

ДИРЕКТИВИ

ДИРЕКТИВА 2009/9/ЕО НА КОМИСИЯТА

от 10 февруари 2009 година

за изменение на Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно кодекса на
Общността за ветеринарните лекарствени продукти

(текст от значение за ЕИП)

КОМИСИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ,

като взе предвид Договора за създаване на Европейската общност,

като взе предвид Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти ⁽¹⁾, и по-специално член 88 от нея,

като има предвид, че:

- (1) За да бъде пуснат на пазара на Европейската общност, ладен ветеринарен лекарствен продукт трябва да получи разрешително за пускане на пазара, издадено от компетентен орган. За тази цел трябва да бъде представено досие за заявление, съдържащо данни и документи, свързани с резултатите от проведените върху ветеринарния лекарствен продукт изпитвания и опити.
- (2) Целта на приложение I към Директива 2001/82/ЕО е да се определят подробни научни и технически изисквания по отношение на изпитването на ветеринарни лекарствени продукти, спрямо които да се прави оценка на качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт. В него са включени и инструкции относно представянето и съдържанието на досието за заявление.
- (3) Необходимо е подробните научни и технически изисквания от приложение I към Директива 2001/82/ЕО да се адаптират, така че да се вземе предвид научно-техническият прогрес, и по-специално набора от нови изисквания, произтичащи от наскоро приетото законодателство. Представянето и съдържанието на досието за заявление за разрешително за пускане на пазара следва да бъдат подобрени с цел улесняване на оценката и по-доброто използване на определени части от досието, които са общи за няколко ветеринарни лекарствени продукти.
- (4) С цел опростяване на съществуващите процедури за оценка на ветеринарни ваксини както за предоставяне

на първоначално разрешително за пускане на пазара, така и за последващи изменения, внесени в него вследствие на промени в производствения процес и изпитването на отделните антигени, влизащи в състава на комбинирани ваксини, за ваксините, в чийто състав влизат няколко антигена, следва да се въведе нова система, базирана на понятието за основно досие за ваксинни антигени (Vaccine Antigen Master File, VAMF).

- (5) За да направи възможно издаването на разрешителни за ваксини срещу антигенно променливите вируси, така че Комисията да може постепенно да вземе най-ефективните мерки срещу появата или разпространението на епизоотични болести, понятието за многощамово досие следва да бъде въведено. В същото време това ще гарантира издаването на разрешителни за пускане на пазара на основата на обективни научни критерии — качество, безопасност и ефикасност.
- (6) Мерките, предвидени в настоящата директива, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по ветеринарните лекарствени продукти,

ПРИЕ НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

Член 1

Приложение I към Директива 2001/82/ЕО се заменя с текста от приложението към настоящата директива.

Член 2

Държавите-членки въвеждат в сила законовите, подзаконовите и административните разпоредби, необходими, за да се съобразят с настоящата директива, не по-късно от 6 септември 2009 г. Те незабавно съобщават на Комисията текста на тези разпоредби и прилагат таблица на съответствието между разпоредбите и настоящата директива.

Когато държавите-членки приемат тези разпоредби, в тях се съдържа позоваване на настоящата директива или то се извършва при официалното им публикуване. Условието и редът на позоваване се определят от държавите-членки.

⁽¹⁾ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 1.

Член 3

Настоящата директива влиза в сила на двадесетия ден след публикуването ѝ в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Член 4

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.

Съставено в Брюксел на 10 февруари 2009 година.

За Комисията
Günter VERHEUGEN
Заместник-председател

ПРИЛОЖЕНИЕ

„ПРИЛОЖЕНИЕ I

**ХИМИЧНИ, ФАРМАЦЕФТИЧНИ И АНАЛИТИЧНИ СТАНДАРТИ, ИЗПИТВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ И
ОСТАТЪЧНИ КОЛИЧЕСТВА, ПРЕДКЛИНИЧНИ И КЛИНИЧНИ ОПИТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ИЗПИТВАНЕТО НА
ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩИ ПРИНЦИПИ	17
ДЯЛ I	
ИЗИСКВАНИЯ ЗА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	18
ЧАСТ 1: РЕЗЮМЕ НА ДОСИЕТО	18
А. АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ	18
Б. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА	18
В. ПОДРОБНИ И КРИТИЧНИ РЕЗЮМЕТА	18
ЧАСТ 2: ФАРМАЦЕФТИЧНА (ФИЗИКОХИМИЧНА, БИОЛОГИЧНА ИЛИ МИКРОБИОЛОГИЧНА ИНФОР- МАЦИЯ (КАЧЕСТВО))	19
Основни принципи и изисквания	19
А. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА СЪСТАВКИТЕ	20
1. Качествен състав	20
2. Обичайна терминология	20
3. Количествен състав	20
4. Развитие на фармацията	21
Б. ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД	21
В. КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ	22
1. Общи изисквания	22
1.1. Активни субстанции	22
1.1.1. Активни субстанции, изброени във фармакопеите	23
1.1.2. Активни субстанции, които не са във фармакопея	24
1.1.3. Физикохимични характеристики, които могат да повлияят на бионаличността	24
1.2. Помощни вещества	24
1.3. Системи за затваряне на опаковката	25
1.3.1. Активна субстанция	25
1.3.2. Краен продукт	25
1.4. Субстанции от биологичен произход	25
Г. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ, ПРОВЕЖДАНИ НА МЕЖДИННИТЕ ЕТАПИ ОТ ПРОИЗВОДСТ- ВЕНИЯ ПРОЦЕС	26

	Д.	ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ	26
	1.	Общи характеристики на крайния продукт	27
	2.	Идентификация и анализ на активната(ите) субстанция(и)	27
	3.	Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество	28
	4.	Изпитвания за безопасност	28
	Е.	ИЗПИТВАНЕ ЗА СТАБИЛНОСТ	28
	1.	Активна(и) субстанция(и)	28
	2.	Краен продукт	28
	Ж.	ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ	29
ЧАСТ 3:		ИЗПИТВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ И ОСТАТЪЧНИ КОЛИЧЕСТВА	29
	А.	Изпитвания за безопасност	29
		ГЛАВА I: ПРОВЕЖДАНЕ НА ИЗПИТВАНИЯТА	29
	1.	Прецизна идентификация на продукта и на неговата(ите) активна(и) субстанция(и)	29
	2.	Фармакология	30
	2.1.	Фармакодинамика	30
	2.2.	Фармакокинетика	30
	3.	Токсикология	30
	3.1.	Токсичност при приемане на еднократна доза	31
	3.2.	Токсичност при повторно приемане на доза	31
	3.3.	Поносимост при прицелните видове	32
	3.4.	Репродуктивна токсичност, включително токсичност на развитието	32
	3.4.1.	<i>Изучаване на ефекта върху репродуктивността</i>	32
	3.4.2.	<i>Изследване на токсичността на развитието</i>	32
	3.5.	Генотоксичност	32
	3.6.	Канцерогенност	33
	3.7.	Изключения	33
	4.	Други изисквания	33
	4.1.	Специални изследвания	33
	4.2.	Микробиологични свойства на остатъчните количества	33
	4.2.1.	<i>Потенциални ефекти върху човешката чревна флора</i>	33
	4.2.2.	<i>Потенциални ефекти върху микроорганизми, използвани за промишлената преработка на храни</i>	33
	4.3.	Наблюдения при хора	33
	4.4.	Развитие на резистентност	34
	5.	Безопасност на потребителите	34

	6.	Оценка на риска за околната среда	34
	6.1.	Оценка на риска за околната среда, свързан с ветеринарните лекарствени продукти, които не съдържат или не се състоят от генетично модифицирани организми	34
	6.2.	Оценка на риска за околната среда, свързан с ветеринарните лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми	34
		ГЛАВА II: ПРЕДСТАВЯНЕ НА ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТИТЕ	34
	Б.	Изпитвания на остатъчните количества	35
		ГЛАВА I: ПРОВЕЖДАНЕ НА ИЗПИТВАНИЯТА	35
	1.	Въведение	35
	2.	Метаболизъм и кинетика на остатъчните количества	36
	2.1.	Фармакокинетика (абсорбция, разпространение, метаболизъм, отделяне)	36
	2.2.	Изчерпване на остатъчните количества	36
	3.	Аналитичен метод при остатъчните количества	36
		ГЛАВА II: ПРЕДСТАВЯНЕ НА ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТИТЕ	37
	1.	Идентификация на продукта	37
ЧАСТ 4:		ПРЕДКЛИНИЧНИ И КЛИНИЧНИ ОПИТИ	38
		ГЛАВА I: ПРЕДКЛИНИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ	38
	А.	Фармакология	38
	А.1.	Фармакодинамика	38
	А.2.	Развитие на резистентност	38
	А.3.	Фармакокинетика	38
	Б.	Поносимост при прицелните животински видове	39
		ГЛАВА II: КЛИНИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ	39
	1.	Общи принципи	39
	2.	Провеждане на клинични опити	40
		ГЛАВА III: ДАННИ И ДОКУМЕНТИ	40
	1.	Резултати от предклиничните опити	40
	2.	Резултати от клиничните опити	41
		ДЯЛ II	
		ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	43
ЧАСТ 1:		РЕЗЮМЕ НА ДОСИЕТО	43
	А.	АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ	43
	Б.	РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА	43
	В.	ПОДРОБНИ И КРИТИЧНИ РЕЗЮМЕТА	43

ЧАСТ 2:	ХИМИЧНА, ФАРМАЦЕФТИЧНА И БИОЛОГИЧНА/МИКРОБИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ (КАЧЕСТВО)	44
A.	КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА СЪСТАВКИТЕ	44
1.	Качествен състав	44
2.	„Обичайна терминология“	44
3.	Количествен състав	45
4.	Разработване на продукта	45
B.	ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД	45
V.	ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ	45
1.	Изходни материали, изброени във фармакопеите	46
2.	Изходни материали, неизброени във фармакопея	46
2.1.	Изходни материали от биологичен произход	46
2.2.	Изходни материали от небологичен произход	47
G.	КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ ПО ВРЕМЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ ПРОЦЕС	47
D.	КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ	48
1.	Общи характеристики на крайния продукт	48
2.	Идентификация на активната(ите) субстанция(и)	48
3.	Титър или сила на партидата	48
4.	Идентификация и анализ на аджуванти	48
5.	Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество	48
6.	Изпитвания за безопасност	48
7.	Изпитване за стерилност и чистота	48
8.	Остатъчна влажност	49
9.	Инактивация	49
E.	ПОВТОРЯЕМОСТ НА ПАРТИДИТЕ	49
Ж.	ИЗПИТВАНИЯ ЗА СТАБИЛНОСТ	49
3.	ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ	49
ЧАСТ 3:	ИЗПИТВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ	49
A.	ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ	49
B.	ЛАБОРАТОРНИ ИЗПИТВАНИЯ	50
1.	Безопасност на прилагането на една доза	50
2.	Безопасност при еднократно прилагане на свръхдоза	50
3.	Безопасност при повторно прилагане на една доза	50
4.	Изследване на репродуктивните способности	51
5.	Изследване на имунологичните функции	51
6.	Специални изисквания за живи ваксини	51
6.1.	Разпространение на щама на ваксината	51
6.2.	Разпространение във ваксинираните животни	51

6.3.	Реверсия към вирулентността на атенуирани ваксини	51
6.4.	Биологични свойства на шама на ваксината	51
6.5.	Рекомбинация или геномно пресортиране на шамове	51
7.	Безопасност на потребителите	51
8.	Изследване на остатъчните количества	52
9.	Взаимодействия	52
В.	ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	52
Г.	ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА ОКОЛНАТА СРЕДА	52
Д.	ОЦЕНКА, ИЗИСКВАНА ЗА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, КОИТО СЪДЪРЖАТ ИЛИ СЕ СЪСТОЯТ ОТ ГЕНЕТИЧНО МОДИФИЦИРАНИ ОРГАНИЗМИ	53
ЧАСТ 4:	ИЗПИТВАНИЯ ЗА ЕФИКАСНОСТ	53
	ГЛАВА I	53
	1. Общи принципи	53
	2. Провеждане на опитите	53
	ГЛАВА II	53
	А. Общи изисквания	53
	Б. Лабораторни опити	54
	В. Теренни опити	54
ЧАСТ 5:	ДАННИ И ДОКУМЕНТИ	55
	А. ВЪВЕДЕНИЕ	55
	Б. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	55
	В. ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	56
ЧАСТ 6:	БИБЛИОГРАФСКА СПРАВКА	57
ДЯЛ III		
	ИЗИСКВАНИЯ ЗА СПЕЦИФИЧНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШИТЕЛНИ ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА	57
	1. Генерични ветеринарни лекарствени продукти	57
	2. Сходни биологични ветеринарни лекарствени продукти	57
	3. Утвърдена ветеринарномедицинска употреба	58
	4. Комбинирани ветеринарни лекарствени продукти	59
	5. Заявления за информирано съгласие	59
	6. Документация за заявленията в изключителни случаи	59
	7. Комбинирани заявления за разрешителни за пускане на пазара	59
ДЯЛ IV		
	ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШИТЕЛНИ ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА НА КОНКРЕТНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	59
	1. ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	60
	2. ХОМЕОПАТИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	60

ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩИ ПРИНЦИПИ

1. Данните и документите, които трябва да се приложат към заявлението за разрешително за пускане на пазара по силата на членове 12—13г, се представят съгласно изискванията, посочени в настоящото приложение, и вземат предвид упътването, публикувано от Комисията в „*Правила за лекарствени продукти в Европейския съюз*“, том 6 Б, „Указания към заявителите, ветеринарни лекарствени продукти, представяне и съдържание на досието“.
2. Заявителите съставят досието за заявление за разрешително за пускане на пазара, като вземат също така под внимание настоящите познания в областта на ветеринарната медицина, както и научните насоки за качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарните лекарствени продукти, публикувани от Европейската агенция по лекарствата (наричана по-долу „агенцията“), и останалите фармацевтични насоки на Общността, публикувани от Комисията в различни томове на „*Правила за лекарствени продукти в Европейския съюз*“.
3. За ветеринарните лекарствени продукти, различни от имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, по отношение на частта от документацията, която се отнася до (фармацевтичното) качество (физикохимични, биологични и микробиологични изпитвания), са приложими всички съответни монографии, включително общите монографии и общите глави от *Европейската фармакопея*. За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, по отношение на частите от досието, които се отнасят до качеството, безопасността и ефикасността, са приложими всички съответни монографии, включително общите монографии и общите глави от *Европейската фармакопея*.
4. Производственият процес съответства на изискванията на Директива 91/412/ЕИО на Комисията ⁽¹⁾ за определяне на принципите и насоките за ветеринарномедицинските продукти и на принципите и насоките за добра производствена практика (ДПП), публикувани от Комисията в „*Правила за лекарствени продукти в Европейския съюз*“, том 4.
5. В заявлението се включва всяка информация, която е от значение за оценката на съответния ветеринарен лекарствен продукт, независимо дали е благоприятна или неблагоприятна. По-специално се посочат всички данни от незавършено или прекъснато изпитване или опит с ветеринарния лекарствен продукт.
6. Фармакологичните и токсикологичните изпитвания и изпитванията за остатъчни количества и безопасност се провеждат съгласно разпоредбите за добра лабораторна практика (ДЛП), посочени в директиви 2004/10/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽²⁾ и 2004/9/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽³⁾.
7. Държавите-членки гарантират, че всички опити с животни се провеждат в съответствие с Директива 86/609/ЕИО на Съвета ⁽⁴⁾.
8. С оглед мониторинг на оценката на съотношението риск—полза на компетентния орган се представя всяка нова информация извън първоначалното заявление, както и цялата информация, свързана с фармакологична бдителност. След предоставяне на разрешителното за пускане на пазара, всяко изменение на данните в досието се представя на компетентните органи в съответствие с регламенти (ЕО) № 1084/2003 ⁽⁵⁾ или (ЕО) № 1085/2003 ⁽⁶⁾ на Комисията по отношение на разрешените ветеринарни лекарствени продукти, съгласно съответните определения в член 1 от посочените регламенти.
9. В досието се прави оценка на риска за околната среда, свързан с освобождаването на ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми (ГМО) по смисъла на член 2 от Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽⁷⁾. Информацията се представя в съответствие с разпоредбите на Директива 2001/18/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета ⁽⁸⁾, като се вземат предвид ръководствата, публикувани от Комисията.

⁽¹⁾ ОВ L 228, 17.8.1991 г., стр. 70.

⁽²⁾ ОВ L 50, 20.2.2004 г., стр. 44.

⁽³⁾ ОВ L 50, 20.2.2004 г., стр. 28.

⁽⁴⁾ ОВ L 358, 18.12.1986 г., стр. 1.

⁽⁵⁾ ОВ L 159, 27.6.2003 г., стр. 1.

⁽⁶⁾ ОВ L 159, 27.6.2003 г., стр. 24.

⁽⁷⁾ ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1.

⁽⁸⁾ ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

10. По отношение на заявленията за разрешителни за пускане на пазара на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за животински видове и показания, представляващи по-малки пазарни сектори, може да се прилага по-гъвкав подход. В подобни случаи следва да се вземат предвид съответните научни ръководства и/или научни консултации.

Настоящото приложение е разделено на четири дяла:

В дял I се описват стандартизираните изисквания за заявленията за ветеринарни лекарствени продукти, с изключение на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти.

В дял II се описват стандартизираните изисквания за заявленията за имунологични ветеринарни лекарствени продукти.

В дял III се описват специфичните видове досиета и изисквания за разрешителните за пускане на пазара.

В дял IV се описват изискванията за досието за определени видове ветеринарни лекарствени продукти.

ДЯЛ I

ИЗИСКВАНИЯ ЗА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Посочените по-долу изисквания се прилагат за ветеринарните лекарствени продукти, с изключение на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, освен ако в дял III не е предвидено друго.

ЧАСТ 1: РЕЗЮМЕ НА ДОСИЕТО

A. АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

Ветеринарният лекарствен продукт, предмет на заявлението, се идентифицира чрез неговото наименование и наименованието на активната(ите) субстанция(и), както и с дозировката и фармацевтичната форма, метода и начина на приложение (вж. член 12, параграф 3, буква е) от директивата) и описание на крайния вид на продукта, в това число опаковането, етикетиранието и листовката за употреба (вж. член 12, параграф 3, буква л) от директивата).

Посочват се името и адресът на заявителя, както и името и адресът на производителите и на местата, включени в различните етапи на производство, изпитване и освобождаване (включително производителя на крайния продукт и производителя или производителите на активната(ите) субстанция(и), и ако е необходимо, името и адресът на вносителя.

Заявителят идентифицира броя и заглавията на томове на документацията, представена в подкрепа на заявлението, и посочва какви проби, ако има такива, също са предоставени.

Към административната информация се прилага документ, който доказва, че производителят има разрешително за производството на въпросните ветеринарни лекарствени продукти съгласно посоченото в член 44, както и списък на държавите, в които е получено разрешително, копия от всички резюмета на характеристиките на продукта съгласно член 14, одобрени от държавите-членки, и списък на държавите, в които е подадено или отказано заявление.

B. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА

Заявителят предлага резюме на характеристиките на продукта в съответствие с член 14 от настоящата директива.

Представя се предложение за текст на етикета за първичната и външната опаковка в съответствие с дял V от настоящата директива, заедно с листовка за употреба, ако се изисква такава по силата на член 61. Освен това заявителят предоставя един или повече образци или модели на крайния вид на ветеринарния лекарствен продукт на поне един от официалните езици на Европейския съюз; моделът може да се представи в черно-бял вид и в електронен формат, в случай че е получено предварително разрешение от компетентния орган.

V. ПОДРОБНИ И КРИТИЧНИ РЕЗЮМЕТА

В съответствие с член 12, параграф 3, се представят подробни и критични резюмета относно фармацевтичните (физико-химични, биологични или микробиологични) изпитвания, на изпитванията за безопасност и остатъчни количества, на предклиничните и клиничните опити и на изпитанията за оценка на потенциалния риск, който ветеринарният медицински продукт представлява за околната среда.

Всяко подробно и критично резюме се изготвя в светлината на научните познания в момента на подаване на заявлението. То съдържа оценка на различните изпитвания и опити, които съставляват досието за разрешително за пускане на пазара, и разглежда всички, свързани с оценката на качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт въпроси. То включва подробните резултати от проведените изпитвания и опити и точни библиографски справки.

Всички важни данни се обобщават в допълнение, по възможност в таблична или графична форма. Подробните и критични резюмета и допълненията съдържат точно позоваване на информацията, съдържаща се в основната документация.

На подробните и критични резюмета се поставя подпис и дата, а информацията относно образованието, квалификацията и професионалния опит на автора се прибавя като приложение. Посочва се професионалната връзка между автора и заявителя.

В случай че активната субстанция е била включена в състава на лекарствен продукт за хуманна употреба, разрешен в съответствие с изискванията на приложение I към Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета⁽¹⁾, цялостното резюме за качеството, предвидено в модул 2, раздел 2.3 от посоченото приложение, може да замени резюмето на документацията относно активната субстанция или продукта, както е целесъобразно.

Когато компетентният орган обяви публично, че химичната, фармацевтичната и биологичната/микробиологичната информация за крайния продукт може да бъде включена в досието само във формата на Общ технически документ (ОТД), подробното и критично резюме на резултатите от фармацевтичните изпитвания може да бъде представено във формат на цялостно резюме на качеството.

При заявление за животински видове или за показания, които представляват по-малки пазарни сектори, форматът на цялостно резюме на качеството може да бъде използван без предварително съгласие на компетентните органи.

ЧАСТ 2: ФАРМАЦЕФТИЧНА (ФИЗИКОХИМИЧНА, БИОЛОГИЧНА ИЛИ МИКРОБИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ (КАЧЕСТВО)

Основни принципи и изисквания

Данните и документите, които съпровождат заявлението за разрешително за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква й), първо тире, се подават съгласно изискванията по-долу.

Фармацевтичните (физикохимични, биологични или микробиологични) данни за активната(и) субстанция(и) и за крайния ветеринарен лекарствен продукт включват информация относно производствения процес, характеристиките и свойствата, процедурите и изискванията за контрол на качеството и относно стабилността, както и описание на състава, разработването и представянето на ветеринарния лекарствен продукт.

Прилагат се всички монографии, включително общите монографии и общите глави от *Европейската фармакопея*, или, ако няма такива, се прилагат тези на дадена държава-членка.

При всички процедури по изпитване се спазват критериите за анализ и контрол на качеството на изходните материали и крайния продукт и следва да се вземат предвид установените ръководства и изисквания. Представят се резултатите от изследванията за валидиране.

Всяка/всяки процедура(и) на изпитване се описва(т) достатъчно подробно, така че да бъде възможно да се възпроизведе(ат) при контролни изпитвания, провеждани по искане на компетентния орган; всяка специална апаратура и оборудване, които могат да се използват, се описват в значителни подробности, по възможност придружени със схема. Ако е необходимо, към формулата на лабораторните реактиви се прилага методът за приготвяне. При процедури на изпитване, включени в *Европейската фармакопея* или *фармакопеята* на дадена държава-членка, това описание може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

Когато е необходимо, се използват справочни химични и биологични материали от *Европейската фармакопея*. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се идентифицират и описват подробно.

⁽¹⁾ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

В случай че активната субстанция е била включена в лекарствен продукт за хуманна употреба, разрешен в съответствие с изискванията на приложение I към Директива 2001/83/ЕО, химичната, фармацевтичната и биологичната/микробиологичната информация, предвидена в модул 3 от посочената директива, може да замени документацията относно активната субстанция или крайния продукт, както е целесъобразно.

Химичната, фармацевтичната и биологичната/микробиологичната информация за активната субстанция или крайния продукт може да бъде включена в досието във формат на ОТП само в случай, че компетентният орган публично е обявил тази възможност.

При заявление за животински видове или за показания, които представляват по-малки пазарни сектори, форматът на ОТП може да бъде използван без предварителното съгласие на компетентните органи.

A. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА СЪСТАВКИТЕ

1. Качествен състав

Под „качествен състав“ на всички съставки на лекарствения продукт се разбира посочването или описанието на:

- активната(ите) субстанция(и);
- съставките на помощните вещества, независимо от тяхното естество или използваните количества, включително оцветители, консерванти, аджуванти, стабилизатори, съгъстителни, емулгатори, есенции и ароматни вещества;
- съставките за външната обвивка на ветеринарните лекарствени продукти — капсули, желатинови капсули и т.н., предназначени да се поемат от животни или, най-общо, да се предписват на животни.

Тази информация се допълва от съответни данни за непосредствената опаковка и за вторичната опаковка, ако има такава, и, при необходимост, за начина на затваряне, заедно с подробности за устройствата, с които се използва или прилага лекарственият продукт и които се доставят с лекарствения продукт.

2. Обичайна терминология

Независимо от прилагането на другите разпоредби на член 12, параграф 3, буква в), обичайната терминология, която следва да се използва при описване на съставките на ветеринарните лекарствени продукти, означава:

- по отношение на съставките, които са включени в *Европейската фармакопея* или, ако не са включени в нея, в националната фармакопея на една от държавите-членки, основното заглавие в началото на въпросната монография, с позоваване на съответната фармакопея;
- по отношение на другите съставки, международното непатентно наименование (INN), препоръчано от Световната здравна организация (СЗО), което може да се придружава от друго непатентно наименование, или, в противен случай, от точното научно наименование; съставките, които нямат международно непатентно наименование или точно научно обозначение се описват като се посочва по какъв начин и от какво са приготвени и, при необходимост, тази информация се допълва от съответни подробности;
- по отношение на оцветителите, обозначаване с определения за тях „Е“ код в Директива 78/25/ЕО на Съвета ⁽¹⁾.

3. Количествен състав

3.1. За да се посочи „количественият състав“ на всички активни субстанции на ветеринарните лекарствени продукти, е необходимо, в зависимост от съответната фармацевтична форма, за всяка активна субстанция да се определи масата или броя единици за биологична активност, или за единица дозировка, или за единица маса или обем.

⁽¹⁾ ОВ L 11, 14.1.1978 г., стр. 18.

Единици за биологична активност се използват при субстанции, които не могат да бъдат химически определени. Когато дадена международна единица за биологична активност е определена от Международната здравна организация, се използва именно тази единица. Когато не е определена международна единица за биологична активност, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация относно активността на субстанциите посредством използване, където е приложимо, на единиците от *Европейската фармакопея*.

Когато е възможно, се отбелязва биологичната активност за единица маса или обем. Тази информация се допълва:

- за единична доза препарати, с масата или единиците за биологична активност на всяка активна субстанция в единична опаковка, като се взема предвид полезният обем на продукта, след възстановяване, ако е необходимо,
- за ветеринарни лекарствени продукти, които следва да се предписват на капки, с масата или единиците за биологична активност на всяка активна субстанция, съдържаща се в капката или в броя капки, отговарящи на 1 ml или 1 g от препарата,
- за сиропи, емулсии, гранулни препарати и други фармацевтични форми, които следва да се предписват в измерени количества, с масата или единиците за биологична активност на всяка активна субстанция за измерено количество.

3.2. Активни субстанции, присъстващи във вид на съединения или производни, се описват количествено чрез общата им маса и, ако е необходимо или уместно, чрез масата на активната единица или единици в молекулата.

3.3. За ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи активна субстанция, която е предмет на заявление за разрешително за първоначално пускане на пазара в някоя държава-членка, количественото посочване на активна субстанция, която е сол или хидрат, се изразява системно чрез масата на активната единица или единици в молекулата. Количественият състав на всички разрешени впоследствие ветеринарни лекарствени продукти в държавите-членки се изразява по същия начин за същата активна субстанция.

4. Развитие на фармацията

Предоставя се обяснение за избора на състава, съставките, непосредствената опаковка, евентуалната допълнителна опаковка, външната опаковка, ако има такава, предвидената функция на помощните вещества в крайния продукт и производствения метод на крайния продукт. Това обяснение се подкрепя с научни данни за развитието на фармацията. Посочва се предозирането с обяснение за него. Целесъобразно е да се докаже, че микробиологичните характеристики (микробиологична чистота и антиминокробно действие) и указанията за приложение са подходящи за предвиденото приложение на ветеринарния лекарствен продукт, както е посочено в досието на заявлението за разрешително за пускане на пазара.

Б. ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, както и всяко едно предложено място или съоръжение за производство, включено в производствения процес и в изпитванията.

Описанието на производствения метод, придружавашо заявлението за разрешително за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква г), се изготвя по такъв начин, че да дава правилна представа за естеството на използваните операции.

За тази цел то трябва да включва най-малкото:

- отбелязване на различните етапи на производство, така че да може да се направи оценка дали е възможно използваните процеси при производството на фармацевтичната форма да са довели до неблагоприятна промяна на съставките,
- в случай на непрекъснато производство, пълни подробности относно предпазните мерки, които са предприети за гарантиране на хомогенността на крайния продукт,

- действителната производствена формула, с количествени данни за всички използвани субстанции, количествата помощни вещества, посочени приблизително, доколкото фармацевтичната форма го налага; отбелязване на всички субстанции, които могат да изчезнат в процеса на производство; всяко предозиране трябва да е отбелязано и обосновано,
- отбелязване на етапите на производство, по време на които се вземат проби с цел осъществяване на контролни изпитвания и се прилагат съответните ограничения, когато останалите данни в документите, които са в подкрепа на заявлението, показват, че тези изпитвания са необходими за извършване на качествен контрол на крайния продукт,
- експериментални изследвания за валидиране на производствения процес и, при целесъобразност — схема за валидиране на партидите в етап на производство,
- за стерилни продукти, при които са използвани условия на стерилизация, които не отговарят на стандартите от фармакопеята, данни за процесите на стерилизация и/или използваните асептични процедури.

V. КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ

1. Общи изисквания

За целия на настоящия параграф „изходни материали“ означава всички съставки на ветеринарния лекарствен продукт и, ако е необходимо, на неговата опаковка, включително и системата ѝ на затваряне, както е посочено в раздел А, точка 1 по-горе.

Досието включва спецификациите и информацията относно изпитванията, които трябва да бъдат проведени за контрола по качеството на всички партии изходни материали.

Рутинните изпитвания, провеждани на всяка партида изходни материали, трябва да отговарят на посоченото в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Ако се използват изпитвания, различни от тези посочени във фармакопея, това се обосновава с предоставянето на доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.

Когато за изходен материал, активна субстанция или помощно вещество е издаден сертификат за годност от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, този сертификат представлява позоваване на съответната монография от *Европейската фармакопея*.

Когато се прави позоваване на сертификат за годност, производителят представя на заявителя писмено уверение, че производственият процес не е бил подлаган на изменения от момента на издаването на сертификата за годност от Европейската дирекция по качеството на медикаментите и здравеопазването.

За да се докаже, че изходните материали съответстват на определената спецификация, се представя сертификат за анализ.

1.1. Активни субстанции

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, както и всяко едно предложено място или съоръжение за производство, включено в производствения процес и в изпитванията на активната субстанция.

За добре определена активна субстанция, производителят на активната субстанция или заявителят могат да направят така, че следната информация да бъде подадена от производителя на активната субстанция като отделен документ директно до компетентните органи, във вид на основна документация на активната субстанция:

- a) подробно описание на производствения процес;
- b) описание на контрола по качеството по време на производството;
- v) описание на процеса на валидиране.

В този случай производителят предоставя все пак на заявителя всички данни, които може да са необходими на последния, за да поеме отговорност за ветеринарния лекарствен продукт. Производителът потвърждава писмено на заявителя, че осигурява повторимост на партидите и няма да променя производствения процес или спецификациите, без да информира заявителя. Документите и данните в подкрепа на заявлението за такава промяна, се предоставят на компетентните органи; тези документи и данни се предоставят и на заявителя, когато засягат неговата част от основната документация на активната субстанция.

Освен това, в случай на липса на сертификат за годност за активната субстанция, се предоставя информация относно производствения метод, контрола по качеството и примесите, както и доказателство за молекулната структура.

1. Информацията относно производствения процес включва описание на производствения процес на активната субстанция, което представлява поетия от заявителя ангажимент, по отношение на производството на активната субстанция. Всички материали, необходими за целите на производството на активната(и) субстанция(и), се представят във вид на списък, като се определя мястото на всеки материал в производствения процес. Представя се информация относно качеството и контрола на тези материали. Представя се информация, която да показва, че материалите отговарят на нормите, които съответстват на предвиденото за тях приложение.
2. Информацията относно контрола по качеството включва изпитванията (в това число и критериите за приемане), провеждани на всеки важен етап, информацията относно качеството и контрола на междинните вещества, както и процеса на валидиране и/или проучванията за оценка, както е целесъобразно. Тя включва, при необходимост, и данни относно валидирането на методите за анализ, приложени върху активната субстанция.
3. В информацията относно примесите се посочват предвидимите примеси, наред с нивото и естеството на наблюдаваните примеси. Тя включва, при необходимост, и сведения относно безопасността на тези примеси.
4. За биотехнологичните ветеринарни лекарствени продукти, доказателството за молекулния състав включва схематичната аминокиселинна последователност и относителната молекулна маса.

1.1.1. Активни субстанции, изброени във фармакопите

Общите и специфични монографии от *Европейската фармакопея* са приложими за всички активни субстанции, посочени в нея.

За съставките, отговарящи на изискванията на *Европейската фармакопея* или фармакопеята на една от държавите-членки, се счита, че са в съответствие в достатъчна степен с член 12, параграф 3, буква и). В този случай описанието на аналитичните методи и процедури се заменя във всеки един съответен раздел със съответно позоваване на въпросната фармакопея.

В случай че спецификация, съдържаща се в монография от *Европейската фармакопея* или от националната фармакопея на държава-членка, е недостатъчна, за да осигури качеството на субстанцията, компетентните органи могат да изискат от заявителя по-подходящи спецификации, в това число и граници за конкретни примеси, придружени с валидирани процедури за анализ.

Компетентните органи информират органите, отговорни за въпросната фармакопея. Титулярят на разрешителното за пускане на пазара представя подробности за предполагаемите недостатъчни сведения и приложените допълнителни спецификации на органите, от чиято компетентност е въпросната фармакопея.

При липса на монография за дадена активна субстанция в *Европейската фармакопея* и в случай че активната субстанция е описана във фармакопеята на държава-членка, тази монография може да се приложи.

В случай че активната субстанция не е описана нито в *Европейската фармакопея*, нито във фармакопеята на държава-членка, съответствие с монография от фармакопеята на трета страна може да бъде прието, при условие че нейната годност бъде доказана; в подобни случаи заявителят представя копие от монографията, придружено от превод, когато това е необходимо. Представя се информация, която да показва възможността монографията да осъществява адекватен контрол на качеството на активната субстанция.

1.1.2. Активни субстанции, които не са във фармакопея

Съставки, които не фигурират в нито една фармакопея, се описват във вид на монография със следните заглавия:

- а) наименованието на съставката, отговарящо на изискванията на раздел А, точка 2, се допълва от търговски или научни синоними;
- б) определението на субстанцията, изразено във форма, сходна на използваната в *Европейската фармакопея*, се придружава от необходими обяснителни доказателства, и по-специално относно молекулната структура. Когато субстанциите могат да бъдат описани само по производствения им метод, описанието е достатъчно подробно, за да характеризира субстанцията, която е константа по състав и ефекти;
- в) методите за идентификация могат да бъдат описани под формата на цялостни техники, които се използват при производството на субстанцията, и под формата на изпитвания, които трябва да се извършват рутинно;
- г) изпитванията за чистота се описват във връзка с всеки отделен предвидим примес, и по-специално тези, които могат да имат нежелан ефект, и, ако е необходимо, тези, които предвид комбинацията от субстанции, за които се отнася заявлението, могат да повлияят неблагоприятно на стабилността на лекарствения продукт или да нарушат аналитичните резултати;
- д) изпитванията и границите на контролните параметри за крайния продукт като размер на частиците и стерилност се описват и, при необходимост, методите се валидират;
- е) по отношение на комплексните субстанции от растителен или животински произход трябва да се прави разлика между случай, когато многобройни фармакологични ефекти налагат извършването на химичен, физичен или биологичен контрол върху основните необходими компоненти, и случай на субстанции, съдържащи една или повече групи от елементи с подобно действие, по отношение на които цялостният метод за анализ може да се приеме.

Тези сведения показват, че предложените набор от процедури на изпитване е достатъчен за контролиране качеството на активната субстанция от определения източник.

1.1.3. Физикохимични характеристики, които могат да повлияят на бионаличността

Следната информация относно активните субстанции, независимо дали са включени или не във фармакопеята, се предоставя като част от цялостното описание на активните субстанции, ако бионаличността на ветеринарния лекарствен продукт зависи от тях:

- кристална форма и коефициенти на разтворимост,
- размер на частиците след пулверизация, ако е необходимо,
- състояние на хидратация,
- коефициент на деление на масло/вода,
- рК/рН стойности.

Първите три тирета не се отнасят за субстанции, използвани само в разтвор.

1.2. Помошни вещества

Общите и специфични монографии от *Европейската фармакопея* са приложими за всички субстанции, посочени в нея.

Помошните вещества отговарят на изискванията на съответната монография от *Европейската фармакопея*. Когато такава монография не съществува, е възможно да се направи позоваване на фармакопеята на държава-членка. При липса на такава монография, е възможно да се направи позоваване на фармакопеята на трета държава. В този случай се доказва годността на тази монография. При необходимост, допълнителни на контролните параметри изпитвания, като размер на частиците, стерилност, остатъчни разтворители, допълват изискванията на монографията. При липса на монография от фармакопея се пристъпва към предлагане и обосноваване на спецификация. Спазват се изискванията за спецификациите, изложени в раздел 1.1.2 (букви а)–д)) за активната субстанция. Представят се предложените методи и придружаващите ги данни относно валидирането.

Оцветителите, които влизат в състава на ветеринарните лекарствени продукти, отговарят на изискванията на Директива 78/25/ЕИО, с изключение на определени ветеринарни лекарствени продукти за локална употреба, като каишки против паразити и ушни марки, при които използването на други оцветители е обосновано.

Оцветителите отговарят на изискванията за чистота, определени в Директива 95/45/ЕО на Комисията ⁽¹⁾.

За новите помощни вещества, а именно помощните вещества, които се използват за първи път във ветеринарен лекарствен продукт или се отличават с нов начин на приложение, се описват в пълни подробности производството, характеристиката и контролът с взаимни позовавания на подкрепящите данни за безопасността — както клинични, така и неклинични.

1.3. Системи за затваряне на опаковката

1.3.1. Активна субстанция

Дава се информация относно системите за затваряне на опаковката на активната субстанция. Изискваното ниво на информация се определя от физичното състояние (течно, твърдо) на активната субстанция.

1.3.2. Краен продукт

Дава се информация относно системите за затваряне на опаковката на крайния продукт. Изискваното ниво на информация се определя от начина на приложение на ветеринарния лекарствен продукт и от физичното състояние (течно, твърдо) на формата на дозиране.

Опаковъчните материали отговарят на изискванията на съответната монография от *Европейската фармакопея*. Когато такава монография не съществува, е възможно да се направи позоваване на фармакопеята на държава-членка. При липса на такава монография е възможно да се направи позоваване на фармакопеята на трета държава. В този случай се доказва годността на тази монография.

При отсъствие на монография от фармакопея, за опаковъчния материал се пристъпва към предлагане и обосноваване на спецификация.

Представят се научни данни относно избора и годността на опаковъчния материал.

За новите опаковъчни материали, които са в непосредствен контакт с продукта, се представя информация относно техния състав, производство и безопасност.

За всяко едно устройство за дозиране или прилагане на продукта, което се доставя с ветеринарния лекарствен продукт, се представя информация относно спецификациите и, при необходимост, данни относно изпълнението.

1.4. Субстанции от биологичен произход

Когато изходни материали като микроорганизми, тъкани от растителен или животински произход, клетки или течности (включително кръв) от човешки или животински произход или биотехнологично конструирани клетки се използват при производството на ветеринарни лекарствени продукти, произходът и хронологията на изходните материали се описват и документират.

Описанието на изходния материал включва производствена стратегия, пречиствателни/дезактивиращи процедури с тяхното валидиране и всички контролни процедури по време на процеса, предназначени да гарантират качеството, безопасността и повторемостта на партидите на крайния продукт.

Когато се използват клетъчни банки, се демонстрира, че клетъчните характеристики са останали непроменени на преходното ниво, използвано при производството и след него.

Семенни материали, клетъчни банки и серумни банки и, когато е възможно, изходните материали, от които са получени, се изпитват за външни агенти.

⁽¹⁾ ОВ L 226, 22.9.1995 г., стр. 1.

При използване на изходни материали от животински или човешки произход се описват мерките за гарантиране на отсъствието на потенциални патогенни агенти.

Ако наличието на потенциално патогенни външни агенти е неизбежно, материалът се използва само когато последваща обработка гарантира тяхното премахване и/или инактивиране и това се валидира.

Представя се документация, в която се удостоверява съответствието на семенните материали, клетъчните семена, серумните партии и останалите материали от животински произход, които участват в предаването на трансмисивната спонгиформна енцефалопатия (ТСЕ), с Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиформна енцефалопатия чрез хуманни и ветеринарни лекарствени продукти ⁽¹⁾, както и със съответната монография от *Европейската фармакопея*. Сертификатът за годност, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от *Европейската фармакопея*, може да се използва за удостоверяване на съответствието.

Г. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ, ПРОВЕЖДАНИ НА МЕЖДИННИТЕ ЕТАПИ ОТ ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ ПРОЦЕС

Досието включва данни за контролните изпитвания на продукта, които могат да се провеждат на междинен етап от производствения процес с оглед обезпечаването на последователността на техническите характеристики и производствения процес.

Тези изпитвания са от основно значение за проверката на съответствието на ветеринарния лекарствен продукт с формулата, когато, по изключение, заявителят предложи аналитичен метод за изпитване на крайния продукт, който не включва анализ на всички активни субстанции (или на всички компоненти на помощното вещество, подлежащи на същите изисквания като активните субстанции).

Горепосоченото се прилага, когато контролът на качеството на крайния продукт зависи от контролните изпитвания по време на производството, по-специално, ако субстанцията се определя основно с нейния производствен метод.

Когато междинен продукт може да бъде складиран преди по-нататъшна обработка или първично съединяване, въз основа на данните от изследванията на стабилността се определя срок на съхранение за междинния продукт.

Д. ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ

За контрола на крайния продукт, партидата краен продукт включва всички единици на дадена фармацевтична форма, направени от същото начално количество материал и преминали през същите производствени серии и/или операции по стерилизиране или, в случай на непрекъснат производствен процес, всички единици, произведени за определен период от време.

В заявлението за разрешително за пускане на пазара се изброяват тези изпитвания, които се провеждат рутинно върху всяка партида краен продукт. Посочва се честотата на изпитванията, които не се провеждат рутинно. Границите при освобождаването трябва да се посочат.

Досието включва данни, свързани с контролните изпитвания на крайния продукт при освобождаване. Те се представят в съответствие с изложените по-долу изисквания.

Разпоредбите на съответните монографии и общи глави от *Европейската фармакопея* или, ако няма такива, на държава-членка, са приложими за всички продукти, определени в тях.

Ако се използват процедури по изпитване или граници, различни от посочените в съответните монографии и общите глави на *Европейската фармакопея*, или ако няма такива, във фармакопеята на държава-членка, това се обосновава с предоставянето на доказателство, че ако се изпитва в съответствие с тези монографии, крайният продукт отговаря на изискванията за качество на тази фармакопея за съответната фармацевтична форма.

⁽¹⁾ ОВ С 24, 28.1.2004 г., стр. 6.

1. Общи характеристики на крайния продукт

Определени изпитвания на общите характеристики на продукта винаги се включват в изпитванията на крайния продукт. Тези изпитвания, когато е приложимо, се отнасят до контрола на средните стойности за маса и максималните отклонения, механичните, физичните или микробиологичните изпитвания, органолептичните характеристики и физичните характеристики като плътност, рН, индекс на рефракция. За всяка от тези характеристики стандартите и границите на отклонение се определят от заявителя за всеки отделен случай.

Условията на изпитванията, когато е подходящо, използваното оборудване/апаратура и стандартите се описват с точни подробности, когато не фигурират в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка; същото се прилага в случаите, когато методите, предписани от тези фармакопеи, не са приложими.

Освен това, твърдите фармацевтични форми, които следва да се прилагат орално, подлежат на *in vitro* изследвания за скоростта на отделяне и разтваряне на активната(ите) субстанция(и), освен ако не съществуват основания за друго. Тези изпитвания се провеждат и при друг начин на прилагане в случай, че компетентните органи на съответната държава-членка считат това за необходимо.

2. Идентификация и анализ на активната(ите) субстанция(и)

Идентификацията и анализът на активната(ите) субстанция(и) се извършват на представителна проба от производствената партида или на определен брой единици дозировка, анализирани индивидуално.

Освен ако няма подходящо основание, максималното приемливо отклонение на съдържанието на активна субстанция в крайния продукт по време на производството не превишава $\pm 5\%$.

На базата на тестовите за стабилност производителът предлага и обосновава границите на максималното допустимо отклонение на съдържанието на активното вещество в готовия продукт до края на предложения срок на съхранение.

В определени случаи при особено комплексни смеси, когато анализът на активни субстанции, които са многобройни или са в много малки количества, би наложил сложно проучване, трудно за провеждане за всяка производствена партида, анализът на една или повече активни субстанции в крайния продукт може да се пропусне при изричното условие, че такива анализи се извършват на междинни етапи от производствения процес. Тази опростена техника може да не бъде разширена до определяне на характеристиките на съответните субстанции. Тя се допълва от метод за количествена оценка, позволяваща на компетентния орган да получи потвърждение за съответствието на лекарствения продукт с неговата спецификация след пускането му на пазара.

Биологичният анализ *in vivo* или *in vitro* е задължителен, когато физикохимичните методи не могат да дадат адекватна информация относно качеството на продукта. Такъв анализ, когато е възможно, включва референтни материали и статистически анализ, позволяващи пресмятането на граници на доверие. Когато такива изпитвания не могат да се правят на краен продукт, те могат да се извършват на междинен етап, възможно най-късно в производствения процес.

Когато по време на производството на крайния продукт настъпи разграждане, се посочват максимално допустимите нива на отделните продукти от разграждането и съвкупността от тях непосредствено след производството.

Когато данните, посочени в раздел Б, показват, че значително предозиране на активна субстанция се използва при производството на лекарствен продукт, или когато данните относно стабилността показват, че анализът на активната субстанция намалява в склада, описанието на контролните изпитвания върху крайния продукт включва, ако е целесъобразно, химическо и, ако е необходимо, токсико-фармакологично изследване на промените, които е претърпяла тази субстанция, и по възможност определяне на характеристиките и/или анализ на продуктите от разграждането.

3. Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество

Изпитването за идентификация и изпитването за горната и долната граница са задължителни за всеки отделен антими-кrobiологичен консервант и за всяко едно помощно вещество, което може да повлияе на бионаличността на активната субстанция, освен ако бионаличността не е гарантирана с други подходящи изпитвания. Изпитването за идентификация и изпитването за горната граница са задължителни за всеки антиоксидант и за всяко помощно вещество, които могат да повлияят неблагоприятно върху физиологичните функции, като се включва и изпитване за долната граница на антиоксидантите по време на освобождаване.

4. Изпитвания за безопасност

Освен токсико-фармакологичните изпитвания, подадени със заявлението за разрешително за пускане на пазара, данни за изпитванията за безопасност, като стерилност и бактериални ендотоксини, се включват в аналитичните данни, когато такива изпитвания трябва да се направят рутинно, за да се провери качеството на продукта.

E. ИЗПИТВАНЕ ЗА СТАБИЛНОСТ

1. Активна(и) субстанция(и)

За активната субстанция се определят период на повторно изпитване и условия на съхранение, освен в случаите, когато активната субстанция е предмет на монография от *Европейската фармакопея* и производителят на крайния продукт подлага активната субстанция на цялостно повторно изпитване непосредствено преди включването ѝ в производството на крайния продукт.

Данните за стабилност се представят в подкрепа на определените период на повторно изпитване и условия на съхранение. Видът на проведените изследвания на стабилността, използваните протоколи, приложените процедури за анализ и тяхното валидиране се представят наред с подробните резултати. Представят се ангажиментът по отношение на стабилността и резюме на протокола.

При все това, когато за активната субстанция от предложени източник е налице сертификат за годност и в него се определят период на повторно изпитване и условия на съхранение, за активната субстанция от този източник не се изискват данни относно стабилността.

2. Краен продукт

Дава се описание на изследванията, чрез които са определени срокът на съхранение, препоръчаните условия на съхранение и спецификациите в края на срока на съхранение, предложени от заявителя.

Видът на проведените изследвания на стабилността, използваните протоколи, приложените процедури за анализ и тяхното валидиране се представят наред с подробните резултати.

Когато краен продукт изисква възстановяване или разтваряне преди прилагане, се изискват подробна информация за предложени срок на съхранение и спецификация за възстановения/разтворения продукт, подкрепени със съответните данни за стабилност.

При необходимост, в случай на опаковка, съдържаща многократна доза, се представят данни за стабилността с цел обосноваване срока на съхранение на продукта, след първото отваряне, и се определя спецификация по време на употреба.

В случай че е възможно крайният продукт да доведе до образуване на продукти на разграждане, заявителят ги декларира и посочва методите за идентификация, както и процедурите за изпитване.

Заключенията съдържат резултатите от анализите, удостоверяващи предложени срок на съхранение и, при целесъобразност, срока на съхранение по време на употреба, при спазване на препоръчителните условия на съхранение и спецификациите на крайния продукт в края на срока на съхранение и, при целесъобразност, срока на съхранение по време на употреба на крайния продукт при препоръчителните условия на съхранение.

Посочва се максимално допустимото ниво на продукти от разграждането и съвкупността от тях в края на срока на съхранение.

Представя се изследване за взаимодействието между продукта и опаковката винаги когато съществува възможност за такова взаимодействие, особено ако това се отнася до инжекционни препарати.

Представят се ангажиментът по отношение на стабилността и резюме на протокола.

Ж. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ

В досието може да се включи информацията относно качеството на ветеринарния лекарствен продукт, която не влиза в обхвата на предходните раздели.

За предварителните лекарствени смеси (продукти, предназначени да влязат в състава на лечебни фуражи), се представя информация относно нивата и начина на включване, хомогенността във фуража, съвместимостта/годността на фуража, стабилността във фуража и предложения срок на съхранение във фуража. Представя се също така и спецификация за лечебния фураж, произведен от тези предварителни смеси в съответствие с препоръчаните инструкции за употреба.

ЧАСТ 3: ИЗПИТВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ И ОСТАТЪЧНИ КОЛИЧЕСТВА

Данните и документите, които съпровождат заявлението за разрешително за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква й), второ и четвърто тире, се подават съгласно изискванията по-долу.

А. Изпитвания за безопасност

ГЛАВА I: ПРОВЕЖДАНЕ НА ИЗПИТВАНИЯТА

Документацията за безопасност показва:

- a) потенциалната токсичност на ветеринарния лекарствен продукт и всякакви опасни или нежелани ефекти, които могат да настъпят при предложените условия за употреба при животни; те следва да се оценят във връзка със сериозността на съответното патологично състояние;
- b) потенциалните вредни ефекти за човека от остатъчни количества от ветеринарен лекарствен продукт или субстанция в храни, получени от третирани животни и трудностите, които тези остатъчни количества могат да създадат при промишлената преработка на храни;
- v) потенциалните рискове, които могат да възникнат при излагане на хора под въздействието на ветеринарния лекарствен продукт, например при неговото прилагане на животно;
- г) потенциалните рискове за околната среда в резултат от използването на ветеринарния лекарствен продукт.

Всички резултати са надеждни и общовалидни. Ако е необходимо, се използват математически и статистически процедури за разработването на експерименталните методи и за оценката на резултатите. Освен това се дава информация относно терапевтичния потенциал на продукта и рисковете, свързани с неговата употреба.

В някои случаи може да е необходимо да се тестват метаболитите в изходната смес, когато те представят притеснителни остатъчни количества.

Помощно вещество, използвано за първи път във фармацевтиката, се разглежда като активна субстанция.

1. Прецизна идентификация на продукта и на неговата(ите) активна(и) субстанция(и)

- международно непатентно наименование (INN),
- наименованието от Международния съюз по теоретична и приложна химия (IUPAC),
- номер по Chemical Abstract Service (CAS),
- терапевтична, фармакологична и химична класификация,

- синоними и съкращения,
- структурна формула,
- молекулна формула,
- молекулно тегло,
- степен на примеси,
- качествен и количествен състав на примесите,
- описание на физическите свойства,
- точка на топене,
- точка на кипене,
- парен натиск,
- разтворимост във вода и органични разтворители, изразена в g/l, като се посочва температурата,
- плътност,
- спектри на рефракция, ротация и т.н.,
- приготвяне на продукта.

2. Фармакология

Фармакологичните изследвания са от основно значение за изясняване на механизмите, по които ветеринарния лекарствен продукт предизвиква своя терапевтичен ефект и, следователно, фармакологичните изследвания, провеждани с експериментални и прицелни видове животни, се включват в част 4.

Въпреки това фармакологичните изследвания могат също да помогнат за разбирането на токсикологичните явления. Нещо повече, когато ветеринарен лекарствен продукт предизвиква фармакологични ефекти при липсата на токсична реакция, или при дози по-ниски от тези необходими, за да разкрият токсичност, тези фармакологични ефекти се вземат под внимание при оценката на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт.

Следователно документацията относно безопасността винаги се предхожда от подробни данни за фармакологичните изследвания, проведени на лабораторни животни и всяка свързана с това информация, наблюдавана по време на клиничните изследвания с прицелно животно.

2.1. Фармакодинамика

Представя се информация относно механизма на действие на активната(ите) субстанция(и), заедно с информация относно първичните и вторичните фармакодинамични ефекти, с цел по-добро разбиране на нежеланите ефекти в изследванията при животните.

2.2. Фармакокинетика

Предоставят се данни относно развитието на активното вещество и неговите метаболити във видовете, използвани в токсикологичните изследвания, които обхващат абсорбцията, разпределението, обмяната на веществата и тяхното отделяне. Данните са свързани с констатациите за дозата/ефекта във фармакологичните и токсикологичните изследвания с цел определяне на подходящите нива на излагане. Съпоставянето с фармакокинетичните данни, получени при изследването на целевите видове (част 4, глава I, раздел A.2), се включват в част 4 с оглед определяне уместността на резултатите, получени по време на токсикологичните изследвания на прицелни видове за определяне на токсичността.

3. Токсикология

Документацията относно токсикологията е в съответствие с ръководството, публикувано от агенцията във връзка с общия подход на изпитване, и ръководството при определени изследвания. Това ръководство включва:

1. основни изпитвания, задължителни за всеки нов ветеринарен лекарствен продукт, предназначен за употреба от животни, от които се произвежда храна, с оглед оценка на безопасността на всички остатъчни количества в храната, предназначена за човешка консумация;
2. допълнителни изпитвания, които могат да бъдат наложени в зависимост от конкретни токсикологични опасения като тези, свързани със структурата, категорията и начина на действие на активната(ите) субстанция(и);
3. специални изпитвания, които могат да подпомогнат тълкуването на данните, получени по време на основните или допълнителните изпитвания.

Предмет на изследванията е/са активната(ите) субстанция(и), а не приготвеният по формулата продукт. Когато се налага изследване на приготвения по формулата продукт, това се уточнява в текста по-долу.

3.1. Токсичност при приемане на еднократна доза

Изследванията на токсичността при приемане на еднократна доза могат да се използват за предвиждане на:

- възможни ефекти от остра свръхдоза при прицелни видове,
- възможни ефекти от случайно прилагане на хора,
- дозите, които могат полезно да бъдат използвани при изследвания на повторното приемане на дозата.

Изследванията на токсичността при приемане на еднократна доза следва да разкрият силните токсични ефекти от субстанцията и времето за тяхното начало и ремисия.

Изследванията, които трябва да бъдат проведени, се подбират с оглед набавянето на информация относно безопасността на потребителите, а именно, ако се предполага, че потребителят може да е изложен на значителни количества от ветеринарния лекарствен продукт посредством инхалация или контакт с кожата, тези начини на излагане се подлагат на проучване.

3.2. Токсичност при повторно приемане на доза

Изпитванията за токсичност при повторно приемане на доза са предназначени да разкрият всякакви физиологични и/или патологични промени, причинени от повторно прилагане на подложената на изследване активна субстанция или комбинация от активни субстанции, и за определяне на връзката на тези промени с дозировката.

При фармакологично активни субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, предназначени само за употреба при животни, от които не се произвежда храна, обикновено е достатъчно да се направи изследване на токсичността при повторно приемане на доза при един вид експериментално животно. Това изследване може да се замени от изследване, проведено с оглед определяне на прицелните органи и на токсикологичните граници и продължителността на изследването са избрани, като се имат предвид предложените условия за клинична употреба. Изследователят представя своите основания за степента и продължителността на опитите и избраните дозировки.

При субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба при животни, от които се произвежда храна, изпитването на токсичността при повторно приемане на доза (в рамките на 90 дни) се извършва върху гризачи или негризачи с оглед определяне на прицелните органи и на токсикологичните граници и идентифициране на съответните видове и нива на дозировка, които трябва да се използват при изпитване на хроничната токсичност, ако това бъде необходимо.

Изследователят обосновава избора си на видове, като има предвид съществуващите познания за метаболизма на продукта при животни и хора. Субстанцията за изпитване се прилага орално. Изследователят ясно излага и дава своите основания за метода и честотата на прилагане и продължителността на опитите.

Максималната доза обикновено следва да се избере така, че да се предизвика появата на вредни ефекти. Най-ниската доза следва да не предизвиква появата на никакви доказателства за токсичност.

Оценката на токсичните ефекти се основава на наблюдение върху поведението, растежа, хематологични и физиологични изпитвания, по-специално тези, свързани с отделителните органи, а също и върху доклади от аутопсии и придружаващите ги хистологични данни. Изборът и обхватът на всяка група изпитвания зависи от използваните животински видове и нивото на научните познания към съответния момент.

В случай на нови комбинации на известни субстанции, които са изследвани съгласно разпоредбите на настоящата директива, изпитванията при повторно приемане на доза, освен когато изпитванията за токсичност са доказали засилване или нови токсични ефекти, могат да бъдат подходящо изменени от изследвателя, който изпраща основанията си за тези изменения.

3.3. Поносимост при прицелните видове

Предоставя се резюме на всякакви признаци на непоносимост, наблюдавани по време на изследванията, извършени, обикновено с крайния препарат, върху прицелни видове в съответствие с изискванията на част 4, глава I, раздел B. Тези изследвания, дозировките, при които настъпва непоносимост, и съответните видове и породи подлежат на идентифициране. Предоставят се също така подробни данни за всякакви неочаквани физиологични промени. Пълните доклади от тези изследвания се включват в част 4.

3.4. Репродуктивна токсичност, включително токсичност на развитието

3.4.1. Изучаване на ефекта върху репродуктивността

Целта на това изследване е да се идентифицира възможно нарушаване на мъжките или женските репродуктивни функции или вредни ефекти върху потомството в резултат на прилагане на ветеринарни лекарствени продукти или субстанции, които се проучват.

За фармакологично активни субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба при животни, от които се произвежда храна, изследването на ефектите върху репродуктивните способности се извършва под формата на изследване на репродуктивността при много поколения, предназначено да установи всяко отражение върху репродуктивността на боайниците. Това включва отражение върху мъжката и женската плодовитост, чифтосването, зачеването, имплантирането, способността на износване на плода до термина, раждането, кърменето, оцеляването, растежа и развитието на поколенията от раждането до отбиването, половата зрялост и последващата репродуктивна функция на поколенията като възрастни индивиди. Използват се поне три дози. Максималната доза следва да се избере така, че да предизвика вредни ефекти. Най-ниската доза следва да не предизвиква никакви доказателства за токсичност.

3.4.2. Изследване на токсичността на развитието

При фармакологично активни субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба от животни, от които се произвежда храна, се провеждат изпитвания на токсичността на развитието. Тези изпитвания са предназначени да установят всеки един нежелан ефект върху бременната женска и развитието на ембриона и зародиша, настъпил вследствие на излагане на женската — от имплантирането, през бременността, до деня преди датата, на която е предвидено раждането. Тези нежелани ефекти включват повишена токсичност спрямо тази, наблюдавана при небременни женски, смърт на ембриона/зародиша, промени в растежа на зародиша и структурни промени при зародиша. Изисква се провеждането на изпитване на токсичността на развитието при плъховете. В зависимост от получените резултати, може да се наложи провеждането на изследване при втори вид в съответствие с установеното ръководство.

За фармакологично активни субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, които не са предназначени за употреба при животни, от които се произвежда храна, изследване на токсичността на развитието се провежда при поне един вид, който може да е прицелен вид, ако продуктът е предназначен за употреба при женски животни, които биха могли да се използват за разплод. Въпреки това, когато се установи, че потребителите може да бъдат значително изложени на ветеринарния лекарствен продукт при неговата употреба, се провеждат стандартни изследвания на токсичността на развитието.

3.5. Генотоксичност

Извършват се изпитвания за генотоксичен потенциал с оглед разкриването на промените, които дадена субстанция би могла да предизвика в генетичния материал на клетките. Всяка субстанция, предназначена да влезе в състава на ветеринарен лекарствен продукт за първи път, трябва да бъде оценена за генотоксични свойства.

Активната(ите) субстанция(и) обикновено се подлага(т) на извършването на стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* изпитвания за генотоксичност в съответствие с установеното ръководство. В някои случаи може да се наложи и изпитването на един или повече метаболити, които се срещат като остатъчни количества в храната.

3.6. Канцерогенност

При решението относно това дали да се проведе изпитване за канцерогенност, се вземат предвид резултатите от изпитванията за генотоксичност, съотношението структура—действие и констатациите от системните изпитвания за токсичност, които в дългосрочен план могат да бъдат от значение за неопластичните нарушения.

Взема се предвид всяка известна специфика на вида в механизма на токсичност, както и всички различия в метаболизма на подлаганите на изпитване видове, прицелните животински видове и човешките същества.

Когато се налага провеждането на изпитване за канцерогенност, обикновено се изисква двугодишно изследване на плъх и 18-месечно изследване на мишка. Ако това бъде научно обосновано по съответния начин, изследванията за канцерогенност могат да бъдат извършени само върху един гризач, за предпочитане върху плъх.

3.7. Изключения

Когато ветеринарен лекарствен продукт е предназначен за локална употреба, органическата абсорбция се изследва при прицелните животински видове. Ако се докаже, че органическата абсорбция е незначителна, изпитванията на токсичността при повторно приемане на доза, изпитванията за репродуктивна токсичност и изпитванията за канцерогенност могат да се пропуснат освен ако:

- при установените предвидени условия на употреба се очаква орално приемане на ветеринарния лекарствен продукт от животното, или
- при установените предвидени условия на употреба се очаква излагане на потребителя на ветеринарния лекарствен продукт по други начини освен дермално, или
- активната субстанция или метаболитите могат да попаднат в храни, получени от третираното животно.

4. Други изисквания

4.1. Специални изследвания

За определени групи субстанции или ако ефектите, наблюдавани по време на изследвания при повторно приемане на доза при животни, включват промени, указващи имунотоксичност, невротоксичност или ендокринни нарушения например, се изисква извършването на допълнителни изпитвания, а именно изследвания за чувствителност или забавена невротоксичност. В зависимост от естеството на продукта може да се наложи извършването на допълнителни изследвания с оглед оценка на скрития механизъм на токсичен ефект или на потенциално дразнение. Тези изследвания се провеждат обикновено върху крайния препарат.

Нивото на научното познание и установеното ръководство се вземат предвид при разработването на такива изследвания и оценката на резултатите от тях.

4.2. Микробиологични свойства на остатъчните количества

4.2.1. Потенциални ефекти върху човешката чревна флора

Потенциалният микробиологичен риск, който представляват остатъчните количества от антимикробни съединения за човешката чревна флора, се изследва в съответствие с установеното ръководство.

4.2.2. Потенциални ефекти върху микроорганизми, използвани за промишлената преработка на храни

В определени случаи може да е необходимо провеждането на изпитвания, за да се определи дали микробиологично активните остатъчни количества могат да повлияят върху технологичните процеси при промишлената преработка на хранителни продукти.

4.3. Наблюдения при хора

Предоставя се информация, показваща дали фармакологично активните субстанции на ветеринарния лекарствен продукт се използват като лекарствени продукти при терапия на хора; ако това е така, следва да се изготви сборен документ за всички наблюдавани ефекти (включително нежелани реакции) при хора и на тяхната причина, доколкото могат да са от значение за оценката на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт, включително, при необходимост, резултатите от публикуваните изследвания; когато съставки на ветеринарни лекарствени продукти сами по себе си не се използват или вече не се използват като лекарствени продукти за терапия на хора, се посочат причините за това.

4.4. Развитие на резистентност

При ветеринарните лекарствени продукти е налице необходимостта да се представят данни относно потенциалната поява на устойчиви бактерии от значение за човешкото здраве. В тази връзка механизмът на развитие на подобна резистентност е от особено значение. При необходимост се предлагат мерки за ограничаване развитието на резистентност, свързана с предвидената употреба на ветеринарния лекарствен продукт.

Резистентността в рамките на клинична употреба на продукта се третира в съответствие с част 4. Когато това е уместно, се извършват взаимни позовавания на данните, посочени в част 4.

5. Безопасност на потребителите

Настоящият раздел включва обсъждане на установените в предходните раздели ефекти и обвързването им с вида и размера на човешко излагане на продукта, с оглед формулирането на подходящи предупреждения за потребителите и други мерки за управление на риска.

6. Оценка на риска за околната среда

6.1. Оценка на риска за околната среда, свързан с ветеринарните лекарствени продукти, които не съдържат или не се състоят от генетично модифицирани организми

Провежда се оценка на риска за околната среда, за да се установи потенциалният нежелан ефект, който употребата на ветеринарния лекарствен продукт може да нанесе на околната среда, и за да се определи рискът от подобен ефект. В оценката се определят предпазните мерки, които могат да са необходими за намаляване на такива рискове.

Тази оценка обикновено се провежда на две фази. Първата фаза от оценката се провежда винаги. Предоставят се подробни данни от оценката в съответствие с приетото ръководство. Оценката показва потенциалното излагане на околната среда на продукта и нивото на свързания с подобно излагане риск, като отчита по-специално следните аспекти:

- прицелните животински видове и предложения начин на употреба,
- метода на приемане, по-специално вероятната степен, до която продуктът ще влиза директно в системите на околната среда,
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции или съответните метаболити в околната среда чрез третираните животни; устойчивост в такива екскрети,
- изхвърляне на неизползван ветеринарен лекарствен продукт или друг отпадъчен продукт.

Във втората фаза се провежда допълнително специфично изследване на развитието и ефектите от продукта върху определени екосистеми в съответствие с установеното ръководство. Вземат се предвид степените на излагането на околната среда на продукта и наличната информация за физични/химични, фармакологични и/или токсикологични свойства на съответната(ите) субстанция(и), включително на метаболитите в случай на идентифициран риск, която е получена в хода на провеждането на другите изпитвания и опити, изисквани от настоящата директива.

6.2. Оценка на риска за околната среда, свързан с ветеринарните лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми

При ветеринарен лекарствен продукт, който съдържа или се състои от генетично модифицирани организми, заявлението се придружава и от документите, изисквани по силата на член 2 и част В от Директива 2001/18/ЕО.

ГЛАВА II: ПРЕДСТАВЯНЕ НА ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТИТЕ

Досието за изпитването за безопасност включва:

- азбучен списък на всички изследвания, включени в досието;

- заявление в потвърждение това, че всички данни, благоприятни или неблагоприятни, известни на заявителя при подаването на заявлението, са включени в досието;
- обосновка за пропускането на определен вид изследване;
- обяснение за включването на алтернативен вид изследване;
- обсъждане на приноса, който дадено изследване, проведено преди изследванията, извършени в съответствие с добрата лабораторна практика (ДЛП), определена в Директива 2004/10/ЕО, може да има за цялостната оценка на риска.

Всеки доклад от изследване включва:

- копие на плана за изследването (протокол);
- заявление за съответствие с добрата лабораторна практика, където това е приложимо;
- описание на използваните методи, апаратура и материали;
- описание и обосновка на системата за изпитване;
- достатъчно подробно описание на получените резултати, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора;
- статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- обсъждане на резултатите, придружено от коментари за наблюдаваните и ненаблюдаваните нива на ефект и за всякакви необичайни констатации;
- подробно описание и задълбочено обсъждане на резултатите от проучването на профила на безопасност на активната субстанция и отношението му към изследването на потенциалния риск, който остатъчните количества представляват за хората.

Б. Изпитвания на остатъчните количества

ГЛАВА I: ПРОВЕЖДАНЕ НА ИЗПИТВАНИЯТА

1. Въведение

За целите на настоящото приложение се прилагат определенията от Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета ⁽¹⁾.

Изследването на изчерпването на остатъчните количества от ядливите тъкани или яйцата, млякото и меда от третиран животни, има за цел да определи при какви условия и до каква степен остатъчните количества могат да се задържат в храните, произведени от тези животни. Освен това изследванията позволяват определянето на карентен период.

При ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба от животни, от които се произвежда храна, документацията за остатъчните количества показва:

1. до каква степен и колко дълго остатъчните количества от ветеринарния лекарствен продукт или неговите метаболити остават в ядливите тъкани на третираното животно или в млякото, яйцата и/или меда, получени от тях;
2. че за да се избегне всякакъв риск за здравето на потребителя на храни от третиран животни, или да се предотвратят проблемите при промишлената преработка на храни, е възможно да се установят реалистични карентни периоди, които могат да се спазват при практическите условия на отглеждане;
3. че аналитичният(ите) метод(и), използван(и) при изследването на изчерпването на остатъчните количества, е/са достатъчно валидиран(и), за да създаде(ат) нужната увереност, че предоставените данни относно остатъчните количества са подходяща основа за карентен период.

⁽¹⁾ ОВ L 224, 18.8.1990 г., стр. 1.

2. Метаболизъм и кинетика на остатъчните количества

2.1. Фармакокинетика (абсорбция, разпространение, метаболизъм, отделяне)

Представя се резюме на фармакокинетичните данни с взаимни позовавания на фармакокинетичните изследвания върху прицелните видове, представени в част 4. Не се налага представяне на цялостния доклад от изследването.

Целта на фармакокинетичните изследвания по отношение на остатъчните количества от ветеринарни лекарствени продукти е да се направи оценка на абсорбцията, разпространението, метаболизма и отделянето на продукта при прицелните видове.

Крайният продукт или препарат със сравними с крайния продукт характеристики от гледна точка на бионаличността, се прилага на прицелни животински видове в максималната препоръчана доза.

Като се вземе предвид методът на прилагане, се описва цялостно степента на абсорбция на ветеринарния лекарствен продукт. Ако е доказано, че органичното абсорбиране на продукти за локално приложение е незначително, не се изискват по-нататъшни изследвания за остатъчните количества.

Описва се разпространението на ветеринарния лекарствен продукт в прицелното животно; вземат се под внимание възможността за свързване на плазма и протеин или за преминаване в млякото или яйцата и натрупването на липофилни съставки.

Описват се пътищата за отделяне на продукта от прицелното животно. Главните метаболити се идентифицират и охарактеризират.

2.2. Изчерпване на остатъчните количества

Целта на тези изследвания, които измерват скоростта, с която се изчерпват остатъчните количества в прицелното животно след последното прилагане на лекарствения продукт, е да се позволи определянето на карентни периоди.

Достатъчен брой пъти след като животните, подложени на изследване, са получили последната доза от ветеринарния лекарствен продукт, наличните остатъчни количества се определят чрез валидирани аналитични методи; определят се техническите процедури, както и сигурността и чувствителността на използваните методи.

3. Аналитичен метод при остатъчните количества

Аналитичният(ите) метод(и), използван(и) при изследването(ията) на изчерпването на остатъчните количества и неговото(ите) валидиране(ия) се описват подробно.

Описват се следните характеристики:

- специфичност,
- акуратност,
- точност,
- граница на откриване,
- количествена граница,
- практичност и приложимост при нормални лабораторни условия,
- податливост на влияния,
- стабилност на съдържащите се остатъчни количества.

Обосноваността на използването на предложени аналитичен метод се оценява в светлината на нивото на научните и техническите познания към момента на подаване на заявлението.

Аналитичният метод се представя в международно договорен формат.

ГЛАВА II: ПРЕДСТАВЯНЕ НА ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТИТЕ

1. Идентификация на продукта

Ветеринарният(ите) лекарствен(и) продукт(и), използван(и) по време на изпитването, се идентифицира(т), като се посочват:

- съставът,
- физичните и химичните (действие и чистота) резултати от изпитванията за съответната(ите) партида(и),
- идентификация на партидата,
- връзка с крайния продукт,
- специфична активност и изотопна чистота на белязаните субстанции,
- позиция на белязаните атоми в молекулата.

Досието за изпитването за остатъчни количества включва:

- азбучен списък на всички изследвания, включени в досието;
- заявление в потвърждение на това, че всички данни, благоприятни или неблагоприятни, известни на заявителя при подаване на заявлението, са включени в досието;
- обосновка за пропускането на определен вид изследване;
- обяснение за включването на алтернативен вид изследване;
- обсъждане на приноса, който дадено изследване, проведено преди изследванията, съобразени с добрата лабораторна практика, може да има за цялостната оценка на риска;
- предложение за карентен период.

Всеки доклад от изследване включва:

- копие на плана за изследването (протокол);
- заявление за съответствие с добрата лабораторна практика, където това е приложимо;
- описание на използваните методи, апаратура и материали;
- достатъчно подробно описание на получените резултати, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора;
- статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- обсъждане на резултатите;
- обективно обсъждане на получените резултати и внасяне на предложения относно карентните периоди, необходими, за да се гарантира, че в храните, получени от третирани животни, няма остатъчни количества, които биха довели до риск за потребителите.

ЧАСТ 4: ПРЕДКЛИНИЧНИ И КЛИНИЧНИ ОПИТИ

Данните и документите, които съпровождат заявленията за разрешителни за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква й), трето тире, се представят съгласно изискванията по-долу.

ГЛАВА I: ПРЕДКЛИНИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ

Предклиничните изследвания се изискват, за да се определи фармакологичната активност и поносимостта към продукта.

A. Фармакология

A.1. Фармакодинамика

Определят се характеристиките на фармакодинамичните ефекти на активната(ите) субстанция(и), включена(и) във ветеринарния лекарствен продукт.

Първо механизъмът на действие и фармакологичните ефекти, върху които се основава препоръчаното прилагане на практика, се описват по подходящ начин. Резултатите се изразяват количествено (използвайки, например, крива за доза и ефект, крива за време и ефект и други) и, когато е възможно, в сравнение със субстанция, чиято активност е добре известна. Когато се изисква по-висока ефикасност за активна субстанция, разликата се доказва и се показва, че е статистически значима.

Второ, дава се пълна фармакологична оценка на активната субстанция, като се прави позоваване на възможностите за наличие на вторични фармакологични ефекти. По принцип се изследват ефектите върху основните телесни функции.

Разследва се ефектът от другите характеристики на продуктите (като начина на приложение или приготвяне) върху фармакологичната активност на активната субстанция.

Изследванията са по-интензивни, когато препоръчаната доза е близко до дозата, която е възможно да предизвика нежелани реакции.

Експерименталните техники, освен ако не са стандартни процедури, се описват толкова подробно, че да позволят да бъдат възпроизведени, и изследователят установява тяхната валидност. Експерименталните резултати се излагат ясно и, за определени видове изпитвания, се цитира тяхната статистическа значимост.

Освен ако не са посочени добри основания за обратното, всякаква количествена промяна на реакции в резултат от повторно прилагане на субстанцията, също се изследва.

Фиксираните комбинации могат да се получат на фармакологична основа или чрез клинични индикации. В първия случай фармакодинамични и/или фармакокинетични изследвания доказват тези взаимодействия, които могат да направят самата комбинация значима за клинична употреба. Във втория случай, когато научна обосновка за лекарствена комбинация се търси чрез провеждане на клинични експерименти, изследванията определят дали очакваните ефекти от комбинацията могат да бъдат доказани при животни и, най-малкото, се проверява значението на всяка нежелана реакция. Ако комбинацията включва нова активна субстанция, тя е била подложена на задълбочено проучване.

A.2. Развитие на резистентност

За ветеринарните лекарствени продукти се налага предоставянето на данни относно потенциалната поява на устойчиви организми от клинично значение, когато това бъде уместно. В тази връзка механизъмът на развитие на подобна резистентност е от особено значение. Заявителят предлага мерки за ограничаване развитието на резистентност, свързана с предвидената употреба на ветеринарния лекарствен продукт.

Когато това е уместно, се извършват взаимни позовавания на данните, посочени в част 3.

A.3. Фармакокинетика

В контекста на оценката на клиничната безопасност и ефикасност на ветеринарния лекарствен продукт се изискват основни фармакокинетични данни относно новата активна субстанция.

Целите на фармакокинетичните изследвания при прицелните животински видове могат да бъдат разделени на три основни области:

- i) описателна фармакокинетика, водеща до определянето на основни параметри;
- ii) използване на тези параметри за изследване връзката между режима на дозировка, плазмата и тъканната концентрация във времето и фармакологичните, терапевтичните или токсичните ефекти;
- iii) съпоставяне на кинетиката между отделните прицелни видове и разглеждане на възможните междувидови различия, които имат отражение върху безопасността на прицелните животни и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт, където това бъде уместно.

При прицелните видове фармакокинетичните изследвания са, по правило, необходимо допълнение на фармакодинамичните изследвания в подкрепа установяването на ефективни режими на дозиране (начин и място на приложение, доза, интервал на дозиране, брой приложения и др.). Възможно е да се поиска провеждането на допълнителни фармакокинетични изследвания с оглед установяването на режими на дозиране в съответствие с определени променливи на популацията.

Когато фармакокинетичните изследвания са представени в част 3, към тях могат да се правят взаимни препратки.

В случай на нови комбинации от познати субстанции, които са изследвани в съответствие с разпоредбите на настоящата директива, фармакокинетичните изследвания на фиксирана комбинация не се изискват, ако може да се обоснове, че предписването на активните субстанции като фиксирана комбинация не променя техните фармакокинетични свойства.

Провеждат се съответни изследвания за бионаличност, за да се установи биоеквивалентността:

— когато се сравнява преформулиран ветеринарен лекарствен продукт със съществуващ;

— когато това е необходимо за сравняването на нов метод или начин на приложение с вече установен такъв.

Б. Поносимост при прицелните животински видове

При прицелните животински видове се разследва локалната и органичната поносимост към ветеринарния лекарствен продукт. Целта на тези изследвания е да се характеризират признаците на непоносимост и да се определи адекватен толеранс на безопасност, като се използва(т) препоръчаният(ите) начин(и) на приложение. Това може да се постигне чрез увеличаването на терапевтичната доза и/или продължителността на лечението. Докладът за опитите съдържа подробности за всички очаквани фармакологични ефекти и за всички нежелани реакции.

ГЛАВА II: КЛИНИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ

1. Общи принципи

Целта на клиничните опити е да се докаже или потвърди ефектът от ветеринарния лекарствен продукт след прилагане при предложения режим на дозировка по предложения начин на приложение и да се определят неговите показания и противопоказания съгласно видовете, възрастта, породата и пола, указанията за употребата му, както и всякакви нежелани реакции, които този продукт може да има.

Експерименталните данни се потвърждават с данни, получени при нормални теренни условия.

Освен ако е обосновано, клинични опити се провеждат с контролни животни (контролни клинични опити). Резултатите, получени относно ефикасността на продукта, следва да бъдат сравнени с тези от прицелните животински видове, които са приели ветеринарен лекарствен продукт, разрешен от Общността за същите показания за употреба при същите прицелни животински видове, или които са получили плацебо или не са били третирани. Всички получени резултати, положителни или отрицателни, се докладват.

Установените статистически принципи се използват при определяне за концепцията на протокола, анализа и оценката на клиничните опити, освен ако не е обосновано.

При ветеринарен лекарствен продукт, предназначен предимно за употреба като стимулант на производителността, специално внимание се отделя на:

1. производството на животински продукти,
2. качеството на животинските продукти (органолептично, хранително, хигиенно и технологично качество),
3. хранителна ефективност и растеж на прицелните животински видове,
4. общ здравен статус на прицелните животински видове.

2. Провеждане на клинични опити

Всички ветеринарни клинични опити се провеждат в съответствие с подробен протокол за опита.

Освен ако не е обосновано друго, клиничните теренни опити се извършват в съответствие с установените принципи за добра клинична практика.

Преди началото на всеки теренен опит се получава и документира информираното съгласие на собственика на животните, които ще бъдат използвани в опита. По-специално, собственикът на животните се информира в писмен вид за последиците от участието в опита върху последващото премахване на третирани животни или за получаването на храни от третирани животни. Копие от това известие с подпис и дата от собственика на животното се прилага към документацията за опита.

Освен ако теренният опит не се провежда на сляпо, разпоредбите на членове 55, 56 и 57 се прилагат по аналогия за етикетирани препарати, предназначени за употреба при ветеринарни теренни опити. Във всички случаи, обозначението „само за употреба при теренни ветеринарни опити“ се поставя по видим и неизтриваем начин върху етикета.

ГЛАВА III: ДАННИ И ДОКУМЕНТИ

Досието за ефикасността включва цялата предклинична и клинична документация и/или резултати от опитите, благоприятни или неблагоприятни за ветеринарните лекарствени продукти, за да се създаде възможност за изготвяне на обективна цялостна оценка на съотношението риск/полза за продукта.

1. Резултати от предклиничните опити

Когато е възможно, се дават данни за резултатите от:

- а) изпитвания, доказващи фармакологичните действия;
- б) изпитвания, доказващи фармакодинамичните механизми, които са в основата на терапевтичния ефект;
- в) изпитвания, доказващи основния фармакокинетичен профил;
- г) изпитвания, доказващи безопасността на прицелното животно;
- д) изпитвания за изследване на резистентността.

Ако възникнат неочаквани резултати по време на изпитванията, това следва да се опише подробно.

Допълнително се предоставят следните данни за всички предклинични изследвания:

- а) резюме;
- б) подробен протокол от експеримента, описващ използваните методи, апаратура и материали, подробности като видове, възраст, тегло, пол, брой, порода или шам животни, идентификация на животните, доза, начин и схема на приложение на лекарството;

- в) статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- г) обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за ефикасността и безопасността на ветеринарния лекарствен продукт.

Пълното или частичното пропускане на някоя от тези данни се обосновава.

2. Резултати от клиничните опити

Всички данни се предоставят от всеки изследовател на индивидуална бланка, в случай на индивидуално третиране, и на колективна бланка, в случай на колективно третиране.

Предоставените данни имат следния вид:

- а) име, адрес, функция и квалификация на отговорния изследовател;
- б) място и дата на третирането; име и адрес на притежателя на животните;
- в) подробни данни от протокола за клиничния опит, описващ използваните методи, включително методите за осигуряване на стохастична извадка и сляп експеримент, подробности като начин на приложение, схема на прилагане на лекарството, доза, идентификация на опитните животни, видове, породи или шамове, възраст, тегло, пол, физиологично състояние;
- г) метод на отглеждане и хранене на животните, указващ състава на фуража и естеството и количеството на всички фуражни добавки;
- д) хронология на случая (колкото е възможно по-изчерпателно), в това число и поява и протичане на междувременно появили се заболявания;
- е) диагноза и използвани начини за поставянето ѝ;
- ж) клинични признаци, при възможност в съответствие с конвенционалните критерии;
- з) прецизна идентификация на приготвянето на ветеринарния лекарствен продукт, използван в клиничния опит, и резултати от физичните и химичните изпитвания за съответната(ите) партида(и);
- и) дозировка на ветеринарния лекарствен продукт, метод, начин и честота на приложение и препазни мерки, ако има, взети по време на прилагането (продължителност на инжектиране и други);
- й) продължителност на третиране и период на последващо наблюдение;
- к) всички подробности относно други ветеринарни лекарствени продукти, които са били прилагани по време на периода на изследване, преди или заедно с изпитвания продукт, и, в последния случай, подробности за всички наблюдавани взаимодействия;
- л) всички резултати от клиничните опити, с пълно описание на резултатите, основани на критериите за ефикасност и крайните точки, определени в протокола от клиничното изпитване, в това число и резултатите от статистическите анализи, където това е целесъобразно;
- м) всички данни за непредвидени явления, вредни или не, и от всички мерки, взети впоследствие; причинно-следствената връзката се изследва, ако е възможно;
- н) ефект върху производителността на животните, където това е целесъобразно;

о) ефекти върху качеството на храните, получени от третираните животни, по-специално в случай на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за използване за увеличаване на производителността;

п) заключение във връзка с безопасността и ефикасността за всеки отделен случай или резюме от гледна точка на честотата или други подходящи променливи величини в случай на конкретно масово лечение.

Пропускането на една или повече букви от а) до п) се обосновава.

Притежателят на разрешително за пускане на пазара взема всички необходими мерки, за да гарантира, че оригиналните документи, които представляват основата на предоставените данни, се пазят поне пет години, след като ветеринарният лекарствен продукт вече не е разрешен.

По отношение на всеки клиничен опит, клиничните наблюдения се обобщават в резюме на опита и резултатите от него, като се отбелязва по-специално:

а) брой контролирани и изпитвани животни, третирани индивидуално или колективно, с разделение в зависимост от вид, порода или шам, възраст и пол;

б) брой животни, отпаднали предварително от опитите и причините за това отпадане;

в) в случай на контролни животни, дали:

— изобщо не са били третирани, или

— са приели плацебо, или

— са приели друг ветеринарен лекарствен продукт, разрешен в Общността за същите показания за употреба при същите прицелни животински видове, или

— са приели същата изследвана активна субстанция в различно приготвяне или по различен начин;

г) честота на наблюдаваните нежелани реакции;

д) наблюдения за ефекта върху производителността на животните, където това е целесъобразно;

е) данни относно изпитвани животни, за които може да съществува повишен риск поради тяхната възраст, начин на отглеждане и хранене или целта, за която са предназначени, или животни, чието физиологично или патологично състояние, изисква специално разглеждане;

ж) статистическа оценка на резултатите.

Накрая, изследвателят прави общи заключения относно ефикасността и безопасността на ветеринарния лекарствен продукт при предложените условия на употреба, и по-специално всякаква информация, свързана с показания и противопоказания, дозировка и средна продължителност на третиране и, при необходимост, всякакви наблюдавани взаимодействия с други ветеринарни лекарствени продукти или фуражни добавки, а също и всякакви специални предпазни мерки, които трябва да се вземат по време на третирането и клинични симптоми при свръхдоза, когато се наблюдават такива.

В случай на продукти с фиксирана комбинация, изследвателят също прави заключения относно безопасността и ефикасността на продукта в сравнение с отделното предписване на включените активни субстанции.

ДЯЛ II

ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Без да засяга специалните изисквания, установени от законодателството на Общността за контрола и изкореняването на специфични инфекциозни заболявания при животните, за имунологичните ветеринарни лекарствени продукти се прилагат следните изисквания, освен когато продуктите са предназначени за употреба от определени видове или са със специфични показания, както е посочено в дял III и в съответните насоки.

ЧАСТ 1: РЕЗЮМЕ НА ДОСИЕТО

А. АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

Имунологичният ветеринарен лекарствен продукт, предмет на заявлението, се идентифицира чрез неговото наименование и наименованието на активната(ите) субстанция(и), както и с биологичната активност, силата или титъра, фармацевтичната форма, начина и метода, ако е целесъобразно, на приложение и описание на крайния вид на продукта, в това число опаковането, етикетирането и листовката за употреба. Разтворителите могат да бъдат опаковани с флаконите ваксина или отделно от тях.

Информацията относно разтворителите, необходима за приготвянето на крайния ваксинен препарат, се включва в досието. Даден имунологичен ветеринарен лекарствен продукт се счита за един продукт дори когато за приготвянето на различни препарати на крайния продукт са нужни повече от един разтворител, например за прилагането по различни начини или методи.

Посочват се името и адресът на заявителя, заедно с името и адреса на производителя и на помещенията, където се извършват различните етапи от производството и контрола (включително производителя на крайния продукт и производителя(ите) на активната(ите) субстанция(и) и, ако е необходимо, името и адреса на вносителя.

Заявителят идентифицира броя и наименованията на томовете документация, представена в подкрепа на заявлението, и посочва какви проби, ако има такива, също са предоставени.

Приложени към административната информация са и копията от документа, показващ, че производителят е оторизиран да произвежда имунологични ветеринарни лекарствени продукти, както е определено в член 44. Освен това се предоставя списък на организмите, с които се манипулира на производственото място.

Заявителят изпраща списък на страните, в които е издадено разрешително, и списък на страните, до които е подадено или отказано заявление.

Б. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА

Заявителят предлага резюме на характеристиките на продукта в съответствие с член 14.

Представя се предложение за текст на етикета за първичната и външната опаковка в съответствие с дял V от настоящата директива, заедно с листовка за употреба, когато се изисква такава по силата на член 61. Освен това заявителят предоставя един или повече образци или модели на крайния вид на ветеринарния лекарствен продукт на поне един от официалните езици на Европейския съюз; моделът може да се представи в черно-бял вид и в електронен формат, в случай че е получено предварително разрешение от компетентния орган.

В. ПОДРОБНИ И КРИТИЧНИ РЕЗЮМЕТА

Всяко подробно и критично резюме, посочено в член 12, параграф 3, втора алинея, се изготвя в светлината на научните познания към момента на подаване на заявлението. То съдържа оценка на различните изпитвания и опити, които съставляват досието за разрешително за пускане на пазара, и разглежда всички въпроси, важни за оценката на качеството, безопасността и ефикасността на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт. То включва подробните резултати от изпитванията и опитите и точни библиографски справки.

Всички важни данни се обобщават в допълнение към подробните и критични резюмета, когато е възможно в таблична и графична форма. Подробните и критични резюмета съдържат точни взаимни позовавания на информацията, съдържаща се в основната документация.

На подробните и критични резюмета се поставя подпис и дата, а информацията относно образованието, квалификацията и професионалния опит на автора се прибавя като приложение. Посочва се професионалната връзка между автора и заявителя.

ЧАСТ 2: ХИМИЧНА, ФАРМАЦЕВТИЧНА И БИОЛОГИЧНА/МИКРОБИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ (КАЧЕСТВО)

Всички процедури по изпитване изпълняват необходимите критерии за анализ и контрол на качеството на изходните материали и крайния продукт и подлежат на валидиране. Предоставят се резултатите от изследванията за валидиране. Всички специални апаратури и оборудване, които могат да се използват, се описват в подходящи подробности, при възможност придружени със схема. Формулите на лабораторните реактиви се допълват, ако е необходимо, и от производствения метод.

При процедури на изпитване, включени в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка, това описание може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

Ако се разполага с такива, се използват справочни химични и биологични референтни материали от *Европейската фармакопея*. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се идентифицират и описват подробно.

A. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА СЪСТАВКИТЕ

1. Качествен състав

Под „качествен състав“ на всички съставки на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт се разбира посочването или описанието на:

- активната субстанция(и),
- съставките на аджувантите,
- съставката(ите) на помощните вещества, независимо от тяхното естество или използваното количество, включително консерванти, стабилизатори, емулгатори, оцветители, овкусители, ароматизатори, маркери и други,
- съставките на фармацевтичната форма, прилагана на животни.

Тези данни се допълват от съответни данни, отнасящи се до опаковката, и, ако е необходимо, до начина на затваряне, заедно с подробности относно приспособленията, с които имунологичният ветеринарен лекарствен продукт се използва или прилага, които се доставят с лекарствения продукт. Ако приспособлението не е доставено заедно с имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, съответната информация за него се предоставя, когато това е необходимо за оценката на продукта.

2. „Обичайна терминология“

„Обичайната терминология“, която следва да се използва при описване на съставките на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, означава следното, независимо от прилагането на другите разпоредби на член 12, параграф 3, буква в):

- по отношение на субстанциите, които са включени в *Европейската фармакопея* или, ако не са, във фармакопеята на една от държавите-членки, основното заглавие на въпросната монография, която е задължителна за всички такива субстанции, с позоваване на съответната фармакопея,
- по отношение на други субстанции, международното непатентно наименование, препоръчано от Световната здравна организация, което може да се придружава от друго непатентно наименование или, в противен случай, от точното научно обозначение; субстанции, които нямат международно непатентно наименование или точно научно обозначение се описват, като се посочва по какъв начин и от какво са приготвени, при необходимост, тази информация се допълва от съответни подробности,
- по отношение на оцветителите, обозначаване с определения за тях „Е“ код в Директива 78/25/ЕИО.

3. Количествен състав

За да се посочи „количественият състав“ на активните субстанции на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, е необходимо да се определи винаги когато е възможно, броят на организмите, специфичното съдържание на протеини, масата, броя международни единици (IU) или единиците биологична активност, или за единица-дозировка или за обем, и с оглед на аджуванта и съставките на помощните вещества, масата или обема на всяка от тях, като надлежно се вземат под внимание данните, предоставени в раздел Б.

Когато е определена Международна единица за биологична активност, тя следва да се използва.

Единиците биологична активност, за които няма публикувани данни, се изразяват по такъв начин, че да предоставят недвусмислена информация за активността на съставките, например като се посочи имунологичният ефект, на който се основава методът за определяне на дозата.

4. Разработване на продукта

Предоставя се обяснение относно състава, компонентите и опаковките, подкрепено с научни данни за разработването на продукта. Посочва се предозирането с обяснение за него.

Б. ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД

Описание на производствения метод, придружаващо заявлението за разрешително за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква г), се изготвя по такъв начин, че да дава подходящо описание на естеството на използваните операции.

За тази цел описанието включва най-малкото:

- различните етапи на производство (включително производство на антиген и процедури за пречистване), за да може да се направи оценка на възпроизводимостта на производствената процедура и на рисковете от нежелани ефекти върху крайните продукти, като микробиологично замърсяване; доказват се валидирането на ключови етапи от производствения процес и валидирането на производствения процес като цяло като се представят резултатите от 3 последователни партии, произведени по описания метод,
- в случай на непрекъснато производство, пълни подробности относно предпазните мерки, взети за гарантиране на хомогенността и повторемостта на всяка партида от крайния продукт,
- изброяване на всички субстанции, с посочване на съответните етапи, в които са използвани, в това число субстанциите, които не могат да бъдат възстановени по време на производството,
- подробно описание на смесването с количествени данни за всички използвани вещества,
- посочване на етапите на производство, на които се извършва вземането на проби за контролните изпитвания по време на производството.

В. ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ

За целите на настоящия параграф „изходни материали“ означава всички компоненти, използвани в производството на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт. Среди за култивиране, състоящи се от няколко компонента, използвани за производството на активната субстанция, се считат за един отделен изходен материал. Независимо от това, качественият и количественият състав на всяка среда за култивиране се представят, доколкото органите смятат, че тази информация е от значение за определяне на качеството на крайния продукт и на рисковете, до които той би могъл да доведе. Ако за приготвянето на тези среди за култивиране са използвани материали от животински произход, трябва да се включат животинските видове и използваните тъкани.

Досието включва спецификациите, информацията относно изпитванията, които трябва да бъдат проведени с оглед качествен контрол на всички партии с изходни материали, и резултатите за всички използвани компоненти по отношение на една партида и се подава в съответствие с изложените по-долу разпоредби.

1. Изходни материали, изброени във фармакопите

Монографиите от *Европейската фармакопея* са приложими за всички изходни материали, посочени в нея.

По отношение на другите субстанции всяка държава-членка може да изисква спазване на нейната собствена национална фармакопея за продуктите, произведени на нейна територия.

За съставките, отговарящи на изискванията на *Европейската фармакопея* или на фармакопеея на една от държавите-членки, се счита, че съответстват в достатъчна степен на член 12, параграф 3, буква и). В този случай описанието на аналитичните методи може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

Отцветителят трябва винаги да съответства на изискванията на Директива 78/25/ЕИО.

Рутинните изпитвания, провеждани на всяка партида изходни материали, трябва да са както е посочено в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Ако се използват изпитвания, различни от тези посочени във фармакопеея, трябва да е изпратено доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.

В случаите, когато спецификация или други разпоредби, съдържащи се в монография от *Европейската фармакопея* или във фармакопеея на държава-членка, са недостатъчни, за да гарантират качеството на субстанцията, компетентните органи могат да изискват от заявителя за разрешително за пускане на пазара по-подходящи спецификации. Предполагемата недостатъчност се докладва на органите, отговорни за въпросната фармакопея.

В случаите, когато изходният материал не е описан нито в *Европейската фармакопея*, нито във фармакопеея на държава-членка, съответствие с монография от фармакопеея на трета страна може да бъде прието; в тези случаи заявителят изпраща копие от монографията, придружено, когато е необходимо, от валидиране на процедурите на изпитване, съдържащи се в монографията, и от превод, при необходимост.

Когато се използват изходни материали от животински произход, те се съобразяват със съответните монографии, включително с общите монографии и общите глави на *Европейската фармакопея*. Провежданите изпитвания и контрол са адаптирани към изходните материали.

Заявителят представя документация, с която удостоверява съответствието на изходните материали и производството на ветеринарния лекарствен продукт с изискванията в Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиформна енцефалопатия чрез ветеринарните лекарствени продукти, както и с изискванията на съответната монография от *Европейската фармакопея*. Сертификатът за годност, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от *Европейската фармакопея*, може да се използва за удостоверяване на съответствието.

2. Изходни материали, неизброени във фармакопея

2.1. Изходни материали от биологичен произход

Описанието се дава под формата на монография.

Когато е възможно, производството на ваксини се основава на система от зародишни партиди и на установени клетъчни семена. За производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи серуми, се посочват произходът, общият здравен и имунологичен статус на произвеждащите ги животни, и се използват банки с изходни материали.

Произходът, в това число и географският район, и историята на изходните материали се описват и документират. За генноинженерни изходни материали тази информация съдържа данни като описанието на изходните клетки или шамове, конструкцията на вектора на експресия (наименование, произход, функция на реплика, регулатори на промотора и други регулаторни елементи), контрола на действително вместената секвенция на ДНК или РНК, олигонуклеотидните секвенции на плазмиден вектор в клетките, плазмидите, използвани за контрафекция, добавените или премахнатите гени, биологичните свойства на окончателната конструкция и на експресираните гени, броя на копията и генната стабилност.

Зародишните материали, включително клетъчните семена и изходният серум за производството на антисерум, се изпитват за идентичност и външни агенти.

Предоставя се информация за всички използвани субстанции от биологичен произход, използвани във всеки етап от производствената процедура. Информацията включва:

- подробна информация за източника на материалите,
- подробна информация за приложена обработка, пречистване и инактивация, с данни за валидирането на тези процеси и контролните мерки по време на производството,
- подробности за всякакви изпитвания за контаминация, проведени с всяка партида от субстанцията.

Ако е открито или се предполага наличието на външни агенти, съответният материал се отстранява или използва в много изключителни обстоятелства само когато последваща обработка на продукта гарантира тяхното премахване и/или инактивация; премахването и/или инактивацията на такива външни агенти се доказва.

Когато се използват клетъчни семена, се показва, че клетъчните характеристики са останали непроменени до най-високото преходно ниво, използвано в производството.

За живи атеноирани ваксини трябва да се представи доказателство за атеноиращите характеристики на зародиша.

Целесъобразно е да се представи документация, в която се удостоверя съответствието на семенните материали, клетъчните семена, серумните партиди и останалите материали от животински произход, които участват в предаването на трансмисивната спонгиформна енцефалопатия (ТСЕ), с Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиформна енцефалопатия чрез хуманни и ветеринарни лекарствени продукти, както и със съответната монография от *Европейската фармакопея*. Сертификатът за годност, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от *Европейската фармакопея*, може да се използва за удостоверяване на съответствието.

Когато се изисква, се предоставят проби от използвания биологичен изходен материал или реагенти, използвани в процедурите на изпитване, за да се подпомогне компетентният орган да организира извършването на проверовъчни изпитвания.

2.2. Изходни материали от небιологичен произход

Описанието се дава във вид на монография със следните заглавия:

- наименованието на изходния материал, съответстващо на изискванията на точка 2 от раздел А, се допълва с търговски или научни синоними,
- описанието на изходния материал във форма, подобна на използваната в описателните точки в *Европейската фармакопея*,
- функцията на изходния материал,
- методи за идентификация,
- всякакви специални предпазни мерки, които може да са необходими по време на съхранението на изходния материал и, ако е необходимо, се посочва срока на съхранение.

Г. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ ПО ВРЕМЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ ПРОЦЕС

1. Досието включва данни за контролните изпитвания, които се провеждат върху междинни продукти с оглед проверка на последователността на производствения процес и на крайния продукт.
2. За инактивирани или детоксифицирани ваксини инактивацията или детоксификацията се изпитва по време на всяка производствена серия, възможно най-скоро след края на процеса на инактивация или детоксификация и след неутрализация, ако такава настъпи, но преди следващия производствен етап.

Д. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ

За всички изпитвания описанието на техниките за анализ на крайния продукт се определят достатъчно точно и подробно, за да може да се извърши оценка на качеството.

Досието включва данни, свързани с контролните изпитвания на крайния продукт. При наличие на подходящи монографии, ако се използват процедури на изпитване и граници, различни от посочените в монографиите от *Европейската фармакопея*, или в противен случай, от фармакопеята на държава-членка, трябва да се представи доказателство, че крайният продукт, ако се изпитва в съответствие с тези монографии, ще задоволи изискванията за качество на тази фармакопея за съответната фармацевтична форма. В заявлението за разрешително за пускане на пазара се изброяват тези изпитвания, които се извършват върху представителни проби от всяка партида краен продукт. Посочва се честотата на изпитванията, които не се извършват на всяка партида. Посочват се границите при освобождаване.

Ако се разполага с такива, се използват справочни химични и биологични материали от *Европейската фармакопея*. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се определят и описват подробно.

1. Общи характеристики на крайния продукт

Изпитванията на общите характеристики, когато е приложимо, се отнасят до контрола на средните маси и максималните отклонения, механичните, физичните или химичните изпитвания, физическите характеристики като плътност, рН, вискозитет и други. За всяка от тези характеристики заявителят установява спецификации с подходящите граници на доверие, за всеки отделен случай.

2. Идентификация на активната(ите) субстанция(и)

Ако е необходимо, се провежда специално изпитване за идентификация.

3. Титър или сила на партидата

Количественото определяне на активната субстанция се извършва за всяка партида, за да се докаже, че всяка една притежава съответната сила или титър, за да осигури характеристиките за нея безопасност и ефикасност.

4. Идентификация и анализ на аджуванти

В зависимост от наличието на процедури на изпитване, се проверяват количеството и естеството на аджуванта и неговите компоненти в крайния продукт.

5. Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество

Доколкото е необходимо, помощното(ите) вещество(а) подлежи(ат) поне на изпитвания за идентификация.

Изпитване за горна и долна граница е задължително за консервиращите агенти. Изпитване за горна граница за всички други компоненти на помощното вещество, които могат да предизвикат нежелана реакция, е задължително.

6. Изпитвания за безопасност

Освен резултатите от изпитванията, представени в съответствие с част 3 от настоящия дял (изпитвания за безопасност), се представят данни за изпитванията за безопасност на партидите. За предпочитане е тези изпитвания да представляват изследвания при свръхдоза, проведени поне с един от най-чувствителните прицелни видове и поне по препоръчания начин на приложение, представляващ най-голям риск. Рутинното извършване на изпитването за безопасност на партидата може да не бъде поискано с оглед на хуманното отношение към животните, ако са били произведени достатъчен брой последователни партии, за които е било установено, че отговарят на изискванията на изпитването.

7. Изпитване за стерилност и чистота

Подходящи изпитвания, които да докажат липсата на замърсяване с външни агенти или други субстанции, се провеждат според естеството на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, метода и условията на производство. Ако броят на рутинните изпитвания, извършвани за всяка партида, е по-малък от този, изискван по съответната *Европейска фармакопея*, провежданите изпитвания са решаващи за установяване съответствие с монографията. Необходимо е да се представят доказателства за това, че, ако бъде подложен на пълно изпитване в съответствие с монографията, имунологичният ветеринарен лекарствен продукт ще изпълни всяко едно изискване.

8. Остатъчна влажност

Всяка партида лиофилизиран продукт се изпитва за остатъчна влажност.

9. Инактивация

За инактивирани ваксини, върху продукта в крайната опаковка се провежда изпитване за проверка на инактивацията, освен ако такова изпитване не е било извършено на напреднал етап по време на производствения процес.

Е. ПОВТОРЯЕМОСТ НА ПАРТИДИТЕ

За да се гарантира постоянно качество на продукта от една партида до друга и за да се докаже съответствие със спецификациите, се представя пълен протокол, изготвен за три последователни партиди, в който се излагат резултатите от всички извършени изпитвания по време на производството и върху крайния продукт.

Ж. ИЗПИТВАНЯ ЗА СТАБИЛНОСТ

Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви е) и и), се представят съгласно изложените по-долу изисквания.

Прави се описание на проведените изпитвания, в подкрепа на предложението от заявителя срок на съхранение. Тези изпитвания винаги представляват изследвания в реално време; те се провеждат върху достатъчен брой партиди, произведени съгласно описаните производствени процеси и върху продукти, съхранявани в крайната(ите) опаковка(и); тези изпитвания включват биологични и физико-химични изпитвания за стабилност.

Заклученията съдържат резултатите от анализите, обосноваващи предложението срок на съхранение при предложените условия за съхранение.

За продукти, прилагани във фуражи, при необходимост се дава информация и за срока на съхранение на продукта на различните етапи на смесване, като смесването се извършва съгласно препоръчителните инструкции.

Когато крайният продукт изисква възстановяване преди прилагането или се прилага в питейната вода, се изисква подробна информация за предложението срок на съхранение за възстановения продукт, както е препоръчано. Подават се данни в подкрепа на предложението срок на съхранение за възстановения продукт.

Данните относно стабилността, получени при комбинираните продукти, могат да се използват като предварителни данни за производни продукти, които съдържат една или повече от същите съставки.

Предложеният срок на съхранение се обосновава.

Ефикасността на всяка система за консервиране се доказва.

Информация относно ефикасността на консервантите в други сходни имунологични ветеринарни лекарствени продукти от същия производител може да бъде достатъчна.

3. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ

В досието може да се включи информация относно качеството на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, която не е обхваната в предходните раздели.

ЧАСТ 3: ИЗПИТВАНЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

А. ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ

Изпитванията за безопасност показват потенциалните рискове от имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, които могат да се проявят при предложените условия за употреба при животни: те се оценяват във връзка с потенциалните изгоди от продукта.

При имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които се състоят от живи организми, по-специално тези, които могат да бъдат разпространявани от ваксинираните животни, потенциалният риск за неваксинирани животни от същия или някакъв друг потенциално изложен вид, следва да се прецени.

Изследванията за безопасност се извършват с прицелни видове. Дозата, която следва да се използва, е количеството продукт, препоръчано за използване, а партидата, използвана за изпитването за безопасност, се взема от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в част 2 на заявлението.

В случай на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи жив организъм, дозата, която трябва да се използва за лабораторните изпитвания, описани в раздели Б.1 и Б.2, е количеството продукт, съдържащо максимум титър. При необходимост, концентрацията на антигена може да бъде коригирана до нужната доза. За инактивирани ваксини дозата, която трябва да се използва, е количеството, препоръчано за използване, с максимално съдържание на антиген, освен ако не е обосновано друго.

Документацията относно безопасността се използва за оценка на потенциалните рискове, които могат да възникнат при излагане на хора под въздействието на ветеринарния лекарствен продукт, например по време на неговото прилагане на животно.

Б. ЛАБОРАТОРНИ ИЗПИТВАНИЯ

1. Безопасност на прилагането на една доза

Имунологичният ветеринарен лекарствен продукт се прилага по препоръчаната доза и по всички препоръчани начини за приложение на животни от всеки вид и категория, за които е предназначен, включително животни на минималната възраст за прилагане. Животните се наблюдават и преглеждат за признаци на органически и локални реакции. При необходимост, тези изследвания включват подробни макроскопични и микроскопични изследвания на инжектираното място след смъртта на животното. Други обективни критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните, се записват.

Животните се наблюдават и преглеждат до момента, в който повече реакции не се очакват, но при всички случаи, периода за наблюдение и преглед е най-малко 14 дена след предписването.

Това изследване може да бъде част от изследването при повторно приемане на доза, изисквано по силата на точка 3, или може да бъде пропуснато, ако резултатите от изследването за свръхдоза, изисквано по силата на точка 2, не са показали признаци на систематични или локални реакции.

2. Безопасност при еднократно прилагане на свръхдоза

На изпитване за свръхдоза се подлагат единствено живите имунологични ветеринарни лекарствени продукти.

Свръхдоза от имунологичен ветеринарен лекарствен продукт се прилага по препоръчания начин за приложение при животни от най-чувствителната категория прицелни видове, освен ако изборът на най-чувствителният от няколко сходни начина на приложение не бъде обоснован. За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, прилагани чрез инжектиране, дозите и начинът(ите) на приложение се избират с оглед на максималния обем, който може да бъде приложен на едно място за инжектиране. Животните се наблюдават и преглеждат най-малко в продължение на 14 дни след прилагането за признаци на систематични и локални реакции. Други критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните, се записват.

При необходимост тези изследвания включват подробни макроскопични и микроскопични изследвания на инжектираното място след смъртта на животното, ако това не е било направено по точка 1.

3. Безопасност при повторно прилагане на една доза

За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, които трябва да се прилагат повече от веднъж, като част от основна схема за ваксиниране, изследване на повторното прилагане на една доза може да е необходимо за откриване на нежелани ефекти, предизвикани от такова прилагане. Тези изпитвания се провеждат с най-чувствителните категории прицелни видове (като някои породи, възрастови групи), като се използва всеки препоръчителен начин на приложение.

Животните се наблюдават и преглеждат най-малко в продължение на 14 дни след прилагането на продукта за признаци на систематични и локални реакции. Други обективни критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните, се записват.

4. Изследване на репродуктивните способности

Изследване на репродуктивните способности се извършва, когато данните показват, че изходният материал, от който е направен продуктът, може да е потенциален рисков фактор. Репродуктивните способности на мъжки и небременни и бременни женски се изследват с препоръчаните дози и по най-чувствителния начин за приложение. В допълнение се проучват вредните последици върху потомството, също и тератологични последици и такива, причиняващи аборт.

Тези изследвания могат да бъдат част от изследванията за безопасност, описани в точки 1, 2 и 3, или от теренните изследвания, предвидени в раздел В.

5. Изследване на имунологичните функции

Когато имунологичен ветеринарен лекарствен продукт би могъл неблагоприятно да повлияе на имунната реакция на ваксинираното животно или на неговото потомство, се правят подходящи изпитвания за имунологичните функции.

6. Специални изисквания за живи ваксини

6.1. Разпространение на щама на ваксината

Разпространението на щама на ваксината от ваксинирани към неваксинирани прицелни животни се изследва, като се използва препоръчаният начин на приложение, който най-вероятно води до разпространение. Освен това, може да е необходимо да се проучи разпространението към неприцелни животински видове, които може да са изключително възприемчиви към щама на живата ваксина.

6.2. Разпространение във ваксинираните животни

Изпражнения, урина, мляко, яйца, устни, носни и други секрети се изследват за наличието на организма, по целесъобразност. Освен това могат да бъдат изискани изследвания за разпространението на щама на ваксината в тялото, като се обърне специално внимание на предпочитаните места за възпроизвеждане на организма. При живи ваксини за зоонози по смисъла на Директива 2003/99/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽¹⁾, които трябва да се използват за животни, от които се произвежда храна, при тези изследвания трябва да се обърне особено внимание на устойчивостта на организма на мястото на инжектиране.

6.3. Реверсия към вирулентността на атенуирани ваксини

Реверсията към вирулентността се изследва върху основната посявка. Ако основната посявка не е в достатъчно количество, се изследва използваната за производството ваксина, която е била с най-нисък процес на превръщане. Ако се използва друг процес на превръщане, това се обосновава. Първоначалната ваксинация се извършва, като се използва начина на приложение, който най-вероятно води до реверсия към вирулентността. Извършат се серийни процеси на превръщане в пет прицелни групи животни, освен ако не съществува причина за повече на брой процеси на превръщане или организъмът не изчезне по-рано от изпитваните животни. Когато организъмът не се репликира адекватно, в прицелните видове се осъществяват колкото е възможно повече процеси на превръщане.

6.4. Биологични свойства на щама на ваксината

Други изпитвания могат да са необходими, за да се определят колкото е възможно по-точно присъщите биологични свойства на щама на ваксината (например невротропизъм).

6.5. Рекомбинация или геномно пресортиране на щамове

Обсъжда се вероятността от рекомбинация или геномно пресортиране с теренни или други щамове.

7. Безопасност на потребителите

Този раздел включва обсъждане на установените в предходните раздели ефекти, които свързват тези ефекти с вида и размера на човешко излагане на продукта, с оглед формулирането на подходящи предупреждения за потребителите и други мерки за управление на риска.

⁽¹⁾ ОВ L 325, 12.12.2003 г., стр. 31.

8. Изследване на остатъчните количества

За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти обикновено не е необходимо да се правят изследвания за остатъчни количества. От друга страна, когато при производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти се използват аджуванти и/или консерванти, трябва да се вземе предвид възможността остатъчни количества да останат в храните. При необходимост се изследват ефектите от тези остатъчни количества.

Прави се предложение за карентен период и се обсъжда неговата адекватност по отношение на всяко изследване за остатъчни количества, което е правено.

9. Взаимодействия

Ако в резюмето на характеристиките на продукта е обявена съвместимост с други ветеринарни имунологични продукти, в такъв случай се разследва безопасността на асоциацията. Отбелязва се всяко друго известно взаимодействие с ветеринарни лекарствени продукти.

В. ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Освен ако не е обосновано, резултатите от лабораторните изследвания се допълват с данни от теренните изследвания, като се използват партидите, произведени в съответствие с производствения процес, описан в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Както безопасността, така и ефикасността могат да бъдат изследвани по време на същите теренни изследвания.

Г. ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА ОКОЛНАТА СРЕДА

Целта на оценката на риска за околната среда е да се оценят потенциалните вредни ефекти, които употребата на продукта може да причини на околната среда и да набележат предпазни мерки, които могат да са необходими за намаляване на такива рискове.

Тази оценка обикновено се провежда на две фази. Първата фаза от оценката се провежда винаги. Представят се подробни данни относно оценката в съответствие с установеното ръководство. Оценката показва потенциалното излагане на околната среда на въздействието на продукта и нивото на свързания с подобно излагане риск, като отчита по-специално следните аспекти:

- прицелните животински видове и предложения начин на употреба,
- метода на прилагане, по-специално вероятната степен, до която продуктът ще влиза директно в системата на околната среда,
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции в околната среда чрез третиранни животни, запазване в такива екскрети,
- изхвърляне на неизползван или отпадъчен продукт.

При живи шамове на ваксината, които могат да бъдат зоотични, се извършва оценка на риска за човека.

Когато заключенията от първата фаза покажат потенциално излагане на околната среда на продукта, заявителят продължава с втората фаза и оценява потенциалния(ите) риск(ове), който(които) ветеринарният лекарствен продукт може да причини на околната среда. Когато е необходимо, се извършват допълнителни изследвания за въздействието на продукта (почва, вода, въздух, водни системи, неприцелни организми).

Д. ОЦЕНКА, ИЗИСКВАНА ЗА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, КОИТО СЪДЪРЖАТ ИЛИ СЕ СЪСТОЯТ ОТ ГЕНЕТИЧНО МОДИФИЦИРАНИ ОРГАНИЗМИ

В случай на ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми, заявлението се придружава и от документите, изисквани по силата на член 2 и част В от Директива 2001/18/ЕО.

ЧАСТ 4: ИЗПИТВАНИЯ ЗА ЕФИКАСНОСТ

ГЛАВА I

1. Общи принципи

Целта на опитите, описани в тази част, е да се докаже или потвърди ефикасността на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт. Всички претенции на заявителя, отнасящи се до свойствата, ефектите и употребата на продукта, се подкрепят напълно от резултатите от специални опити, съдържащи се в заявлението за разрешително за пускане на пазара.

2. Провеждане на опитите

Всички опити за ефикасност се правят в съответствие с изцяло обмислен подробен протокол, който се изготвя в писмен вид преди началото на опита. Хуманното отношение към опитните животни е предмет на ветеринарен контрол и се взема изцяло под внимание по време на съставянето на всеки протокол за опит и по време на провеждането на опита.

Изискват се предварително установени систематични писмени процедури за организацията, провеждането, събирането на данни, документирането и проверката на опитите за ефикасност.

Освен ако не е обосновано друго, теренните опити се извършват в съответствие с установените принципи за добра клинична практика.

Преди началото на всеки теренен опит се получава и документира информираното съгласие на собственика на животните, които ще бъдат използвани в опита. По-специално, собственикът на животните се информира в писмен вид за последиците от участието в опита върху последващото премахване на третираните животни или за получаването на храни от третирани животни. Копие от това известие, с подпис и дата от собственика на животното, се прилага към документацията за опита.

Освен ако теренният опит не се провежда на сяло, разпоредбите на членове 55, 56 и 57 се прилагат по аналогия за етикетиранието на препарата, предназначен за употреба при ветеринарни теренни опити. Във всички случаи обозначението „само за употреба при теренни ветеринарни опити“ трябва да бъде поставено по видим и неизтриваем начин върху етикета.

ГЛАВА II

A. Общи изисквания

1. Изборът на щама антигени или ваксина се обосновава въз основа на епизоологични данни.
2. Опитите за ефикасност, проведени в лаборатория, са контролни опити, при които се използват нетретирани контролни животни, освен ако предвид хуманитарното отношение към животните не се вземе друго решение и ефикасността може да бъде доказана по друг начин.

По принцип, тези лабораторни опити се подкрепят от опити, извършени при теренни условия, като се използват нетретирани контролни животни.

Всички опити се описват достатъчно подробно, за да е възможно повтарянето им като контролирани изпитвания, провеждани по искане от страна на компетентните органи. Изследователят доказва валидността на всички използвани техники.

Докладват се всички получени резултати независимо от това дали са благоприятни или неблагоприятни.

3. Ефикасността на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт се доказва за всяка категория прицелни животински видове, които се препоръчват за ваксинация, по всеки препоръчителен начин на приложение и използвайки предложената схема за прилагане. Адекватно се оценява влиянието върху ефикасността на пасивно получени и придобити от майката антитела, където това е уместно. Началото и продължителността на имунитета се установяват и подкрепят с данни от опитите, освен ако не е обосновано друго.
4. Доказва се ефикасността на всеки от компонентите на многовалентни и комбинирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти. Ако продуктът се препоръчва за прилагане в комбинация или едновременно с друг ветеринарен лекарствен продукт, се доказва, че продуктите са съвместими.
5. Когато продукт представлява част от схема за ваксиниране, препоръчана от заявителя, се доказва първоначалният или усилващ ефект или приносът на ветеринарния имунологичен продукт за ефикасността на схемата като цяло.
6. Дозата, която следва да се използва, е количеството продукт, което следва да се препоръча за използване, а партидата, използвана за изпитването за ефикасност, се взема от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в част 2 на заявлението.
7. Ако в резюмето на характеристиките на продукта е заявена съвместимост с други имунологични продукти, в такъв случай се разследва безопасността на асоциацията. Отбелязва се всяко друго известно взаимодействие с други ветеринарни лекарствени продукти. Съвместна или едновременна употреба може да бъде разрешена, ако бъде подкрепена от съответни изследвания.
8. За диагностични имунологични ветеринарни лекарствени продукти, приложени на животни, заявителят отбелязва как трябва да се тълкуват реакциите от продукта.
9. За ваксините, които имат за цел да разграничат ваксинираните от инфектираните животни (маркерни ваксини) и при които твърдението за ефикасността почива на диагностични изпитвания *in vitro*, е налице необходимост от предоставяне на достатъчно сведения за диагностичните изпитвания, което да позволи да се направи адекватна оценка на твърденията във връзка с маркерните свойства.

Б. Лабораторни опити

1. По принцип, демонстриране на ефикасността се провежда при добре контролирани лабораторни условия чрез провокация след прилагане на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт на прицелно животно при препоръчителните условия за употреба. Доколкото е възможно, условията, при които се извършва провокацията, възпроизвеждат естествените условия за инфекция. Предоставят се данни относно шама на провокацията и нейното съответствие.

За живите ваксини, освен ако не бъде обосновано друго, се използват партидите, които съдържат минимум титър или сила. За останалите продукти, освен ако не бъде обосновано друго, се използват партидите с минимално активно съдържание.

2. Ако е възможно, имунният механизъм (междуклетъчни/хуморални, локални/обща класове имуноглобулин), който започва след прилагането на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт на прицелни животни по препоръчания начин на приложение, се определя и документира.

В. Теренни опити

1. Освен ако не е обосновано, резултатите от лабораторните опити се допълват с данни от теренните опити, като се използват партидите, представителни за производствения процес, описан в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Както безопасността, така и ефикасността могат да бъдат изследвани по време на същото теренно изследване.
2. Когато лабораторните опити не могат да подкрепят ефикасността, може да се приеме само провеждане на теренните опити.

ЧАСТ 5: ДАННИ И ДОКУМЕНТИ

А. ВЪВЕДЕНИЕ

Досието от изследванията за безопасност и ефикасност включва въведение, определящо предмета и посочващо направените изпитвания, съгласно части 3 и 4, а също и резюме с подробни позовавания на публикации. Това резюме съдържа обективно обсъждане на всички получени резултати и води до заключение за безопасността и ефикасността на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт. Пропускането на някои от посочените изпитвания или опити се отбелязва и обсъжда.

Б. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

За всички изследвания се предоставят:

1. резюме;
2. наименование на органа, извършил изследванията;
3. подробен протокол за експеримента, с описание на използваните методи, апаратура и материали, данни като вид или порода на животните, категории животни, от къде са взети, тяхната идентификация и номер, условия, при които са гледани и хранени животните (посочване, *inter alia*, на това дали са свободни от определени патогени и/или определени антитела, естеството и количеството на добавките, съдържащи се във фуража), доза, начин, схема и дати на прилагане, описание и обосновка на използвания статистически метод;
4. в случай на контролни животни, дали са получили плацебо или не са били третирани;
5. в случай на третирани животни и при целесъобразност, дали са приели изпитвания продукт или друг продукт, разрешен в Общността;
6. всички общи и индивидуални наблюдения и получени резултати (със средни стойности и стандартни отклонения), независимо от това дали са благоприятни или неблагоприятни. Данните трябва да се описват с достатъчно подробности, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора. Изходните данни са представени в табличен вид. За обяснение и илюстрация резултатите могат да са съпроводени от репродукции на записи, фотомикрографии и други;
7. естество, честота и продължителност на наблюдаваните нежелани ефекти;
8. брой животни, преждевременно отпаднали от изследването, и причините за това;
9. статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за изпитване, и отклонения в данните;
10. поява и протичане на междуременно появили се заболявания;
11. всички подробности, отнасящи се до ветеринарните лекарствени продукти (различни от продукта на изследване), прилагането на които е било необходимо по време на изследването;
12. обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността и ефикасността на продукта.

В. ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Данните, отнасящи се до теренните изследвания, са достатъчно подробни, за да позволят да се направи обективна оценка. Те включват следното:

1. резюме;
2. име, адрес, функция и квалификация на отговорния изследовател;
3. място и дата на прилагане, идентификационен код, който може да бъде свързан с името и адреса на собственика на животното(ите);
4. подробности от протокола от опита, описващ използваните методи, апаратура и материали, подробности като начин на приложение, схема на прилагане, доза, категории животни, продължителност на наблюдение, серологичен отговор и други изследвания, направени на животните след прилагането;
5. в случай на контролни животни, дали са получили плацебо или не са били третираны;
6. идентификация на третираните и контролните животни (колективно или индивидуално, както е подходящо), като видове, породи или шамове, възраст, тегло, пол, физиологично състояние;
7. кратко описание на метода на отглеждане и хранене, като се споменават естеството и количеството на всички добавки, съдържащи се във фуража;
8. всички данни от наблюденията, представянето и резултатите (със средни стойности и стандартни отклонения); индивидуалните данни се отбелязват, когато се провеждат изпитвания и измервания на отделни индивиди;
9. всички наблюдения и резултати от изследванията, благоприятни или неблагоприятни, с пълно описание на наблюденията и резултатите от обективните изпитвания на дейността, необходими за оценяването на продукта; използваните техники трябва да са определени и важноста на всяко отклонение в резултатите да бъде обяснена;
10. ефекти върху производителността на животните;
11. брой животни, преждевременно отпаднали от изследването, и причините за това;
12. естество, честота и продължителност на наблюдаваните нежелани ефекти;
13. поява и протичане на междуременно появили се заболявания;
14. всички подробности относно ветеринарни лекарствени продукти (различни от изследвания продукт), които са приложени преди или успоредно с изследвания продукт или по време на периода на наблюдение; подробности за всички наблюдавани взаимодействия;
15. обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността и ефикасността на продукта.

Част 6: БИБЛИОГРАФСКА СПРАВКА

Прави се подробно изложение на библиографията, цитирана в резюмето, посочено в част 1, и се представят копия.

ДЯЛ III

ИЗИСКВАНИЯ ЗА СПЕЦИФИЧНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШИТЕЛНИ ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА

1. Генерични ветеринарни лекарствени продукти

Заявленията, основани на член 13 (генерични ветеринарни лекарствени продукти) съдържат данните, посочени в дял I, части 1 и 2 от настоящото приложение, наред с оценка на риска за околната среда и сведения, доказващи, че продуктът има същия качествен и количествен състав в активни субстанции и същата фармацевтична форма като референтния лекарствен продукт, както и данни, показващи биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт. Ако референтният ветеринарен лекарствен продукт е биологичен лекарствен продукт, се изпълняват изискванията за документацията, посочени в раздел 2 за сходни биологични ветеринарни лекарствени продукти.

За генеричните ветеринарни лекарствени продукти подробните и критични резюмета относно безопасността и ефикасността отделят по-специално внимание на следните елементи:

- основанията да се твърди сходство по същество;
- обобщение на примесите в партидите на активната(ите) субстанция(и), както и на готовия лекарствен продукт (и, където е приложимо, на продуктите от разграждането, получавани се по време на съхранението), предложени за използване в продукта, който ще се пуска на пазара, заедно с оценка на тези примеси;
- оценка на изследванията на биоеквивалентността или обосновка на причините, поради които изследванията не са били проведени в съответствие с установените ръководства;
- ако е приложимо, заявителят представя допълнителни данни, с цел да покаже еквивалентността на безопасното и ефективно действие на различни соли, естери или производни на разрешена активна субстанция; тези данни включват доказателство за това, че няма промяна във фармакокинетичните или фармакодинамичните свойства на терапевтичната част и/или в токсичността, които биха могли да дадат отражение върху профила на безопасността/ефикасността.

Всяко твърдение в резюмето на характеристиките на продукта, което не е известно или за което не може да се направи заключение от свойствата на лекарствения продукт и/или неговата терапевтична група, следва да се разгледа в неклиничните/клиничните обзори/резюмета и да се докаже чрез публикации и/или допълнителни изследвания.

За генеричните ветеринарни лекарствени продукти, които трябва да бъдат приложени мускулно, подкожно или трансдермално, се предоставят следните допълнителни данни:

- доказателство за еквивалентно или различно изчерпване на остатъчните количества от мястото на прилагане, което може да бъде подкрепено от съответни изследвания за изчерпване на остатъчните количества;
- доказателство за поносимостта на прицелното животно на мястото на прилагане, което може да бъде подкрепено от съответни изследвания за поносимост на прицелното животно.

2. Сходни биологични ветеринарни лекарствени продукти

В съответствие с член 13, параграф 4, когато биологичен ветеринарен лекарствен продукт, сходен с референтен биологичен ветеринарен лекарствен продукт, не изпълнява условията, фигуриращи в определението за генеричен лекарствен продукт, информацията, която трябва да се представи, не се ограничава само до части 1 и 2 (фармацевтични, химични и биологични данни), а трябва да бъде допълнена с данни относно биоеквивалентността и бионаличността. В подобни случаи се предоставят допълнителни данни, и по-специално относно безопасността и ефикасността на продукта.

- Видът и количеството допълнителни данни (т.е. токсикологични и други изследвания за безопасност и подходящи клинични изследвания) се определят на базата на всеки отделен случай съгласно съответните научни насоки.
- Поради разнообразието на биологичните ветеринарни лекарствени продукти, компетентните органи определят нужните изследвания, предвидени в части 3 и 4, като вземат предвид специфичните характеристики на всеки отделен биологичен ветеринарен лекарствен продукт.

Общите принципи, които трябва да се приложат, са разгледани в насоки, които се приемат от агенцията, съобразно характеристиките на съответния биологичен ветеринарен лекарствен продукт. Ако референтният биологичен ветеринарен лекарствен продукт има повече от едно показание, ефикасността и безопасността на биологичния ветеринарен лекарствен продукт, за който се твърди, че е сходен, се обосновава, или ако е необходимо, показанията, за чието наличие се претендира, се доказват поотделно.

3. Утвърдена ветеринарномедицинска употреба

За ветеринарни лекарствени продукти, чиято(ито) активна(и) субстанция(и) има(т) „утвърдена ветеринарномедицинска употреба“, както е посочено в член 13а, призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност, се прилагат изложените по-долу специфични правила.

Заявителят представя части 1 и 2 така, както е описано в дял I от настоящото приложение.

За части 3 и 4, подробна научна библиография разглежда всички аспекти на безопасността и ефикасността.

С цел да се докаже утвърдената ветеринарномедицинска употреба, се прилагат следните специфични правила:

3.1 С цел установяване на утвърдена ветеринарномедицинска употреба на съставките на ветеринарните лекарствени продукти се вземат предвид следните фактори:

- а) времето, през което е използвана дадена активна субстанция;
- б) количествените аспекти на употребата на активната субстанция;
- в) степента на научния интерес, предизвикан от употребата на активната субстанция (отразен в публикуваната научна литература);
- г) еднозначността на научните оценки.

Възможно е да са необходими различни периоди от време за установяването на утвърдената ветеринарномедицинска употреба на различните субстанции. Във всеки случай обаче периодът от време, който се изисква за установяването на утвърдената ветеринарномедицинска употреба на съставка на даден лекарствен продукт, не може да бъде по-малък от десет години от първата системна и документирана употреба на тази субстанция като ветеринарен лекарствен продукт в Общността.

3.2 Представената от заявителя документация включва всички аспекти на оценката на безопасността и/или ефикасността на продукта за предложеното показание при прицелните видове, като се използват предложения начин на приложение и режим на дозировка. Тя трябва да включва или насочва към съответната литературна справка, вземайки предвид изследванията, проведени преди и след пускането на пазара, както и научните публикации върху натрупания опит под формата на епидемиологични, и по-специално, на сравнителни епидемиологични изследвания. Представя се цялата документация, както благоприятната, така и неблагоприятната. По отношение на разпоредбите във връзка с утвърдената ветеринарномедицинска употреба от особена важност е да се изясни, че библиографската справка, в която има препратки към други източници на доказателства (изследвания, проведени след пускане на даден лекарствен продукт на пазара, епидемиологични изследвания и т.н.), а не само данните, свързани с изпитванията и опитите, може да служи като валидно доказателство за безопасността и ефикасността на даден продукт, ако в заявлението по задоволителен начин се обяснява и аргументира използването на тези източници на информация.

- 3.3 Специално внимание трябва да се обърне на всякакви липсващи сведения, като трябва да се обосноват причините, поради които може да се подкрепи приемливо ниво на безопасност и/или ефикасност въпреки липсата на някои изследвания.
- 3.4 В подробните и критични резюмета относно безопасността и ефикасността трябва да се обясни значението на всички представени данни, имащи отношение към даден продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара. Трябва да се прецени дали проучваният продукт може да се счита или не за сходен с продукта, за който е подадено заявление за разрешително за пускане на пазара, независимо от съществуващите различия.
- 3.5 Опитът, придобит след пускането на пазара на други продукти, които съдържат същите съставки, е от особено значение и заявителите обръщат специално внимание на този аспект.

4. Комбинирани ветеринарни лекарствени продукти

В случая на заявления, основани на член 13б, за комбинирания ветеринарен лекарствен продукт се представя досие, съдържащо части 1, 2, 3 и 4. Няма необходимост от представяне на изследвания относно безопасността и ефикасността на всяка една активна субстанция. Независимо от това, в заявлението за фиксирана комбинация е възможно да се включи информация относно отделните субстанции. Представянето на данни за всяка отделна активна субстанция, във връзка с необходимите изследвания за безопасност на потребителите, с изследванията на изчерпването на остатъчните количества и с клиничните изследвания на фиксирания комбиниран продукт, може да се счете за достатъчна причина данните по отношение на комбинирания продукт да бъдат пропуснати от съображения за хуманно отношение към животните и предвид ненужното изпитване върху животни, освен ако няма подозрение за взаимодействие, водещо до повишена токсичност. Когато е приложимо, се представя информация относно производствените предприятия и оценката на безопасността на външните агенти.

5. Заявления за информирано съгласие

Заявленията, основани на член 13в, съдържат данните, описани в дял 1, част 1 от настоящото приложение, при условие че притежателят на разрешителното за пускане на пазара на оригиналния ветеринарен лекарствен продукт е дал на заявителя своето съгласие да се позове на части 2, 3 и 4 от досието на този продукт. В този случай не е налице необходимост от представяне на подробни и критични резюмета относно качеството, безопасността и ефикасността.

6. Документация за заявленията в изключителни случаи

Разрешителното за пускане на пазара може да бъде издадено, при условие че бъдат спазени някои специфични задължения, съгласно които заявителят въвежда специфични процедури, по-специално по отношение на безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт, в случаите, както е предвидено в член 26, параграф 3 от настоящата директива, заявителят може да докаже, че не е в състояние да предостави изчерпателни данни относно ефикасността и безопасността при нормални условия на употреба.

При определянето на основните изисквания за всички заявления, посочени в настоящия раздел, следва да спазват приетите от агенцията насоки.

7. Комбинирани заявления за разрешителни за пускане на пазара

Комбинираните заявления за разрешителни за пускане на пазара представляват заявления, в които част(и) 3 и/или 4 от досието се състоят от проведените от заявителя изследвания за безопасност и ефикасност, както и от библиографска справка. Всички останали части отговарят на структурата, описана в дял I, част I от настоящото приложение. Компетентният орган приема предложения формат, представен от заявителя на базата на всеки отделен случай.

ДЯЛ IV

ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШИТЕЛНИ ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА НА КОНКРЕТНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В настоящата част са изложени специалните изисквания по отношение на определени ветеринарни лекарствени продукти, свързани с естеството на съдържащите се в тях активни субстанции.

1. ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

А. ОСНОВНО ДОСИЕ НА ВАКСИННИЯ АНТИГЕН

За определени имунологични ветеринарни лекарствени продукти и чрез дерогация от разпоредбите на дял II, част 2, раздел В относно активните субстанции, се въвежда понятието за основно досие на ваксинния антиген.

За целите на настоящото приложение „основно досие на ваксинния антиген“ означава отделна част от документацията на заявлението за разрешително за пускане на пазара на ваксина, която съдържа цялата необходима информация относно качеството на всяка от активните субстанции, част от този ветеринарен лекарствен продукт. Отделната част може да бъде обща за една или повече моновалентни и/или комбинирани ваксини, представени от един и същ заявител или притежател на разрешително за пускане на пазара.

Научните насоки за подаване и оценка на дадено основно досие на ваксинния антиген се приемат от агенцията. Процедурата по подаване и оценка на дадено основно досие на ваксинен антиген следва ръководството, публикувано от Комисията в „Правила за лекарствените продукти в Европейския съюз“, том 6Б, Указания към заявителите.

Б. МНОГОЩАМОВО ДОСИЕ

За определени имунологични ветеринарни лекарствени продукти (за болестите шап, инфлуенца по птиците и син език) и чрез дерогация от разпоредбите на дял II, част 2, раздел В относно активните субстанции, се въвежда понятието за ползване на многощамово досие.

Многощамово досие означава едно-единствено досие, съдържащо данните, необходими за извършването на единна и задълбочена научна оценка на различните шамове/комбинации от шамове, която да позволи издаването на разрешителни за ваксини срещу антигенно променливите вируси.

Научните насоки за подаване и оценка на дадено многощамово досие се приемат от агенцията. Процедурата по подаване и оценка на многощамови досиета следва ръководството, публикувано от Комисията в „Правила за лекарствените продукти в Европейския съюз“, том 6Б, Указания към заявителите.

2. ХОМЕОПАТИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В настоящия раздел са изложени конкретните разпоредби, отнасящи се до прилагането на дял I, части 2 и 3 по отношение на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, както са описани в член 1, параграф 8.

Част 2

Разпоредбите на част 2 се прилагат към представените документи в съответствие с член 18 в опростената процедура за регистрация на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17, параграф 1, както и към документите за издаване на разрешителни за други хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 19, параграф 1, като се вземат предвид изложените по-долу изменения.

а) Терминология

Латинското наименование на хомеопатичния шок, описан в заявлението за разрешително за пускане на пазара, съответства на латинското наименование в *Европейската фармакопея* или при липса на такова, в официална фармакопея на държава-членка. Когато е подходящо, се представя и традиционното(ите) наименование(я), използвано(и) във всяка държава-членка.

б) Контрол върху изходните материали

Данните и документите по изходните материали, т.е. всички използвани материали, включително суровините и междинните материали до крайното разтваряне, влизачи в състава на крайния хомеопатичен ветеринарен лекарствен продукт, които придружават заявлението, са придружени с допълнителни данни относно хомеопатичния шок.

Общите изисквания по отношение на качеството се прилагат към всички изходни материали и суровини, включително и към междинните етапи от производствения процес до крайното разтваряне, които влизат в състава на крайния хомеопатичен продукт. Ако в състава влиза и токсичен елемент, той следва да се подложи, при възможност, на контрол по време на крайното разтваряне. Въпреки това, ако поради високата степен на разтваряне, това не е възможно, токсичната съставка се подлага на контрол на по-ранен етап. Всяка фаза на производствения процес — от изходните материали до крайния разтвор, който влиза в състава на готовия продукт — се описва изцяло.

В случай че в производствения процес съществува фаза разтваряне, стъпките, включени във фазата на разтваряне, се извършват в съответствие с хомеопатичните методи на производство, изложени в съответната монография от *Европейската фармакопея* или, при липса на такава, в официална фармакопея на държава-членка.

в) *Контролни изпитвания на крайния лекарствен продукт*

Общите изисквания за качество се прилагат за крайните хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти. Всяко изключение се обосновава надлежно от заявителя.

Провеждат се идентификация и анализ на всички съставки, които са от значение от токсикологична гледна точка. Ако могат да се представят аргументи, че за всички съставки, които са от значение от токсикологична гледна точка, не е възможно да се проведе идентификация и/или анализ, например поради степента на разтваряне в крайния лекарствен продукт, качеството се доказва посредством пълно валидиране на производствения процес и процеса на разтваряне.

г) *Изпитвания за стабилност*

Доказва се стабилността на крайния продукт. Данните за стабилността, получени при изследването на хомеопатичните шокове, обикновено могат да се отнесат и към разтворите/по-силните продукти, получени от тях. Ако, поради степента на разтваряне, не е възможно да се проведе идентификация или анализ на активната субстанция, тогава могат да се вземат предвид данните за стабилността по отношение на фармацевтичната форма.

Част 3

Разпоредбите на част 3 се прилагат за опростената процедура по регистрация на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17, параграф 1 от настоящата директива със следната спецификация, без да се накърняват разпоредбите на Регламент (ЕИО) № 2377/90 относно субстанциите, влизащи в състава на хомеопатичните шокове, предназначени за прилагане върху животински видове, от които се произвежда храна.

Липсата на каквато и да било информация трябва да бъде обоснована; така например трябва да се обосноват причините, поради които приемливо ниво на безопасност може да бъде подкрепено, въпреки липсата на някои изследвания.“
