zawierają one:

- 1) streszczenie;
- 2) nazwę, adres, funkcję i kwalifikacje prowadzącego badania;
- 3) miejsce i datę podania oraz kod identyfikacyjny, który można powiązać z nazwiskiem i adresem właściciela zwierzęcia (zwierząt);
- 4) szczegółowe informacje z protokołu z prób, podające opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów, dane takie jak: drogę podawania, schemat podawania, dawkę, kategorie zwierząt, czas trwania obserwacji, odczyn serologiczny i inne badania przeprowadzone na zwierzętach po podaniu;
- 5) w przypadku zwierząt kontrolnych – czy otrzymywały placebo, czy nie otrzymywały leczenia;
- 6) identyfikację zwierząt leczonych i kontrolnych (w odpowiednich przypadkach zbiorczą lub indywidualną), taką jak: gatunek, rasa lub odmiana, wiek, waga, płeć, stan fizjologiczny;
- 7) krótki opis metody hodowli i karmienia, podając rodzaj i ilości wszelkich dodatków paszowych;
- 8) wszystkie dane szczegółowe dotyczące obserwacji, wydajności produkcyjnej i wyników (ze średnimi lub odchyleniami standardowymi); w przypadku wykonywania badań i pomiarów na poszczególnych osobnikach podaje się dane dotyczące poszczególnych przypadków;
- 9) wszystkie obserwacje i wyniki badań, bez względu na to, czy są one korzystne, czy niekorzystne, z pełnym oświadczeniem dotyczącym obserwacji i wyników z obiektywnych badań aktywności, wymaganych dla oceny produktu; wyszczególnia się zastosowane techniki oraz wyjaśnia znaczenie każdego odchylenia w wynikach;
- 10) skutki dla wydajności produkcyjnej zwierząt;
- 11) liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;
- 12) rodzaj, częstotliwość oraz czas trwania zaobserwowanych działań niepożądanych;
- 13) wystąpienie oraz przebieg każdej równoczesnej choroby;
- 14) wszystkie szczegółowe informacje dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych (poza tymi, których badanie dotyczy), które podano przed lub równocześnie z produktem badanym bądź podczas okresu obserwacyjnego; szczególne informacje o wszelkich zaobserwowanych interakcjach;
- 15) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu.

CZĘŚĆ 6: ODNIESIENIA BIBLIOGRAFICZNE

Odniesienia bibliograficzne cytowane w streszczeniu wspomnianym w części 1 muszą być szczegółowo wykazane, a ich kopie dostarczone.

TYTUŁ III**WYMAGANIA DOTYCZĄCE OKREŚLONYCH WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU****1. Generyczne weterynaryjne produkty lecznicze**

Wnioski oparte na art. 13 (generyczne weterynaryjne produkty lecznicze) zawierają dane opisane w częściach 1 i 2 tytułu I niniejszego załącznika razem z oceną ryzyka środowiskowego, danymi wykazującymi, że produkt ma taki sam skład ilościowy i jakościowy pod względem substancji czynnych i taką samą postać farmaceutyczną co produkt leczniczy odniesienia, oraz dane wykazujące równoważność biologiczną z produktem leczniczym odniesienia. Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy jest biologicznym produktem leczniczym, muszą zostać spełnione wymagania dotyczące dokumentacji określone w sekcji 2 dla podobnych biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych.

W przypadku generycznych weterynaryjnych produktów leczniczych szczegółowe i krytyczne charakterystyki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności koncentrują się w szczególności na poniższych elementach:

- podstawy twierdzenia o istotnym podobieństwie,
- streszczenie dotyczące zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, jak również w gotowym produkcie leczniczym (i w odpowiednich przypadkach w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania), jakie zaproponowano do stosowania dla produktu, który ma zostać wprowadzony do obrotu, razem z oceną tych zanieczyszczeń,
- ocena badań równoważności biologicznej lub uzasadnienie nieprzeprowadzenia badań wraz z odesłaniem do przyjętych wytycznych,
- jeśli właściwe, dodatkowe dane w celu przedstawienia dowodów na równoważność bezpieczeństwa i skuteczności własności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczanej substancji czynnej są dostarczane przez wnioskodawcę; dane te zawierają dowody na brak zmian we właściwościach farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych terapeutycznej części aktywnej lub w toksyczności, które mogłyby wpływać na profil bezpieczeństwa/skuteczności.

Każde twierdzenie w charakterystyce produktu nieznanne z lub niewnioskowane z właściwości produktu leczniczego lub jego grupy terapeutycznej powinno być przedyskutowane w nieklinicznych/klinicznych przeglądach/streszczeniach i poparte publikacjami lub dodatkowymi badaniami.

W przypadku generycznych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do podawania domięśniowego, podskórnego lub przezskórnego przedstawia się następujące dane dodatkowe:

- dowody wykazujące jednakowy albo odmienny ubytek pozostałości z miejsca podania, które mogą być potwierdzone odpowiednimi badaniami dotyczącymi ubytku pozostałości,
- dowody wykazujące tolerancję zwierząt docelowych w odniesieniu do miejsca podania, które mogą być potwierdzone odpowiednimi badaniami tolerancji u zwierząt docelowych.

2. Podobne biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze

Zgodnie z art. 13 ust. 4, jeżeli biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy podobny do biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego odniesienia nie spełnia warunków zawartych w definicji generycznego produktu leczniczego, informacje, które należy przedstawić, nie są ograniczone do części 1 i 2 (dane farmaceutyczne, chemiczne i biologiczne), uzupełnionych danymi dotyczącymi równoważności i dostępności biologicznej. W takich przypadkach przedstawia się dodatkowe dane, w szczególności dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu.

- Rodzaj i ilość dodatkowych danych (tj. badania toksykologiczne i inne badania bezpieczeństwa oraz odpowiednie badania kliniczne) ustala się osobno dla poszczególnych przypadków zgodnie z odpowiednimi wytycznymi naukowymi.
- Ze względu na różnorodność weterynaryjnych produktów leczniczych właściwy organ określa niezbędne badania przewidziane w częściach 3 i 4, z uwzględnieniem dokładnych charakterystyk każdego biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego z osobna.

Zasady ogólne, jakie mają być stosowane, są wymienione w przyjętych przez Agencję wytycznych uwzględniających charakterystykę rozpatrywanego biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. W przypadku, w którym biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy odniesienia ma więcej niż jedno wskazanie, skuteczność i bezpieczeństwo biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego deklarowanego jako podobny są uzasadniane lub, w razie konieczności, wykazywane oddzielnie dla każdego deklarowanego wskazania.

3. Ugruntowane zastosowanie weterynaryjne

Dla weterynaryjnych produktów leczniczych, których substancje czynne mają »ugruntowane zastosowanie weterynaryjne«, o którym mowa w art. 13a, o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczegółowe.

Wnioskodawca przedkłada części 1 i 2 zgodnie z opisem w tytule I niniejszego załącznika.

W odniesieniu do części 3 i 4 szczegółowa bibliografia naukowa uwzględnia wszystkie aspekty bezpieczeństwa i skuteczności.

Następujące szczegółowe zasady stosują się w celu wykazania ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego:

3.1. Poniższe czynniki bierze się pod uwagę w celu wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego weterynaryjnego składników weterynaryjnych produktów leczniczych:

- a) okres stosowania danej substancji czynnej;
- b) ilościowe aspekty stosowania tej substancji czynnej;
- c) stopień naukowego zainteresowania stosowaniem danej substancji czynnej (mający odzwierciedlenie w opublikowanej literaturze naukowej);
- d) spójność ocen naukowych.

Do ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego różnych substancji niezbędne mogą być różne okresy. W żadnym przypadku jednakże czas wymagany do ustalenia ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego w odniesieniu do składnika produktu leczniczego nie może być krótszy niż dziesięć lat od czasu pierwszego systematycznego i udokumentowanego użycia tej substancji jako weterynaryjnego produktu leczniczego we Wspólnocie.

3.2. Dokumentacja składana przez wnioskodawcę uwzględnia wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa lub skuteczności produktu dla proponowanego wskazania u gatunku docelowego przy zastosowaniu proponowanej drogi podania i trybu dawkowania. Musi ona zawierać lub powoływać się na przegląd odpowiedniej literatury, uwzględniając badania przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu do obrotu oraz publikację literatury naukowej dotyczące doświadczenia w postaci badań epidemiologicznych, w szczególności w formie porównawczych badań epidemiologicznych. Przekazywana jest całość dokumentacji, zarówno korzystnej, jak i niekorzystnej. Zgodnie z przepisami na temat ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego szczególnie niezbędne jest wyjaśnienie, że odniesienia bibliograficzne do innych źródeł dowodowych (badania po wprowadzeniu na rynek, badania epidemiologiczne itd.), a nie same tylko dane odnoszące się do testów i badań, mogą służyć jako ważny dowód bezpieczeństwa i skuteczności produktu, jeżeli wniosek w sposób zadowalający wyjaśnia i uzasadnia wykorzystanie tych źródeł informacji.

- 3.3. Należy zwrócić szczególną uwagę na wszelkie brakujące informacje, a także musi być podane uzasadnienie, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa lub skuteczności może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.
- 3.4. Szczegółowe i krytyczne streszczenia bezpieczeństwa i skuteczności muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczony do wprowadzenia do obrotu. Należy ocenić, czy produkt badany można uznać za podobny do produktu, dla którego złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.
- 3.5. Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same składniki jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tę kwestię.

4. Skojarzone weterynaryjne produkty lecznicze

W przypadku wniosków opartych na art. 13b, w odniesieniu do skojarzonych weterynaryjnych produktów leczniczych przedstawia się dokumentację zawierającą części 1, 2, 3 i 4. Przedstawianie badań bezpieczeństwa i skuteczności każdej substancji czynnej nie jest konieczne. Niemniej jednak możliwe jest włączenie informacji o poszczególnych substancjach do wniosku dotyczącego mieszanek ustalonych. Jeżeli nie występuje interakcja podejrzewana o powodowanie zwiększonej toksyczności, złożenie danych dotyczących każdej substancji czynnej z osobna wraz z wymaganymi badaniami nad bezpieczeństwem użytkownika, ubytkiem pozostałości i badaniami klinicznymi produktu będącego mieszaną ustaloną można uznać za stosowne uzasadnienie pominięcia danych dotyczących produktów skojarzonych, które oparte jest na kwestii dobrostanu zwierząt i zbędnego badania na zwierzętach. W stosownych przypadkach przedstawia się informacje na temat miejsc wytwarzania i ocenę bezpieczeństwa dotyczącą czynników przypadkowych

5. Wnioski związane ze świadomą zgodą

Wnioski oparte na art. 13c zawierają dane opisane w części 1 tytułu I niniejszego załącznika, pod warunkiem, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego weterynaryjnego produktu leczniczego wyrazi zgodę, aby wnioskodawca odniósł się do treści części 2, 3 i 4 dokumentacji tego produktu. W takim przypadku nie ma potrzeby składania szczegółowych i krytycznych streszczeń dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.

6. Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać udzielone z zastrzeżeniem pewnych szczególnych zobowiązań, wymagających od wnioskodawcy wprowadzenia konkretnych procedur, w szczególności dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego, jeżeli, jak stanowi art. 26 ust. 3 niniejszej dyrektywy, wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie przedstawić pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w normalnych warunkach stosowania.

Określenie niezbędnych wymagań dotyczących wszystkich wniosków wspomnianych w niniejszej sekcji powinno podlegać wytycznym, które są przyjmowane przez Agencję.

7. Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu są to wnioski, w których część 3 lub 4 dokumentacji zawiera badania bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzone przez wnioskodawcę, jak również odniesienia bibliograficzne. Wszystkie pozostałe części muszą być zgodne ze strukturą opisaną w części I tytułu I niniejszego załącznika. Właściwy organ akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę sposób przedstawienia danych, rozpatrując każdy przypadek z osobna.

TYTUŁ IV

WYMAGANIA DOTYCZĄCE WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DLA SZCZEGÓLNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Niniejsza część określa szczegółowe wymagania dotyczące zidentyfikowanych weterynaryjnych produktów leczniczych, związane z charakterem substancji czynnych zawartych w tych produktach.

1. IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

A. GŁÓWNY ZBIÓR DANYCH DOTYCZĄCYCH ANTYGENU SZCZEPIONKOWEGO

W odniesieniu do szczególnych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz w drodze odstępstwa od przepisów tytułu II, część 2, sekcja C dotyczących substancji czynnych, wprowadza się pojęcie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego (VAMF).

Dla celów niniejszego załącznika główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego oznacza samodzielną część wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki, która to część zawiera wszystkie istotne informacje o jakości każdej substancji czynnej będącej częścią tego weterynaryjnego produktu leczniczego. Ta samodzielna część może być wspólna dla jednej lub większej ilości pojedynczych lub skojarzonych szczepionek przedstawionych przez tego samego wnioskodawcę lub tego samego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Agencja przyjmuje wytyczne naukowe w sprawie składania i oceny głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego. Procedura składania i oceny głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego jest zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Komisję w Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej, tom 6B, Uwagi dla wnioskodawców.

B. DOKUMENTACJA WIELU SZCZEPÓW

W odniesieniu do pewnych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych (związanych z pryszczycą, grypą ptaków i chorobą niebieskiego języka) oraz w drodze odstępstwa od przepisów tytułu II, część 2, sekcja C dotyczących substancji czynnych, wprowadza się koncepcję stosowania dokumentacji wielu szczepów.

Dokumentacja wielu szczepów oznacza pojedynczą dokumentację zawierającą istotne dane dla celów unikalnej i dokładnej oceny naukowej różnych możliwości szczepów/połączeń szczepów, umożliwiającą dopuszczenie do obrotu szczepionek przeciwko antygenowo zmiennym wirusom.

Agencja przyjmuje wytyczne naukowe w sprawie przedłożenia i oceny dokumentacji wielu szczepów. Procedura składania i oceny dokumentacji wielu szczepów jest zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Komisję w Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej, tom 6B, Uwagi dla wnioskodawców.

2. HOMEOPATYCZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

Niniejsza sekcja ustanawia przepisy szczególne w sprawie stosowania części 2 i 3 tytułu I do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 1 ust. 8.

Część 2

Przepisy części 2 sięgają zastosowanie do dokumentów przedłożonych zgodnie z art. 18 w ramach uproszczonej rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych, określonych w art. 17 ust. 1, jak również do dokumentów dla dopuszczenia innych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 19 ust. 1 z następującymi zmianami.

a) Terminologia

Łacińska nazwa homeopatycznego surowca wyjściowego opisana w dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi być zgodna z łacińskim tytułem w *Farmakopei Europejskiej* lub, jeżeli go tam nie ma, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego. W stosownych przypadkach podaje się nazwę zwyczajową stosowaną w każdym państwie członkowskim.

b) Kontrola materiałów wyjściowych

Załączone do wniosku dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, tj. wszystkich używanych materiałów, włączając surowce i produkty pośrednie do końcowego rozcieńczenia, zawarte w gotowym weterynaryjnym produkcie leczniczym, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat homeopatycznych surowców wyjściowych.

Ogólne wymogi jakości stosują się do wszystkich materiałów wyjściowych i surowców, jak również do wszystkich etapów pośrednich procesu wytwarzania aż do końcowego rozcieńczenia zawartego w gotowym produkcie homeopatycznym. Jeżeli obecny jest składnik toksyczny, należy go skontrolować w końcowym rozcieńczeniu, jeśli jest to możliwe. Jeżeli jednak nie jest to możliwe z powodu dużego rozcieńczenia, składnik toksyczny zazwyczaj kontroluje się na wcześniejszym etapie. Każdy etap procesu wytwarzania – od materiału wyjściowego do końcowego rozcieńczenia zawartego w produkcie gotowym – musi być w pełni opisany.

W przypadku rozcieńczeń etapy rozcieńczenia przeprowadzane są zgodnie z metodami wytwarzania produktów homeopatycznych ustanowionymi w odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*, lub, w przypadku ich braku, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego.

c) *Badanie kontrolne gotowego produktu leczniczego*

Do gotowych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych stosują się ogólne wymogi jakości. Wszelkie wyjątki wymagają należytego uzasadnienia wnioskodawcy.

Przeprowadza się identyfikację i oznaczenie wszystkich składników istotnych toksykologicznie. Jeżeli da się uzasadnić, że identyfikacja lub oznaczenie wszystkich składników istotnych toksykologicznie nie są możliwe, np. z powodu ich rozcieńczenia w gotowym produkcie leczniczym, jakość wykazuje się przez pełną walidację procesu wytwarzania i rozcieńczania.

d) *Badania stabilności*

Należy wykazać stabilność produktu gotowego. Dane stabilności homeopatycznych surowców wyjściowych można na ogół przenosić na uzyskany z nich produkt rozcieńczony/o wzmożonym działaniu. Jeżeli niemożliwe jest zidentyfikowanie i oznaczenie substancji czynnych z powodu rozcieńczenia, można wziąć pod uwagę dane stabilności formy farmaceutycznej.

Część 3

Przepisy części 3 sięgają zastosowanie do uproszczonej rejestracji homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 17 ust. 1 niniejszej dyrektywy z następującą specyfikacją, bez uszczerbku dla przepisów rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 dotyczących substancji zawartych w homeopatycznych surowcach wyjściowych przeznaczonych do podawania gatunkom zwierząt, od których pozyskuje się żywność.

Wszelkie braki w informacjach muszą być uzasadnione, np. trzeba podać uzasadnienie, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.”
