

DIREKTYVOS

KOMISIJOS DIREKTYVA 2009/9/EB

2009 m. vasario 10 d.

iš dalies keičianti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/82/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio veterinarinius vaistus

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS BENDRIJŲ KOMISIJA,

atsižvelgdama į Europos bendrijos steigimo sutartį,

atsižvelgdamas į 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos Direktyvą 2001/82/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio veterinarinius vaistus ⁽¹⁾, ypač į jo 88 straipsnį,

kadangi:

(1) Kad veterinarinis vaistas būtų pateiktas Europos bendrijos rinkai, kompetentinga institucija turi suteikti leidimą prekiauti. Tam reikia pateikti paraiškos dokumentų rinkinį, sudarytą iš dokumentų ir kitų duomenų, susijusių su to veterinarinio vaisto tyrimų ir bandymų rezultatais.

(2) Direktyvos 2001/82/EB I priedo nuostatomis siekiama nustatyti išsamius mokslinius ir techninius veterinarinių vaistų tyrimų, pagal kuriuos reikėtų vertinti veterinarinio vaisto kokybę, saugumą ir veiksmingumą, reikalavimus. Taip pat jame yra pateikti paraiškos dokumentų rinkinio pateikimo ir turinio nurodymai.

(3) Išsamūs moksliniai ir techniniai reikalavimai, išvardyti Direktyvos 2001/82/EB I priede, turi būti suderinti su technikos pažanga, ypač su naujausių įstatymų nustatytais naujais reikalavimais. Paraiškos leidimui prekiauti dokumentų rinkinio pateikimo ir turinio reikalavimai turėtų būti patobulinti, kad būtų galima palengvinti vertinimą ir geriau panaudoti tam tikras kelių veterinarinių vaistų bendras dokumentų rinkinio dalis.

(4) Norint supaprastinti esamas veterinarinių vakcinų vertinimo procedūras, skirtas tiek pirmojo leidimo prekiauti suteikimui, tiek vėlesniems pakeitimams, susijusiems su gamybos proceso modifikacija ir atskirų kombinuotų vakcinų antigenų tyrimais, padaryti, reikėtų įdiegti naują vakcinų, kuriose yra keli antigenai, pagrindinės bylos koncepcija (vakcinos antigenų pagrindinė byla, VAPB) grindžiamą sistemą.

(5) Norint leisti prekiauti vakcinomis nuo virusų, kurių antigenai kinta, taip, kad būtų užtikrinta, jog Bendrija turėtų galimybę imtis veiksmingiausių priemonių, užkertančių kelią epizootinių ligų patekimui arba plitimui, reikėtų įvesti kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinio (angl. – *multi-strain dossier*) sąvoką. Taip bus kartu užtikrinta, kad leidimai prekiauti suteikiami remiantis objektyviais moksliniais kokybės, saugumo ir veiksmingumo kriterijais.

(6) Šioje direktyvoje nustatytos priemonės atitinka Veterinarinių vaistų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

1 straipsnis

Direktyvos 2001/82/EB I priedas keičiamas šios direktyvos priedo tekstu.

2 straipsnis

Valstybės narės priima įstatymus ir kitus teisės aktus, kurie, įsigalioję ne vėliau kaip iki 2009 m. rugsėjo 6 d., įgyvendina šią direktyvą. Jos nedelsdamos pateikia Komisijai tų nuostatų tekstus ir tų nuostatų bei šios direktyvos atitikties lentelę.

Priimdamos šias nuostatas valstybės narės daro jose nuorodą į šią direktyvą arba tokia nuoroda daroma jas oficialiai skelbiant. Valstybės narės nustato nuorodos pateikimo tvarką.

⁽¹⁾ OL L 311, 2001 11 28, p. 1.

3 straipsnis

Ši direktyva įsigalioja dvidešimtą dieną nuo jos paskelbimo *Europos Bendrijų oficialiajame leidinyje*.

4 straipsnis

Ši direktyva skirta valstybėms narėms.

Priimta Briuselyje, 2009 m. vasario 10 d.

Komisijos vardu
Günter VERHEUGEN
Pirmininko pavaduotojas

PRIEDAS

„I PRIEDAS

**VETERINARINIŲ VAISTŲ CHEMINIAI, FARMACINIAI IR ANALITINIAI STANDARTAI, SAUGUMO IR
LIKUČIŲ TYRIMAI, IKIKLINIKINIAI IR KLINIKINIAI TYRIMAI**

TURINYS

ĮŽANGA IR BENDRIEJI PRINCIPAI	17
I ANTRAŠTINĖ DALIS	
VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS IMUNOLOGINIUS, REIKALAVIMAI	18
1 DALIS. DOKUMENTŲ RINKINIO SANTRAUKA	18
A. ADMINISTRACINĖ INFORMACIJA	18
B. VAISTO SAVYBIŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS	18
C. IŠSAMIOS IR KRITINĖS SANTRAUKOS	18
2 DALIS. FARMACINIAI DUOMENYS (FIZINĖ IR CHEMINĖ, BIOLOGINĖ AR MIKROBIOLOGINĖ INFORMA- CIJA (KOKYBĖ))	19
Bendrieji principai ir reikalavimai	19
A. SUDEDAMŲJŲ DALIŲ KOKYBINIAI IR KIEKYBINIAI DUOMENYS	20
1. Kokybiniai duomenys	20
2. Įprastinė terminija	20
3. Kiekybiniai duomenys	20
4. Vaistų kūrimas	21
B. GAMYBOS BŪDO APRAŠYMAS	21
C. PRADINIŲ VAISTINIŲ MEDŽIAGŲ KONTROLĖ	22
1. Bendrieji reikalavimai	22
1.1. Veikliosios medžiagos	22
1.1.1. Farmakopėjose išvardytos veikliosios medžiagos	23
1.1.2. Farmakopėje neaprašytos veikliosios medžiagos	24
1.1.3. Fizikinės ir cheminės savybės, galinčios padaryti įtaką biotinkamumui	24
1.2. Pagalbinės vaistą sudarančios medžiagos	24
1.3. Pakuotės uždarymo sistemos	25
1.3.1. Veikliosios medžiagos	25
1.3.2. Gatavo vaisto	25
1.4. Biologinės kilmės medžiagos	25
D. KONTROLINIAI TYRIMAI GAMYBOS PROCESO TARPINIAIS ETAPAIS	26

	E.	GATAVO VAISTO TYRIMAI	26
	1.	Bendrosios gatavo vaisto savybės	27
	2.	Veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) identifikavimas ir analizė	27
	3.	Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė	28
	4.	Saugumo tyrimai	28
	F.	STABILUMO BANDYMAI	28
	1.	Veiklioji medžiaga (-os)	28
	2.	Gatavas vaistas	28
	G.	KITA INFORMACIJA	29
3 DALIS.		SAUGUMO IR LIKUČIŲ TYRIMAI	29
	A.	Saugumo tyrimai	29
	I SKYRIUS.	TYRIMŲ ATLIKIMAS	29
	1.	Tikslus vaisto ir jo veikliųjų medžiagų identifikavimas	29
	2.	Farmakologija	30
	2.1.	Farmakodinamika	30
	2.2.	Farmakokinetika	30
	3.	Toksikologija	30
	3.1.	Vienos dozės toksiškumas	31
	3.2.	Kartotinių dozių toksiškumas	31
	3.3.	Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas	32
	3.4.	Toksiškumas reprodukcijai, įskaitant toksinį poveikį vystymuisi	32
	3.4.1.	<i>Poveikio reprodukcijai tyrimai</i>	32
	3.4.2.	<i>Toksiškumo vystymuisi tyrimai</i>	32
	3.5.	Genotoksiškumas	32
	3.6.	Kancerogeniškumas	33
	3.7.	Išimtys	33
	4.	Kiti reikalavimai	33
	4.1.	Specialūs tyrimai	33
	4.2.	Mikrobiologinės likučių ypatybės	33
	4.2.1.	<i>Galimas poveikis žmonių virškinimo trakto mikroflorai</i>	33
	4.2.2.	<i>Galimas poveikis mikroorganizmams, naudojamiems pramoninei maisto gamybai</i>	33
	4.3.	Žmonių stebėjimai	33
	4.4.	Atsparumo vystymasis	34
	5.	Naudotojo saugumas	34

	6.	Rizikos aplinkai vertinimas	34
	6.1.	Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje nėra arba kurie nesudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas	34
	6.2.	Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas	34
	II	SKYRIUS DUOMENŲ IR DOKUMENTŲ PATEIKIMAS	34
	B.	Likučių tyrimai	35
	I	SKYRIUS TYRIMŲ ATLIKIMAS	35
	1.	Ižanga	35
	2.	Metabolizmas ir likučių kinetika	36
	2.1.	Farmakokinetika (rezorbcija, pasiskirstymas, metabolizmas, išskyrimas)	36
	2.2.	Likučių pašalinimas	36
	3.	Likučių tyrimo analitiniai metodai	36
	II	SKYRIUS DUOMENŲ IR DOKUMENTŲ PATEIKIMAS	37
	1.	Vaisto identifikavimas	37
4 DALIS.		IKIKLINIKINIAI IR KLINIKINIAI TYRIMAI	38
	I	SKYRIUS. IKIKLINIKINIŲ TYRIMŲ REIKALAVIMAI	38
	A.	Farmakologija	38
	A.1.	Farmakodinamika	38
	A.2.	Atsparumo vystymasis	38
	A.3.	Farmakokinetika	38
	B.	Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas	39
	II	SKYRIUS. KLINIKINIŲ TYRIMŲ REIKALAVIMAI	39
	1.	Bendrieji principai	39
	2.	Klinikinių tyrimų atlikimas	40
	III	SKYRIUS. DUOMENYS IR DOKUMENTAI	40
	1.	Ikiklinikinių tyrimų rezultatai	40
	2.	Klinikinių tyrimų rezultatai	41
II ANTRAŠTINĖ DALIS			
		IMUNOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI	43
1 DALIS.		DOKUMENTŲ RINKINIO SANTRAUKA	43
	A.	ADMINISTRACINĖ INFORMACIJA	43
	B.	VAISTO SAVYBIŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS	43
	C.	IŠSAMIOS IR KRITINĖS SANTRAUKOS	43

2 DALIS.	CHEMINĖ, FARMACINĖ IR BIOLOGINĖ (MIKROBIOLOGINĖ) INFORMACIJA (KOKYBĖ)	44
A.	SUEDAMŪJŲ DALIŲ KOKYBINIAI IR KIEKYBINIAI DUOMENYS	44
1.	Kokybiniai duomenys	44
2.	„Įprastinė terminija“	44
3.	Kiekybiniai duomenys	45
4.	Vaisto kūrimas	45
B.	GAMYBOS BŪDO APRAŠYMAS	45
C.	PRADINIŲ VAISTINIŲ MEDŽIAGŲ GAMYBA IR KONTROLĖ	45
1.	Į farmakopėjas įrašytos pradinės vaistinės medžiagos	46
2.	Į farmakopėjas neįrašytos pradinės vaistinės medžiagos	46
2.1.	Biologinės pradinės vaistinės medžiagos	46
2.2.	Nebiologinės kilmės pradinės vaistinės medžiagos	47
D.	GAMYBOS PROCESE ATLIEKAMI KONTROLINIAI TYRIMAI	47
E.	GATAVO VAISTO KONTROLINIAI TYRIMAI	48
1.	Bendrosios gatavo vaisto savybės	48
2.	Veikliosios medžiagos (-ų) identifikavimas	48
3.	Serijos titras ar imunogeniškumas	48
4.	Adjuvantų identifikavimas ir analizė	48
5.	Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė	48
6.	Saugumo tyrimai	48
7.	Sterilumo ir grynumo tyrimas	48
8.	Drėgmės likutis	49
9.	Inaktyvacija	49
F.	SERIJŲ VIENODUMAS	49
G.	STABILUMO BANDYMAI	49
H.	KITA INFORMACIJA	49
3 DALIS.	SAUGUMO TYRIMAI	49
A.	ĮŽANGA IR BENDRIEJI REIKALAVIMAI	49
B.	LABORATORINIAI TYRIMAI	50
1.	Vienos dozės saugumo tyrimas	50
2.	Vienkartinio perdozavimo saugumo tyrimas	50
3.	Kartotinių vienkartinė dozių įvedimo į organizmą saugumo tyrimas	50
4.	Reprodukcinės funkcijos tyrimas	51
5.	Imunologinių funkcijų tyrimas	51
6.	Specialieji reikalavimai gyvosioms vakcinoms	51
6.1.	Vakcinės padermės išplitimas	51
6.2.	Išplitimas vakcinuoto gyvūno organizme	51

6.3.	Susilpnintų vakcinų virtimas virulentiškomis	51
6.4.	Vakcinos padermės biologinės savybės	51
6.5.	Genominė padermių rekombinacija arba pasikeitimas	51
7.	Naudotojo saugumas	51
8.	Likučių tyrimai	52
9.	Sąveikos	52
C.	GAMYBINIAI TYRIMAI	52
D.	RIZIKOS APLINKAI VERTINIMAS	52
E.	REIKALAUJAMAS VETERINARINIŲ VAISTŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ARBA KURIE SUDARYTI IŠ GENETIŠKAI MODIFIKUOTŲ ORGANIZMŲ, VERTINIMAS	53
4 DALIS.	VEIKSMINGUMO TYRIMAI	53
	I SKYRIUS	53
	1. Bendrieji principai	53
	2. Tyrimų atlikimas	53
	II SKYRIUS	53
	A. Bendrieji reikalavimai	53
	B. Laboratoriniai bandymai	54
	C. Gamybiniai bandymai	54
5 DALIS.	DUOMENYS IR DOKUMENTAI	55
	A. ĮVADAS	55
	B. LABORATORINIAI TYRIMAI	55
	C. GAMYBINIAI TYRIMAI	56
6 DALIS.	BIBLIOGRAFINĖS NUORODOS	57
III ANTRAŠTINĖ DALIS		
	SPECIALIŲ LEIDIMŲ PREKIAUTI PARAIŠKŲ REIKALAVIMAI	57
	1. Generiniai veterinariniai vaistai	57
	2. Panašūs biologiniai veterinariniai vaistai	57
	3. Pripažintas vartojimas veterinarijoje	58
	4. Veterinarinių vaistų derinys	59
	5. Informuoto sutikimo prašymai	59
	6. Paraiškos dokumentai esant ypatingoms aplinkybėms	59
	7. Kombinuotos leidimo prekiauti paraiškos	59
IV ANTRAŠTINĖ DALIS		
	REIKALAVIMAI DĖL SPECIALIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ LEIDIMŲ PREKIAUTI PARAIŠKŲ	59
	1. IMUNOLOGINIAI VETERINARINIAI VAISTAI	60
	2. HOMEOPATINIAI VETERINARINIAI VAISTAI	60

IŽANGA IR BENDRIEJI PRINCIPAI

- (1) Duomenys ir dokumentai, pridedami prie paraiškos leidimui prekiauti pagal 12–13d straipsnių reikalavimus, pateikiami atsižvelgiant į šiame priede nustatytus reikalavimus ir grindžiami Komisijos rekomendacijomis dėl „Vaistų reglamentavimo Europos Sąjungoje taisyklių“, paskelbtomis 6B tome (informacija pareiškėjams, veterinariniai vaistai, dokumentų pateikimas ir turinys).
- (2) Rinkdami paraiškos leidimui prekiauti gauti dokumentus pareiškėjai taip pat atsižvelgia į veterinarijos mokslo žinių dabartinę būklę ir Europos vaistų agentūros (toliau – Agentūra) paskelbtas veterinarinių vaistų kokybės, saugumo ir veiksmingumo mokslines rekomendacijas bei kitas su vaistais susijusias Bendrijos rekomendacijas, Komisijos paskelbtas įvairiuose „Vaistų reglamentavimo Europos Sąjungoje taisyklių“ tomuose.
- (3) Veterinarinių vaistų, išskyrus imunologinius veterinarinius vaistus, dokumentų rinkinio kokybės (farmacinės) daliai (fiziniai ir cheminiai, biologiniai ir mikrobiologiniai tyrimai) taikomi visi atitinkami straipsniai, įskaitant Europos farmakopėjos bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius. Imunologinių veterinarinių vaistų dokumentų rinkinio kokybės, saugumo ir veiksmingumo dalims taikomi visi straipsniai, įskaitant Europos farmakopėjos bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius.
- (4) Gamybos procesas turi atitikti Komisijos direktyvos 91/412/EEB ⁽¹⁾ reikalavimus, nustatančius su veterinariniais vaistais susijusius principus ir rekomendacijas, be to, turi atitikti geros gamybos praktikos principus ir rekomendacijas, Komisijos paskelbtus „Vaistų reglamentavimo Europos Sąjungoje taisyklių“ 4 tome.
- (5) Visa informacija, svarbi vertinant konkretų veterinarinį vaistą, įtraukiama į paraišką, nepaisant to, ar ji tam vaistui palanki, ar ne. Ypač svarbu, kad būtų pateikti su veterinariniu vaistu susiję esminiai duomenys apie nevisiškai atliktus arba nutrauktus tyrimus ar bandymus.
- (6) Farmakologiniai, toksikologiniai, likučių ir saugumo tyrimai atliekami laikantis Geros laboratorinės praktikos nuostatų, nurodytų Europos Parlamento ir Tarybos direktyvose 2004/10/EB ⁽²⁾ ir 2004/9/EB ⁽³⁾.
- (7) Valstybės narės užtikrina, kad visi eksperimentai su gyvūnais būtų atliekami pagal Tarybos direktyvą 86/609/EEB ⁽⁴⁾.
- (8) Norint stebėti naudos ir rizikos santykio vertinimą, bet kokia nauja informacija, kurios nėra pradinėje paraiškoje, ir visa farmakologinio budrumo informacija pateikiama kompetentingai institucijai. Jau suteikus leidimą prekiauti, visi leidžiamų prekiauti veterinarinių vaistų, kaip nustatyta atitinkamai Komisijos reglamentų (EB) Nr. 1084/2003 ⁽⁵⁾ 1 straipsnyje arba (EB) Nr. 1085/2003 ⁽⁶⁾ 1 straipsnyje, dokumentų rinkinio pakeitimai pateikiami kompetentingoms institucijoms pagal tų reglamentų nuostatas.
- (9) Dokumentuose pateikiamas rizikos aplinkai dėl veterinarinių vaistų, kurie sudaryti arba kurių sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų, kaip nurodyta Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/18/EB ⁽⁷⁾ 2 straipsnyje, vertinimas. Informacija pateikiama pagal Direktyvos 2001/18/EB ir Europos Parlamento ir Tarybos Reglamento (EB) Nr. 726/2004 ⁽⁸⁾ nuostatas atsižvelgiant į Komisijos paskelbtus nurodymus.

⁽¹⁾ OL L 228, 1991 8 17, p. 70.

⁽²⁾ OL L 50, 2004 2 20, p. 44.

⁽³⁾ OL L 50, 2004 2 20, p. 28.

⁽⁴⁾ OL L 358, 1986 12 18, p. 1.

⁽⁵⁾ OL L 159, 2003 6 27, p. 1.

⁽⁶⁾ OL L 159, 2003 6 27, p. 24.

⁽⁷⁾ OL L 106, 2001 4 17, p. 1.

⁽⁸⁾ OL L 136, 2004 4 30, p. 1.

(10) Jeigu teikiamos leidimų prekiauti paraiškos dėl veterinarinių vaistų, skirtų nedideliu rinkos sektorius atitinkančių rūšių gyvūnams ir pagal nedidelius rinkos sektorius atitinkančias naudojimo indikacijas, gali būti laikomasi lankstesnio požiūrio. Tokiais atvejais turėtų būti atsižvelgiama į atitinkamas mokslines gaires ir (arba) mokslines rekomendacijas.

Šis priedas suskirstytas į keturias antraštines dalis.

I antraštinėje dalyje aprašomi standartizuoti veterinarinių vaistų, išskyrus imunologinius veterinarinius vaistus, paraiškų reikalavimai.

II antraštinėje dalyje aprašomi standartizuoti imunologinių veterinarinių vaistų paraiškų reikalavimai.

III antraštinėje dalyje aprašomi specialūs leidimų prekiauti dokumentų rinkinių tipai ir reikalavimai.

IV antraštinėje dalyje aprašyti tam tikrų tipų veterinarinių vaistų dokumento rinkinio reikalavimai.

I ANTRAŠTINĖ DALIS

VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS IMUNOLOGINIUS, REIKALAVIMAI

Veterinariniams vaistams, išskyrus imunologinius, taikomi šie reikalavimai, išskyrus nustatytuosius III antraštinėje dalyje.

1 DALIS. DOKUMENTŲ RINKINIO SANTRAUKA

A. ADMINISTRACINĖ INFORMACIJA

Veterinarinis vaistas, dėl kurio leidimo prekiauti teikiama paraiška, identifikuojamas pagal jo pavadinimą ir veikliosios medžiagos (-ų) pavadinimą kartu nurodant stiprumą, farmacinę formą, įvedimo į organizmą būdą ir formą (žr. direktyvos 12 straipsnio 3 dalies f punktą), taip pat gatavo vaisto pateikties aprašą, įskaitant pakuotę, ženklimą ir pakuotės lapelį (žr. direktyvos 12 straipsnio 3 dalies l punktą).

Pareiškėjo vardas (pavadinimas) ir adresas pateikiamas kartu su gamintojų ir vietų, susijusių su įvairiais gamybos, tyrimų ir išleidimo etapais, vardu (pavadinimu) bei adresu (įskaitant gatavo vaisto gamintoją ir veikliosios medžiagos (-ų) gamintoją (-us)), ir jei reikia, ir importuotojo vardu (pavadinimu) bei adresu.

Pareiškėjas nurodo prie paraiškos pateiktų dokumentų tomų skaičių ir jų pavadinimus bei pavyzdžius, jei jie pateikiami.

Administracinės informacijos priede turi būti pateikiamas dokumentas, liudijantis, kad gamintojui leista gaminti šiuos veterinarinius vaistus, kaip nurodyta 44 straipsnyje, kartu su sąrašu šalių, kuriose šių veterinarinių vaistų leidimai gaminti yra suteikti bei pagal 14 straipsnyje nustatytą ir valstybėse narėse patvirtintą tvarką parengtos vaisto savybių santraukų kopijos, ir sąrašas šalių, kuriose buvo pateikta paraiška dėl leidimo gaminti arba jos atmetos.

B. VAISTO SAVYBIŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaisto savybių santrauką pareiškėjas turi pateikti pagal šios direktyvos 14 straipsnio reikalavimus.

Pasiūlytas ženklavimo tekstas pirminei ir antrinei pakuotei pateikiamas pagal šios direktyvos V antraštinę dalį kartu su pakuotės lapeliu, kuris reikalaujamas pagal 61 straipsnį. Be to, pareiškėjas pateikia vieną ar daugiau gatavo vaisto pateikties (-ų) pavyzdžių ar maketų bent viena iš oficialių Europos Sąjungos kalbų; maketas gali būti pateiktas juodai baltas ir elektronine forma gavus kompetentingos institucijos išankstinį sutikimą.

C. IŠSAMIOS IR KRITINĖS SANTRAUKOS

Pagal 12 straipsnio 3 dalį pateikiamos išsamios ir kritinės vaisto tyrimų (fizinių ir cheminių, biologinių ar mikrobiologinių), saugumo ir likučių tyrimų, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų bei tyrimų vertinant galimus veterinarinio vaisto aplinkai keliamus pavojus rezultatų santraukos.

Kiekviena išsami ir kritinė santrauka parengiama, atsižvelgiant į mokslo ir technikos žinias pateikiant paraišką. Joje pateikiamas įvairių tyrimų ir bandymų, kurie aprašyti leidimo prekiauti dokumentų rinkinyje, vertinimas ir nagrinėjami visi svarbūs veterinarinio vaisto kokybės, saugumo ir veiksmingumo vertinimo klausimai. Joje pateikiami išsamūs pateiktų tyrimų ir bandymų rezultatai ir tikslios bibliografinės nuorodos.

Visi svarbūs duomenys surašomi priedėlyje ir, jei įmanoma, pateikiami lentelėse ar grafiškai. Išsamiose ir kritinėse santraukose bei priedėliuose pateikiamos tikslios nuorodos į pagrindiniuose dokumentuose esančią informaciją.

Išsamios ir kritinės santraukos pasirašomos ir nurodoma data bei informacija apie autoriaus išsilavinimą, tobulinimąsi ir profesinę patirtį. Turi būti paskelbtos profesinės autoriaus ir pareiškėjo sąsajos.

Jeigu veiklioji medžiaga įtraukta į žmonėms skirtą vaistą pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB ⁽¹⁾ I priedo reikalavimus, to priedo 2.3 skirsnio 2 modulyje numatyta bendraja kokybės santrauka galima pakeisti atitinkamai veikliosios medžiagos ar vaisto dokumentų santrauka.

Jeigu kompetentinga institucija viešai paskelbė, kad cheminė, farmacinė ir biologinė ir (arba) mikrobiologinė informacija apie gatavą vaistą gali būti įtraukta į dokumentų rinkinį tik Bendrojo techninio dokumento (BTD) forma, vaisto farmacinių tyrimų rezultatų išsami ir kritinė santrauka gali būti pateikta bendrosios kokybės santraukos forma.

Jeigu pateikta paraiška dėl gyvūnų rūšių arba indikacijų, atitinkančių mažesnius rinkos sektorius, bendroji kokybės santrauka gali būti naudojama be išankstinio kompetentingų institucijų sutikimo.

2 DALIS. FARMACINIAI DUOMENYS (FIZINĖ IR CHEMINĖ, BIOLOGINĖ AR MIKROBIOLOGINĖ INFORMACIJA (KOKYBĖ))

Bendrieji principai ir reikalavimai

Prie paraiškos leidimui prekiauti pagal 12 straipsnio 3 dalies j punkto pirmą įtrauką pridedami dokumentai bei duomenys turi būti pateikti pagal šiuos reikalavimus.

Pateikiami farmaciniai (fiziniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai) duomenys – informacija apie veikliąją medžiagą (-as) ir gatavą vaistą: gamybos procesas, apibūdinimas ir ypatybės, kokybės kontrolės procedūros ir reikalavimai, stabilumas, sudėties aprašymas, vaisto kūrimas ir pateiktis.

Visi straipsniai, įskaitant *Europos farmakopėjos* bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius, o tokių nesant – valstybės narės nacionalinės farmakopėjos, yra taikomi.

Visos tyrimo procedūros turi atitikti pradinių medžiagų ir gatavo vaisto analizės ir kokybės kontrolės kriterijus, taip pat reikėtų atsižvelgti į nustatytas rekomendacijas bei reikalavimus. Pateikiami tinkamumo patvirtinimo tyrimų rezultatai.

Tyrimo procedūra (-os) aprašoma (-os) pakankamai išsamiai, kad ją būtų galima pakartoti, kompetentingų institucijų prašymu atliekant kontrolinius tyrimus; kiekvienas savitas prietaisas ir įranga, kurie gali būti naudojami, yra pakankamai išsamiai apibūdinami ir, jei įmanoma, pridedama jų schema. Jei būtina, pateikiama laboratorinių reagentų sudėtis, papildyta jų ruošimo metodų aprašymu. Kai atliekamas tyrimas yra įtrauktas į *Europos farmakopėją* arba valstybės narės farmakopėją, ši apibūdinimą galima pakeisti išsamia nuoroda į atitinkamą farmakopėją.

Jei tinka, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė *Europos farmakopėjos* medžiaga. Jei naudojami kiti etaloniniai preparatai ar standartai, jie identifikuojami ir išsamiai apibūdinami.

⁽¹⁾ OL L 311, 2001 11 28, p. 67.

Jeigu veiklioji medžiaga įtraukta į žmonėms skirtą vaistą pagal Direktyvos 2001/83/EB I priedo reikalavimus, tos direktyvos 3 modulyje numatyta chemine, farmacine ir biologine ar mikrobiologine informacija galima pakeisti atitinkamai veikliosios medžiagos ar gatavo vaisto dokumentus.

Su veikliąja medžiaga ar gatavu vaistu susijusi cheminė, farmacinė ir biologinė (mikrobiologinė) informacija gali būti įtraukta į dokumentų rinkinį tik BTD forma, jeigu kompetentinga institucija apie šią galimybę viešai paskelbė.

Jeigu pateiktas prašymas dėl gyvūnų rūšių arba indikacijų, kurios reprezentuoja nedidelius rinkos sektorius, BTD forma gali būti naudojama be išankstinio kompetentingų institucijų sutikimo.

A. SUDEDAMŪJŲ DALIŲ KOKYBINIAI IR KIEKYBINIAI DUOMENYS

1. Kokybiniai duomenys

Vaisto visų sudedamųjų dalių „kokybinė sudėtis“ – tai pavadinimas arba aprašymas:

- veikliosios medžiagos (-ų),
- pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų), nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, įskaitant dažiklius, konservantus, adjuvantus, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas;
- išorinio apvalkalo, dengiančio veterinarinius vaistus, pvz., kapsulės, želatinos kapsulės, bei patenkančio į gyvūno organizmą vaistą praryjant ar kitaip įvedant, sudedamosios dalys.

Ši išsami informacija papildoma visais svarbiais duomenimis, apibūdinančiais pirmines pakuotes ir, jei reikia, antrines pakuotes, bei prireikus jų uždarymo būdą, kartu su išsamiu aprašymu tų prietaisų, kurie padės tą vaistą naudoti ar įvesti ir kurie bus tiekiami kartu su vaistais.

2. Įprastinė terminija

Įprastinė terminija, vartojama veterinarinių vaistų sudedamosioms dalims aprašyti, nepaisant kitų 12 straipsnio 3 dalies c punkto nuostatų taikymo, – tai:

- sudedamosios dalys, kurios aprašytos *Europos farmakopėjoje* arba, jei taip nėra, vienos iš valstybių narių nacionalinėje farmakopėjoje, apibūdinamos pagal pagrindinį pavadinimą atitinkamame straipsnyje su nuoroda į atitinkamą farmakopėją,
- kai aprašomos kitos sudedamosios dalys – tarptautinis nepatentinis pavadinimas, rekomenduotas Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO); prie šio pavadinimo gali būti pridėtas kitas nepatentinis pavadinimas arba, tokių nesant, tikslus mokslinis pavadinimas; sudedamosioms dalims, neturinčioms tarptautinio nepatentinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją,
- aprašant dažiklius – „E“ kodas, priskirtas pagal Tarybos direktyvą 78/25/EEB ⁽¹⁾.

3. Kiekybiniai duomenys

3.1. Pateikiant visų veterinarinio vaisto veikliųjų medžiagų kiekybinę sudėtį, priklausomai nuo farmacinės formos, būtina nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos masę arba biologinio aktyvumo vienetų skaičių dozavimo vienetu arba masės ar tūrio vienetu.

⁽¹⁾ OL L 11, 1978 1 14, p. 18.

Biologinio aktyvumo vienetai naudojami medžiagoms, kurių negalima apibūdinti chemiškai. Pasaulio sveikatos organizacijos numatytais atvejais naudojamas tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas. Jei tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra nustatytas, biologinio aktyvumo sutartiniai vienetai išreiškiami taip, kad teikiama informacija būtų vienareikšmė ir apibūdintų medžiagų veiklumą; kur įmanoma, naudojami *Europos farmakopėjos* vienetai.

Kai įmanoma, nurodomas biologinis aktyvumas vienetais masės ar tūrio vienetu. Tokia informacija papildoma:

- vienkartinės dozės preparatams – kiekvienos aktyviosios sudedamosios dalies, esančios vieneto pakuotėje, masė arba biologinio aktyvumo vienetais, atsižvelgiant į vaisto naudojamą tūrį, jį, kur galima, atskiedus,
- veterinariniams vaistams, kurie duodami lašais, – kiekvienos veikliosios medžiagos masė arba biologinio aktyvumo vienetais, esančiais viename laše arba tame lašų skaičiuje, kuris atitinka 1 ml arba 1 g preparato,
- aprašant sirupus, emulsijas, granulių pavidalo preparatus ir kitas farmacines formas, skiriamas matuojamais kiekiais, – kiekvienos veikliosios medžiagos masė ar biologinio veikimo vienetais matuojamame kiekyje.

3.2. Veikliųjų medžiagų, esančių junginiuose ar derivatuose, kiekybinė sudėtis turi būti išreikšta jų bendra masė ir, jei būtina ar tinkama, – veikliojo prado (ar pradų) molekulės masė.

3.3. Jei turintis veikliosios medžiagos veterinarinis vaistas pirmą kartą bet kurioje valstybėje narėje yra leidimo prekiauti paraiškos objektas, jo veikliosios medžiagos, kuri yra druska arba hidratas, kiekybinė sudėtis paprastai išreiškiama molekulės veikliosios dalelės arba dalelių masė. Visų veterinarinių vaistų, kuriais vėliau valstybėse narėse leista prekiauti, kiekybinė sudėtis išreiškiama tuo pačiu būdu tai pačiai veikliajai medžiagai.

4. Vaistų kūrimas

Pateikiamas sudėties, sudedamųjų dalių, pirminės pakuotės, galimos kitos pakuotės, antrinės pakuotės, jei tinka, numatomos gatavo vaisto pagalbinių medžiagų funkcijos ir gatavo vaisto gamybos būdo pasirinkimo paaiškinimas. Paaiškinimas grindžiamas farmacijos raidos moksliniais duomenimis. Turi būti nurodyti ir pateisinti galimi nuokrypiai gamybos metu. Turi būti įrodymai, kad mikrobiologinės charakteristikos (mikrobiologinis grynumas ir antimikrobinis aktyvumas) ir naudojimo instrukcijos yra tinkamos pagal numatomą veterinarinio vaisto naudojimo paskirtį, nurodytą leidimo prekiauti prašymo dokumentų rinkinyje.

B. GAMYBOS BŪDO APRAŠYMAS

Pateikiamas kiekvieno gamintojo pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi gamybai bei tyrimams.

Gamybos būdo aprašymas, pridedamas prie leidimo prekiauti paraiškos vadovaujantis 12 straipsnio 3 dalies d punktu, turi būti toks, kad suteiktų pakankamai informacijos apie atliktas operacijas.

Aprašyme būtina turi būti:

- pateikta tokia informacija apie įvairius gamybos etapus, kad būtų galima įvertinti, ar farmacinės formos gamybos procesai nesukels neigiamų vaisto sudedamųjų dalių pokyčių,
- visa išsami informacija, iš kurios būtų galima spręsti apie gatavo vaisto homogeniškumą, jei jis gaminamas nenutrūkstamu procesu,

- tikrasis gamybos receptas, nurodant visų naudojamų medžiagų kiekybinę sudėtį; pagalbinių medžiagų kiekiai tam tikrais atvejais, jei to reikia dėl farmacinės formos gamybos būdo, gali būti nurodyti apytikriai; turi būti paminėtos gamyboje galinčios išnykti medžiagos; taip pat būtina paminėti ir pagrįsti bet koki perteklių,
- nurodomi gamybos etapai, per kuriuos atrenkami bandiniai kontroliniams tyrimams gamybos metu atlikti ir taikomos ribinės vertės, jei kiti duomenys, esantys prie paraiškos prideduose dokumentuose, rodo, kad tokie tyrimai reikalingi gatavo vaisto kokybės kontrolei,
- eksperimentiniai tyrimai, patvirtinantys gamybos proceso tinkamumą ir, jei reikia, proceso tinkamumo tvirtinimo schema gamybos masto serijoms,
- dėl sterilių produktų, kai naudojamos ne farmakopėjos standarto sąlygos, išsamus taikomų sterilizacijos procesų ir (arba) aseptinių procedūrų aprašymas.

C. PRADINIŲ VAISTINIŲ MEDŽIAGŲ KONTROLĖ

1. Bendrieji reikalavimai

Šioje pastraipoje „pradinės vaistinės medžiagos“ – tai veterinarinio vaisto ir, jei būtina, jo pakuotės sudedamosios dalys, įskaitant uždorius, kaip tai pirmiau nurodyta A skyriaus 1 punkte.

Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos ir informacija apie tyrimus, kuriuos reikia atlikti kontroliuojant visų pradinių medžiagų serijų kokybę.

Kiekvienos pradinių medžiagų serijos įprasti tyrimai turėtų būti tokie, kaip nurodyta paraiškoje leisti prekiauti vaistais. Jei atliekami kiti tyrimai, nenurodyti farmakopėje, tai reikia pagrįsti pateikiant įrodymus, kad pradinės vaistinės medžiagos atitinka toje farmakopėje nurodytus kokybės reikalavimus.

Jeigu Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato sertifikatas išduotas pradinei medžiagai, veikliajai ar pagalbinei medžiagai, šis sertifikatas yra nuoroda į atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį.

Jeigu tinkamumo sertifikate nurodyta, gamintojas raštu pateikia pareiškėjui garantiją, kad gamybos procesas nebuvo keičiamas Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktoratui išdavus tinkamumo sertifikatą.

Norint įrodyti atitiktį nurodytai specifikacijai pateikiami pradinių medžiagų analizės sertifikatai.

1.1. Veikliosios medžiagos

Pateikiamas kiekvieno gamintojo pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi veikliosios medžiagos gamybai bei tyrimams.

Jeigu veiklioji medžiaga gerai žinoma, veikliosios medžiagos gamintojas ar pareiškėjas gali šią informaciją pateikti kaip atskirą dokumentą tiesiogiai kompetentingoms institucijoms – kaip veikliosios medžiagos gamintojo pateiktą veikliosios medžiagos pagrindinę bylą:

- a) išsamų gamybos proceso aprašymą;
- b) kokybės kontrolės gamybos metu aprašymą;
- c) tinkamumo patvirtinimo proceso aprašymą.

Tačiau šiuo atveju gamintojas pateikia pareiškėjui visus duomenis, kurių šiam galėtų pririnkti prisiimant atsakomybę už veterinarinį vaistą. Gamintojas turi raštu patvirtinti pareiškėjui, kad užtikrins gamybos serijų nuoseklumą, nekeis gamybos proceso ar specifikacijų apie tai nepranešęs pareiškėjui. Dokumentai ir duomenys, kuriais grindžiama tokio pakeitimo paraiška, teikiami kompetentingoms institucijoms, taip pat ir pareiškėjui, jeigu jie susiję su veikliosios medžiagos pagrindinės bylos pareiškėjo dalimi.

Be to, teikiama su gamybos metodu, kokybės kontrole ir priemaisomis bei molekulinės struktūros įrodymais susijusi informacija, jeigu nėra veikliosios medžiagos tinkamumo sertifikato:

1. Informacija apie gamybos procesą apima veikliosios medžiagos gamybos proceso aprašymą, kuris parodo pareiškėjo išipareigojimą gaminti veikliąją medžiagą. Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia veikliosios medžiagos gamybai, ir nurodoma, koku procesu metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Informacijoje turi atsispindėti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų numatomą paskirtį.
2. Informacija apie kokybės kontrolę turi apimti informaciją apie priimtumo kriterijus ir tyrimus, atliktus kiekvienu kritiniu etapu, informaciją apie tarpinių junginių kokybę ir kontrolę ir proceso tinkamumo patvirtinimo ir (arba) įvertinimo tyrimus. Joje taip pat turi būti veikliajai medžiagai taikomų analitinių metodų tinkamumo patvirtinimo duomenys, jei taikoma.
3. Informacija apie priemaišas turi apimti numatomas priemaišas kartu nurodant stebėtų priemaišų kiekius ir pobūdį. Taip pat pririnkus pateikiama informacija apie šių priemaišų saugumą.
4. Pateikiamuose biotechnologinių veterinarinių vaistų molekulinės struktūros įrodymuose turi būti aminorūgščių sekos schema ir santykinė molekulinė masė.

1.1.1. Farmakopėjose išvardytos veikliosios medžiagos

Turi būti taikomi visų veikliųjų medžiagų bendrieji ir specialieji straipsniai, esantys Europos farmakopėje.

Laikoma, kad sudedamosios dalys, atitinkančios *Europos farmakopėjos* ar kurios nors valstybės narės farmakopėjos reikalavimus, visiškai atitinka 12 straipsnio 3 dalies i punkto nuostatas. Šiuo atveju analitinių metodų ir procedūrų aprašą kiekviename atitinkamame skirsnyje galima pakeisti tinkama nuoroda į atitinkamą farmakopėją.

Tais atvejais, kai *Europos farmakopėje* ar valstybės narės nacionalinėje farmakopėje esanti specifikacija nėra pakankama medžiagos kokybei užtikrinti, kompetentinga institucija gali pareikalauti, kad pareiškėjas pateiktų tinkamesnes specifikacijas, įskaitant konkrečių priemaišų ribines vertes kartu su patvirtintomis tyrimų procedūromis.

Apie tokį atvejį kompetentingos institucijos informuoja už atitinkamą farmakopėją atsakingas institucijas. Leidimo prekiauti turėtojas pateikia tos farmakopėjos institucijoms išsamius tariamo netinkamumo įrodymus ir taikomas papildomas specifikacijas.

Nesant veikliosios medžiagos straipsnio *Europos farmakopėje* ir jeigu veiklioji medžiaga aprašyta valstybės narės nacionalinėje farmakopėje, galima taikyti tą straipsnį.

Jei veiklioji medžiaga neapibūdinta nei *Europos farmakopėje*, nei valstybės narės farmakopėje, galima sutikti, kad būtų pripažįstamas trečiosios šalies farmakopėjos straipsnio reikalavimų laikymasis, jeigu įrodytas jos tinkamumas; tokiais atvejais pareiškėjas pateikia straipsnio kopiją pririnkus kartu su vertimu. Būtina įrodyti, kad farmakopėjos straipsnio reikalavimai leidžia pakankamai gerai kontroliuoti veikliosios medžiagos kokybę.

1.1.2. Farmakopėjoje neaprašytos veikliosios medžiagos

Sudedamosios dalys, kurių aprašymo nėra farmakopėjoje, aprašomos tokio turinio straipsniu:

- a) sudedamosios dalies pavadinimas pagal A skirsnio 2 punkto reikalavimus, kartu pateikiant prekybinio arba mokslinio pavadinimo sinonimus;
- b) medžiagos apibrėžtis, sudaryta taip, kaip *Europos farmakopėjoje* esančios apibrėžtys, kartu pridedant būtiną pagrįstą paaiškinimą, pirmiausia – dėl molekulinės sandaros. Tais atvejais, kai medžiagos gali būti aprašytos jų gamybos būdu, aprašymas turi būti pakankamai išsamus, kad apibūdintų medžiagą, kuri yra stabili savo sudėtimi ir savo poveikiu;
- c) identifikavimo metodai gali būti aprašyti metodikos, naudotos gaminant medžiagą, ir įprastinių tyrimų, kurie bus atliekami, forma;
- d) grynumo tyrimai turi būti aprašyti įvertinant kiekvienos iš numanomų priemonių dalių, ypač tų, kurios gali turėti žalingą poveikį, ir, jei būtina, tų, kurios būdamos paraiškoje minimų medžiagų derinyje gali padaryti neigiamą poveikį vaisto stabilumui arba iškreipti analizės rezultatus;
- e) svarbių gatavo vaisto kontrolės parametrų, kaip antai dalelių dydžio ir sterilumo, bandymai ir ribinės vertės turi būti aprašyti ir prareikūs metodai turi būti patvirtinti;
- f) sudėtinėms gyvūninės ar augalinės kilmės medžiagoms turi būti išskirti atvejai, kai, siekiant nustatyti farmakologinį poveikį, reikia atlikti cheminę, fizikinę ir biologinę pagrindinių sudedamųjų dalių kontrolę, ir atvejai, kai sudedamosiose dalyse yra viena ar kelios panašaus aktyvumo elementų grupės, dėl kurių gali būti priimtinas visuminės kiekybinės analizės būdas.

Šie duomenys rodo, kad pasiūlyta tyrimų procedūrų sistema yra pakankama žinomos kilmės veikliosios medžiagos kokybės kontrolei.

1.1.3. Fizikinės ir cheminės savybės, galinčios padaryti įtaką biotinkamumui

Jeigu veterinarinio vaisto biotinkamumas priklauso nuo veikliųjų medžiagų, tokiais atvejais, nepriklausomai nuo to, ar šios medžiagos aprašytos farmakopėjoje ar ne, apie jas turi būti pateikta tokia informacija:

- kristalinė forma ir tirpumo koeficientas,
- jei reikia, dalelių dydis po pulverizacijos,
- hidratacija,
- pasiskirstymo riebaluose (vandenyje) koeficientas,
- pK/pH vertės.

Pirmų trijų įtraukų nuostatos netaikomos medžiagoms, naudojamoms tirpalo pavidalu.

1.2. Pagalbinės vaistą sudarančios medžiagos

Turi būti taikomi visų medžiagų bendrieji ir specialieji straipsniai, esantys *Europos farmakopėjoje*.

Pagalbinės medžiagos turi atitikti atitinkamo *Europos farmakopėjos* straipsnio reikalavimus. Jeigu tokio straipsnio nėra, gali būti daroma nuoroda į valstybės narės nacionalinę farmakopėją. Jeigu tokio straipsnio nėra, gali būti daroma nuoroda į trečiosios šalies farmakopėją. Šiuo atveju turi būti įrodytas šio straipsnio tinkamumas. Prareikūs straipsnio reikalavimai papildomi reikalavimais dėl kontrolės parametrų, kaip antai dalelių dydžio, sterilumo, tirpiklių likučių, papildomų tyrimų. Nesant straipsnio farmakopėjoje siūloma pagrįsta specifikacija. Turi būti laikomasi veikliųjų medžiagų specifikacijų reikalavimų, kaip nustatyta 1.1.2 skirsnyje (a–e punktuose). Pateikiami pasiūlyti metodai ir juos pagrindžiantys tinkamumo patvirtinimo duomenys.

Kad būtų įtraukti į veterinarinius vaistus, dažikliai turi atitikti Tarybos direktyvos 78/25/EEB reikalavimus, išskyrus paviršiniam naudojimui skirtus tam tikrus veterinarinius vaistus, pavyzdžiui, insekticidines apykakles ir ausų įšagus, kai kitų dažiklių naudojimas yra pagrįstas.

Dažikliai turi atitikti grynumo kriterijus, nustatytus Komisijos direktyvoje 95/45/EB ⁽¹⁾.

Naujų pagalbinių medžiagų, t. y. pirmą kartą veterinarinio vaisto gamybai arba naujam įvedimo būdai naudojamoms pagalbinėms vaistą sudarančioms medžiagoms (-ų), gamybos, apibūdinimo ir kontrolės duomenys pateikiami kartu su nuorodomis į pagalbinius saugumo duomenis tiek ikiklinikinius, tiek ir klinikinius.

1.3. Pakuotės uždarymo sistemos

1.3.1. Veikliosios medžiagos

Pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos pakuotės uždarymo sistemą. Reikiamos informacijos lygį apsprendžia veikliosios medžiagos fizinė būklė (skysta, kieta).

1.3.2. Gatavo vaisto

Pateikiama informacija apie gatavo vaisto pakuotės uždarymo sistemą. Reikiamos informacijos lygį lemia veterinarinio vaisto įvedimo būdas ir dozuojamos vaisto formos fizinė būklė (skysta, kieta).

Pakuotės medžiagos turi atitikti atitinkamo *Europos farmakopėjos* straipsnio reikalavimus. Jeigu tokio straipsnio nėra, gali būti daroma nuoroda į valstybės narės nacionalinę farmakopėją. Jeigu tokio straipsnio nėra, gali būti daroma nuoroda į trečiosios šalies farmakopėją. Šiuo atveju turi būti įrodytas šio straipsnio tinkamumas.

Nesant straipsnio farmakopėje siūloma pagrįsta pakuotės medžiagos specifikacija.

Pateikiami pakuotės medžiagos pasirinkimo ir tinkamumo moksliniai duomenys.

Dėl naujoviškų pakuočių medžiagų, besiliečiančių su vaistu – pateikiama informacija apie jų sudėtį, gamybą ir saugumą.

Pateikiamos bet kurio dozavimo ar įvedimo prietaiso, tiekiamo kartu su veterinariniu vaistu, specifikacijos ir, jei tinka, eksploataavimo duomenys.

1.4. Biologinės kilmės medžiagos

Kai veterinariniams vaistams gaminti naudojamos pradinės vaistinės medžiagos, gautos iš mikroorganizmų, augalinės ar gyvūninės kilmės audinių, žmonių ar gyvūnų ląstelių ar skysčių (įskaitant kraują), biotechnologinių ląstelių darinių, turi būti aprašyta ir dokumentuota pradinių vaistinių medžiagų kilmė ir istorija.

Pradinių vaistinių medžiagų aprašyme apibūdinama gamybos strategija, valymo (inaktyvavimo) būdai ir jų pagrindimas bei viso proceso kontrolės tvarka, užtikrinanti gatavo vaisto kokybę, jo saugumą ir vienodumą.

Naudojant ląstelių bankus, turi būti įrodyta, kad, medžiagoms perejus iš vieno būvio į kitą, ląstelių savybės išlieka nepakitusios.

Sėjinės medžiagos, ląstelių bankai, serumų fondai ir, jei įmanoma, pradinės vaistinės medžiagos, iš kurių gaunami minėti produktai, turi būti ištirti dėl išorinių patogenų buvimo.

⁽¹⁾ OL L 226, 1995 9 22, p. 1.

Naudojant gyvūninės ir (arba) žmogaus audinių kilmės pradines medžiagas, apibūdinamos priemonės, užtikrinančios, kad vaistuose bus išvengta potencialių patogenų.

Jei potencialūs išoriniai patogenai yra neišvengiami, medžiaga naudojama tik tais atvejais, jei toliau ją apdorojant pašalinami (inaktyvuojami) minėti veiksniai. Tai turi būti patvirtinta.

Pateikiami dokumentai, kuriais įrodoma, kad kamieninės medžiagos, darbinės ląstelių kultūros, serumo partijos ir kitos medžiagos, gautos iš tų rūšių gyvūnų, kurie gali perduoti USE, atitinka „Nurodymus dėl gyvūnų spongioforminės encefalopatijos veiksnių perdavimo per žmonėms skirtus ar veterinarinius vaistus rizikos mažinimo gairių“⁽¹⁾ ir atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį. Atitinkčiai įrodyti gali būti naudojami Europos vaistų kokybės ir sveikatos priežiūros direktorato išduoti tinkamumo sertifikatai su nuoroda į atitinkamą *Europos farmakopėjos* straipsnį.

D. KONTROLINIAI TYRIMAI GAMYBOS PROCESO TARPINIAIS ETAPAIS

Dokumentų rinkinyje pateikiama išsami informacija apie vaisto kontrolinius tyrimus, kurie gali būti atlikti tarpiniu gamybos proceso etapu, siekiant užtikrinti techninių charakteristikų ir gamybos proceso pastovumą.

Šie tyrimai yra būtini, siekiant užtikrinti, kad veterinarinis vaistas atitiktų sudėties receptą tais atvejais, kai išimties tvarka gatavam vaistui patikrinti pareiškėjas siūlo analitinį būdą, kurį taikant nėra atliekama visų veikliųjų medžiagų (arba visų pagalbinių medžiagų, kurioms keliami tokie pat reikalavimai, kaip veikliosioms medžiagoms) kiekybinė analizė.

Tokia tvarka taikoma ir tada, kai gatavo vaisto kokybės kontrolė priklauso nuo gamybos metu atliekamų kokybės patikrinimų, ypač jei medžiaga iš esmės aprašoma gamybos būdu.

Jeigu tarpinis produktas gali būti saugomas iki tolesnio perdirbimo ar vaisto pirminio sudarymo, tarpinio produkto tinkamumo naudoti laikas nurodomas remiantis stabilumo tyrimų duomenimis.

E. GATAVO VAISTO TYRIMAI

Gatavo vaisto patikra ir gatavo vaisto serijų patikra – tai visų farmacinių formų vienetų, pagamintų iš tokio pat pradinių vaistinių medžiagų kiekio, ir praėjusių tas pačias gamybos ir (arba) sterilizavimo operacijas, o nepertraukiamo gamybos proceso atveju – visų farmacinių formų vienetų, pagamintų per tą patį laiką, patikrinimas.

Paraiškoje leisti prekiauti vaistais išvardijami tie tyrimai, kurie buvo atlikti pagal įprastą procedūrą su kiekviena gatavo vaisto serija. Nurodomi ne nuolat atliekami patikrinimai ir jų dažnumas. Apibrėžiamos išleidžiamos serijos ribos.

Dokumentuose pateikiami su išleidžiamo gatavo vaisto kontroliniais tyrimais susiję duomenys. Aprašymas turi būti parengtas pagal toliau nurodytus reikalavimus.

Europos farmakopėjos arba, jos nesant, valstybės narės farmakopėjos atitinkamų straipsnių ir bendrųjų skyrių nuostatos turi būti taikomos visiems jose aprašytiems vaistams.

Jei naudojamos kitos, negu Europos farmakopėjos arba, jos nesant, valstybės narės nacionalinės farmakopėjos atitinkamuose straipsniuose ir bendruosiuose skyriuose minėtos procedūros ir apribojimai, tai turi būti pagrįsta pateikiant įrodymus, kad pagal šiuos straipsnius patikrintas gatavas vaistas atitiks atitinkamos farmacinės formos kokybės reikalavimus, nustatytus toje farmakopėje.

⁽¹⁾ OL C 24, 2004 1 28, p. 6.

1. Bendrosios gatavo vaisto savybės

Į gatavo vaisto patikrinimų sąrašą visada turi būti įtraukti bendrųjų vaisto savybių tyrimai. Jei reikia, tokie tyrimai turi būti mechaniniai, fizikiniai ir mikrobiologiniai, t. y. dėl vidutinės masės ir didžiausių nukrypimų, dėl organoleptinių savybių, fizinių savybių (tankumo, pH, lūžio indekso ir kt.). Kiekvienu atveju pareiškėjas turi nurodyti kiekvienos iš minėtų savybių standartus ir nuokrypių ribas.

Tyrimų sąlygos, jei tinka – naudota įranga (prietaisai) ir standartai labai tiksliai apibūdinami, jei jų nėra Europos farmakopėjoje arba valstybių narių farmakopėjoje; tokios taisyklės galioja ir tada, kai šiose farmakopėjose aprašyti metodai nėra taikomi.

Be to, kietojo pavidalo vaistams, skiriamiems per burną, turi būti atlikti *in vitro* tyrimai dėl veikliosios medžiagos ar medžiagų atpalaidavimo ar skaidymosi laipsnio, jeigu nėra pagrįsta kitaip. Šie tyrimai taip pat atliekami, jei vaistai skiriami vartoti kitaip, ir suinteresuotos valstybės narės kompetentinga institucija mano, kad tai būtina.

2. Veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) identifikavimas ir analizė

Veikliosios medžiagos (-ų) identifikavimas ir kiekybinė analizė turi būti atlikta arba paėmus tipinį ėminį iš gaminių serijos, arba atskirai analizuojant kelis dozavimo vienetus.

Maksimalus priimtinas veikliosios medžiagos kiekio nukrypimas gatavame vaiste gamybos metu neviršija $\pm 5\%$, išskyrus atvejus, kai tai tinkamai pagrindžiama.

Remdamasis stabilumo bandymais gamintojas pasiūlo ir pagrindžia gatavo vaisto veikliosios medžiagos kiekio didžiausias leistinas nuokrypio ribas iki siūlomo galiojimo laiko pabaigos.

Tam tikrais ypač sudėtingų mikstūrų atvejais, kai veikliųjų medžiagų yra labai daug ar jų kiekiai yra labai maži, ir dėl to sunku atlikti būtiną kiekvienos vaistų serijos tyrimą, gatavo vaisto veikliosios medžiagos ar veikliųjų medžiagų kiekybinė analizė gali būti neatliekama su sąlyga, jei tokia kiekybinė analizė bus atlikta gamybos proceso metu. Šio supaprastinto metodo negalima taikyti apibūdinant konkrečias medžiagas. Šis būdas papildomas kiekybinio vertinimo metodu, leidžiančiu kompetentingai institucijai pasiekti, kad vaistas po to, kai jis jau yra pateiktas į rinką, atitiktų patvirtintą specifikaciją.

Biologinis bandymas *in vivo* arba *in vitro* yra privalomas, kai fiziniai ir cheminiais metodais neįmanoma pateikti pakankamai informacijos apie vaistų kokybę. Jei įmanoma, tokioje kiekybinėje analizėje turi būti nurodyti šaltiniai ir statistinės analizės pasikliautinių rėžių skaičiavimo būdai. Kai tokių gatavo vaisto tyrimų atlikti neįmanoma, juos būtina atlikti kuo vėlesniu gamybos proceso etapu.

Jeigu gatavo vaisto gamybos metu pasireiškia irimas, nurodomi didžiausi leistini atskirų irimo produktų kiekiai ir bendras didžiausias leistinas jų kiekis iš karto pagaminus.

Jei iš išsamios informacijos, nurodytos B skirsnyje, matyti, kad gaminant vaistą naudojamas žymus veikliosios medžiagos perteklius arba jei stabilumo bandymų duomenys rodo, kad veikliosios medžiagos kiekis mažėja laikymo metu, jei reikia, į gatavo vaisto kontrolinių tyrimų aprašymą būtina įtraukti cheminių ir, jei būtina, toksikologinių bei farmakologinių šios medžiagos pokyčių tyrimus bei irimo produktų apibūdinimą ir (arba) kiekybinę analizę.

3. Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė

Kiekvieno atskiro antimikrobinio konservanto ir kiekvienos pagalbinės medžiagos, kuri gali paveikti veikliosios medžiagos biotinkamumą, identifikavimo tyrimas ir didžiausios bei mažiausios ribinės vertės tyrimai yra privalomi, išskyrus jei biotinkamumas garantuojamas kitais tinkamais tyrimais. Kiekvieno antioksidanto ir kiekvienos pagalbinės medžiagos, kuri gali neigiamai paveikti fiziologines funkcijas, identifikavimo tyrimas ir didžiausios ribinės vertės tyrimas yra privalomi, įskaitant antioksidantų mažiausios ribinės vertės išleidimo momentu tyrimą.

4. Saugumo tyrimai

Be toksikologinių ir farmakologinių tyrimų, pateikiamų kartu su leidimo prekiauti prašymu, analitinėje informacijoje visais atvejais turi būti pateikti saugumo – sterilumo, bakterinių endotoksinų – tyrimų duomenys, jei tik tokie įprastiniai tyrimai yra privalomi vaisto kokybei patvirtinti.

F. STABILUMO BANDYMAI

1. Veiklioji medžiaga (-os)

Nurodomos veikliosios medžiagos pakartotinio tikrinimo laikotarpis ir laikymo sąlygos, išskyrus jei veiklioji medžiaga aprašyta Europos farmakopėjos straipsnyje, o gatavo vaisto gamintojas pakartotinai ištiria veikliąją medžiagą prieš naudodamas ją gatavam vaistui gaminti.

Pateikiami stabilumo bandymų duomenys nustatytam pakartotinio tikrinimo laikotarpiui ir laikymo sąlygoms pagrįsti. Kartu su išsamiais tyrimų rezultatais pateikiamas atliktų stabilumo tyrimų tipas, naudoti protokolai, taikytos analitinės procedūros ir jų tinkamumo patvirtinimas. Pateikiami stabilumo patvirtinimas ir protokolo santrauka.

Tačiau, jeigu yra išduotas pasiūlytos kilmės veikliosios medžiagos tinkamumo sertifikatas ir nurodytos pakartotinio tikrinimo laikotarpis bei laikymo sąlygos, nėra reikalaujama pateikti tos kilmės veikliosios medžiagos stabilumo duomenis.

2. Gatavas vaistas

Turi būti aprašyti tyrimai, pagal kuriuos nustatytas siūlomas vaisto galiojimo laikas, rekomenduojamos laikymo sąlygos ir pareiškėjo nustatytos siūlomos nuorodos dėl veiksmų pasibaigus galiojimo laikui.

Kartu su išsamiais tyrimų rezultatais pateikiamas atliktų stabilumo tyrimų tipas, naudoti protokolai, taikytos analitinės procedūros ir jų tinkamumo patvirtinimas.

Tais atvejais, kai prieš vartojant reikia ištirpinti arba atskiesti gatavą vaistą, būtina nurodyti ištirpinto (praskiesto) vaisto galiojimo laiką ir specifikaciją, patvirtinant juos tinkamais stabilumo duomenimis.

Daugiadozių talpyklų atvejais, jeigu tinka, būtina pateikti patvirtinimą apie vaisto galiojimo laiką pirmą kartą atkimšus ir naudojimo instrukciją.

Jei gatavas produktas gali suirti, pareiškėjas tai nurodo ir pateikia irimo produktų identifikavimo metodus ir analizės procedūras.

Išvados pateikiami tyrimų rezultatai, pagrindžiantys siūlomą galiojimo ir, jei tinka, tinkamumo pradėjus naudoti laiką rekomenduojamomis laikymo sąlygomis ir gatavo produkto specifikacijas galiojimo ir, jei tinka, tinkamumo pradėjus naudoti laiką laikotarpio pabaigoje tomis pačiomis rekomenduotomis laikymo sąlygomis.

Turi būti nurodytas didžiausias leistinas atskirų irimo produktų ir bendras jų kiekis galiojimo laikotarpio pabaigoje.

Turi būti pateikti duomenys apie vaisto ir pakuotės sąveiką visais atvejais, kai tokio pobūdžio riziką galima numatyti, ypač jei kalbama apie injekcinius preparatus.

Pateikiami stabilumo patvirtinimas ir protokolo santrauka.

G. KITA INFORMACIJA

Į dokumentus gali būti įtraukta su veterinarinio vaisto kokybe susijusi informacija, neaprašyta ankstesniuose skirsniuose.

Informacija apie vaistinius premiksus (produktus, numatomus dėti į vaistinius pašarus) apima jų dėjimo kiekį, dėjimo į pašarus instrukcijas, homogeniškumą pašaruose, suderinamumą (tinkamumą) pašarams, stabilumą pašaruose, siūlomą tinkamumo naudoti pašaruose laiką. Taip pat pateikiama vaistinių pašarų, pagamintų naudojant šiuos premiksus pagal rekomenduojamas naudojimo instrukcijas, specifikacija.

3 DALIS. SAUGUMO IR LIKUČIŲ TYRIMAI

Prie leidimo prekiauti paraiškos pagal 12 straipsnio 3 dalies j punkto antros ir ketvirtos įtraukų reikalavimus pridedami dokumentai bei duomenys pateikiami pagal toliau minimus reikalavimus.

A. Saugumo tyrimai

I SKYRIUS. TYRIMŲ ATLIKIMAS

Saugumo dokumentai turi parodyti:

- a) galimą veterinarinio vaisto toksiškumą ir jo pavojingą ar nepageidaujamą poveikį gyvūnui, galinčius atsirasti numatytomis naudojimo sąlygomis; visa tai turi būti įvertinta patologijos sunkumo požiūriu;
- b) galimą žalingą veterinarinio vaisto likučių ar medžiagų maisto produktuose, gautuose iš gydytų gyvūnų, poveikį bei kliūtis, kurias šie likučiai gali sukelti gaminant maisto produktus pramoniniu būdu;
- c) galimą riziką dėl žmogaus sąlyčio su veterinariniu vaistu, pavyzdžiui, duodant veterinarinį vaistą gyvūnui;
- d) galimą pavojų aplinkai, susijusį su veterinarinio vaisto naudojimu.

Visi pateiktieji rezultatai turi būti patikimi ir pagrįsti. Jei įmanoma, kuriant eksperimentinius metodus ir įvertinant rezultatus, turi būti naudojamos matematinės ir statistinės procedūros. Be to, pateikiama informacija apie vaisto gydomąją galią ir apie su jo naudojimu susijusius pavojus.

Kai kuriais atvejais gali prireikti iširti pirminio junginio metabolitus, jei jie palieka likučių.

Pirmą kartą farmacijos praktikoje naudojama pagalbinė medžiaga laikoma veikliąja medžiaga.

1. Tikslus vaisto ir jo veikliųjų medžiagų identifikavimas

- tarptautinis nepatentinis pavadinimas (INN),
- tarptautinis Grynosios ir taikomosios chemijos sąjungos pavadinimas (IUPAC),
- Chemical Abstract Service (CAS) duomenų bazės numeris,
- terapinė, farmakologinė ir cheminė klasifikacija,

- sinonimai ir santrumpos,
- struktūrinė formulė,
- molekulinė formulė,
- molekulinė masė,
- grynumo laipsnis,
- priemaišų kokybinė ir kiekybinė sudėtis,
- fizinių savybių aprašymas,
- lydymosi temperatūra,
- virimo temperatūra,
- garų slėgis,
- tirpumas vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, išreiškiamas g/l, nurodant temperatūrą,
- tankis,
- refrakcijos spektras, rotacija ir kt.;
- vaisto sandara.

2. Farmakologija

Farmakologiniai tyrimai yra ypač svarbūs aiškinant veterinarinio vaisto terapinio poveikio mechanizmą, todėl į 4 dalį turi būti įtraukti farmakologiniai tyrimai, atliekami su eksperimentinių ir tikslinių rūšių gyvūnais.

Be to, farmakologiniai tyrimai gali padėti suprasti toksikologinius reiškinius. Vertinant veterinarinio vaisto saugumą, jei vaistas veikia farmakologiškai, nesukeldamas toksinių reakcijų, arba mažesnės, negu numatyta, vaisto dozės sukelia toksines reakcijas, į šiuos farmakologinio poveikio atvejus turi būti atsižvelgiama.

Todėl vaisto saugumo dokumentuose pirmiausia turi būti pateikiama išsami informacija apie atliktus bandymus su laboratoriniais gyvūnais ir visa kita svarbi informacija, užfiksuota klinikinių tyrimų su tiksliniu gyvūnu metu.

2.1. Farmakodinamika

Siekiant geriau suprasti bet kokią nepageidaujamą poveikį atliekant tyrimus su gyvūnais, pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos (-ų) veikimo mechanizmą kartu su informacija apie pirminį ir antrinį farmakodinaminį poveikį.

2.2. Farmakokinetika

Pateikiami duomenys apie tai, kas atsitinka su veikliąja medžiaga ir jos metabolitais tikslinių rūšių gyvūnuose atliekant toksikologinius tyrimus – apie rezorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir išsiskyrimą. Siekiant nustatyti adekvatų poveikį, duomenys siejami su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų dozės ir poveikio sąryšio duomenimis. Siekiant nustatyti toksikologinių tyrimų rezultatų tinkamumą toksiškumo tikslinėms rūšims požiūriu į 4 dalį įtraukiamas palyginimas su tikslinių rūšių tyrimų (4 dalis, I skyrius, A.2 skirsnis) farmakokinetikos duomenimis.

3. Toksikologija

Su toksikologija susiję dokumentai turi atitikti Agentūros paskelbtus nurodymus dėl bendro požiūrio į tyrimus ir specialių tyrimų gairių. Šie nurodymai apima:

- 1) visų naujų veterinarinių vaistų, skirtų maistiniams gyvūnams, pagrindinius tyrimus siekiant įvertinti bet kokių žmonių maiste esančių likučių saugumą;
- 2) papildomus tyrimus, kurių gali reikėti priklausomai nuo specifinių toksikologinių problemų, pavyzdžiui, susijusių su veikliosios medžiagos (-ų) struktūra, klase ir veikimo mechanizmu;
- 3) specialius tyrimus, galinčius padėti paaiškinti pagrindinių ar papildomų tyrimų duomenis.

Šie tyrimai atliekami su veikliąja medžiaga, o ne su pagamintu vaistu. Jeigu reikia pagaminto vaisto tyrimų, jie atliekami pagal toliau pateiktus nurodymus.

3.1. Vienos dozės toksiškumas

Vienos dozės toksiškumo tyrimai gali būti atliekami, siekiant numatyti:

- galimą ūmaus perdozavimo poveikį tikslinėms rūšims,
- galimą poveikį atsitiktinai davus žmogui,
- kartotinių dozių tyrimams galimai naudingas dozes.

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai turėtų atskleisti stipraus medžiagos toksiškumo poveikį, jo pradžios ir remisijos laiką.

Tyrimai, kurie bus atliekami, parenkami atsižvelgiant į pateiktą informaciją apie naudotojo saugumą, pvz., jeigu numatomas esminis veterinarinio vaisto poveikis naudotojui įkvepiant jį arba patenkant per odą, reikia tirti šiuos patekimo į organizmą būdus.

3.2. Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai skirti atskleisti tuos fiziologinius ir (arba) patologinius pokyčius, kuriuos sukelia pakartotinis veikliosios medžiagos ar veikliųjų medžiagų derinio gavimas tikrinimo metu, bei apibrėžti, kaip tie pokyčiai susiję su dozavimu.

Tuo atveju, kai farmakologiškai aktyvios medžiagos ar veterinariniai vaistai numatyti tik ne maistui auginamiems gyvūnams, paprastai pakanka kartotinių dozių toksiškumo tyrimo su viena eksperimentinių gyvūnų rūšimi. Šiuos tyrimus galima pakeisti tyrimais, atliekamais su tiksliniu gyvūnu. Vaistų vartojimo dažnumas ir įvedimo būdas bei tyrimų trukmė pasirenkamos, atsižvelgiant į siūlomas klinikinio naudojimo sąlygas. Tyrėjas turi pagrįsti bandymų trukmę ir pasirinktas dozes.

Jeigu medžiagos ar veterinariniai vaistai numatomi skirti maistiniams gyvūnams, kartotinių dozių (90 dienų) toksiškumo tyrimas atliekamas su graužikais arba ne graužikų rūšimis siekiant nustatyti tikslinius organus ir galutinius toksinio poveikio taškus bei atitinkamas rūšis ir dozes, kurios būtų naudojamos lėtinio toksiškumo tyrimui, jei būtina.

Tyrėjas turi motyvuoti rūšių pasirinkimą, atsižvelgdamas į turimas žinias apie vaisto metabolizmą gyvūnų ir žmonių organizmuose. Tiriama medžiaga turi būti duodama per burną. Tyrėjas turi aiškiai apibūdinti ir pagrįsti vaisto davimo formos ir dažnumo pasirinkimą bei tyrimų trukmę.

Maksimali dozė turėtų būti tokia, kad išryškintų kenksmingą poveikį. Mažiausia skiriama dozė neturėtų sukelti jokių toksiškumo požymių.

Toksinio poveikio vertinimas grindžiamas elgsenos ir augimo stebėjimais, hematologiniais ir fiziologiniais tyrimais, ypač tais, kurie susiję su ekskreciniais organais, taip pat skrodimo ataskaitomis su papildomais histologinių tyrimų duomenimis. Tyrimų rūšies ir pobūdžio pasirinkimas priklauso nuo tiriamos gyvūnų rūšies ir tuometinio mokslo žinių lygio.

Tuo atveju, kai naudojami nauji žinomų medžiagų, ištirtų vadovaujantis šia direktyva, deriniai, kartotinių dozių tyrimus tyrinėtojas gali nežymiai pakeisti, nurodydamas tokių pakeitimų priežastis. Pakeitimų negalima daryti, jei toksiškumo tyrimai parodė sustiprėjusio ar naujo toksinio poveikio pasireiškimo faktų.

3.3. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas

Pateikiama bet kokių netoleravimo požymių, stebėtų atliekant tikslinių rūšių gyvūnų tyrimus, paprastai su galutinės sandaros vaistu, pagal B skirsnio I skyriaus 4 dalies reikalavimus, suvestinė. Nustatomi atitinkami tyrimai, dozės, kurias naudojant pasireiškė netoleravimas ir atitinkamos rūšys bei veislės. Be to, pateikiami išsamūs duomenys apie netikėtus fiziologinius pokyčius. Visos šių tyrimų ataskaitos įtraukiamos į 4 dalį.

3.4. Toksiškumas reprodukcijai, įskaitant toksinį poveikį vystymuisi

3.4.1. Poveikio reprodukcijai tyrimai

Šių tyrimų tikslas – nustatyti dėl tiriamo veterinarinio vaisto ar tiriamos medžiagos davimo žalingo poveikio atsiradusį galimą palikuonių vyriškosios ar moteriškosios reprodukcijos funkcijos pablogėjimą.

Tuo atveju, kai farmakologiškai aktyvios medžiagos ar veterinariniai vaistai skirti maistui auginamiems gyvūnams, poveikio reprodukcijai tyrimai atliekami su keliomis vienos gyvūnų rūšies kartomis siekiant nustatyti kokį nors poveikį žinduolių reprodukcijai. Tai apima poveikį vyriškos ir moteriškos lyties gyvūnų vaisingumui, kergimui, apvaisinimui, implantacijai, galimybei išsaugoti vaikingumą reikiamą laikotarpį, gimdymui, laktacijai, jauniklių išgyvenimui, augimui ir vystymuisi nuo gimimo iki nujunkymo, jų lytiniam brandumui ir vėlesnei reprodukcinei funkcijai. Turi būti naudojamos ne mažiau kaip trijų dydžių dozės. Maksimali dozė turi būti tokia, kad išryškintų kenksmingą poveikį. Mažiausia skiriama dozė neturėtų sukelti jokių toksiškumo požymių.

3.4.2. Toksiškumo vystymuisi tyrimai

Jeigu farmakologiškai aktyvios medžiagos ar veterinariniai vaistai skirti maistiniams gyvūnams, atliekami toksiškumo vystymuisi tyrimai. Šie tyrimai skirti nustatyti bet kokiam nepageidaujamam poveikiui vaikingai patelei bei embriono ir vaisiaus vystymuisi pradedant implantacija ir vėliau laukimosi metu iki paskutinės dienos prieš numatomą gimdymą. Toks nepageidaujamas poveikis yra santykinio toksiškumo sustiprėjimas, palyginti su toksiškumu ne vaikingoms patelėms, embriono ar vaisiaus mirtis, pažeistas vaisiaus vystymasis ir struktūriniai vaisiaus pokyčiai. Reikalaujama atlikti toksiškumo vystymuisi tyrimą su žiurkėmis. Priklausomai nuo rezultatų gali reikėti atlikti tyrimą su kitų rūšių gyvūnais laikantis nustatytų nurodymų.

Tais atvejais, kai farmakologiškai aktyvios medžiagos ar veterinariniai vaistai nėra skirti maistiniams gyvūnams, toksiškumo vystymuisi tyrimai atliekami ne mažiau kaip su viena gyvūnų rūšimi, o pastaroji gali būti tikslinė rūšis, jei vaistas numatomas skirti galimoms naudoti veisimui patelėms. Tačiau, jeigu veterinarinio vaisto naudojimas turėtų reikšmingą poveikį naudotojams, atliekami standartiniai toksiškumo vystymuisi tyrimai.

3.5. Genotoksiškumas

Genotoksinio potencialo tyrimai atliekami siekiant nustatyti ląstelių genetinės medžiagos pokyčius, kurias medžiaga gali sukelti. Bet kokia medžiaga, numatoma įtraukti į veterinarinį vaistą pirmą kartą, turi būti įvertinta dėl genotoksinių savybių.

Paprastai atliekami standartiniai *in vitro* ir *in vivo* genotoksiškumo tyrimai pagal nustatytas gaires. Kai kuriais atvejais gali būti reikalingi ir vieno ar kelių metabolitų, kurie likučių pavidale lieka maisto produktuose, tyrimai.

3.6. Kancerogeniškumas

Sprendžiant dėl kancerogeniškumo tyrimų reikalingumo atsižvelgiama į genotoksiškumo, struktūros ir aktyvumo ryšio tyrimų rezultatus ir sisteminio toksiškumo tyrimų duomenis, iš kurių turi matytis navikinių procesų galimybė atliekant ilgalaikius tyrimus.

Apsvarstomi toksiškumo visoms žinomoms rūšims mechanizmo ypatumai ir tiriamų rūšių, tikslinių rūšių gyvūnų ir žmonių metabolizmo skirtumai.

Jeigu kancerogeniškumo tyrimai reikalingi, paprastai turi būti atlikti dvejų metų trukmės tyrimas su žiurkėmis ir 18 mėnesių tyrimas su pelėmis. Esant tinkamam moksliniam pagrindimui kancerogeniškumo tyrimai gali būti atliekami su vienos rūšies graužikais, pageidautina – su žiurkėmis.

3.7. Išimties

Kai veterinarinis vaistas skiriamas vietiniam naudojimui tikslinių rūšių gyvūnams, turi būti ištirta sisteminė rezorbcija. Jei įrodoma, kad sisteminė rezorbcija yra nežymi, pakartotinės dozės, toksiškumo, turinčio įtakos reprodukcijai, ir kancerogeniškumo tyrimų galima neatlikti, išskyrus atvejus, kai:

- pagal numatomas naudojimo sąlygas numatyta, kad veterinarinis vaistas į gyvūno organizmą gali patekti ir oraliu būdu,
- pagal numatomas naudojimo sąlygas numatyta, kad veterinarinis vaistas į naudotojo organizmą gali patekti ir kitais keliais, ne per odą, arba
- veikioji medžiaga ar metabolitai gali patekti į maisto produktus, gautus iš gydyto gyvūno.

4. Kiti reikalavimai

4.1. Specialūs tyrimai

Tam tikroms medžiagų grupėms arba, kai atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus stebimas poveikis apima matomus pokyčius, pvz., imunitoksiškumą, neurotoksiškumą arba endokrininės funkcijos sutrikimus, reikia atlikti kitus tyrimus, pvz., įjautrinimo tyrimus arba latentinio neurotoksiškumo tyrimus. Priklausomai nuo vaisto pobūdžio gali reikėti atlikti papildomus tyrimus toksinį poveikį ar galimą dirginimą sukeliančiam mechanizmui nustatyti. Tokie tyrimai paprastai atliekami su galutinės sandaros vaistu.

Planuojant tokius tyrimus ir vertinant jų rezultatus, turi būti atsižvelgiama į tuometines mokslo žinias ir nustatytas gaires.

4.2. Mikrobiologinės likučių ypatybės

4.2.1. Galimas poveikis žmonių virškinimo trakto mikroflorai

Galimas antimikrobinių junginių likučių pavojus žmogaus žarnyno mikroflorai tiriamas pagal nustatytas gaires.

4.2.2. Galimas poveikis mikroorganizmams, naudojamiems pramoninei maisto gamybai

Tam tikrais atvejais gali reikėti atlikti tyrimus, nustatančius, ar mikrobiologiškai aktyvūs likučiai gali trukdyti pramoninės maisto gamybos technologiniam procesui.

4.3. Žmonių stebėjimai

Turi būti pateikiama informacija, parodanti, ar veterinarinio vaisto farmakologiškai aktyvios medžiagos yra vartojamos kaip vaistai žmonių gydymui. Jei taip yra, pateikiama informacija apie bet kokią pastebėtą poveikį (įskaitant nepageidaujamas reakcijas) žmonėms ir to poveikio priežastis. Informacija turi būti tokia išsami, kad būtų galima įvertinti veterinarinio vaisto saugumą, ir, jei reikia, joje turi būti pateikti paskelbtų tyrimų rezultatai; be to, turėtų būti nurodytos priežastys, jei veterinarinio vaistų sudedamosios dalys nebuvo naudotos ar jau nebenaudojamos kaip vaistas žmonėms.

4.4. Atsparumo vystymasis

Reikalingi duomenys apie galimą atsparių veterinariniams vaistams ir pavojingų žmonių sveikatai bakterijų atsiradimą. Šiuo požiūriu ypač svarbus tokio atsparumo vystymosi mechanizmas. Jei būtina, siūlomos atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemonės.

Atsparumo vaistui naudojant jį klinikoje paskirtimi problema nagrinėjama pagal 4 dalį. Prireikus pateikiama nuoroda į 4 dalyje nurodytus duomenis.

5. Naudotojo saugumas

Šiame skirsnyje turi būti pastabos apie poveikį, nustatytą ankstesniuose skirsniuose ir siejamą su vaisto poveikio žmonėms pobūdžiu ir mastu, siekiant pateikti atitinkamus perspėjimus naudotojui ir kitas rizikos mažinimo priemones.

6. Rizikos aplinkai vertinimas

6.1. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje nėra arba kurie nesudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas

Rizikos aplinkai vertinimas atliekamas siekiant įvertinti galimą kenksmingą poveikį, kurį aplinkai gali turėti veterinarinio vaisto naudojimas, ir nustatyti tokio poveikio riziką. Vertinant taip pat nustatomos visos atsargumo priemonės, kurių gali reikėti mažinant tokią riziką.

Poveikis aplinkai vertinamas dviem etapais. *Pirmasis etapas yra privalomas visais atvejais.* Išsami informacija apie vertinimą pateikiama pagal priimtus nurodymus. Jame nurodomas galimas vaisto poveikis aplinkai ir su tokiu poveikiu susijęs rizikos lygis, pirmiausia atsižvelgiant į šiuos aspektus:

- tikslines gyvūnų rūšis ir pasiūlytas naudojimo ypatybes,
- skyrimo metodą, ypač galimą vaisto tiesioginio poveikio ekologinėms sistemoms mastą,
- galimą vaisto, jo veikliųjų medžiagų ar metabolitų išskyrimą į aplinką per tuos gyvūnus, kuriems buvo duoti vaistai; apie jų išlikimą tokiose išskyrose,
- nepanaudoto veterinarinio vaisto ar kitų atliekų naikinimą.

Antruoju etapu atliekami tolesni specialūs tyrimai dėl to, kas vyksta su vaistu ir jo poveikio, visų pirma ekosistemoms, laikantis nustatytų gairių. Atsižvelgiama į vaisto poveikio aplinkai mastą ir turimą informaciją apie atitinkamų medžiagų, įskaitant metabolitus, kurių keliami rizika yra nustatyta, fizines ir chemines, farmakologines ir (arba) toksikologines savybes, kuri buvo gauta atliekant kitus pagal šią direktyvą reikalingus tyrimus ir bandymus.

6.2. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas

Jeigu veterinarinio vaisto sudėtyje yra arba jis sudarytas iš genetiškai modifikuotų organizmų, prie leidimo prekiauti paraiškos pridedami pagal Direktyvos 2001/18/EB 2 straipsnį ir C dalį reikalaujami dokumentai.

II SKYRIUS. DUOMENŲ IR DOKUMENTŲ PATEIKIMAS

Saugumo tyrimų dokumentuose yra šie duomenys:

- visų dokumentų rinkinyje pateiktų tyrimų rodyklė;

- pareiškimas, kuriuo patvirtinama, kad pareiškėjas įtraukė visus pateikimo metu žinomus palankius ir nepalankius duomenis;
- bet kokio tipo tyrimų neatlikimo pagrindimas;
- alternatyvių tipų tyrimų įtraukimo paaiškinimas;
- bet kurio tyrimo, kuris anksčiau atliktas laikantis geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimų pagal Direktyvą 2004/10/EB, galimos naudos bendram rizikos vertinimui aptarimas.

Kiekvienoje tyrimo ataskaitoje yra:

- tyrimo plano kopija (protokolas);
- atitikties gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia;
- naudotų metodų, įrangos ir medžiagų aprašymas;
- tyrimų sistemos aprašymas ir pagrindimas;
- gautų rezultatų aprašymas, pakankamai išsamus, kad rezultatus būtų galima kritiškai vertinti nepriklausomai nuo autoriaus paaiškinimų;
- jei reikia, statistinių skaičiavimų duomenys;
- rezultatų aptarimas, įskaitant pastabas dėl stebėto ir nestebėto poveikio lygių ir dėl bet kurių neįprastų duomenų;
- išsamus veiklosios medžiagos saugumo tyrimų rezultatų aprašymas ir šių rezultatų bei jų aktualumo, įvertinant galimus likučių rizikos veiksnius žmonėms, aptarimas.

B. *Likučių tyrimai*

I SKYRIUS TYRIMŲ ATLIKIMAS

1. Įžanga

Šiame priede taikomos Tarybos reglamento (EEB) Nr. 2377/90 ⁽¹⁾ apibrėžtys.

Likučių iš valgomų audinių ar kiaušinių, pieno ir medaus, gautų iš gydytų gyvūnų, išnykimo tyrimo tikslas yra nustatyti kokiomis sąlygomis ir koku mastu likučiai gali išlikti iš šių gyvūnų pagamintuose maisto produktuose. Be to, tyrimais turi būti įmanoma nustatyti išlauką (karencijos laiką).

Tais atvejais, kai veterinarinis vaistas numatytas maistiniams gyvūnams, likučių dokumentuose turi būti nurodyta:

1. koku mastu ir kaip ilgai veterinarinio vaisto ar jo metabolitų likučių išlieka gydytų gyvūnų valgomuose audiniuose ar iš jų gautuose piene, kiaušiniuose ir (arba) meduje;
2. kaip, siekiant išvengti pavojaus, kuris kiltų vartojant iš gydyto gyvūno pagamintus maisto produktus, ar kliūčių pramoninėje maisto gamyboje, įmanoma nustatyti realią vaisto išlauką, kurios galima laikytis įprastomis ūkininkavimo sąlygomis;
3. kad analitiniai metodai, kuriais buvo tiriamas likučių išnykimas, yra patvirtinti kaip pakankami būtinai garantijai, kad pateikti duomenys apie likučius yra tinkami išlaukai apskaičiuoti, suteikti.

⁽¹⁾ OL L 224, 1990 8 18, p. 1.

2. Metabolizmas ir likučių kinetika

2.1. Farmakokinetika (rezorbcija, pasiskirstymas, metabolizmas, išskyrimas)

Farmakokinetikos duomenų santrauka pateikiama su nuoroda į tikslinių rūšių gyvūnų farmakokinetikos tyrimus, kurių duomenys pateikti 4 dalyje. Visos tyrimų ataskaitos pateikti nereikia.

Farmokinetikos tyrimų dėl veterinarinio vaisto likučių tyrimų tikslas – įvertinti su tikslinių rūšių gyvūnais tiriamą vaisto rezorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir išskyrimą.

Gatavas vaistas ar tokios sandaros vaistas, kurio savybės biotinkamumo požiūriu palyginamos su gatavu vaistu, duodamas tikslinių rūšių gyvūnams skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę.

Atsižvelgiant į vaisto skyrimo metodą, išsamiai aprašomas veterinarinio vaisto rezorbcijos mastas. Jei matyti, kad lokaliai naudojamo vaisto sisteminė rezorbcija yra nežymi, nebūtina atlikti tolesnius likučių tyrimus.

Turi būti aprašytas veterinarinio vaisto pasiskirstymas tikslinių gyvūnų organizmuose; vaisto galimybė jungtis su plazmos baltymais, patekimas į pieną ar kiaušinius bei įvertintas lipofilinių junginių kaupimasis.

Turi būti aprašyti keliai, kuriais produktas išsiskiria iš tikslinio gyvūno. Turi būti nustatyti ir aprašyti pagrindiniai metabolitai.

2.2. Likučių pasišalinimas

Šių tyrimų, išmatuojančių likučių pasišalinimo laipsnį iš tikslinio gyvūno po paskutinio vaistų davimo, tikslas – nustatyti vaisto išlauką.

Tinkamais analitiniais metodais turi būti nustatyti likučių kiekiai tikslinio gyvūno organizme pakankamą skaičių kartų po to, kai tiriamasis gyvūnas gavo paskutinę vaisto dozę; aprašomos taikomos techninės procedūros, naudotų metodų patikimumas ir jautrumas.

3. Likučių tyrimo analitiniai metodai

Išsamiai aprašomi likučių pasišalinimo tyrimo (tyrimų) analitiniai (-iai) metodas (-ai) ir jo (-ų) tinkamumo patvirtinimas.

Aprašomos šios savybės:

- specifiskumas,
- tikslumas,
- preciziškumas,
- aptikimo ribos,
- kiekybinio nustatymo riba,
- praktiškumas ir galimybė taikyti normaliomis laboratorinėmis sąlygomis,
- jautris trukdžiams,
- susidariusių likučių stabilumas.

Siūlomo analitinio būdo tinkamumas įvertinamas atsižvelgiant į mokslo ir technikos žinių lygį paraiškos pateikimo metu.

Analitiniai metodai pateikiami tarptautiniu mastu suderinta forma.

II SKYRIUS DUOMENŲ IR DOKUMENTŲ PATEIKIMAS

1. Vaisto identifikavimas

Pateikiamas tyrime naudoto veterinarinio (-ų) vaisto (-ų) identifikavimo aprašymas, įskaitant:

- sudėtį,
- atitinkamų serijų fizinių ir cheminių tyrimų (stiprumo ir grynumo) rezultatus,
- serijos identifikaciją,
- ryšį su gatavu vaistu,
- žymėtųjų medžiagų specifinį aktyvumą ir radiologinį švarumą,
- žymėtųjų atomų poziciją molekulėje.

Likučių tyrimų dokumentuose pateikiama:

- visų dokumentų rinkinyje pateiktų tyrimų rodyklė;
- pareiškimas, kuriuo patvirtinama, kad pareiškėjas įtraukė visus pateikimo metu žinomus palankius ir nepalankius duomenis;
- bet kokio tipo tyrimų neatlikimo pagrindimas;
- alternatyvių tipų tyrimų įtraukimo paaiškinimas;
- naudos, kurią bet kuris tyrimas, atliktas anksčiau laikantis GLP reikalavimų, gali duoti bendram rizikos vertinimui aptarimas;
- pasiūlymas dėl išlaukos.

Kiekvienoje tyrimo ataskaitoje yra:

- tyrimo plano kopija (protokolas);
- atitikties gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia;
- naudotų metodų, įrangos ir medžiagų aprašymas;
- gautų rezultatų aprašymas, pakankamai išsamus, kad rezultatus būtų galima kritiškai vertinti nepriklausomai nuo autoriaus paaiškinimų;
- jei reikia, statistinių skaičiavimų duomenys;
- rezultatų aptarimas;
- objektyvus gautų rezultatų ir pasiūlymų dėl išlaukos, būtinos užtikrinti, kad likučių, kurie galėtų sukelti pavojų vartotojams, nebūtų maisto produktuose, gautų iš gydytų gyvūnų, aptarimas.

4 DALIS. IKIKLINIKINIAI IR KLINIKINIAI TYRIMAI

Prie prašymų leidimams prekiauti pagal 12 straipsnio 3 dalies j punkto reikalavimus pridedami dokumentai bei duomenys pateikiami pagal toliau nurodytus reikalavimus.

I SKYRIUS. IKIKLINIKINIŲ TYRIMŲ REIKALAVIMAI

Ikiklinikinių tyrimų tikslas – nustatyti farmakologinį aktyvumą ir vaisto toleravimą.

A. Farmakologija

A.1. Farmakodinamika

Apibūdinamas veterinariniame vaiste esančios (-ių) veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) farmakodinaminis poveikis.

Pirmiausia tinkamai aprašomi veikimo mechanizmas ir farmakologinis poveikis, kuriais paremtas praktikoje rekomenduotas taikymas. Rezultatai išreiškiami kiekybiškai, pavyzdžiui, naudojant dozės-poveikio kreives, laiko-poveikio kreives ir pan., o ten, kur įmanoma, palyginami su duomenimis apie medžiagą, kurios aktyvumas žinomas. Nustačius, kad veiklioji medžiaga yra efektyvesnė, turi būti įrodytas skirtumas ir pateiktas statistinis patikimumo vertinimas.

Antra, pateikiamas bendrasis veikliosios medžiagos vertinimas, ypač pabrėžiant antrinio farmakologinio poveikio galimybę. Apskritai ištiriamas poveikis pagrindinėms organizmo funkcijoms.

Tiriamas bet koks kitų vaisto charakteristikų, kaip antai įvedimo į organizmą būdo ar vaisto sandaros, poveikis veikliosios medžiagos farmakologiniam aktyvumui.

Tyrimai turi būti išsamesni, jei rekomenduojama dozė yra artima tokiai dozei, kuri gali sukelti nepageidaujamas reakcijas.

Tyrimų eksperimentiniai metodai, jei jie nėra standartiniai, aprašomi taip, kad juos būtų galima pakartoti, o tyrėjas turi įrodyti jų patikimumą. Eksperimentų rezultatai pateikiami aiškiai, o kai kuriems tyrimams pateikiami ir statistinio patikimumo duomenys.

Turi būti aprašytas bet koks kiekybinis poveikio pasikeitimas dėl pakartotinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, išskyrus atvejus, kai pateikiama pagrįstų priežasčių to nedaryti.

Fiksuoti vaistų deriniai gali būti gaminami dėl farmakologinių priežasčių ar klinikinių indikacijų. Pirmuoju atveju, kai tokie deriniai gaminami dėl farmakologinių priežasčių, farmakodinaminiais ir (arba) farmakokinetiniais tyrimais turi būti paaiškinta paties derinio sąveika ir tai, kodėl ji rekomenduojama klinikiniam naudojimui. Antruoju atveju, kai vaistų deriniai mokslškai pagrindžiami klinikiniais eksperimentais, tyrimu nustatoma, ar tikėtinas derinio poveikis gyvūnui galimas ir ar galima bent minimaliai kontroliuoti visų nepageidujamų reakcijų mastą. Jei derinyje yra visiškai nauja veiklioji medžiaga, ji turi būti preliminariai išsamiai ištirta.

A.2. Atsparumo vystymasis

Jeigu tinka, su veterinariniais vaistais susiję klinikinę svarbą turintys galimo atsparių organizmų atsiradimo duomenys yra būtini. Šiuo požiūriu ypač svarbus tokio atsparumo vystymosi mechanizmas. Pareiškėjas siūlo atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemones.

Prereikūs pateikiama nuoroda į 3 dalyje nurodytus duomenis.

A.3. Farmakokinetika

Vertinant veterinarinio vaisto klinikinį saugumą ir veiksmingumą reikalingi pagrindiniai naujos veikliosios medžiagos farmakokinetikos duomenys.

Farmakokinetikos tyrimų su tikslinių rūšių gyvūnais tikslai gali būti skirstomi į tris pagrindines grupes:

- i) aprašomoji farmakokinetika, leidžianti nustatyti pagrindinius parametrus;
- ii) šių parametrų naudojimas tiriant ryšį tarp veterinarinio vaisto dozavimo, koncentracijos plazmoje ir audiniuose laiku bėgant ir farmakologinio, terapinio ar toksinio poveikio;
- iii) jei būtina, atskirų tikslinių rūšių gyvūnų kinetikos palyginimas ir galimų skirtumų tarp rūšių, kurie turi poveikį tikslinio gyvūno saugumui ir veterinarinio vaisto veiksmingumui, nagrinėjimas.

Farmakokinetikos tyrimai su tikslinių rūšių gyvūnais paprastai reikalingi kaip papildomi tyrimai greta farmakodinaminių tyrimų siekiant nustatyti veiksmingą dozavimo būdą (įvedimo į organizmą būdas ir vieta, dozė, dozavimo intervalas, davimų skaičius ir kt.). Gali būti reikalingi papildomi farmakokinetikos tyrimai dozavimui pagal populiacijos kintamus rodiklius nustatyti.

Jeigu farmakokinetikos tyrimų duomenys pateikiami pagal 3 dalį, į tokius tyrimų duomenis gali būti daroma nuoroda.

Naujų veikliųjų medžiagų derinių atvejais, kai veikliosios medžiagos yra žinomos ir ištirtos pagal šios direktyvos reikalavimus, farmakokinetikos tyrimų nereikalaujama, jei galima įrodyti, kad veikliųjų medžiagų įvedimas kartu nekeičia jų farmakokinetinių savybių.

Tiksliniai biotinkamumo tyrimai biologiniam ekvivalentiškumui nustatyti atliekami,

- kai lyginama pakeista veterinarinio vaisto sandara su jau esančia,
- jei būtina, kai lyginamas nauja įvedimo į organizmą forma ar būdas su jau esančiais.

B. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas

Su tikslinių rūšių gyvūnais tiriamas veterinarinio vaisto vietinis ir sisteminis toleravimas. Šių tyrimų tikslas yra apibūdinti netoleravimo požymius ir nustatyti tinkamą saugumo ribą naudojant rekomenduojamą įvedimo į organizmą būdą (-us). Tai gali būti pasiekta didinant terapinę dozę ir (arba) ilginant gydymo trukmę. Bandymų ataskaitoje pateikiama išsami informacija apie numatomą farmakologinį poveikį ir visas nepageidaujamas reakcijas.

II SKYRIUS. KLINIKINIŲ TYRIMŲ REIKALAVIMAI

1. Bendrieji principai

Klinikinių tyrimų tikslas – patvirtinti ar įrodyti veterinarinio vaisto poveikį, skyrus rekomenduojamą dozę pasiūlytu įvedimo į organizmą būdu, patikslinti jo indikacijas ir kontraindikacijas, priklausančias nuo rūšies, amžiaus, veislės ir lyties, naudojimo nurodymus, galimas nepageidaujamas reakcijas į vaistą.

Eksperimentiniai duomenys turi būti patvirtinti įprastomis gamybinio tyrimo sąlygomis.

Išskyrus pagrįstus atvejus, klinikiniai tyrimai atliekami naudojant kontrolinius gyvūnus (kontroliuojami klinikiniai tyrimai). Gauti veiksmingumo tyrimo rezultatai turėtų būti lyginami su tokiais pat tikslinių rūšių gyvūnų, kurie gavo veterinarinį vaistą, leidžiamą prekiauti Bendrijoje skiriant pagal tas pačias indikacijas naudoti tų pačių tikslinių rūšių gyvūnams, tyrimų, placebo arba neskiriant gydymo tyrimų duomenimis. Pateikiami visi gauti teigiami ar neigiami rezultatai.

Klinikinių tyrimų planavimo, analizės ir vertinimo protokoluose naudojami nustatyti statistikos principai, nebent būtų pagrįsta daryti kitaip.

Analizuojant veterinarinį vaistą, skirtą pirmiausia zootechniniams rezultatams gerinti, ypatingas dėmesys skiriamas:

- (1) gyvūninės produkcijos rentabilumui,
- (2) gyvūninės produkcijos kokybei (organoleptinėms, maistinėms, higieninėms ir technologinėms savybėms),
- (3) maistinei vertei ir tikslinių rūšių gyvūnų augimui,
- (4) tikslinių rūšių gyvūnų bendrai sveikatos būklei.

2. Klinikinių tyrimų atlikimas

Visi veterinarinių vaistų klinikiniai tyrimai atliekami pagal išsamų tyrimų protokolą.

Klinikiniai gamybiniai tyrimai atliekami laikantis nustatytų geros klinikinės praktikos principų, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip.

Prieš atliekant bet kokią gamybinį bandymą, turi būti gautas rašytinis informuoto gyvūnų savininko sutikimas. Ypač svarbu raštu informuoti gyvūnų savininką apie dalyvavimo bandyme pasekmes, jei gali tekti sunaikinti bandyme dalyvavusius gyvūnus ar imti jų produktus. Tokio išpėjimo kopija su gyvūnų savininko parašu ir pasirašymo data pridedama prie bandymo dokumentų.

Jei gamybinis bandymas atliekamas neužkoduotas, 55, 56 ir 57 straipsnio reikalavimai dėl veterinarinių vaistų ženklavimo taikomi ir gamybiniais veterinariniams bandymams naudojamiems preparatams. Visais atvejais etiketėje turi būti aiškiai ir nenutrūnusiai parašyta: „Tik veterinariniams gamybiniais bandymams“.

III SKYRIUS. DUOMENYS IR DOKUMENTAI

Veiksmingumo dokumentų rinkinyje pateikiami visi veterinarinių vaistų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų dokumentai ir (arba) bandymų rezultatai, palankūs ir nepalankūs, siekiant atlikti objektyvų bendrą vaisto naudos ir rizikos santykio vertinimą.

1. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai

Pagal galimybes reikia pateikti duomenis apie šių tyrimų rezultatus:

- a) įrodančių farmakologinį poveikį;
- b) įrodančių farmakodinaminius mechanizmus, sukeliančius terapinį efektą;
- c) parodančių pagrindinius farmakokinetikos duomenis;
- d) parodančius tikslinių gyvūnų saugumą;
- e) atsparumo vaistui.

Bet koks gautas netikėtas tyrimų rezultatas turėtų būti išsamiai aprašytas.

Visus ikiklinikinių tyrimų duomenis turi sudaryti šios dalys:

- a) santrauka;
- b) išsamus eksperimento protokolai, kuriame būtų aprašyti taikyti metodai, naudota įranga ir medžiagos, nurodyta gyvūnų rūšis, amžius, svoris, lytis, skaičius, veislė ar padermė, gyvūnų identifikavimas, dozė, įvedimo į organizmą būdas ir planas;

- c) jei reikia, statistinių skaičiavimų duomenys;
- d) objektyvus gautų tyrimų rezultatų aptarimas, pagal kurį galima spręsti apie veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą.

Nepateikus dalies ar visų duomenų, būtinas pagrindimas.

2. Klinikinių tyrimų rezultatai

Kiekvieno tyrėjo duomenys pateikiami klinikinių stebėjimų registracijos lapuose: atskiruose, atliekant individualų gydymą, ir bendruose, atliekant grupinį gydymą.

Pateikiami klinikinio tyrimo duomenys išdėstomi taip:

- a) atsakingo tyrėjo pavardė, adresas ir kvalifikacija;
- b) atlikto gydymo data ir vieta; gyvūnų savininko pavardė ir adresas;
- c) išsamus klinikinių tyrimų protokolai, kuriame nurodomi taikyti metodai, taip pat randomizacijos ir kodavimo metodai, nurodant įvedimo į organizmą būdą ir laiką, dozę, naudotų gyvūnų identifikavimą, rūšį, veislę ar padermę, amžių, svorį, lytį ir fiziologinę būklę;
- d) auginimo būdas ir šėrimas, nurodant pašarų sudėtį, taip pat visų pašarinių priedų pobūdį bei kieki;
- e) kuo išsamesnė anamnezė, įskaitant bet kokios gretutinės ligos pasireiškimą ir eigą;
- f) diagnozė ir taikytos priemonės jai nustatyti;
- g) klinikiniai požymiai, jeigu įmanoma, laikantis įprastų kriterijų;
- h) tikslus veterinarinio vaisto sandaros identifikavimas, taikytas klinikiniuose tyrimuose ir atitinkamos (-ų) serijos (-ų) fizikinių ir cheminių tyrimų rezultatai;
- i) veterinarinio vaisto dozavimas, įvedimo į organizmą forma, būdas ir dažnumas, jei reikia, ir atsargumo priemonės, kurių buvo imtasi jį įvedant (švirkštimo trukmė ir kt.);
- j) gydymo trukmė ir tolesnio stebėjimo laikotarpis;
- k) visi duomenys apie kitus veterinarinius vaistus, kurie galėjo būti duodami per tyrimo laikotarpį prieš skiriant tiriamąjį veterinarinį vaistą arba kartu su juo, o pastaruoju atveju – apie nustatytą bet kokią sąveiką;
- l) visi klinikinių tyrimų rezultatai, išsamiai juos aprašant remiantis veiksmingumo kriterijumi ir klinikinio tyrimo protokole nurodytais rodikliais ir įskaitant statistinės analizės rezultatus, jei tinka;
- m) visi duomenys apie konstatuotus žalingus ar nežalingus nenumatytus reiškinius, į juos reaguojant taikytas priemones; jei įmanoma, turi būti iširtas priežasties ir poveikio ryšys;
- n) poveikis gyvūnų produktyvumui, jei tinka;

- o) poveikis maisto produktų, gautų iš gydytų gyvūnų, kokybei, ypač tuo atveju, jei veterinarinis vaistas skirtas zootechniniams rezultatams gerinti;
- p) kiekvienu atskiru atveju išvada dėl saugumo ir veiksmingumo arba apibendrinta informacija apie dažnumą ar kitus atitinkamus kintamuosius, jei kalbama apie specifinį masinį gydymą.

Nepateikus vieno ar daugumos duomenų, nurodytų a–p punktuose, reikia tai pagrįsti.

Leidimo prekiauti turėtojas turi imtis visų būtinų priemonių, kad originalūs pirminiai dokumentai, kurie yra pateiktų duomenų pagrindas, būtų saugomi mažiausiai penkerius metus po to, kai leidimas prekiauti veterinariniu vaistu daugiau nebeišduodamas.

Kiekvieno klinikinio tyrimo atveju klinikiniai stebėjimai ir jų rezultatai apibendrinami tyrimų santraukoje, kurioje nurodomas visų pirma:

- a) kontrolinių ir tiriamų gyvūnų skaičius, individualiai ar grupėmis gydytų gyvūnų skaičius, pasiskirstymas pagal rūšį, veislę ar padermę, amžių ir lytį;
- b) skaičius gyvūnų, su kuriais tyrimas buvo nutrauktas prieš laiką, taip pat šio nutraukimo priežastys;
- c) patikslinimas, ar kontroliniai gyvūnai:
 - nebuvo gydomi, ar
 - gavo placebą, ar
 - gavo kitą Bendrijoje leidžiamą prekiauti veterinarinį vaistą skirti toms pačioms tikslinėms gyvūnų rūšims pagal tą pačią indikaciją, ar
 - gavo tą pačią tiriamą veikliąją medžiagą, kuri yra kitos sandaros preparate, arba įvesta į organizmą kitu būdu;
- d) nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnumas;
- e) poveikio gyvūnų produktyvumui stebėjimai, jeigu reikia;
- f) duomenys apie tiriamus gyvūnus, kuriems dėl amžiaus, auginimo, šėrimo metodo ar jų paskirties gali padidėti rizika arba kurie dėl fiziologinės būklės ar patologijos reikalauja ypatingo dėmesio;
- g) statistinis rezultatų vertinimas.

Pabaigoje tyrėjas pagal tyrimų duomenis pateikia bendrąsias išvadas dėl veterinarinio vaisto saugumo ir veiksmingumo pasiūlytomis naudojimo sąlygomis, pateikia visą informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimu ir vidutine gydymo trukme, o prirėkus nurodo visas nustatytas sąveikas su kitais veterinariniais vaistais ar pašarų priedais, atsargumo priemonės vartojimo metu ir stebėtus klininius perdozavimo požymius.

Jeigu vaistų derinys yra fiksuotas, tyrėjas taip pat pateikia išvadą dėl to vaisto saugumo ir veiksmingumo, palyginti su atskirai skiriamų jį sudarančių veikliųjų medžiagų saugumu ir veiksmingumu.

II ANTRAŠTINĖ DALIS

IMUNOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI

Nepažeidžiant Bendrijos teisės aktuose nustatytų konkrečių infekcinių gyvūnų ligų kontrolės ir likvidavimo specialiųjų reikalavimų, imunologiniams veterinariniams vaistams taikomi šie reikalavimai, išskyrus atvejus, kai vaistai skirti naudoti kai kurių rūšių gyvūnams ar pagal specifines indikacijas, kaip nurodyta III antraštinėje dalyje ir atitinkamose gairėse.

1 DALIS. DOKUMENTŲ RINKINIO SANTRAUKA

A. ADMINISTRACINĖ INFORMACIJA

Nurodomas imunologinio veterinarinio vaisto, kuris yra paraiškos objektas, pavadinimas arba į jį įeinančios veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) pavadinimas (-ai), taip pat jo biologinis aktyvumas, imunogeniškumas ar titras, farmacinė forma, įvedimo į organizmą būdas bei forma, jei tinka, ir pateikiamas gatavo vaisto pateikties aprašymas, įskaitant pakuotę, ženklavinimą ir pakuotės lapelį. Skiedikliai gali būti pakuojami kartu su vakcinos buteliukais arba atskirai.

Dokumentų rinkinyje pateikiama informacija apie skiediklius, kurių reikia gatavam vakcinos preparatui pagaminti. Imunologinis veterinarinis vaistas laikomas vienu produktu, net jeigu reikia ir kelių skiediklių, todėl gali būti pagaminti keli gatavo vaisto preparatai, kurie gali būti įvedami į organizmą skirtingais būdais ar formomis.

Nurodomas pareiškėjo pavadinimas, adresas ir vieno ar kelių gamintojų ar vietų, susijusių su įvairiomis gamybos ir kontrolės stadijomis (įskaitant gatavo vaisto ir veikliosios (-jų) medžiagos (-ų) gamintoją), adresai, pririnkus – importuotojo pavadinimas ir adresas.

Pareiškėjas nurodo prie paraiškos pateiktų dokumentų tomų skaičių ir jų pavadinimus bei pavyzdžius, jei jie pateikiami.

Prie administracinės informacijos duomenų pridedamos dokumento, liudijančio, kad gamintojui yra leista gaminti šiuos imunologinius veterinarinius vaistus, kopijos, kaip nustatyta 44 straipsnyje. Be to, pateikiamas gamybos vietoje tvarkomų organizmų sąrašas.

Pareiškėjas pateikia šalių, kuriose suteikti leidimai, sąrašą ir šalių, kuriose paraiška leidimui buvo pateikta ar atmesta.

B. VAISTO SAVYBIŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Pareiškėjas pasiūlo vaisto savybių santrauką 14 straipsnyje nustatyta tvarka.

Pasiūlytas ženklavimo tekstas pirminei ir antrinei pakuotei pateikiamas pagal šios direktyvos V antraštinę dalį kartu su pakuotės lapeliu, kuris reikalaujamas pagal 61 straipsnį. Be to, pareiškėjas pateikia vieną ar daugiau gatavo vaisto pateikties (-ų) pavyzdžių ar maketų bent viena iš oficialių Europos Sąjungos kalbų; maketas gali būti pateiktas juodai baltas ir elektronine forma gavus kompetentingos institucijos išankstinį sutikimą.

C. IŠSAMIOS IR KRITINĖS SANTRAUKOS

Kiekviena išsami ir kritinė santrauka, nurodyta 12 straipsnio 3 dalies antroje pastraipoje, parengiama atsižvelgiant į mokslo ir technikos žinių būklę pateikiant paraišką. Joje pateikiamas įvairių tyrimų ir bandymų, kurie aprašyti leidimo prekiauti dokumentuose, vertinimas ir nagrinėjami visi svarbūs imunologinio veterinarinio vaisto kokybės, saugumo ir veiksmingumo vertinimo klausimai. Joje pateikiami išsamūs pateiktų tyrimų ir bandymų rezultatai ir tikslios bibliografinės nuorodos.

Visi svarbūs duomenys surašomi išsamių ir kritinių ataskaitų priedėliuose ir, jei įmanoma, pateikiami lentelėse ar grafiškai. Išsamiose ir kritinėse santraukose pateikiamos tikslios nuorodos į pagrindiniuose dokumentuose esančią informaciją.

Išsamios ir kritinės santraukos pasirašomos, nurodoma data bei pridedama informacija apie autoriaus išsilavinimą, tobulinimąsi ir profesinę patirtį. Turi būti paskelbtos profesinės autoriaus ir pareiškėjo sąsajos.

2 DALIS. CHEMINĖ, FARMACINĖ IR BIOLOGINĖ (MIKROBIOLOGINĖ) INFORMACIJA (KOKYBĖ)

Visos tyrimo procedūros turi atitikti būtinus pradinių medžiagų ir gatavo vaisto analizės bei kokybės kontrolės kriterijus, o procedūrų tinkamumas turi būti patvirtintas. Pateikiami tinkamumo patvirtinimo tyrimų rezultatai. Kiekvienas savitas prietaisas ir įranga, kurie gali būti naudojami, yra išsamiai apibūdinami ir, jei įmanoma, pridedama jų schema. Jei būtina, pateikiama laboratorinių reagentų sudėtis, papildyta jų paruošimo metodais.

Kai atliekamas tyrimas yra įtrauktas į *Europos farmakopėją* arba valstybės narės farmakopėją, šį apibūdinimą galima pakeisti išsamia nuoroda į atitinkamą farmakopėją.

Jei tinka, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė *Europos farmakopėjos* medžiaga. Jei naudojami kiti etaloniniai preparatai ar standartai, jie identifikuojami ir išsamiai apibūdinami.

A. SUDEDAMŲJŲ DALIŲ KOKYBINIAI IR KIEKYBINIAI DUOMENYS

1. Kokybiniai duomenys

Imunologinio veterinarinio vaisto sudedamųjų dalių „kokybiniai duomenys“ – tai išvardijami arba aprašomi:

- veiklioji (-osios) medžiaga (-os),
- adjuvantų sudėtis,
- pagalbinių medžiagų, nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, sudedamoji (-osios) dalis (-ys), įskaitant konservantus, stabilizatorius, emulsiklius, dažiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas, žymenis ir kt.,
- imunologinio veterinarinio vaisto farmacinės formos komponentai, skirti duoti gyvūnui.

Šie duomenys papildomi duomenimis apie pakuotę ir jos uždarymo būdą, priedus, su kuriais imunologinis veterinarinis vaistas bus vartojamas ar skiriamas ir kurie bus tiekiami su juo. Jeigu prietaisas nėra tiekiamas kartu su imunologiniu veterinariniu vaistu, pateikiama atitinkama informacija apie prietaisą, jei to reikia vaisto vertinimui.

2. „Įprastinė terminija“

„Įprastinė terminija“, vartojama aprašant sudedamąsias imunologinio veterinarinio vaisto dalis, nepažeidžiant kitų 12 straipsnio 3 dalies c punkto nuostatų, yra:

- aprašant medžiagas, nurodytas *Europos farmakopėje*, ar, jei jos nėra, vienos iš valstybių narių farmakopėje, – pagrindinis straipsnio pavadinimas, kuris yra privalomas aprašant visas šias medžiagas, ir nuorodos į atitinkamą farmakopėją,
- aprašant kitas medžiagas, – tarptautinis nepatentinis pavadinimas, rekomenduotas Pasaulio sveikatos organizacijos, prie kurio gali būti pridėtas kitas nepatentinis pavadinimas arba, jei jo nėra, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagos, neturinčios tarptautinio nepatentinio ar tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinamos pagal kilmę ir pagaminimo būdą bei prireikus apie jas pateikiama papildomų atitinkamų duomenų,
- aprašant dažiklius – „E“ kodas, priskirtas pagal Direktyvą 78/25/EEB.

3. Kiekybiniai duomenys

Pateikiant imunologinio veterinarinio vaisto veikliųjų medžiagų „kiekybinius duomenis“, kiekvienai jų reikia nurodyti, jei įmanoma, organizmų skaičių, specifinių baltymų kiekį, svorį, tarptautinių vienetų (TV) ar biologinio aktyvumo vienetų skaičių dozės matavimo arba tūrio vienetu, o adjuvantui ir pagalbinėms medžiagoms – kiekvieno svorį ar tūrį, deramai atsižvelgiant į pagal B skirsnį pateikiamus duomenis.

Esant nustatytam tarptautiniam biologinio aktyvumo vienetui, būtina jį taikyti.

Kai paskelbtų duomenų apie biologinio aktyvumo vienetus nėra, ingredientų biologinis aktyvumas apibrėžiamas nedviprasmiškai, pvz., nurodant imunologinį poveikį, kuriuo paremtas dozės nustatymo metodas.

4. Vaisto kūrimas

Būtina pateikti ir pagrįsti vaisto kūrimo moksliniais duomenimis, kodėl parinkta tokia imunologinio veterinarinio vaisto sudėtis, komponentai ir pakuotė. Turi būti nurodyti ir pateisinti galimi nuokrypiai gamybos metu.

B. GAMYBOS BŪDO APRAŠYMAS

Gamybos būdo aprašyme, pridedamame prie leidimo prekiauti paraiškos vaistu pagal 12 straipsnio 3 dalies d punkto reikalavimus, pateikiamas tinkamas naudotų operacijų aprašas.

Šiame apraše pateikiama bent tokia informacija:

- įvairių gamybos etapų (įskaitant antigeno gamybą ir gryninimo procedūras) aprašas, kad būtų galima spręsti apie galimybę tiksliai pakartoti gamybos procedūrą ir gatavo vaisto keliamą riziką ar nepageidaujamą poveikį, pvz., mikro-biologinį užterštumą, pagrindinių gamybos proceso etapų ir viso gamybos proceso tinkamumo patvirtinimo įrodymai pateikiant 3 viena po kitos einančių serijų, pagamintų aprašytu metodu, tyrimo rezultatus,
- gaminant nenutrūkstamai – tokia informacija, iš kurios galima spręsti apie visų gatavo vaisto serijų vienodumą ir homogeniškumą,
- visų atitinkamuose etapuose naudotų cheminių medžiagų sąrašas, įskaitant tas, kurių negalima dar kartą panaudoti gamybos procese,
- išsami informacija apie kiekybinį visų maišomų medžiagų santykį,
- gamybos etapų, kurių metu imami ir gamybos metu tiriama kontroliniai mėginiai, aprašymas.

C. PRADINIŲ VAISTINIŲ MEDŽIAGŲ GAMYBA IR KONTROLĖ

Šioje pastraipoje „pradinėmis vaistinėmis medžiagomis“ vadinami visi komponentai, naudojami imunologiniam veterinariniam vaistui gaminti. Kultūrų terpė, sudaryta iš kelių veikliajai medžiagai gaminti naudojamų komponentų, laikoma viena pradine medžiaga. Nepaisant to, informacija apie bet kokios kultūrų terpės kokybinę ir kiekybinę sudėtį pateikiama, jeigu valdžios institucijos mano, kad tokia informacija susijusi su gatavo vaisto kokybe arba bet koku galimu jo keliamu pavojumi. Jeigu šioms kultūrų terpėms paruošti naudojamos gyvūninės kilmės medžiagos, nurodomos gyvūnų rūšys ir naudoti audiniai.

Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos, informacija apie visų pradinių medžiagų serijų kokybės kontrolei reikalingus atlikti tyrimus ir serijos tyrimo rezultatus pagal visus naudotus komponentus, laikantis šių nuostatų.

1. Į farmakopėjas įrašytos pradinės vaistinės medžiagos

Turi būti taikomi visų pradinų medžiagų straipsniai, esantys *Europos farmakopėje*.

Jeigu pradinų vaistinių medžiagų *Europos farmakopėje* nėra, kiekviena valstybė narė, jei vaistai gaminami jos teritorijoje, gali reikalauti laikytis tos valstybės narės nacionalinės farmakopėjos.

Laikoma, kad sudedamosios dalys, atitinkančios *Europos farmakopėjos* ar kurios nors valstybės narės farmakopėjos reikalavimus, visiškai atitinka 12 straipsnio 3 dalies i punkto nuostatas. Šiuo atveju analizės metodų aprašyti nereikia, pakanka tik pateikti tikslią nuorodą į farmakopėjos straipsnį.

Dažikliai visais atvejais turi atitikti Tarybos direktyvos 78/25/EEB nuostatas.

Kiekvienos pradinų medžiagų gamybinės serijos įprasti tyrimai turėtų būti tokie, kaip nurodyta paraiškoje leisti prekiauti vaistais. Jei atliekami kiti tyrimai, nenurodyti farmakopėje, reikia pateikti įrodymus, kad pradinės vaistinės medžiagos atitinka farmakopėje nurodytus reikalavimus.

Jei *Europos farmakopėjos* ar valstybės narės farmakopėjos straipsnio duomenų nepakanka medžiagos kokybei garantuoti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš pareiškėjo pateikti išsamesnių duomenų. Apie manomus nepakankamus duomenis informuojamas už atitinkamą farmakopėją atsakingos institucijos.

Jei pradinė medžiaga neapibūdinta nei *Europos farmakopėje*, nei valstybės narės farmakopėje, galima sutikti, kad būtų pripažįstamas trečiosios šalies farmakopėjos straipsnio reikalavimų laikymasis; tokiu atveju pareiškėjas pristato tos farmakopėjos straipsnio kopiją, tam tikrais atvejais – straipsnyje nustatytų tyrimų procedūrų patvirtinimą, jei reikia, – ir vertimą.

Jeigu naudojamos gyvūninės kilmės pradinės medžiagos, jos turi atitikti reikiamų straipsnių, įskaitant *Europos farmakopėjos* bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius, reikalavimus. *Atlikti tyrimai ir tikrinimai turi būti tinkami pradinės medžiagos požiūriu.*

Pareiškėjas pateikia dokumentus, įrodančius, kad pradinės medžiagos ir veterinarinio vaisto gamyba atitinka „Nurodymus dėl gyvūnų spongioforminės encefalopatijos veiksnių perdavimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos mažinimo gairių“ ir atitinkamo *Europos farmakopėjos* straipsnio reikalavimus. Atitiktai įrodyti gali būti naudojami Europos vaistų kokybės ir sveikatos priežiūros direktorato išduoti tinkamumo sertifikatai su nuoroda į atitinkamą *Europos farmakopėjos* straipsnį.

2. Į farmakopėjas neįrašytos pradinės vaistinės medžiagos

2.1. Biologinės pradinės vaistinės medžiagos

Biologinės pradinės vaistinės medžiagos aprašomos straipsniuose.

Kai įmanoma, vakcina gaminama remiantis ląstelių kultūrų sistema ir su žinomomis ląstelių kultūromis. Gaminant imunologinių veterinarinių vaistų serumus, reikia nurodyti naudojamų gyvūnų kilmę, bendrąją sveikatos ir imunologinę būklę, naudotų pradinų vaistinių medžiagų mišinius.

Apibūdinama pradinų vaistinių medžiagų kilmė, įskaitant geografinį regioną, bei istorija ir pateikiami atitinkami dokumentai. Turi būti pakankamai išsamiai aprašytos pradinų vaistinių medžiagų, gautų genų inžinerijos būdu, pradinės ląstelės ar padermės, išraiškos vektoriaus konstrukcija (pavadinimas, kilmė, replikacijos funkcija, skatintojo reguliatorius (-iai) ir kiti reguliavimo elementai), realiai įterptų DNR ar RNR sekų kontrolė, oligonukleotidinės intraląstelinio plazmidžių vektoriaus sekos, plazmidės, naudotos kotransfekcijai, pridėti ar panaikinti genai, galutinės konstrukcijos biologinės savybės ir pasireiškiantys genai, kopijų skaičius ir genetinis stabilumas.

Kamieninės medžiagos, įskaitant darbinės ląstelių kultūras, ir gauti žaliaviniai serumai, skirti antiserumams gaminti, tiriama dėl identiškumo ir dėl išorinių patogenų.

Apie visas biologines medžiagas, naudojamas bet kuriame gamybos proceso etape, turi būti pateikiama tokia informacija:

- išsamus vaistinių medžiagų kilmės aprašas,
- išsamus taikyto apdorojimo, gryninimo ir inaktyvavimo bei gamybos metu naudotų šių procesų ir kontrolės priemonių tinkamumo patvirtinimo aprašas,
- išsamus visų kiekvienos medžiagos serijos užterštumo tyrimų aprašas.

Jei nustatomas ar įtariamas išorinių patogenų buvimas, tokia medžiaga pašalinama ir naudojama tik išskirtinėmis aplinkybėmis, kurių metu papildomas medžiagos apdorojimas užtikrina patogenų eliminavimą ir (arba) inaktyvavimą; tokių išorinių patogenų pašalinimas ir (arba) inaktyvavimas turi būti įrodytas.

Jei naudojamos darbinės ląstelių kultūros, turi būti įrodyta, kad ląstelių savybės nepakito iki didžiausio persėjimų skaičiaus, naudojamo gamybai.

Susilpnintoms gyvoms vakcinoms turi būti pateikti darbinės ląstelių kultūros susilpninimo charakteristikų stabilumo įrodymai.

Pateikiami dokumentai, kuriais įrodoma, kad kamieninės medžiagos, darbinės ląstelių kultūros, serumo partijos ir kitos medžiagos, gautos iš tų rūšių gyvūnų, kurie gali perduoti USE, atitinka „Nurodymus dėl gyvūnų spongioforminės encefalopatijos veiksnių perdavimo per žmonėms skirtus ar veterinarinius vaistus rizikos mažinimo gairių“ ir atitinkamą *Europos farmakopėjos* straipsnį. Atitinkamai įrodyti gali būti naudojami Europos vaistų kokybės ir sveikatos priežiūros direktorato išduoti tinkamumo sertifikatai su nuoroda į atitinkamą *Europos farmakopėjos* straipsnį.

Pareikalavus pateikiami biologinės pradinės vaistinės medžiagos ir reagentų pavyzdžiai, naudojami atliekant tyrimų procedūras, kad kompetentingai institucijai būtų galima atlikti kontrolinius tyrimus.

2.2. Nebiologinės kilmės pradinės vaistinės medžiagos

Aprašomos straipsniuose, kuriuose turi būti:

- nurodytas pradinės vaistinės medžiagos pavadinimas, atitinkantis A skirsnio 2 punkto reikalavimus, papildytas moksliniais ar komerciniais sinonimais,
- pateiktas pradinės vaistinės medžiagos aprašas tokia pat forma, kuri naudojama *Europos farmakopėjos* aprašomajame punkte,
- nurodyta pradinės vaistinės medžiagos funkcija,
- nurodyti identifikavimo metodai,
- pateikti visi specialūs įspėjimai dėl pradinės vaistinės medžiagos laikymo sąlygų ir, jei reikia, saugojimo laiko.

D. GAMYBOS PROCESE ATLIEKAMI KONTROLINIAI TYRIMAI

1. Dokumentuose pateikiami duomenys, susiję su tarpinių produktų kontroliniais tyrimais, atliktais siekiant patikrinti gamybos proceso nuoseklumą ir gatavą vaistą.
2. Inaktyvuotos ar detoksikuotos vakcinos, inaktyvacija ar detoksikacija tikrinama kiekviename gamybos etape kaip galima greičiau po inaktyvacijos ar detoksikacijos pabaigos ir po neutralizacijos, jeigu ji atliekama, bet dar iki sekančio gamybos etapo.

E. GATAVO VAISTO KONTROLINIAI TYRIMAI

Tiriant gatavą vaistą, visada turi būti pakankamai išsamiai aprašomi galutinio produkto analizės metodai, kad būtų galima vertinti kokybę.

Dokumentuose turi būti su gatavo vaisto kontroliniais tyrimais susiję duomenys. Kai yra atitinkami farmakopėjų straipsniai ir kai taikomi kiti kontrolės metodai ir ribos, nei nurodytieji *Europos farmakopėje* ar valstybės narės farmakopėje, reikia pateikti įrodymų, kad gatavas vaistas, ištyrus jį pagal šiuos straipsnius, atitinka farmakopėjos kokybės reikalavimus atitinkamai farmacinei formai. Leidimo prekiauti paraiškoje taip pat reikia pateikti tyrimų, atliktų su reprezentatyviais kiekvienos gatavo vaisto serijos mėginiais, sąrašą. Nurodomas tyrimų, kurie atliekami su pasirenkamomis serijomis, periodiškumas. Apibrėžiamos išleidžiamos serijos ribos.

Jei tinka, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė *Europos farmakopėjos* medžiaga. Jei naudojami kiti etaloniniai preparatai ar standartai, jie identifikuojami ir išsamiai apibūdinami.

1. Bendrosios gatavo vaisto savybės

Bendrųjų savybių tyrimai, jei taikoma – tai vidutinės masės ir maksimalių nuokrypių kontroliniai tyrimai, mechaniniai, fizikiniai ar cheminiai bandymai, fizinių savybių, pvz., tankio, pH, klampumo ir kt., tyrimai. Pareiškėjas kiekvienu konkrečiu atveju nustato kiekvienos iš šių charakteristikų specifikacijas su atitinkamais pasikliautinumo rėžiais.

2. Veikliosios medžiagos (-ų) identifikavimas

Jeigu būtina, atliekami specifiniai identifikavimo tyrimai.

3. Serijos titras ar imunogeniškumas

Atliekamas kiekvienos serijos veikliosios medžiagos kiekybinis tyrimas siekiant įrodyti, kad kiekviena serija turi atitinkamą imunogeniškumą ar titrą jos saugumui ir veiksmingumui užtikrinti.

4. Adjuvantų identifikavimas ir analizė

Taikant aprašytuosius tyrimo metodus turi būti patikrintas adjuvantų pobūdis, kiekis ir jų sudedamosios dalys gatavame vaiste.

5. Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė

Pagal poreikį turi būti atliekami pagalbinių (-ių) medžiagų (-ų) bent identifikavimo tyrimai.

Turi būti atliekami privalomi tyrimai mažiausiam ir didžiausiam konservuojamųjų medžiagų kiekiui nustatyti. Taip pat nustatomas bet kurios pagalbinių medžiagų, galinčios sukelti nepageidaujamą reakciją, didžiausias kiekis.

6. Saugumo tyrimai

Be tų tyrimų rezultatų, kurie pateikiami pagal šios antraštinės dalies 3 dalį (Saugumo tyrimai), reikia pateikti kiekvienos serijos saugumo tyrimų duomenis. Šie tyrimai turėtų būti susiję pirmiausia su perdozavimo gaminant imunologinius veterinarinius vaistus rizikos tyrimu su bent vienos jautriausios rūšies gyvūnais, naudojant vaistą didžiausią riziką sukeliančiu rekomenduojamu būdu. Įprastiniai serijos saugumo tyrimai gali būti atšaukti gyvūnų gerovės motyvais, jeigu buvo pagamintas pakankamas iš eilės einančių serijų, kurios po ištyrimo pripažintos tinkamomis, skaičius.

7. Sterilumo ir grynumo tyrimas

Atsižvelgiant į imunologinio veterinarinio vaisto rūšį ir gamybos metodą bei sąlygas, atliekami atitinkami tyrimai, įrodantys išorinių patogenų ar kitų medžiagų nebuvimą. Jeigu su kiekviena serija paprastai atliekama mažiau tyrimų negu reikalaujama pagal atitinkamą *Europos farmakopėjos* straipsnį, atlikti tyrimai yra labai svarbūs vertinant atitiktį straipsnio reikalavimams. Turi būti pateikti įrodymai, kad imunologinis veterinarinis vaistas atitiktų reikalavimus, jeigu būtų atlikti visi pagal straipsnį reikalaujami tyrimai.

8. Drėgmės likutis

Turi būti atliekamas kiekvienos liofilizuoto produkto serijos drėgmės likučio tyrimas.

9. Inaktyvacija

Atliekamas tyrimas su inaktyvuotomis vakcinomis galutinėje pakuotėje esančio vaisto inaktyvacijai patikrinti, jeigu jis nebuvo atliktas paskutiniaisiais gamybos etapais.

F. SERIJŲ VIENODUMAS

Siekiant užtikrinti, kad kiekvienos serijos vaisto kokybė yra tokia pati, ir įrodyti atitiktį trijų iš eilės paimtų serijų viso protokolo specifikacijoms, pateikiami visų gamybos metu atliktų ir gatavo vaisto tyrimų rezultatai.

G. STABILUMO BANDYMAI

Duomenys ir dokumentai, pridedami prie leidimo prekiauti vaistu paraiškos pagal 12 straipsnio 3 dalies f ir i punktų nuostatas, pateikiami laikantis šių reikalavimų.

Pareiškėjas turi aprašyti tyrimus, kuriais nustatė siūlomą galiojimo laiką. Šie tyrimai visada atliekami realiu laiku; jie atliekami su pakankamu partijų, pagamintų pagal aprašytą gamybos procesą, ir galutinėse pakuotėse supakuotų vaistų skaičiumi; šie tyrimai apima biologinius ir fizinius bei cheminius stabilumo bandymus.

Apibendrinime turi būti pateikti tyrimų duomenys, kuriais patvirtinamas siūlomas galiojimo laikas laikant rekomenduojamomis sąlygomis.

Kai vaistas duodamas su pašaru, reikia pateikti reikiamų duomenų apie jo tinkamumo laiką įvairiuose maišymo etapuose įprastomis naudojimo sąlygomis, kai maišoma pagal rekomenduojamas instrukcijas.

Jei prieš duodant gatavą vaistą jį reikia atskiesti arba jis duodamas su geriamu vandeniu, būtina pateikti siūlomą atskiesto pagal rekomendacijas vaisto galiojimo laiką. Būtina nurodyti atitinkamus tokio vaisto galiojimo laiką patvirtinančius duomenis.

Gauti kombinuotų vaistų stabilumo duomenys gali būti naudojami kaip preliminarūs vaisto derivatų, kurių sudėtyje yra vienas ar keli tie patys komponentai, duomenys.

Pasiūlytas tinkamumo naudoti laikas turi būti pagrįstas.

Taip pat nurodomas visų konservantų veiksmingumas.

Gali pakakti informacijos apie konservantų veiksmingumą kituose panašiuose imunologiniuose veterinariniuose vaistuose.

H. KITA INFORMACIJA

Į dokumentus gali būti įtraukta su imunologinio veterinarinio vaisto kokybe susijusi informacija, neaprašyta ankstesniuose skirsniuose.

3 DALIS. SAUGUMO TYRIMAI

A. ĮŽANGA IR BENDRIEJI REIKALAVIMAI

Saugumo tyrimai turi parodyti riziką, kuri gali kilti skiriant imunologinį veterinarinį vaistą gyvūnams siūlomomis naudojimo sąlygomis; ši rizika turi būti įvertinta, lyginant duomenis su vaisto teikiama nauda.

Kai imunologinius veterinarinius vaistus sudaro tokie gyvi organizmai, kuriuos gali išplatinti vakcinuoti gyvūnai, reikia įvertinti galimą riziką nevakcinuotiems tos pačios ar kitos rūšies gyvūnams.

Saugumo tyrimai turi būti atliekami su tomis gyvūnų rūšimis, kurioms yra skirti vaistai. Naudotina dozė turi būti rekomenduojamas naudoti vaisto kiekis, o serijos saugumo tyrimams atlikti atrenkamos iš serijos ar serijų, pagamintų pagal paraišką 2 dalyje aprašytą gamybos procesą.

Jeigu imunologinio vaisto sudėtyje yra gyvas organizmas, B.1 ir B.2 skirsniuose aprašytuose laboratoriniuose tyrimuose naudotina dozė turi būti vaisto kiekis, atitinkantis maksimalų titrą. Jeigu būtina, antigeno koncentracija gali būti pakeista, kad būtų pasiekta reikalaujama dozė. Naudotina inaktyvuotų vakcinų dozė turi būti rekomenduojamas naudoti vaisto kiekis, kai yra didžiausias antigeno kiekis, išskyrus pagrįstus atvejus.

Saugumo dokumentai naudojami vertinant galimą riziką dėl žmogaus sąlyčio su veterinariniu vaistu, pavyzdžiui, duodant veterinarinį vaistą gyvūnui.

B. LABORATORINIAI TYRIMAI

1. Vienos dozės saugumo tyrimas

Imunologinis veterinarinis vaistas skiriamas rekomenduojama dozė ir visais iš rekomenduojamų įvedimo būdų visų tikslių rūšių ir kategorijų gyvūnams, įskaitant mažiausio leistino amžiaus gyvūnus. Gyvūnai stebimi ir tikrinama, ar nėra sisteminės ar vietinės reakcijos požymių. Prireikus atliekama išsami makroskopinė ir mikroskopinė injekcijos vietos analizė po skerdimo. Stebimi kiti objektyvūs kriterijai – rektalinė temperatūra, zootechniniai rezultatai.

Gyvūnai stebimi ir tiriama tol, kol nebesitikima naujos reakcijos, tačiau bet kuriuo atveju stebėti ir tirti reikia ne trumpiau kaip 14 dienų nuo imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą.

Šis tyrimas gali būti kartotinių dozių tyrimo, reikalaujamo pagal 3 punktą, dalis arba gali būti neatliekamas, jeigu pagal 2 punktą reikalaujami perdozavimo tyrimo rezultatai neparodė jokių sisteminių ar vietinių reakcijų požymių.

2. Vienkartinio perdozavimo saugumo tyrimas

Reikalaujama atlikti tik gyvūnų organizmų turinčių imunologinių veterinarinių vaistų perdozavimo tyrimą.

Imunologinis veterinarinis vaistas skiriamas per didelę dozė ir visais iš rekomenduojamų įvedimo į organizmą būdų tikslių rūšių jautriausių kategorijų gyvūnams, išskyrus tuos atvejus, kai yra pagrįstų motyvų taikyti kelis panašius įvedimo į organizmą būdus tik pačios jautriausios kategorijos gyvūnams. Jeigu imunologiniai veterinariniai vaistai švirščiami, dozės ir įvedimo į organizmą būdas (-ai) parenkami atsižvelgiant į didžiausią tūrį, kuris gali būti suleistas vienu išvirkštimu. Gyvūnai stebimi ir tiriama, ar nėra sisteminės ar vietinės reakcijos požymių, ne trumpiau kaip 14 dienų nuo imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą. Stebimi kiti kriterijai – rektalinė temperatūra, zootechniniai rezultatai.

Prireikus atliekama išsami makroskopinė ir mikroskopinė injekcijos vietos analizė po skerdimo, jeigu tai nebuvo atlikta pagal 1 punktą.

3. Kartotinių vienkartinė dozių įvedimo į organizmą saugumo tyrimas

Jeigu imunologinis veterinarinis vaistas skiriamas daugiau nei vieną kartą, kaip pagrindinės vakcinacijos schemos dalis, kartotinių dozių įvedimo tyrimas reikalingas siekiant nustatyti bet kokią nepageidaujamą poveikį, sukeltą šio įvedimo. Šie tyrimai turi būti atlikti su jautriausių tikslių rūšių kategorijų (pavyzdžiui, tam tikros veislės, amžiaus grupės) gyvūnais, skiriant imunologinį veterinarinį vaistą kiekvienu rekomenduojamu įvedimo į organizmą būdu.

Gyvūnai stebimi ir tiriama, ar nėra sisteminės ar vietinės reakcijos požymių, ne trumpiau kaip 14 dienų nuo imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą. Stebimi kiti objektyvūs kriterijai – rektalinė temperatūra, zootechniniai rezultatai.

4. Reprodukcinės funkcijos tyrimas

Reprodukcinės funkcijos tyrimas atliekamas kiekvieną kartą, kai yra duomenų, jog pradinė vaistinė medžiaga, iš kurios gautas imunologinis veterinarinis vaistas, gali kelti realią riziką. Reprodukcinė patinų, apvaisintų bei nesilaukiančių ir vaikingų patelių funkcija tiriama skyrus imunologinio veterinarinio vaisto rekomenduojamą dozę jautriausiu įvedimo į organizmą būdu. Be to, turi būti ištirtas neigiamas poveikis palikuonims, taip pat teratogeninis ir abortą sukiantis poveikis.

Šie tyrimai gali būti saugumo tyrimų, aprašytų 1, 2, 3 punktuose arba C skirsnyje nurodytuose gamybiniuose tyrimuose, dalis.

5. Imunologinių funkcijų tyrimas

Atitinkami imunologinių funkcijų tyrimai atliekami tada, kai kyla įtarimų, jog imunologinis veterinarinis vaistas gali neigiamai paveikti vakcinuoto gyvūno arba jo palikuonių imuninę atsaką.

6. Specialieji reikalavimai gyvosioms vakcinoms.

6.1. Vakcinų padermės išplitimas

Reikia ištirti vakcinų padermės perdavimo galimybes nuo vakcinuoto gyvūno nevakcinuotiems tiksliniams gyvūnams, skiriant ją tokiu būdu, kuriuo perdavimo rizika yra didžiausia. Be to, gali prireikti ištirti, kaip ta padermė gali būti perduota tiems kitos rūšies gyvūnams, kuriems imunologinis veterinarinis vaistas nėra skirtas, bet kurie gali būti labai imlūs gyvos vakcinų padermei.

6.2. Išplitimas vakcinuoto gyvūno organizme

Reikia ištirti vakcinų organizmų plitimą išmatose, šlapime, piene, kiaušiniuose, nosies ir kitose išskyrose. Gali prireikti nustatyti, kaip vakcinų padermės plinta organizme, atkreipiant ypatingą dėmesį į tuos organus, kur jie gali replikuotis. Jeigu gyvos vakcinų nuo zoonozijų, kaip apibrėžta Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2003/99/EB⁽¹⁾, būtų naudojamos maistiniams gyvūnams, šie tyrimai atliekami atsižvelgiant į organizmo išlikimą injekcijos vietoje.

6.3. Susilpnintų vakcinų vartimas virulentiškoms

Virulentiškumo atsistatymas tiriamas su motininėmis ląstelių kultūromis. Jeigu nėra pakankamo motininės ląstelių kultūros kiekio, naudojama mažiausio persėjimų skaičiaus darbinė ląstelių kultūra. Kitokių persėjimo galimybių taikymas turi būti pagrįstas. Pirmą kartą turi būti vakcinuojama tokiu įvedimo į organizmą būdu, kai yra didžiausia tikimybė, jog vakcina virst virulentiška. Tiriant tikslinius gyvūnus atliekami serijiniai persėjimai naudojant penkias gyvūnų grupes, išskyrus tuos atvejus, kai pagrįstas didesnis persėjimų skaičius arba organizmas iš tiriamų gyvūnų išsiskiria greičiau. Jeigu organizmo replikacija nėra adekvati, su tikslinių rūšių gyvūnais atliekama tiek persėjimų, kiek įmanoma.

6.4. Vakcinų padermės biologinės savybės

Gali prireikti atlikti tokius kitus būtinus tyrimus, kurie leistų kaip galima tiksliau nustatyti vakcinų padermei būdingas biologines savybes (pvz., neurotropizmą).

6.5. Genominė padermių rekombinacija arba pasikeitimas

Reikia ištirti genomo rekombinacijos ar pasikeitimo galimybę su „lauko“ ar kitomis mikroorganizmų padermėmis.

7. Naudotojo saugumas

Šiame skirsnyje turi būti pateiktos pastabos apie poveikį, nustatytą ankstesniuose skirsniuose ir siejamą su to vaisto sąlyčio su žmonėmis pobūdžiu ir mastu, siekiant pateikti atitinkamus perspėjimus naudotojui ir kitas rizikos mažinimo priemones.

(1) OL L 325, 2003 12 12, p. 31.

8. Likučių tyrimai

Imunologinių veterinarinių vaistų likučių tyrimų paprastai atlikti nereikia. Tačiau, jei naudojami adjuvantai ir (arba) konservantai, reikia atsižvelgti į tai, kad maisto produktuose gali būti tų medžiagų likučių. Prireikus tiriamas tokių likučių poveikis.

Tuomet, remiantis atliktais likučių tyrimais, turi būti siūloma išlauka.

9. Sąveikos

Jeigu vaisto savybių santraukoje yra suderinamumo su kitais imunologiniais veterinariniais vaistais patvirtinimas, tiriamas šio derinio saugumas. Turi būti aprašytos visos žinomos sąveikos su kitais vaistais.

C. GAMYBINIAI TYRIMAI

Jeigu nėra pagrįsta kitaip, laboratorinių tyrimų rezultatai papildomi tyrimų natūraliomis sąlygomis duomenimis, tiriant serijas pagal gamybos procesą, aprašytą paraiškoje dėl leidimo prekiauti. Tuose pačiuose gamybiniuose tyrimuose gali būti tiriami ir saugumas, ir veiksmingumas.

D. RIZIKOS APLINKAI VERTINIMAS

Rizikos aplinkai vertinimo tikslas – įvertinti galimą žalingą poveikį aplinkai, kurį sukelia vaisto naudojimas, ir numatyti tokiai rizikai sumažinti būtinas atsargumo priemones.

Poveikis aplinkai vertinamas dviem etapais. Pirmasis etapas yra privalomas visais atvejais. Išsami informacija apie vertinimą pateikiama pagal nustatytus nurodymus. Jame nurodomas galimas vaisto poveikis aplinkai ir su tokiu poveikiu susijęs rizikos lygis, pirmiausia atsižvelgiant į šiuos aspektus:

- tikslines gyvūnų rūšis ir pasiūlytą naudojimo būdą,
- skyrimo metodą, ypač jei yra galimybė vaistui patekti tiesiai į ekosistemas,
- tai, koku būdu vaistą, jo veikliąsias medžiagas gydyti gyvūnai išskiria į aplinką ir kiek laiko tos medžiagos išlieka išskyrose,
- nepanaudoto ar išsipylusio vaisto sunaikinimą.

Jeigu naudojamos gyvūnų vakcinų padermės, kurios gali sukelti zoonozes, vertinama rizika žmonėms.

Jeigu po pirmo etapo paaiškėja, kad vaistas gali patekti į aplinką, būtina atlikti antrąjį etapą – įvertinti potencialų veterinarinio vaisto pavojų (-us) aplinkai. Prireikus atliekami kiti vaisto poveikio aplinkai tyrimai (dirvožemiui, vandeniui, orui, vandens sistemoms, netiksliniams organizmams).

E. REIKALAUJAMAS VETERINARINIŲ VAISTŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ARBA KURIE SUDARYTI IŠ GENETIŠKAI MODIFIKUOTŲ ORGANIZMŲ, VERTINIMAS

Jeigu veterinarinių vaistų sudėtyje yra arba jie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, prie prašymo leidimui prekiauti pridedami pagal Direktyvos 2001/18/EB 2 straipsnį ir C dalį reikalingi dokumentai.

4 DALIS. VEIKSMINGUMO TYRIMAI

I SKYRIUS

1. Bendrieji principai

Tyrimų, aprašytų šioje dalyje, tikslas – įrodyti arba patvirtinti imunologinio veterinarinio vaisto veiksmingumą. Visi pareiškėjo pateikti duomenys apie vaisto savybes, poveikį ir naudojimą turi būti patvirtinti konkrečių tyrimų rezultatais, o pastarieji pateikiami kartu su paraiška dėl leidimo prekiauti.

2. Tyrimų atlikimas

Visi veiksmingumo tyrimai atliekami pagal išsamų, gerai apgalvotą ir raštu dar iki bandymų pradžios išdėstytą bandymų protokolą. Sudarant bandymų protokolą ir atliekant bandymus, turi būti užtikrinama tiriamųjų gyvūnų gerovė ir jos veterinarinė priežiūra.

Veiksmingumo bandymai organizuojami, vykdomi, duomenys renkami, pateikiami ir patvirtinami pagal iš anksto raštu pateiktas metodikas.

Gamybiniai bandymai atliekami laikantis nustatytų geros klinikinės praktikos principų, nebent būtų pagrįsta kitaip.

Prieš atliekant bet kokią gamybinį bandymą, turi būti gautas rašytinis informuoto gyvūnų savininko sutikimas. Ypač svarbu raštu informuoti gyvūnų savininką apie dalyvavimo bandyme pasekmes, jei gali tekti sunaikinti bandyme dalyvavusius gyvūnus ar imti jų produktus. Tokio išspėjimo kopija su gyvūnų savininko parašu ir pasirašymo data pridedama prie bandymo dokumentų.

Jei gamybinis bandymas atliekamas ne užkodavimo būdu, 55, 56 ir 57 straipsnio reikalavimai dėl veterinarinių vaistų ženklavimo taikomi ir gamybiniais veterinariniams bandymams naudojamiems preparatams. Visais atvejais etiketėje turi būti aiškiai ir nenutrūnamai parašyta: „Tik veterinariniams gamybiniais bandymams“.

II SKYRIUS

A. Bendrieji reikalavimai

1. Antigenai ar vakcinės padermės pasirenkami remiantis epizootiniais duomenimis.
2. Laboratoriniai veiksmingumo bandymai turi būti kontroliuojami bandymai, įskaitant neigydytus kontrolinius gyvūnus, nebent tai nebūtų pagrįsta gyvūnų gerovės požiūriu, o veiksmingumą galima įrodyti kitaip.

Paprastai laboratorinių bandymų duomenis reikia papildyti gamybiniais bandymais natūraliomis sąlygomis, naudojant ir kontrolinius neigydytus gyvūnus.

Visi bandymai turi būti pakankamai išsamiai aprašyti, kad juos kompetentingos institucijos prašymu būtų galima pakartoti kontroliniais tyrimais. Tyrėjas turi įrodyti visų taikytų metodikų pagrįstumą.

Pateikiami ne tik palankūs, bet ir nepalankūs rezultatai.

3. Imunologinio veterinarinio vaisto veiksmingumas turi būti įrodytas kiekvienai iš tikslinės gyvūnų rūšies kategorijų, kurias rekomenduojama skiepyti, naudojant vaistą kiekvienu iš rekomenduojamų būdų ir laikantis siūlomo įvedimo į organizmą schemas. Prireikus tinkamai vertintina pasyviai įgytų arba kolostrinių antikūnų įtaka vakcinos veiksmingumui. Jeigu nėra pagrįsta, nustatoma imuniteto įgijimo pradžia ir jo trukmė, paremta bandymų duomenimis.
4. Polivalentinių arba kombinuotų imunologinių veterinarinių vaistų atveju įrodomas kiekvieno komponento veiksmingumas. Jeigu imunologinį veterinarinį vaistą numatyta naudoti drauge su kitu veterinariniu vaistu ar tuo pačiu metu abu, reikia įrodyti jų suderinamumą.
5. Kai vaistas yra pareiškėjo rekomenduojamosios vakcinacijos schemas dalis, reikia įrodyti, kad jis veikia kaip veterinarinio imuninio vaisto poveikio stimulatorius, modifikatorius arba daro įtaką visai vakcinacijos schemei.
6. Naudotina dozė turi būti rekomenduojamas naudoti vaisto kiekis, o serijos veiksmingumo tyrimams atlikti atrenkamos iš serijos ar serijų, pagamintų pagal paraiškos 2 dalyje aprašytą gamybos procesą.
7. Jeigu vaisto savybių santraukoje yra suderinamumo su kitais imunologiniais vaistais patvirtinimas, tiriamas šio derinio veiksmingumas. Aprašomos visos žinomos sąveikos su kitais veterinariniais vaistais. Gali būti leidžiama naudoti kaip konkuruojantį poveikį turintį vaistą arba kartu su kitu vaistu, jeigu tai pagrįsta atitinkamais tyrimais.
8. Diagnostinių imunologinių veterinarinių vaistų duodamų gyvūnams atveju pareiškėjas nurodo, kaip interpretuoti reakcijų į vaistą duomenis.
9. Dėl vakcinų, numatomų naudoti vakcinuotiems ir užkrėstiems gyvūnams atskirti (žymenų vakcinos), kai veiksmingumas grindžiamas diagnostikos *in vitro* tyrimais, pateikiami pakankami duomenys apie diagnostinius tyrimus, kad būtų galima adekvačiai vertinti teiginius apie žymenų savybes.

B. Laboratoriniai bandymai

1. Tyrimai veiksmingumui įrodyti paprastai atliekami gerai kontroliuojamomis laboratorinėmis sąlygomis, užkrečiant tikslinį gyvūną po to, kai jis gavo imunologinį veterinarinį vaistą rekomenduojamomis naudojimo sąlygomis. Jeigu įmanoma, užkrėtimo sąlygos atliekamos panašiomis ir natūralias infekcijos sąlygas. Pateikiama išsami informacija apie užkrato padermę ir jos tinkamumą.

Jei tai gyvos vakcinos – tiriamos serijos, kurių titras ar imunogeniškumas yra minimalus, nebent būtų pagrįsta kitaip. Jeigu tai kiti vaistai – tiriamos serijos, kurių aktyvumas yra minimalus, nebent būtų pagrįsta kitaip.

2. Dokumentuose, jeigu įmanoma, reikia nurodyti imunologinio veterinarinio vaisto, panaudoto rekomenduojamu įvedimo į organizmą būdu, sukeltą tiksliniam gyvūnui imuninės reakcijos tipą (ląstelinis ir (arba) humoralinis, vietinės ir (arba) generalizuotos imunoglobulinų klasės).

C. Gamybiniai bandymai

1. Jeigu nėra pagrįsta kitaip, laboratorinių tyrimų rezultatai papildomi gamybinių bandymų duomenimis, tiriant serijas, reprezentatyvias pagal gamybos procesą, aprašytą paraiškoje dėl leidimo prekiauti. Tuose pačiuose gamybiniuose bandymuose gali būti tiriami ir saugumas, ir veiksmingumas.
2. Kai laboratoriniais bandymais nepavyksta įrodyti imunologinio veterinarinio vaisto veiksmingumo, galima pateikti tik gamybinių bandymų rezultatus.

5 DALIS. DUOMENYS IR DOKUMENTAI

A. ĮVADAS

Imunologinių veterinarinių vaistų saugumo ir veiksmingumo tyrimų duomenys ir dokumentai turi prasidėti įvadu, kuriame apibrėžiamas objektas ir nurodomi tyrimai, atlikti pagal šio priedo 3 ir 4 dalių reikalavimus, taip pat santrauka ir literatūros nuorodos. Toje santraukoje turi būti objektyvus gautų rezultatų aptarimas, kuris leistų spręsti apie imunologinio veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą. Nurodomas ir aptariamas bet kokių išvardytų tyrimų ar bandymų neatlikimas.

B. LABORATORINIAI TYRIMAI

Būtina pateikti šiuos visų tyrimų duomenis:

1. Santrauką;
2. Įstaigos, atlikusios tyrimą, pavadinimą;
3. Išsamų tyrimo protokolą, kuriame aprašyti taikyti metodai, naudotos medžiagos ir įranga, gyvūnų rūšis, veislė, kategorija, kilmė, identifikacija ir skaičius, taikytos laikymo ir šėrimo sąlygos (nurodyti, be kita ko, ar gyvūnai buvo be specifinių patogenų ir (arba) specifinių antikūnų, kiek ir kokių priedų buvo dedama į pašarą), imunologinio veterinarinio vaisto dozė, įvedimo į organizmą būdas, laikas ir davimo datos bei taikyti statistiniai metodai ir jų pagrindimą;
4. Kontrolinių gyvūnų duomenis, ar jie gavo placebą, ar visai nebuvo gydyti;
5. Gydytų gyvūnų, jei tinka, – ar jie gavo tiriamą vaistą ar kitą Bendrijoje leidžiamą prekiauti vaistą;
6. Aprašytus visus bendrus ir atskirus stebėjimo duomenis, gautus palankius ir nepalankius rezultatus, nurodant vidutinius dydžius ir nuokrypius. Duomenys turi būti pakankamai išsamiai aprašyti, kad būtų galima juos kritiškai vertinti nepriklausomai nuo autoriaus interpretacijos. Neapdoroti duomenys turėtų būti pateikti lentelėse. Siekiant paaiškinti ar iliustruoti rezultatus gali būti pateikiamos ir įrašų kopijos, mikrofotografijos ir kt.;
7. Stebėtų nepageidaujamų reakcijų kilmę, dažnumą ir trukmę;
8. Gyvūnų skaičių, su kuriais tyrimai buvo nutraukti anksčiau, ir priežastis, kodėl taip įvyko;
9. Statistinę rezultatų analizę, kai tai buvo numatyta tyrimų programoje, ir rezultatų variantiškumą;
10. Duomenis apie pasirodžiusias galimas gretutines ligas ir jų tolesnę eigą;
11. Visus duomenis apie veterinarinius vaistus (kitus nei tiriamieji), kuriuos teko taikyti tyrimo metu;
12. Objektyvų gautų tyrimų rezultatų aptarimą, pagal kurį galima spręsti apie vaisto saugą ir efektyvumą.

C. GAMYBINIAI TYRIMAI

Duomenys apie gamybinius tyrimus turi būti pakankamai išsamūs, kad juos būtų galima objektyviai vertinti. Būtina pateikti:

1. Santrauką;
2. Už tyrimus atsakingo asmens vardą, pavardę, pareigas ir kvalifikaciją;
3. Imunologinio veterinarinio vaisto naudojimo vietą, datą ir tapybės kodą, kuris gali būti susijęs su gyvūno (-ų) savininko pavarde bei adresu;
4. Išsamų bandymų protokolą, kuriame aprašyti metodai, naudotos medžiagos ir įranga, imunologinių veterinarinių vaistų įvedimo į organizmą būdas ir laikas, dozė, gyvūnų kategorijos, stebėjimų trukmė, serologinės reakcijos ir kitokie gyvūnų tyrimai, atlikti po imunologinio veterinarinio vaisto davimo;
5. Kontrolinių gyvūnų duomenis, ar jie gavo placebą, ar visai nebuvo gydyti;
6. Identifikacinius duomenis apie kontrolinius ir gydytus gyvūnus (grupiniu būdu ar individualiai), nurodant rūšį, veislę, amžių, svorį, lytį ir fiziologinę būklę;
7. Trumpą auginimo būdo ir šėrimo aprašymą, patikslinant visų pašarų priedų pobūdį ir kiekius;
8. Visus stebėjimų, atlikimo duomenis ir rezultatus (kartu su vidurkais ir standartiniais nuokrypiais); Nurodomi individualūs duomenys, jeigu buvo atlikti tyrimai ir matavimai su individualiais;
9. Visus stebėjimų duomenis ir tyrimų rezultatus, palankius ir nepalankius, nurodant visus stebėjimus ir objektyvių aktyvumo tyrimų rezultatus, reikalingus vaistui vertinti; turi būti nurodyti taikyti tyrimo metodai ir paaiškinti visi reikšmingi rezultatų svyravimai;
10. Poveikį gyvūno zootechniniams rodikliams;
11. Gyvūnų skaičių, su kuriais tyrimai buvo nutraukti anksčiau, ir priežastis, kodėl taip įvyko;
12. Stebėtų nepageidaujamų reakcijų kilmę, dažnumą ir trukmę;
13. Duomenis apie pasirodžiusias galimas gretutines ligas ir jų tolesnę eigą;
14. Visus duomenis apie veterinarinius vaistus (kitus nei tiriamieji), taikytus prieš tyrimą, tyrimo metu arba per stebėjimo laikotarpį; bei pastebėtą jų sąveiką;
15. Objektyvų gautų tyrimų rezultatų aptarimą, pagal kurį galima spręsti apie vaisto saugumą ir veiksmingumą.

6 DALIS. BIBLIOGRAFINĖS NUORODOS

Pateikiamas išsamus cituotos literatūros, minimos 1 dalyje, sąrašas ir kopijos.

III ANTRAŠTINĖ DALIS

SPECIALIŲ LEIDIMŲ PREKIAUTI PARAIŠKŲ REIKALAVIMAI

1. **Generiniai veterinariniai vaistai**

Pagal 13 straipsnį teikiamose paraiškose (generiniai veterinariniai vaistai) turi būti šio priedo I antraštinės dalies 1 ir 2 dalyse nurodyti duomenys ir rizikos aplinkai vertinimas bei duomenys, kuriais įrodoma, kad vaisto kokybinė ir kiekybinė veikliųjų medžiagų sudėtis bei farmacinė forma yra tokia pati kaip etaloninio vaisto, taip pat pateikiami šio vaisto ir etaloninio vaisto bioekvivalentiškumo įrodymai. Jeigu etaloninis veterinarinis vaistas yra biologinis vaistas, turi būti laikomasi 2 skirsnio reikalavimų dėl panašių biologinių veterinarinių vaistų dokumentų.

Generinių veterinarinių vaistų išsamiose ir kritiškose saugumo ir veiksmingumo santraukose pateikiama visų pirma:

- tvirtinimo apie esminį panašumą pagrindas,
- veikliosios medžiagos pavyzdžiuose ir gatavame vaiste (ir, kai reikia, skaidymosi produktuose, susidarančiuose sandėliuojant) esančių priemaišų, kurias ketinama naudoti prekybai pateikiamame vaiste, santrauka bei šių priemaišų įvertinimas,
- bioekvivalentiškumo tyrimų vertinimas arba tyrimų neatlikimo pagal nustatytas gaires pagrindimas;
- jei taikoma, papildomi duomenys, įrodantys įvairių druskų, esterių arba derivatų, esančių patvirtintoje veiklojoje medžiagoje, saugumo ir veiksmingumo ypatybių lygiavertiškumą, kuriuos pateikia pareiškėjas; šie duomenys apima įrodymus, kad nėra terapinės koncentracijos vaisto farmakokinetinių ar farmakodinaminių savybių ir (arba) toksiškumo pokyčių, kurie galėtų pakeisti saugumo ir (arba) veiksmingumo duomenis;

Bet koks vaisto savybių santraukoje nepateiktas arba iš vaisto ypatybių ir (arba) jo terapinės grupės numanomas tvirtinimas turėtų atsispindėti ikiklinikinių (ar klinikinių) tyrimų apžvalgose (ar suvestinėse) ir būti pagrįstas paskelbtos literatūros ir (arba) papildomų tyrimų duomenimis.

Pateikiami šie generinių veterinarinių vaistų, numatomų skirti švirkščiant į raumenis, po oda ar transderminiu būdu, papildomi duomenys:

- lygiaverčio arba skirtingo likučių išsiskyrimo iš suleidimo vietos įrodymai, kurie gali būti grindžiami atitinkamų likučių išnykimo tyrimais;
- tikslinio gyvūno vaisto toleravimo suleidimo vietoje įrodymai, kurie gali būti grindžiami atitinkamai tikslinių gyvūnų vaistų toleravimo tyrimais.

2. **Panašūs biologiniai veterinariniai vaistai**

Pagal 13 straipsnio 4 dalį, jeigu panašus į etaloninį biologinį veterinarinį vaistą biologinis veterinarinis vaistas neatitinka generinio vaisto apibrėžties sąlygų, pagal 1 ir 2 dalis (farmaciniai, cheminiai ir biologiniai duomenys) teikiama informacija papildoma bioekvivalentiškumo ir biotinkamumo duomenimis. Tokiais atvejais pateikiami papildomi duomenys, ypač dėl vaisto saugumo ir veiksmingumo.

- Remiantis atitinkamomis mokslinėmis rekomendacijomis, kiekvienu atskiru atveju nustatomas papildomų duomenų pobūdis ir kiekis (t. y. toksikologinių bei kitų saugumo tyrimų ir atitinkamų klinikinių tyrimų duomenys).
- Dėl biologinių veterinarinių vaistų skirtumų kompetentinga institucija nustato 3 ir 4 dalyse nustatytus būtinus atlikti tyrimus atsižvelgdama į kiekvieno biologinio veterinarinio vaisto specifines savybes.

Numatomi taikyti bendrieji principai išdėstyti nurodymuose, kuriuos priima Agentūra, atsižvelgdama į kiekvieno konkretaus vaisto charakteristikas. Jei etaloninis biologinis veterinarinis vaistas turi daugiau nei vieną indikaciją, tvirtinimas, kad biologinio veterinarinio vaisto veiksmingumas ir saugumas yra panašus, turi būti pagrįstas arba, jei reikia, įrodytas pagal kiekvieną minimą indikaciją.

3. Pripažintas vartojimas veterinarijoje

Veterinariniams vaistams, kurių veikliosios medžiagos (-ų), vartojimas veterinarijoje yra nusistovėjęs, kaip tai apibrėžta 13a straipsnyje, yra pripažintas jo veiksmingumas ir pakankamas saugumas, taikomos toliau išvardytos konkrečios taisyklės.

Pareiškėjas pateikia 1 ir 2 dalis, kaip nurodyta šio priedo I antraštinėje dalyje.

Dėl 3 ir 4 dalių visi saugumo ir veiksmingumo aspektai aptariami išsamioje mokslinėje bibliografijoje.

Toliau išvardytos konkrečios taisyklės leidžia parodyti nusistovėjusį vartojimą veterinarijoje:

3.1 Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti norint nustatyti veterinarinio vaisto sudedamųjų dalių nusistovėjusį vartojimą veterinarijoje, yra tokie:

- a) laikotarpio, kurio metu veiklioji medžiaga buvo naudojama, trukmė,
- b) kiekybiniai veikliosios medžiagos naudojimo aspektai,
- c) mokslinio susidomėjimo veikliosios medžiagos naudojimu lygis (atspindimas paskelbtoje mokslinėje literatūroje),
- d) mokslinių vertinimų darna.

Todėl įvairių medžiagų nusistovėjusiam veikimui nustatyti gali reikėti skirtingos trukmės laikotarpių. Laikotarpis, kurio reikia vaisto sudedamosios dalies pripažintam veterinariniam veikimui nustatyti, neturi būti trumpesnis nei dešimt metų nuo sistemingo ir dokumentais patvirtinto medžiagos (kaip veterinarinio vaisto) vartojimo Bendrijoje pradžios.

3.2 Pareiškėjo pateiktuose dokumentuose nurodoma informacija apie visus vaisto, skiriamo tikslinių rūšių gyvūnams pagal pasiūlytą indikaciją pasiūlytu įvedimo į organizmą būdu ir doze, saugumo ir (arba) veiksmingumo vertinimo aspektus. Juose turi būti atitinkamos literatūros apžvalga arba nuoroda į ją, atsižvelgiant į tyrimų prieš pateikiant į rinką ir jau pateikus duomenis ir paskelbtą mokslinę literatūrą dėl epidemiologinių tyrimų, ypač lyginamųjų epidemiologinių tyrimų, patirties. Turi būti pateikti visi tiek vaistui palankūs, tiek nepalankūs dokumentai. Atsižvelgiant į pripažinto veterinarinio veikimo reikalavimus, ypač svarbu paaiškinti, kad bibliografinės nuorodos į kitus informacijos šaltinius (laikotarpio po pateikimo į rinką tyrimus, epidemiologinius tyrimus ir t. t.), o ne tik duomenys, susiję su tyrimais ir bandymais, gali būti laikomos svariu vaisto saugumo ir veiksmingumo įrodymu, jei paraiškoje pakankamai gerai paaiškinami ir patvirtinami naudotos informacijos šaltiniai.

- 3.3 Ypatingas dėmesys turi būti kreipiamas į bet kokią trūkstantią informaciją, taigi privalu pagrįsti, kodėl, net ir nesant kai kurių tyrimų, gali būti užtikrintas pakankamas saugumo ir (arba) veiksmingumo lygis.
- 3.4 Išsamiose ir kritinėse santraukose dėl saugumo ir veiksmingumo turi būti paaškinta bet kokių duomenų, pateiktų apie vaistą, kuris skiriasi nuo planuojamo tiekti rinkai vaisto, svarba. Turi būti įvertinta, ar tirtasis vaistas laikytinas panašiu į vaistą, dėl kurio, nepaisant esamų skirtumų, pateikta paraiška dėl leidimo prekiauti, ar taip nėra.
- 3.5 Ypatingą reikšmę turi laikotarpio po pateikimo į rinką patirtis, susijusi su kitais vaistais, sudarytais iš tų pačių sudedamųjų dalių, todėl pareiškėjai turi skirti šiam klausimui ypatingą dėmesį.

4. Veterinarinių vaistų derinys

Pateikus prašymus pagal 13b straipsnį pridamas veterinarinių vaistų derinio dokumentų rinkinys su 1, 2, 3 ir 4 dalimis. Nėra būtina atlikti kiekvienos veikliosios medžiagos saugumo ir veiksmingumo tyrimus. Tačiau visada galima pateikti informaciją apie kiekvieną fiksuoto derinio medžiagą. Kiekvienos veikliosios medžiagos duomenų, susijusių su reikalaujamais naudotojo saugumo tyrimais, fiksuoto vaistų derinio likučių išnykimo ir klinikiniais tyrimais, pateikimas gali būti laikomas tinkamu kombinuoto vaisto tyrimų neatlikimo dėl gyvūnų gerovės ir nereikalingo tyrimų su gyvūnais vengimo motyvų pagrindu, nebent yra įtarimas dėl sąveikos, galinčios padidinti toksiškumą. Jei įmanoma, pateikiama informacija apie gamybos vietas ir atsiktinių veiksmų saugumo įvertinimą.

5. Informuoto sutikimo prašymai

Pagal 13c straipsnį pateikiamuose prašymuose turi būti šio priedo I antraštinės dalies 1 dalyje nurodyti duomenys, kad leidimo prekiauti originaliu veterinariniu vaistu turėtojas davė sutikimą pareiškėjui dokumento rinkinio 2, 3 ir 4 dalyse pateikti nuorodą į tą vaistą. Tokiu atveju nereikia pateikti išsamių ir kritinių kokybės, saugumo ir veiksmingumo santraukų.

6. Paraiškos dokumentai esant ypatingoms aplinkybėms

Leidimas prekiauti gali būti suteikiamas su sąlyga, kad bus laikomasi tam tikrų specifinių įpareigojimų – pareiškėjas turės nustatyti specialias procedūras, visų pirma dėl veterinarinio vaisto saugumo ir veiksmingumo, kaip nustatyta šios direktyvos 26 straipsnio 3 dalyje, pareiškėjas gali įrodyti, kad jis negali pateikti visapusiškų saugumo ir veiksmingumo įprastomis naudojimo sąlygomis duomenų.

Esminiai reikalavimai dėl visų šiame skirsnyje minėtų prašymų turėtų būti nustatomi laikantis Agentūros priimtų gairių.

7. Kombinuotos leidimo prekiauti paraiškos

Kombinuotos leidimo prekiauti paraiškos yra paraiškos, kai dokumento rinkinio 3 ir 4 dalis sudaro pareiškėjo atliktų saugumo ir veiksmingumo tyrimų duomenys ir bibliografinės nuorodos. Visos kitos dalys pateikiamos šio priedo I antraštinėje dalies 1 dalyje nustatyta tvarka. Kompetentinga institucija pripažįsta pareiškėjo pateiktus duomenis atsižvelgusi į kiekvieną konkretų atvejį.

IV ANTRAŠTINĖ DALIS

REIKALAVIMAI DĖL SPECIALIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ LEIDIMŲ PREKIAUTI PARAIŠKŲ

Šioje dalyje nustatyti specialūs reikalavimai, susiję su žinomų veterinarinių vaistų sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų pobūdžiu.

1. IMUNOLOGINIAI VETERINARINIAI VAISTAI

A. VAKCINOS ANTIGENŲ PAGRINDINĖ BYLA

Nukrypstant nuo II antraštinės dalies 2 dalies C skirsnio nuostatų, tam tikriems imunologiniams veterinariniams vaistams taikoma vakcinų antigenų pagrindinės bylos koncepcija.

Šiame priede pagrindinė vakcinų antigenų byla – tai savarankiškas dokumentas, įtrauktas į leidimo prekiauti vakcina paraiškos dokumentus, pateikiant visą rūpinimą informaciją apie visų veikliųjų medžiagų, kurios yra vaisto dalis, kokybę. Šis savarankiškas dokumentas, gali būti bendras vienai arba kelioms monovalentėms ir (arba) kombinuotoms vakcinoms, kurias pateikia tas pats pareiškėjas arba leidimo prekiauti turėtojas.

Agentūra priima pagrindinės vakcinų antigenų bylos pateikimo ir vertinimo mokslines rekomendacijas. Pagrindinės vakcinų antigenų bylos pateikimo ir vertinimo procedūra turi atitikti Komisijos nurodymus, paskelbtus „Vaistų reglamentavimo Europos Sąjungoje taisyklėse“, 6B tome, Informacijoje pareiškėjams.

B. KAIČIOSIOS VAKCINOS DOKUMENTŲ RINKINYS

Nukrypstant nuo II antraštinės dalies 2 dalies C skirsnio nuostatų, tam tikrų imunologinių veterinarinių vaistų (nuo snukio ir nagų ligos, paukščių gripo ir mėlynojo liežuvių ligos) veikliosioms medžiagoms taikoma kaičiosios vakcinų dokumentų rinkinio koncepcija.

Kaičiosios vakcinų dokumentų rinkinys yra vienas dokumentų rinkinys, kuriame yra reikiami unikalaus ir nuodugnaus skirtingų padermių (padermių derinių) kombinacijų vertinimo duomenys, kuriais remiantis galima išduoti leidimus prekiauti vakcinomis nuo virusų su kintančia antigenine struktūra.

Agentūra priima kaičiosios vakcinų dokumentų rinkinio pateikimo ir vertinimo mokslines gaires. Kaičiosios vakcinų dokumentų rinkinio pateikimo ir vertinimo procedūra turi atitikti Komisijos nurodymus, paskelbtus „Vaistų reglamentavimo Europos Sąjungoje taisyklėse“, 6B tome, Informacijoje pareiškėjams.

2. HOMEOPATINIAI VETERINARINIAI VAISTAI

Šis skirsnis apibrėžia specialius reikalavimus dėl I antraštinės dalies 2 ir 3 dalių taikymo homeopatiniams vaistams, kaip apibrėžta 1 straipsnio 8 dalyje.

2 dalis

2 dalies reikalavimai su toliau išvardytais pakeitimais taikytini dokumentams, pateikiamiems 18 straipsnyje nustatyta tvarka supaprastintu būdu registruojant homeopatinis veterinarinius vaistus pagal 17 straipsnio 1 dalį ir kitų homeopatinų veterinarinių vaistų patvirtinimo dokumentams pagal 19 straipsnio 1 dalį.

a) Terminija

Lotyniškas homeopatinio vaisto pavadinimas, nurodytas prašyme leidimui prekiauti, turi atitikti lotynišką pavadinimą pagal *Europos farmakopėją* arba, jei tokio nėra, pagal oficialią valstybės narės farmakopėją. Taip pat turi būti pateiktas tradicinis, kiekvienoje valstybėje narėje naudojamas vaisto pavadinimas (pavadinimai).

b) Pradinių vaistinių medžiagų kontrolė

Pradinių vaistinių medžiagų, tai yra visų medžiagų, įskaitant ir žaliavas bei pusgaminius iki galutinai atskiedžiant, panaudotų gatavo homeopatinio veterinarinio vaisto gamybai, aprašas ir dokumentai, turi būti pridėti prie paraiškos kaip papildoma medžiaga.

Bendri kokybės reikalavimai turi būti taikomi visoms pradinėms vaistinėms medžiagoms ir žaliavoms, taip pat ir tarpinėms gamybinio proceso grandims iki galutinai atskiedžiant, panaudotoms gatavo homeopatinio vaisto gamybai. Jeigu yra toksinis komponentas, tai turėtų būti kontroliuojama, jeigu įmanoma, iki galutinio praskiedimo. Tačiau, jeigu tai nebūtų įmanoma dėl didelio praskiedimo, toksinis komponentas paprastai turi būti kontroliuojamas ankstesniu etapu. Kiekviena gatavo vaisto gamybos proceso grandis, nuo pradinių vaistinių medžiagų iki vaistą galutinai atskiedžiant, turi būti išsamiai aprašyta.

Skiedžiant laikomasi homeopatinė vaistų gamybos taisyklių, išdėstytų atitinkamame *Europos farmakopėjos* straipsnyje arba, jei tokio nėra, oficialioje valstybės narės farmakopėje.

c) *Gatavo vaisto kontroliniai tyrimai*

Gataviems homeopatiniams vaistams taikomi bendrieji kokybės reikalavimai. Visos išimtys pareiškėjo tinkamai pagrindžiamos.

Turi būti atlikta visų toksikologiniu požiūriu svarbių komponentų identifikacija ir tyrimai. Jeigu galima įrodyti, kad visų toksikologiniu požiūriu svarbių komponentų identifikacija ir (ar) tyrimai neįmanomi, pavyzdžiui, dėl jų atskiedimo gatavame vaiste, kokybę turi įrodyti įteisinti gamybos ir skiedimo procesai.

d) *Stabilumo bandymai*

Turi būti parodytas gatavo vaisto stabilumas. Homeopatinio vaisto stabilumo duomenys yra taikomi iš jo gautiems tirpalui ir (ar) milteliams. Jeigu veikliosios medžiagos identifikacijos ar tyrimų atlikti neįmanoma dėl atskiedimo laipsnio, gali būti panaudoti farmacinės formos stabilumo duomenys.

3 dalis

3 dalies nuostatos taikomos supaprastintai šios direktyvos 17 straipsnio 1 dalyje nurodytų homeopatinė veterinarinių vaistų registracijai naudojant šią specifikaciją, nepažeidžiant Reglamento (EEB) Nr. 2377/90 nuostatų dėl medžiagų, esančių homeopatinuose tirpaluose, skirtuose naudoti maistinių rūšių gyvūnams.

Turi būti paaiškinta, kodėl kokia nors informacija nepateikta, pavyzdžiui, reikia pagrįsti, kodėl priimtinu laikomas vaisto saugumo lygis, nors ir trūksta kai kurių tyrimo duomenų.“
