

ROZPORZĄDZENIE DELEGOWANE KOMISJI (UE) 2021/805**z dnia 8 marca 2021 r.****zmieniające załącznik II do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6****(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 z dnia 11 grudnia 2018 r. w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające dyrektywę 2001/82/WE ⁽¹⁾, w szczególności jego art. 146 ust. 2,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Należy w istotny sposób zaktualizować wymogi określone w załączniku II do rozporządzenia (UE) 2019/6, do którego to załącznika przeniesiono wymogi dotyczące dokumentacji określone w załączniku I do dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽²⁾, ponieważ przy okazji uchylania tej dyrektywy w rozporządzeniu tym nie zaktualizowano wspomnianych wymogów dotyczących dokumentacji. Ostatnia aktualizacja wymogów dotyczących dokumentacji określonych w załączniku I do dyrektyw 2001/82/WE miała miejsce w 2009 r. W związku z tym należy zmienić załącznik II w celu uwzględnienia postępu i osiągnięć naukowych od 2009 r., w tym międzynarodowych wytycznych Międzynarodowego Programu Współpracy w zakresie Harmonizacji Wymagań Technicznych w odniesieniu do Rejestracji Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (VICH), Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz standardów Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD).
- (2) Należy również określić wymogi dotyczące biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych wprowadzonych rozporządzeniem (UE) 2019/6 jako nowe kategorie weterynaryjnych produktów leczniczych. W odniesieniu do tych produktów należy określić szczegółowe wymogi techniczne, które mają być przedstawiane przy ubieganiu się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
- (3) Uznając, że oporność drobnoustrojów na produkty lecznicze stanowi coraz większy problem zdrowotny w Unii i na świecie, w rozporządzeniu (UE) 2019/6 wprowadzono szczegółowe przepisy prawne mające na celu ograniczenie ryzyka rozwoju oporności drobnoustrojów na produkty lecznicze. Należy zatem wprowadzić szczegółowe wymogi techniczne w odniesieniu do przeciwdrobnoustrojowych weterynaryjnych produktów leczniczych.
- (4) Niniejsze rozporządzenie należy stosować od dnia 28 stycznia 2022 r. zgodnie z art. 153 ust. 3 rozporządzenia (UE) 2019/6.
- (5) Należy zatem odpowiednio zmienić rozporządzenie (UE) 2019/6,

PRZYMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

Artykuł 1

Załącznik II do rozporządzenia (UE) 2019/6 zastępuje się tekstem znajdującym się w załączniku do niniejszego rozporządzenia.

*Artykuł 2*Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się od dnia 28 stycznia 2022 r.

⁽¹⁾ Dz.U. L 4 z 7.1.2019, s. 43.⁽²⁾ Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 1).

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 8 marca 2021 r.

W imieniu Komisji
Ursula VON DER LEYEN
Przewodnicząca

ZAŁĄCZNIK

„ZAŁĄCZNIK II

WYMOGI, O KTÓRYCH MOWA W ART. 8 UST. 1 LIT. B)

Spis treści

SEKCJA I	ZASADY I WYMOGI OGÓLNE	11
I.1.	Zasady ogólne	11
I.2.	Wymogi dotyczące zawartości dokumentacji	11
I.2.1.	Część 1: Streszczenie dokumentacji	11
I.2.2.	Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)	12
I.2.3.	Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)	13
I.2.4.	Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)	13
I.2.5.	Szczegółowe wymogi dotyczące różnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych lub dokumentacji do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14
SEKCJA II	WYMOGI DOTYCZĄCE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ BIOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE	14
II.1.	Część 1: Streszczenie dokumentacji	14
II.2.	Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)	14
II.2A.	Opis produktu	14
II.2A1.	Skład jakościowy i ilościowy	14
II.2A2.	Opracowanie produktu	16
II.2B.	Opis metody wytwarzania	16
II.2C.	Wytwarzanie i kontrola materiału wyjściowego	16
II.2C1.	Substancje czynne	17
II.2C1.1.	Substancje czynne wymienione w farmakopeach	18
II.2C1.2.	Substancje czynne niewymienione w farmakopei	18
II.2C1.3.	Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na biodostępność	18
II.2C2.	Substancje pomocnicze	19
II.2C3.	Opakowanie (opakowania i systemy zamykania)	19
II.2C3.1.	Substancja czynna	19
II.2C3.2.	Produkt gotowy	19
II.2C4.	Substancje pochodzenia biologicznego	20
II.2D.	Badania kontrolne prowadzone na półproduktach wyodrębnionych w trakcie procesu wytwarzania	20
II.2E.	Badania kontrolne produktu gotowego	20
II.2E1.	Ogólna charakterystyka produktu gotowego	21
II.2E2.	Identyfikacja i oznaczenie substancji czynnej	21
II.2E3.	Identyfikacja i oznaczenie składników substancji pomocniczej	21
II.2E4.	Kontrole mikrobiologiczne	21
II.2E5.	Jednorodność między kolejnymi seriami	21
II.2E6.	Inne kontrole	22

II.2F. Badanie stabilności	22
II.2F1. Substancje czynne	22
II.2F2. Produkt gotowy	22
II.2G. Inne informacje	23
II.3. Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)	23
II.3A. Badania bezpieczeństwa	23
II.3A1. Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych	24
II.3A2. Farmakologia	24
II.3A2.1 Farmakodynamika	24
II.3A2.2 Farmakokinetyka	25
II.3A3. Toksykologia	25
II.3A4. Inne wymogi	26
II.3A.4.1 Badania specjalne	26
II.3A4.2. Obserwacje u ludzi	26
II.3A4.3. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla ludzi	27
II.3A5. Bezpieczeństwo użytkownika	27
II.3A6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego	27
II.3B. Badania pozostałości	28
II.3B1. Identyfikacja produktu	28
II.3B2. Zanikanie pozostałości (metabolizm i kinetyka pozostałości)	28
II.3B3. Metoda analityczna dotycząca pozostałości	29
II.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)	29
II.4A. Badania przedkliniczne	29
II.4A1. Farmakologia	29
II.4A1.1. Farmakodynamika	29
II.4A1.2. Farmakokinetyka	29
II.4A2. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla zwierząt	30
II.4A3. Określenie i potwierdzenie dawki	30
II.4A4. Tolerancja u docelowych gatunków zwierząt	30
II.4B. Badania kliniczne	31
II.4B1. Zasady ogólne	31
II.4B2. Dokumentacja	31
II.4AB2.1. Wyniki badań przedklinicznych	31
II.4AB2.2. Wyniki badań klinicznych	32

SEKCJA III WYMOGI DOTYCZĄCE BIOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH	32
SEKCJA IIIa WYMOGI DOTYCZĄCE BIOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECNICZYCH INNYCH NIŻ IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE	33
IIIa.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji	33
IIIa.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)	33
IIIa.2A. Opis produktu	33
IIIa.2A1. Skład jakościowy i ilościowy	33
IIIa.2A2. Opracowanie produktu	34
IIIa.2A3. Charakterystyka	34
IIIa.2A3.1. Wyznaczanie struktury i innych właściwości	34
IIIa.2A3.2. Zanieczyszczenia	35
IIIa.2B. Opis metody wytwarzania	35
IIIa.2C. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych	35
IIIa.2C1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach	36
IIIa.2C2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei	36
IIIa.2C2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego	36
IIIa.2C2.2. Materiały wyjściowe pochodzenia niebiologicznego	37
IIIa.2D. Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania	37
IIIa.2E. Badania kontrolne produktu gotowego	38
IIIa.2E1. Specyfikacja produktu gotowego	38
IIIa.2E2. Opisy metod badań warunkujących zwolnienie partii i walidacja tych badań	38
IIIa.2E3. Wzorce lub materiały porównawcze	39
IIIa.2F. Jednorodność między kolejnymi seriami	39
IIIa.2F1. Substancja czynna	39
IIIa.2F2. Produkt gotowy	39
IIIa.2G. Badania stabilności	39
IIIa.2H. Inne informacje	40
IIIa.3. Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)	40
IIIa.3A. Badania bezpieczeństwa	41
IIIa.3A1. Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych:	41
IIIa.3A2. Farmakologia	41
IIIa.3A2.1. Farmakodynamika	42
IIIa.3A2.2. Farmakokinetyka	42
IIIa.3A3. Toksykologia	42
IIIa.3A3.1. Toksyczność pojedynczej dawki	42
IIIa.3A3.2. Toksyczność powtarzanej dawki	42

IIIa.3A3.3. Tolerancja gatunków docelowych	43
IIIa.3A3.4. Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa	43
IIIa.3A3.5. Genotoksyczność	43
IIIa.3A3.6. Rakotwórczość	43
IIIa.3A3.7. Wyjątki	43
IIIa.3A4. Inne wymogi	44
IIIa.3A4.1. Badania specjalne	44
IIIa.3A4.2. Obserwacje u ludzi	44
IIIa.3A4.3. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla ludzi	44
IIIa.3A5. Bezpieczeństwo użytkownika	45
IIIa.3A6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego	45
IIIa.3A6.1. Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub niezłożonych z takich organizmów	45
IIIa.3A6.2. Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych	45
IIIa.3B. Badania pozostałości	46
IIIa.3B1. Identyfikacja produktu	46
IIIa.3B2. Zanikanie pozostałości	46
IIIa.3B3. Metoda analityczna dotycząca pozostałości	46
IIIa.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)	47
IIIa.4A. Badania przedkliniczne	47
IIIa.4A1. Farmakologia	47
IIIa.4A1.1. Farmakodynamika	47
IIIa.4A1.2. Farmakokinetyka	47
IIIa.4A2. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla zwierząt	48
IIIa.4A3. Określenie i potwierdzenie dawki	48
IIIa.4A4. Tolerancja u docelowych gatunków zwierząt	48
IIIa.4B. Badania kliniczne	48
IIIa.4B1. Zasady ogólne	48
IIIa.4B2. Dokumentacja	49
IIIa.4B2.1. Wyniki badań przedklinicznych	49
IIIa.4B2.2. Wyniki badań klinicznych	49

SEKCJA IIIb WYMOGI DOTYCZĄCE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ...	50
IIIb.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji	50
IIIb.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne i mikrobiologiczne) ...	50
IIIb.2.A. Opis produktu	50
IIIb.2.A1. Skład jakościowy i ilościowy	50
IIIb.2.A2. Opracowanie produktu	51
IIIb.2.B. Opis metody wytwarzania	52
IIIb.2.C. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych	52
IIIb.2.C1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach	53
IIIb.2.C2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei	53
IIIb.2.C2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego	53
IIIb.2.C2.2. Materiały wyjściowe pochodzenia niebiologicznego	54
IIIb.2.D. Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania	54
IIIb.2.E. Badania kontrolne produktu gotowego	55
IIIb.2.F. Jednorodność między kolejnymi seriami	56
IIIb.2.G. Badania stabilności	56
IIIb.2.H. Inne informacje	57
IIIb.3. Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)	57
IIIb.3.A. Wymogi ogólne	57
IIIb.3.B. Badania przedkliniczne	58
IIIb.3.C. Badania kliniczne	60
IIIb.3.D. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego	60
IIIb.3.E. Ocena wymagana w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych	61
IIIb.3.F. Badania pozostałości, które należy włączyć do badań przedklinicznych	61
IIIb.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)	61
IIIb.4.A. Wymogi ogólne	61
IIIb.4.B. Badania przedkliniczne	62
IIIb.4.C. Badania kliniczne	63
SEKCJA IV WYMAGANIA DOTYCZĄCE OKREŚLONYCH WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU	64
IV.1. Wnioski dotyczące odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych	64
IV.2. Wnioski dotyczące hybrydowych weterynaryjnych produktów leczniczych	65
IV.3. Wnioski dotyczące złożonych weterynaryjnych produktów leczniczych	66
IV.4. Wnioski oparte na świadomej zgodzie	66
IV.5. Wnioski oparte na danych bibliograficznych	66
IV.6. Wnioski dotyczące ograniczonych rynków	68
IV.7. Wnioski w wyjątkowych okolicznościach	68

SEKCJA V WYMAGANIA DOTYCZĄCE WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DLA SZCZEGÓLNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH	68
V.1. Nowatorskie weterynaryjne produkty lecznicze	68
V.1.1. Wymogi ogólne	68
V.1.2. Wymogi dotyczące jakości	69
V.1.3. Wymogi w zakresie bezpieczeństwa	70
V.1.4. Wymogi w zakresie skuteczności	70
V.1.5. Szczególne wymogi dotyczące danych dla poszczególnych rodzajów nowatorskich terapii	70
V.1.5.1. Zasady	70
V.1.5.2. Weterynaryjne produkty lecznicze terapii genowej	70
V.1.5.3. Weterynaryjne produkty lecznicze do celów medycyny regeneracyjnej, inżynierii tkankowej i terapii komórkowej	71
V.1.5.4. Weterynaryjny produkt leczniczy przeznaczony specjalnie do celów terapii fagowej	72
V.1.5.5. Weterynaryjny produkt leczniczy uzyskany przy pomocy nanotechnologii	72
V.1.5.6. Produkty terapii antysensownej RNA i terapii interferencyjnej RNA	73
V.2. Główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego	74
V.3. Dokumentacja wielu szczepów	75
V.4. Technologia platformy szczepionkowej	75
V.5. Dopuszczone do obrotu homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze.	76

SEKCJA I

ZASADY I WYMOGI OGÓLNE

I.1. **Zasady ogólne**

- I.1.1. Dokumentację dołączoną do wniosku o dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 8 i 18–25 przedstawia się zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym załączniku i z uwzględnieniem wytycznych zawartych w opublikowanych przez Komisję dokumentach oraz wymogów dotyczących formatu elektronicznego opublikowanych przez Agencję.
- I.1.2. Gromadząc dokumentację w celu przedłożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu, wnioskodawcy biorą także pod uwagę najnowszą weterynaryjną wiedzę medyczną oraz naukowe wytyczne odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych opublikowane przez Agencję.
- I.1.3. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych do odpowiednich części dokumentacji stosuje się wszystkie odpowiednie monografie Farmakopei Europejskiej, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne.
- I.1.4. Procesy wytwarzania substancji czynnej lub substancji czynnych i produktu gotowego są zgodne z dobrą praktyką wytwarzania (GMP).
- I.1.5. Wszystkie informacje związane z oceną danego weterynaryjnego produktu leczniczego są dołączone do wniosku, bez względu na to, czy są one korzystne, czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności przedstawia się wszystkie stosowne szczegółowe informacje dotyczące niepełnych lub nieprzeprowadzonych badań lub prób odnoszących do tego weterynaryjnego produktu leczniczego.
- I.1.6. Badania farmakologiczne, toksykologiczne, pozostałości i przedkliniczne, przeprowadza się zgodnie z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP) ustanowionymi w dyrektywie 2004/10/WE ⁽¹⁾ i dyrektywie 2004/9/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽²⁾.
- I.1.7. Wszystkie eksperymenty na zwierzętach przeprowadza się, biorąc pod uwagę zasady określone w dyrektywie 2010/63/UE, niezależnie od miejsca prowadzenia eksperymentu.
- I.1.8. W dokumentacji, w postaci osobnego dokumentu, należy zamieścić ocenę ryzyka dla środowiska związanego z uwolnieniem weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO) lub złożonych z tych organizmów w rozumieniu art. 2 dyrektywy 2001/18/WE. Informacje przedstawiane są zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE, z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję.
- I.1.9. W części 1 dokumentacji dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu wnioskodawca potwierdza, że żadne przekazane dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego, w tym dane ogólnodostępne, nie podlegają ochronie dokumentacji technicznej.

I.2. **Wymogi dotyczące zawartości dokumentacji**

Każda dokumentacja dołączona do wniosku o dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego składa się z następujących części:

I.2.1. **Część 1: Streszczenie dokumentacji**

Część 1 zawiera poniższe informacje administracyjne wymienione w załączniku I:

- a) część 1 A: pkt 1–4 i 6.1–6.4;
- b) część 1B: pkt 5;
- c) część 1C: pkt 6.5.

⁽¹⁾ Dyrektywa 2004/10/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej i weryfikacji jej stosowania na potrzeby badań substancji chemicznych (Dz.U. L 50 z 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Dyrektywa 2004/9/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie kontroli i weryfikacji dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL) (Dz.U. L 50 z 20.2.2004, s. 28).

Jeżeli chodzi o część 1B pkt 5.1 w związku z art. 35 ust. 1 lit. l), wniosek zawierający propozycję klasyfikacji weterynaryjnego produktu leczniczego jako „wydawanego bez recepty weterynaryjnej” zawiera krytyczny przegląd charakterystyki produktu mający na celu uzasadnienie takiej klasyfikacji, z uwzględnieniem bezpieczeństwa zwierząt docelowych i innych niż docelowe, zdrowia publicznego oraz bezpieczeństwa środowiska, jak opisano w kryteriach zawartych w art. 34 ust. 3 lit. a)–g).

Każde krytyczne sprawozdanie eksperta jest przygotowywane w świetle stanu wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku. Zawiera ono ocenę różnych badań i prób, które stanowią dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i odnosi się do wszystkich aspektów istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego. Podaje się w nim szczegółowe wyniki przedstawionych badań i prób oraz dokładne odniesienia bibliograficzne. Należy przekazać kopie zamieszczonych odniesień bibliograficznych.

Krytyczne sprawozdania ekspertów są podpisane i datowane przez ich autora oraz dołącza się do nich informacje dotyczące wykształcenia, przeszkolenia oraz doświadczenia zawodowego autora. Określa się zawodowy stosunek autora do wnioskodawcy.

Krytyczne sprawozdania ekspertów oraz dodatki zawierają precyzyjne i jasne odniesienia do informacji zawartych w dokumentacji technicznej.

Jeżeli część 2 przedstawiono przy użyciu formatu wspólnego dokumentu technicznego (CTD), do celów krytycznego sprawozdania eksperta na temat jakości wykorzystuje się format ogólnego streszczenia jakości.

W przypadku części 3 i 4 krytyczne sprawozdanie eksperta zawiera również podsumowanie w postaci tabeli wszystkich przekazanych dokumentów technicznych i istotnych danych.

I.2.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)

- 1) Dane dotyczące jakości farmaceutycznej (fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne) zawierają dla substancji czynnej i dla gotowego weterynaryjnego produktu leczniczego informacje na temat: procesu wytwarzania, charakterystyki i właściwości, procedur i wymagań dotyczących kontroli jakości, stabilności, jak również opisu składu, opracowania i prezentacji weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) Zastosowanie mają wszystkie monografie, w tym monografie szczególne, ogólne i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej. W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zastosowanie mają wszystkie monografie, w tym monografie szczególne, ogólne i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej, chyba że uzasadnione jest inne rozwiązanie. W przypadku braku monografii Farmakopei Europejskiej można zastosować monografię farmakopei państwa członkowskiego. W przypadku, w którym substancja nie jest opisana ani w Farmakopei Europejskiej, ani w żadnej innej farmakopei państwa członkowskiego, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego pod warunkiem wykazania jej odpowiedniości; w takich przypadkach wnioskodawca przedkłada kopię monografii, do której w stosownych przypadkach dołącza tłumaczenie. Przedstawia się dane wykazujące zdolność tej monografii do wystarczającej kontroli jakości substancji.
- 3) Jeżeli stosuje się badania inne niż wspomniane w farmakopei, ich wykorzystanie uzasadnia się, przedstawiając dowód na to, że materiały spełniałyby wymogi jakości monografii odpowiedniej farmakopei, jeżeli przebadano je pod kątem zgodności z farmakopeą.
- 4) Wszystkie procedury badawcze do celów analizy i kontroli jakości uwzględniają ustalone wytyczne i wymogi. Należy przekazać wyniki badań walidacyjnych. Wszystkie procedury badawcze są opisane wystarczająco szczegółowo, tak aby w przypadku wniosku właściwego organu można było je powtórzyć w badaniach kontrolnych oraz aby zapewnić właściwemu organowi możliwość przeprowadzenia odpowiedniej oceny. Specjalistyczną aparaturę i specjalistyczne wyposażenie, które mogą być zastosowane, odpowiednio się opisuje, a w stosownych przypadkach dołącza się schemat. Formuły odczynników laboratoryjnych uzupełniane są przez podanie metody przygotowania, jeżeli jest to niezbędne. W przypadku procedur badawczych zawartych w Farmakopei Europejskiej lub farmakopei państwa członkowskiego opis ten można zastąpić szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

- 5) Jeśli jest to możliwe, stosuje się chemiczny i biologiczny materiał porównawczy z Farmakopei Europejskiej. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określone i szczegółowo opisywane.
- 6) Dane dotyczące jakości farmaceutycznej (fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne) substancji czynnej lub produktu gotowego można włączyć do dokumentacji w formie wspólnego dokumentu technicznego (CTD).
- 7) W przypadku biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, w tym immunologicznych, do dokumentacji włącza się informacje o rozpuszczalnikach potrzebnych do sporządzenia preparatu produktu końcowego. Biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy jest uważany za jeden produkt, nawet jeśli do sporządzenia różnych preparatów produktu końcowego, np. w celu podania inną drogą lub w inny sposób, wymagany jest więcej niż jeden rozpuszczalnik. Rozpuszczalniki dostarczane z biologicznymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi mogą być pakowane razem z fiolkami substancji czynnej lub osobno.
- 8) Zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE oraz Europejską konwencją o ochronie zwierząt kręgowych używanych do celów doświadczalnych oraz do innych celów naukowych badania przeprowadza się w taki sposób, aby wykonywać jak najmniejszą liczbę zwierząt i powodować jak najmniej bólu, cierpienia, dystresu lub trwałego uszkodzenia. Stosuje się alternatywne badanie *in vitro*, o ile jest dostępne, jeżeli prowadzi to do zastąpienia lub ograniczenia wykorzystania zwierząt lub zmniejszenia ich cierpienia.

I.2.3. **Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)**

- 1) Dokumentacja dotycząca badań bezpieczeństwa składa się z następujących elementów:
 - a) zestawienia badań przeprowadzonych zgodnie z niniejszą częścią, ze szczegółowymi odniesieniami do opublikowanej literatury zawierającej obiektywne omówienie wszystkich uzyskanych wyników. Należy wskazać i omówić pominięcie jakichkolwiek wymienionych badań lub prób oraz włączenie alternatywnego rodzaju badania;
 - b) poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną w przypadku badań przedklinicznych, w stosownych przypadkach, wraz z omówieniem wkładu, jaki do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiegokolwiek badania niespełniające wymagań dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP), oraz uzasadnieniem statusu badań niespełniających wymagań z GLP.
- 2) Dokumentacja ta zawiera:
 - a) wykaz wszystkich badań i prób zawartych w dokumentacji,
 - b) uzasadnienie pominięcia jakiegokolwiek rodzaju badania i próby,
 - c) wyjaśnienie włączenia alternatywnego rodzaju badania lub próby,
 - d) omówienie wkładu, jaki do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiegokolwiek badania lub próby niespełniające wymagań dobrej praktyki laboratoryjnej, oraz uzasadnieniem statusu badań i prób niespełniających wymagań GLP.

I.2.4. **Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)**

- 1) Dokumentacja dotycząca skuteczności zawiera całą dokumentację przedkliniczną i kliniczną, bez względu na to, czy są one korzystne, czy niekorzystne dla weterynaryjnych produktów leczniczych, co ma na celu umożliwienie dokonania obiektywnej ogólnej oceny stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu.
- 2) Dokumentacja dotycząca badań skuteczności składa się z następujących elementów:
 - a) zestawienia badań przeprowadzonych zgodnie z niniejszą częścią, ze szczegółowymi odniesieniami do opublikowanej literatury zawierającej obiektywne omówienie wszystkich uzyskanych wyników. Należy wskazać i omówić pominięcie jakichkolwiek wymienionych badań lub prób oraz włączenie alternatywnego rodzaju badania;
 - b) poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną w przypadku badań przedklinicznych, w stosownych przypadkach, wraz z omówieniem wkładu, jaki do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiegokolwiek badania niespełniające wymagań dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP), oraz uzasadnieniem statusu badań niespełniających wymagań z GLP.
- 3) Dokumentacja ta zawiera:
 - a) wykaz wszystkich badań przedstawionych w dokumentacji,
 - b) uzasadnienie pominięcia jakiegokolwiek rodzaju badania,
 - c) wyjaśnienie włączenia alternatywnego rodzaju badania.

- 4) Celem prób opisanych w niniejszej części jest wykazanie skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego. Wszystkie twierdzenia wnioskodawcy odnoszące się do właściwości, skutków i zastosowania produktu są w pełni poparte wynikami określonych prób, zawartymi we wniosku o dopuszczenie do obrotu.
- 5) Wszystkie próby skuteczności przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem prób, który jest zarejestrowany na piśmie przed ich rozpoczęciem. Dobrostan zwierząt użytych do badań podlega nadzorowi weterynaryjnemu i jest brany pod uwagę podczas opracowywania każdego protokołu badań i podczas całego okresu prowadzenia badań.
- 6) Badania kliniczne (badania terenowe) przeprowadza się zgodnie z ustalonymi zasadami dobrej praktyki klinicznej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.
- 7) Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek badania terenowego należy uzyskać i udokumentować świadomą zgodę właściciela zwierząt, które będą użyte w badaniu. Właściciel zwierząt jest w szczególności informowany na piśmie o konsekwencjach wzięcia udziału w badaniu, a dotyczących późniejszego usunięcia leczonych zwierząt lub pozyskiwania środków spożywczych od leczonych zwierząt.

I.2.5. Szczegółowe wymogi dotyczące różnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych lub dokumentacji do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

- 1) Szczegółowe wymogi dotyczące różnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych lub konkretnych rodzajów dokumentacji do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określono w następujących sekcjach niniejszego załącznika:
 - a) w sekcji II opisano znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze;
 - b) w sekcji III opisano znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych:
 - (i) w sekcji IIIa opisano znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze;
 - (ii) w sekcji IIIb opisano znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych;
 - c) w sekcji IV opisano wymagania dotyczące konkretnych rodzajów dokumentacji do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
 - d) w sekcji V opisano wymagania dotyczące dokumentacji dla szczególnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych.

SEKCJA II

WYMOGI DOTYCZĄCE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ BIOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

Do weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze stosuje się następujące szczegółowe wymagania, o ile w sekcji IV nie określono inaczej.

II.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji

Należy odwołać się do sekcji I.

II.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)

II.2.A. Opis produktu

II.2.A1. Skład jakościowy i ilościowy

- 1) Skład jakościowy wszystkich składników produktu leczniczego oznacza oznaczenie lub opis:
 - a) substancji czynnych,

- b) substancji pomocniczych, składników substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając substancje barwiące, konserwanty, adiuwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulgatory, substancje zapachowe i aromaty;
 - c) innych składników zewnętrznej powłoki weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania doustnego lub podawania zwierzętom w inny sposób, np. kapsułki, kapsułki żelatynowe, wyroby wewnątrzprzełykowe;
 - d) wszelkich istotnych danych dotyczących opakowania bezpośredniego i ewentualnie opakowania zewnętrznego oraz, w stosownych przypadkach, rodzaju zamknięcia, wraz z informacjami szczegółowymi dotyczącymi urządzenia, za którego pomocą weterynaryjny produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które będzie dostarczane wraz z produktem leczniczym.
- 2) Powszechna terminologia stosowana przy opisywaniu składników weterynaryjnych produktów leczniczych, niezależnie od zastosowania innych przepisów art. 8, oznacza:
- a) w odniesieniu do substancji, które występują w Farmakopei Europejskiej lub w przeciwnym razie w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich – tytuł główny na początku danej monografii, z odniesieniem do danej farmakopei;
 - b) w odniesieniu do innych substancji – międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN), zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, której może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa lub, w przypadku jej braku, dokładne naukowe przeznaczenie;
 - c) składniki, które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego przeznaczenia, opisuje się stwierdzeniem, jak i z czego zostały przygotowane, w stosownych przypadkach uzupełnionym innymi istotnymi informacjami szczegółowymi;
 - d) w odniesieniu do substancji barwiących – oznaczenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/35/WE.
- 3) W celu podania ilościowego składu wszystkich substancji czynnych i substancji pomocniczych weterynaryjnych produktów leczniczych konieczne jest, w zależności od danej postaci farmaceutycznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej bądź na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości każdej substancji czynnej i substancji pomocniczej.
- 4) Jednostki aktywności biologicznej stosuje się w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone chemicznie. W przypadku, w którym określono jednostkę międzynarodową aktywności biologicznej, jest ona stosowana. W przypadku braku określenia tej jednostki międzynarodowej należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując gdzie właściwe działy Farmakopei Europejskiej.
- 5) Skład ilościowy uzupełnia się:
- a) w odniesieniu do preparatów w pojedynczych dawkach: o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w jednostkowym opakowaniu, w stosownych przypadkach biorąc pod uwagę stosowaną objętość produktu po rozpuszczeniu;
 - b) w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych w kroplach: o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w jednej kropli lub w liczbie kropli, które odpowiadają 1 ml lub 1 g preparatu;
 - c) w odniesieniu do postaci farmaceutycznych podawanych w odmierzonych ilościach: o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej na odmierzaną ilość.
- 6) Substancje czynne obecne w postaci związków lub pochodnych są opisane ilościowo ich masą całkowitą, a jeżeli jest to niezbędne lub istotne – masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekułę.
- 7) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu w Unii po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem, wyraża się systematycznie masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekułę. Wszystkie późniejsze weterynaryjne produkty lecznicze dopuszczone w państwach członkowskich posiadają skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

II.2A2. Opracowanie produktu

- 1) Przedstawia się wyjaśnienie w odniesieniu do wyboru składu, składników, opakowania, zamierzonej funkcji substancji pomocniczych w produkcie gotowym oraz metody wytwarzania, w tym uzasadnienie wyboru tej metody i szczegółowe informacje na temat procesów sterylizacji lub procedur aseptycznych wykorzystanych w przypadku produktu gotowego. Wyjaśnienie to jest poparte danymi naukowymi dotyczącymi leków rozwojowych. Wskazuje się nadwyżkę wsadu z jej uzasadnieniem. Wykazuje się, że charakterystyki mikrobiologiczne (czystość mikrobiologiczna i aktywność przeciwdrobnoustrojowa) i instrukcje stosowania są odpowiednie w stosunku do planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego, które określono w dokumentacji wniosku o dopuszczenie do obrotu.
- 2) W każdym przypadku, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem gotowym a opakowaniem podstawowym, przedkłada się badanie tej interakcji, zwłaszcza gdy dotyczy to preparatów do wstrzyknięć.
- 3) Proponowane rozmiary opakowań należy uzasadnić w odniesieniu do proponowanej drogi podania, dawkowania oraz gatunków docelowych, w szczególności w przypadku przeciwdrobnoustrojowych substancji (czynnych).
- 4) W przypadku dołączenia do produktu gotowego urządzenia dozującego wykazuje się dokładność dawek.
- 5) Jeżeli zaleca się stosowanie testu towarzyszącego wraz z produktem gotowym (np. testu diagnostycznego), należy przekazać istotne informacje na temat tego testu.
- 6) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do dodania do pasz przedstawia się informacje dotyczące wskaźników włączania, instrukcji dodawania, jednorodności w paszy i kompatybilnych/odpowiednich pasz.

II.2B. Opis metody wytwarzania

- 1) Dołączony do wniosku o dopuszczenie do obrotu opis metody wytwarzania, o którym mowa w art. 8, sporządza się w taki sposób, aby odpowiednio streścić informacje na temat charakteru zastosowanych działań.
- 2) W tym celu zawiera on co najmniej:
 - a) dokładną formułę wytwarzania w odniesieniu do proponowanych komercyjnych wielkości serii wraz z ilościowymi danymi szczegółowymi dotyczącymi wszystkich użytych substancji. Wyszczególnia się każdą substancję, która może zniknąć w trakcie wytwarzania; podaje się każdą nadwyżkę wsadu;
 - b) opis poszczególnych etapów wytwarzania wraz z informacjami na temat warunków operacyjnych procesów ujętymi w formie opisowej uzupełnionej wykresem przedstawiającym przebieg procesu;
 - c) w przypadku wytwarzania ciągłego – pełne szczegółowe informacje dotyczące środków ostrożności wdrożonych w celu zapewnienia homogeniczności produktu gotowego. Należy przekazać informacje na temat tego, w jaki sposób definiuje się serię (na przykład seria wyrażona w przedziale czasu lub ilości produktu; dodatkowo można ją wyrażać w zakresach);
 - d) wykaz kontroli wewnątrzprocesowych, w tym etap wytwarzania, na którym są przeprowadzane, oraz kryteria akceptacji;
 - e) badania doświadczalne potwierdzające proces wytwarzania oraz, w stosownych przypadkach, system walidacji procesu w seriach produkcyjnych;
 - f) w odniesieniu do sterylnych produktów, gdy stosowane są niefarmakopealne warunki sterylizacji – szczegółowe informacje o procesie sterylizacji lub zastosowanych procedurach aseptycznych.

II.2C. Wytwarzanie i kontrola materiału wyjściowego

- 1) Co celów niniejszego punktu „materiały wyjściowe” oznaczają substancje czynne, substancje pomocnicze i opakowanie (opakowanie bezpośrednie z systemem zamykania i, w stosownych przypadkach, opakowanie zewnętrzne oraz wszelkie urządzenia dozujące dołączone do weterynaryjnego produktu leczniczego).
- 2) Dokumentacja zawiera specyfikacje i informacje dotyczące badań przeprowadzanych dla celów kontroli jakości wszystkich serii materiałów wyjściowych.
- 3) Rutynowe badania przeprowadzane na materiałach wyjściowych przeprowadza się w taki sam sposób, jak wskazano w dokumentacji.

- 4) Jeżeli w odniesieniu do materiału wyjściowego, substancji czynnej lub substancji pomocniczej Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej wydała certyfikat zgodności, stanowi on odniesienie do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej.
- 5) W przypadku odesłań do certyfikatu zgodności producent przekazuje wnioskodawcy pisemne zapewnienie o tym, że proces wytwarzania nie został zmodyfikowany od momentu przyznania świadectwa zgodności przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej. W przypadku uzupełnienia i podpisania pola „rubryka dostępu” w certyfikacie uznaje się ten wymóg za spełniony bez konieczności dodatkowego zapewnienia.
- 6) Świadectwa analizy przedstawiane są dla materiałów wyjściowych w celu wykazania zgodności z określoną specyfikacją.

II.2C1. **Substancje czynne**

- 1) Wymagane dane przekazuje się na jeden z trzech sposobów określonych w pkt 2–4.
- 2) Przekazuje się następujące informacje:
 - a) informacje na temat tożsamości, struktury oraz wykaz właściwości fizykochemicznych i innych odpowiednich właściwości substancji czynnej, w szczególności podaje się właściwości fizykochemiczne, które potencjalnie wpływają na bezpieczeństwo i skuteczność substancji czynnych. W stosownych przypadkach dowody dotyczące struktury molekularnej zawierają schematyczną sekwencję aminokwasów i względną masę cząsteczkową;
 - b) informacje o procesie wytwarzania zawierają opis procesu wytwarzania substancji czynnej stanowiący zobowiązanie wnioskodawcy w zakresie wytwarzania substancji czynnej. Wymienia się w wykazie wszystkie materiały niezbędne do wytworzenia substancji czynnej, określając gdzie każdy materiał jest użyty w procesie. Dostarcza się informacji o jakości i kontroli tych materiałów. Dostarcza się informacje wykazujące, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego wykorzystania;
 - c) informacje o kontroli jakości zawierają badania (w tym kryteria akceptacji) przeprowadzane na każdym krytycznym etapie, informacje o jakości i kontroli produktów pośrednich oraz odpowiednio o walidacji procesu lub badaniach w zakresie oceny. W stosownych przypadkach informacje te zawierają również dane walidacyjne dotyczące metod analitycznych stosowanych wobec substancji czynnej;
 - d) informacje o zanieczyszczeniach wskazują łączną ilość przewidywanych zanieczyszczeń oraz poziomy i rodzaj zaobserwowanych zanieczyszczeń. W stosownych przypadkach zawierają one również dane dotyczące bezpieczeństwa tych zanieczyszczeń.
- 3) Główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej

Dla niebiologicznej substancji czynnej wnioskodawca może ustalić, aby informacje dotyczące substancji czynnej w pkt 2 dostarczone były jako główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej (ASMF) bezpośrednio do właściwych organów przez producenta substancji czynnej. W takim przypadku producent substancji czynnej dostarcza wnioskodawcy wszystkie dane (przeznaczoną dla wnioskodawcy część głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej), które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za weterynaryjny produkt leczniczy. Kopię danych dostarczonych wnioskodawcy przez producenta substancji czynnej dołącza się do dokumentacji produktu leczniczego. Producent substancji czynnej potwierdza na piśmie wnioskodawcy, że zapewni jednorodność między kolejnymi seriami i nie wprowadzi zmian do procesu wytwarzania ani specyfikacji bez poinformowania o tym wnioskodawcy.
- 4) Certyfikat zgodności wydane przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej

Należy przekazać certyfikat zgodności oraz wszelkie dodatkowe dane dotyczące postaci farmaceutycznej nieuwzględnione w certyfikacie zgodności.

II.2C1.1. Substancje czynne wymienione w farmakopeach

- 1) Substancje czynne spełniające wymogi Farmakopei Europejskiej lub – w przypadku braku monografii Farmakopei Europejskiej – farmakopei jednego z państw członkowskich uważa się za wystarczająco zgodne z art. 8. W takim przypadku opis metody analitycznej i procedur zastępuje się w każdej odpowiedniej sekcji stosownym odniesieniem do danej farmakopei.
- 2) W przypadkach gdy specyfikacja zawarta w monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe organy mogą wymagać od wnioskodawcy bardziej odpowiednich specyfikacji, w tym kryteriów akceptacji określonych zanieczyszczeń wraz z potwierdzonymi procedurami badania.
- 3) Właściwe organy powiadamiają władze odpowiedzialne za daną farmakopeę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza władzom tej farmakopei szczegółowe informacje o domniemanej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

II.2C1.2. Substancje czynne niewymienione w farmakopei

- 1) Substancje czynne, które nie są wymienione w żadnej farmakopei, są opisane w postaci monografii przy zastosowaniu następujących pozycji:
 - a) nazwa składnika spełniającego wymagania części II.2A1 pkt 2 jest uzupełniona wszelkimi dostępnymi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi;
 - b) definicji substancji, podanej w formie podobnej do tej stosowanej w Farmakopei Europejskiej, towarzyszy każdy konieczny dowód wyjaśniający, w szczególności dotyczący struktury molekularnej. W przypadkach gdy substancje można opisać jedynie za pomocą metody wytwarzania, opis musi być na tyle szczegółowy, aby scharakteryzować substancję, która jest stała zarówno w swoim składzie, jak i działaniu;
 - c) metody identyfikacji mogą być opisane w postaci kompletnych technik, które stosuje się w produkcji substancji, oraz w postaci badań, które powinny być wykonywane rutynowo;
 - d) badania czystości są opisane w odniesieniu do każdego przewidywanego zanieczyszczenia z osobna, w szczególności tych zanieczyszczeń, które mogą mieć szkodliwy wpływ oraz, gdy jest to niezbędne, tych, które z uwagi na skład substancji, których wniosek dotyczy, mogłyby mieć niekorzystny wpływ na stabilność produktu leczniczego lub zniekształcić wyniki badań analitycznych;
 - e) w stosownych przypadkach opisywane są badania i kryteria akceptacji dotyczące kontroli parametrów istotnych dla produktu gotowego, takie jak wielkość cząsteczki i sterylność, oraz potwierdzane są metody;
 - f) w odniesieniu do substancji złożonych pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, należy rozróżnić między przypadkiem, w którym wiele efektów farmakologicznych ma wpływ na chemiczną, fizyczną lub biologiczną kontrolę niezbędnych głównych składników, a przypadkiem substancji zawierających jedną lub więcej grup zasad o podobnej aktywności, w stosunku do których można zastosować ogólną metodę oznaczania;
- 2) Dane te wykazują, że proponowany zestaw procedur badawczych jest wystarczający do kontroli jakości substancji czynnej z określonego źródła.

II.2C1.3. Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na biodostępność

Przedstawia się następujące dane dotyczące substancji czynnych jako część ogólnego opisu tych substancji czynnych, jeżeli dostępność biologiczna weterynaryjnego produktu leczniczego jest od nich zależna:

- a) postać krystaliczna i rozpuszczalność;
- b) wielkość cząsteczki;
- c) stan uwodnienia;

d) współczynnik podziału olej/woda;

e) wartości pK/pH.

Lit. a)–c) nie mają zastosowania w przypadku substancji stosowanych jedynie w roztworze.

II.2C2. Substancje pomocnicze

- 1) Substancje pomocnicze spełniające wymogi Farmakopei Europejskiej lub – w przypadku braku monografii Farmakopei Europejskiej – farmakopei jednego z państw członkowskich uważa się za wystarczająco zgodne z art. 8. W takim przypadku opis metody analitycznej i procedur zastępuje się w każdej odpowiedniej sekcji stosownym odniesieniem do danej farmakopei. W stosownych przypadkach dodatkowe badania parametrów kontrolnych, takich jak: rozmiar cząsteczki, sterylność lub pozostałość rozpuszczalników stanowią uzupełnienie wymogów monografii.
- 2) Wobec braku monografii farmakopealnej przedstawia się i uzasadnia specyfikację. Przestrzega się przy tym wymagań dotyczących specyfikacji określonych w części II.2C1.2 ust. 1 lit. a)–e) w odniesieniu do substancji czynnej. Przedstawia się proponowane metody i potwierdzające je dane walidacyjne.
- 3) Przedkłada się oświadczenie potwierdzające, że substancje barwiące, które mają zostać zawarte w weterynaryjnych produktach leczniczych, spełniają wymogi dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/35/WE ⁽³⁾, z wyjątkiem przypadków, w których wnioski o dopuszczenie do obrotu dotyczy niektórych weterynaryjnych produktów leczniczych do stosowania miejscowego, takich jak obroże i kolczyki z zawartością substancji leczniczych.
- 4) Przedkłada się oświadczenie potwierdzające, że wykorzystane substancje barwiące spełniają kryteria czystości przewidziane w rozporządzeniu Komisji (UE) nr 231/2012 ⁽⁴⁾.
- 5) W przypadku nowych substancji pomocniczych, tj. użytych po raz pierwszy w Unii w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania, dostarcza się szczegółowe informacje dotyczące wytwarzania, charakterystyki i kontroli, wraz odniesieniami potwierdzającymi dane, zarówno kliniczne, jak i niekliniczne, dotyczące bezpieczeństwa. W przypadku substancji barwiących deklaracje zgodności wymienione w pkt 3 i 4 uznaje się za wystarczające.

II.2C3. Opakowanie (opakowania i systemy zamykania)

II.2C3.1. Substancja czynna

- 1) Podaje się informacje o opakowaniu substancji czynnej i jego systemie zamykania, w tym dane identyfikacyjne każdego opakowania bezpośredniego oraz jego specyfikacje. Wymagane informacje zależą od stanu fizycznego substancji czynnej (płynny, stały).
- 2) W przypadku przedłożenia certyfikatu zgodności dotyczącego substancji czynnej z zaproponowanego źródła, w którym to certyfikacie znajdują się informacje na temat opakowania i jego systemu zamykania, szczegółowe informacje na ten temat dla substancji czynnej z tego źródła można zastąpić odniesieniem do ważnego certyfikatu zgodności.
- 3) W przypadku przedłożenia głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej z zaproponowanego źródła, w którym to zbiorze znajdują się informacje na temat opakowania i jego systemu zamykania, szczegółowe informacje na ten temat dla substancji czynnej z tego źródła można zastąpić odniesieniem do głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

II.2C3.2. Produkt gotowy

- 1) Podaje się informacje o opakowaniu i jego systemie zamykania oraz każdym urządzeniu dozującym do produktu gotowego, w tym dane identyfikacyjne każdego materiału opakowania bezpośredniego oraz jego specyfikacje. Wymagane informacje zależą od drogi podania weterynaryjnego produktu leczniczego oraz stanu fizycznego postaci farmaceutycznej produktu (płynny, stały).

⁽³⁾ Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/35/WE z dnia 23 kwietnia 2009 r. w sprawie substancji barwiących, które mogą być dodawane do produktów leczniczych (Dz.U. L 109 z 30.4.2009, s. 10).

⁽⁴⁾ Rozporządzenie Komisji (UE) nr 231/2012 z dnia 9 marca 2012 r. ustanawiające specyfikacje dla dodatków do żywności wymienionych w załącznikach II i III do rozporządzenia (WE) nr 1333/2008 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. L 83 z 22.3.2012, s. 1).

- 2) Wobec braku monografii farmakopealnej przedstawia się i uzasadnia specyfikację opakowania.
- 3) W przypadku opakowań wykorzystywanych po raz pierwszy w Unii i mających kontakt z produktem przedstawia się informacje o ich składzie, wytwarzaniu i bezpieczeństwie.

II.2C4. **Substancje pochodzenia biologicznego**

- 1) Należy przedstawić informacje na temat źródła, przetwarzania, charakterystyki i kontroli wszystkich materiałów pochodzenia biologicznego (ludzkiego, zwierzęcego, roślinnego lub pochodzących z mikroorganizmów) wykorzystywanych w procesie wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, w tym dane dotyczące bezpieczeństwa wirusologicznego.
- 2) Przedstawia się dokumentację wykazującą, że materiały pochodzące od gatunków zwierząt istotnych dla przenoszenia zakażenia przenośną encefalopatią gąbczastą (TSE) są zgodne z Wytycznymi dotyczącymi zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze oraz z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej. Zgodność tę można wykazać, przedstawiając certyfikaty zgodności wydane przez Europejską Dyrekcyj ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej z odniesieniem do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej.

II.2D. **Badania kontrolne prowadzone na półproduktach wyodrębnionych w trakcie procesu wytwarzania**

- 1) Do celów niniejszej sekcji „półprodukt wyodrębniony” oznacza częściowo przetworzony materiał, który można przechowywać przez określony czas i który poddaje się dalszym etapom przetwarzania, zanim stanie się on produktem gotowym.
- 2) Dla każdego z półproduktów określa się specyfikację oraz, w stosownych przypadkach, opisuje się i zatwierdza metody analityczne.
- 3) Przekazuje się informacje na temat opakowania podstawowego półproduktu, jeżeli różni się ono od opakowania produktu gotowego.
- 4) Okres trwałości i warunki przechowywania półproduktu określa się na podstawie danych wynikających z badań stabilności.

II.2E. **Badania kontrolne produktu gotowego**

- 1) W przypadku kontroli produktu gotowego seria produktu gotowego zawiera wszystkie jednostki postaci farmaceutycznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły ten sam ciąg działań wytwórczych lub sterylizacyjnych. W przypadku wytwarzania ciągłego rozmiar serii można wyrazić przedziałem czasu lub ilością produktu, i można go wyrażać w zakresach.
- 2) Wymienia się badania przeprowadzane na produkcie gotowym. Przedstawia się uzasadnienie zaproponowanej specyfikacji. Podaje się i uzasadnia częstotliwość wykonywania badań, które nie są przeprowadzane rutynowo. Podaje się kryteria akceptacji dotyczące zwolnienia.
- 3) Dokumentacja zawiera dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych na produkcie gotowym w momencie dopuszczania oraz ich walidacji. Składa się je zgodnie z poniższymi wymogami.
- 4) Jeżeli stosuje się procedury badań i kryteria akceptacji inne niż podane w odpowiednich monografiach i ogólnych rozdziałach Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli tam nie występują, farmakopei państwa członkowskiego, takie procedury i kryteria uzasadnia się poprzez przedstawienie dowodu na to, że produkt gotowy, w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami, spełniłby wymogi jakościowe danej farmakopei dla postaci farmaceutycznej, której to dotyczy.

II.2E1. Ogólna charakterystyka produktu gotowego

- 1) Niektóre badania ogólnych charakterystyk produktu są zawsze włączane do badań produktu gotowego. Badania te odnoszą się, we wszystkich stosownych przypadkach, do kontroli średnich mas/objętości i maksymalnych odchyień, do badań mechanicznych, fizycznych, wyglądu, charakterystyk fizycznych takich jak pH lub rozmiar cząsteczki. Dla każdej z tych charakterystyk wnioskodawca wyszczególnia normy i kryteria akceptacji.
- 2) Warunki tych badań, gdzie stosowne, zastosowane urządzenia/aparatura oraz normy opisane są odpowiednio szczegółowo w każdym przypadku, gdy nie są podane w Farmakopei europejskiej lub farmakopei państwa członkowskiego; to samo dotyczy przypadków, w których metody zalecone przez te farmakopee nie mają zastosowania.

II.2E2. Identyfikacja i oznaczenie substancji czynnej

- 1) Identyfikację i oznaczanie substancji czynnej przeprowadza się albo na reprezentatywnych próbkach z serii produkcyjnej, albo na pewnej ilości jednostek dawkowania analizowanych pojedynczo.
- 2) Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie, to maksymalne dopuszczalne odchylenie od zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym nie może przekraczać w momencie wytwarzania $\pm 5\%$.
- 3) W pewnych przypadkach dotyczących szczególnie złożonych mieszanek, w których oznaczanie bardzo licznych lub występujących w bardzo niewielkich ilościach substancji czynnych powodowałoby konieczność zastosowania skomplikowanych, trudnych do przeprowadzenia badań w odniesieniu do każdej serii, oznaczenie jednej lub więcej substancji czynnych w produkcie gotowym może zostać pominięte, jednakże pod warunkiem że takie oznaczenia są przeprowadzane na etapach pośrednich procesu produkcyjnego. To uproszczenie nie może zostać rozszerzone na charakterystykę substancji, których ono dotyczy. Uproszczenie to jest uzupełniane metodą oceny ilościowej, pozwalającą właściwym organom na zweryfikowanie zgodności produktu leczniczego ze specyfikacją po wprowadzeniu preparatu do obrotu.
- 4) W przypadku, w którym fizykochemiczne metody nie mogą dostarczyć wystarczających informacji na temat jakości produktu, obowiązkowe jest przeprowadzenie oznaczania biologicznego *in vivo* lub *in vitro*. Kiedy tylko jest to możliwe, oznaczenie to zawiera materiały porównawcze oraz analizę statystyczną pozwalającą na obliczenie przedziałów ufności. W przypadku, w którym badań tych nie można przeprowadzić na produkcie gotowym, można je przeprowadzić na jak najpóźniejszych etapach pośrednich procesu wytwarzania.
- 5) Wskazuje się maksymalne dopuszczalne poziomy pojedynczych i wszystkich produktów rozpadu bezpośrednio po wytworzeniu. Przedstawia się uzasadnienie włączenia lub wyłączenia produktów rozpadu do specyfikacji.

II.2E3. Identyfikacja i oznaczenie składników substancji pomocniczej

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

II.2E4. Kontrole mikrobiologiczne

Szczegółowe dane pochodzące z badań mikrobiologicznych, w tym dotyczących sterylności oraz endotoksyn bakteryjnych, zawiera się w szczegółowych danych analitycznych za każdym razem, gdy takie badanie musi zostać wykonane rutynowo w celu zweryfikowania jakości produktu.

II.2E5. Jednorodność między kolejnymi seriami

W celu zapewnienia zgodności jakości produktu między poszczególnymi seriami oraz wykazania zgodności ze specyfikacją przedstawia się dane na temat serii obejmujące wyniki wszystkich badań przeprowadzonych zasadniczo na [3] seriach wytworzonych w zaproponowanych miejscach wytwarzania zgodnie z opisanym procesem produkcji.

II.2E6. Inne kontrole

Wszelkie inne badania uznane za niezbędne do potwierdzenia jakości produktu leczniczego podlegają kontroli.

II.2F. Badanie stabilności**II.2F1. Substancje czynne**

- 1) Określa się okres ponownego badania oraz warunki przechowywania substancji czynnej, z wyjątkiem przypadków, gdy producent produktu gotowego przeprowadza kompletne ponowne badanie substancji czynnej bezpośrednio przed jej wykorzystaniem do wytworzenia produktu gotowego.
- 2) Przedstawia się dane dotyczące stabilności celem wykazania, w jaki sposób jakość substancji czynnej różni się w czasie pod wpływem szeregu czynników środowiskowych, oraz celem uzasadnienia, w stosownych przypadkach, określonego okresu ponownego badania i warunków przechowywania. Przedstawia się rodzaj przeprowadzonych badań stabilności, zastosowane protokoły i procedury analityczne oraz ich walidację wraz ze szczegółowymi wynikami.
- 3) W przypadku, w którym w odniesieniu do substancji czynnej pochodzącej z proponowanego źródła, dostępny jest certyfikat zgodności określający okres ponownego badania oraz warunki przechowywania, dane dotyczące stabilności substancji czynnej pochodzące z tego źródła można zastąpić odniesieniem do ważnego certyfikatu zgodności.
- 4) W przypadku przedłożenia głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej z zaproponowanego źródła, w którym to zbiorze znajdują się dane dotyczące stabilności, szczegółowe informacje na temat stabilności substancji czynnej z tego źródła można zastąpić odniesieniem do głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

II.2F2. Produkt gotowy

- 1) Podaje się opis badań, na podstawie których ustalono proponowane przez wnioskodawcę: długość okresu trwałości, zalecane warunki przechowywania oraz specyfikacje przy końcu okresu trwałości.
- 2) Przedstawia się rodzaj przeprowadzonych badań stabilności, zastosowane protokoły i procedury analityczne oraz ich walidację wraz ze szczegółowymi wynikami.
- 3) W przypadku, w którym produkt gotowy wymaga rozpuszczenia lub rozcieńczenia przed podaniem, wymagane jest podanie okresu trwałości rozpuszczonego/rozcieńczonego produktu, poparte odpowiednimi danymi dotyczącymi stabilności.
- 4) W przypadku pojemników wielodawkowych podaje się dane dotyczące stabilności w celu uzasadnienia okresu trwałości po pierwszym napoczęciu lub otwarciu opakowania oraz określa się specyfikację okresu stosowania.
- 5) W przypadku, w którym produkt gotowy może być podatny na wystąpienie produktów rozpadu, wnioskodawca określa je i wskazuje zastosowane metody identyfikacji oraz procedury badawcze.
- 6) Jeżeli dane dotyczące stabilności wskazują, że oznaczanie substancji czynnej zmniejsza się podczas przechowywania, opis badań kontrolnych produktu gotowego zawiera w stosownych przypadkach badania chemiczne oraz, gdy jest to niezbędne, toksykofarmakologiczne zmiany, jakie zaszły w tej substancji, jak również cechy charakterystyczne lub oznaczenie produktów rozpadu.
- 7) Wskazuje się i uzasadnia maksymalny dopuszczalny poziom produktów rozpadu razem i z osobna, występujący pod koniec okresu trwałości.
- 8) W oparciu o wyniki badań stabilności wymienia się i uzasadnia badania przeprowadzone na produktach gotowych w okresie trwałości oraz ich kryteria akceptacji.
- 9) Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowany okres trwałości i, w stosownych przypadkach, okres trwałości podczas stosowania w rekomendowanych warunkach przechowywania.

- 10) Dodatkowo w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do dodania do pasz przedstawia się informacje dotyczące stabilności oraz proponowanego okresu trwałości po dodaniu do pasz. Przedstawia się również specyfikację pasz leczniczych wytwarzanych z użyciem tych weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z zaleceniami stosowania.

II.2G. **Inne informacje**

Informacje dotyczące jakości weterynaryjnego produktu leczniczego nieujęte w innych miejscach w niniejszej części można zawrzeć w dokumentacji w ramach niniejszego punktu.

II.3. **Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)**

- 1) Każde sprawozdanie z badań zawiera:
- kopię planu badania (protokół);
 - w stosownych przypadkach – poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną;
 - opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów;
 - opis i uzasadnienie systemu badań;
 - na tyle dokładny opis uzyskanych wyników, aby umożliwił ich krytyczną ocenę niezależnie od interpretacji autora;
 - w stosownych przypadkach – analizę statystyczną wyników;
 - omówienie wyników wraz z komentarzem dotyczącym poziomów zaobserwowanych i niezaobserwowanych skutków oraz wszelkich nietypowych wniosków;
 - nazwę laboratorium;
 - imię i nazwisko kierownika badania;
 - podpis i datę;
 - miejsce i czas przeprowadzenia badania;
 - legendę skrótów i kodów, niezależnie od tego, czy są one akceptowane międzynarodowo;
 - opis procedur matematycznych i statystycznych.
- 2) Opublikowane badania mogą zostać zaakceptowane, jeżeli zawierają wystarczającą ilość danych, aby można było przeprowadzić niezależną ocenę. Techniki doświadczalne opisuje się wystarczająco szczegółowo, aby możliwe było ich powtórzenie, a prowadzący badania mógł ustalić ich ważność. Streszczeń badań, w których przypadku nie są dostępne szczegółowe sprawozdania, nie akceptuje się jako ważnej dokumentacji. Jeżeli substancję poddano wcześniej ocenie celem ustalenia dopuszczalnego limitu pozostałości, aby spełnić określone wymogi bezpieczeństwa można zastosować odniesienie do Europejskich Publicznych Sprawozdań Oceniających maksymalne limity pozostałości („EPMAR”). W przypadku zastosowania odniesienia do EPMAR nie ma konieczności przedkładania badań już poddanych ocenie w ramach oceny dopuszczalnych limitów pozostałości; należy przedstawić wyłącznie nowe badania niedostępne na potrzeby oceny dopuszczalnych limitów pozostałości. Jeżeli droga narażenia (na przykład dla użytkownika) nie jest identyczna z drogą wykorzystaną zgodnie z rozporządzeniem Komisji (UE) 2018/782 ^(*), niezbędne mogą się okazać nowe badania.

II.3A. **Badania bezpieczeństwa**

- 1) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa musi być adekwatna na potrzeby oceny:
- potencjalnej toksyczności weterynaryjnego produktu leczniczego oraz wszelkich działań niebezpiecznych lub niepożądanych u gatunków docelowych, które to działania mogą wystąpić w przypadku stosowania w proponowanych warunkach;

^(*) Rozporządzenie Komisji (UE) 2018/782 z dnia 29 maja 2018 r. ustanawiające metodologiczne zasady oceny ryzyka oraz zaleceń związanych z zarządzaniem ryzykiem, o których mowa w rozporządzeniu (WE) nr 470/2009 (Dz.U. L 132 z 30.5.2018, s. 5).

- b) potencjalnych zagrożeń, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;
- c) potencjalnych zagrożeń dla środowiska naturalnego wynikających ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.

- 2) W niektórych przypadkach może być konieczne przebadanie metabolitów związku macierzystego, jeżeli stanowią one pozostałości budzące obawy.
- 3) Substancję pomocniczą użytą po raz pierwszy w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania traktuje się w taki sam sposób jak substancję czynną.

II.3A1. **Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych**

- a) międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN);
- b) nazwa Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC);
- c) numer Chemical Abstract Service (CAS);
- d) klasyfikacja terapeutyczna, farmakologiczna i chemiczna;
- e) synonimy i skróty;
- f) wzór strukturalny;
- g) wzór molekularny;
- h) masa cząsteczkowa;
- i) stopień czystości;
- j) jakościowy i ilościowy skład zanieczyszczeń;
- k) opis właściwości fizycznych:
 - (i) temperatura topnienia;
 - (ii) temperatura wrzenia;
 - (iii) ciśnienie pary;
 - (iv) rozpuszczalność w wodzie lub rozpuszczalnikach organicznych wyrażona w g/l, ze wskazaniem temperatury;
 - (v) gęstość;
 - (vi) załamywanie się światła, skręcalność optyczna itp.;
- l) postać użytkowa produktu.

II.3A2. **Farmakologia**

- 1) Badania farmakologiczne mają fundamentalne znaczenie w wyjaśnianiu mechanizmów, za których pomocą weterynaryjny produkt leczniczy wywołuje skutek leczniczy, i z tego względu należy uwzględnić badania farmakologiczne przeprowadzane na eksperymentalnych oraz docelowych gatunkach zwierząt. W stosownych przypadkach można zastosować odniesienia do badań wskazanych w części 4 dokumentacji.
- 2) Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy wywołuje skutek farmakologiczny przy braku reakcji toksycznej lub przy dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania toksyczności, te efekty farmakologiczne są brane pod uwagę podczas oceny bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego dla użytkownika.
- 3) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa jest zawsze poprzedzona szczegółowymi informacjami o badaniach farmakologicznych przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych oraz wszystkimi istotnymi informacjami zaobserwowanymi podczas badań klinicznych na zwierzęciu docelowym.

II.3A2.1. **Farmakodynamika**

W celu ułatwienia zrozumienia wszelkich działań niepożądanych występujących w badaniach nad zwierzętami przedstawia się informacje o mechanizmie działania substancji czynnej wraz z danymi o głównych i ubocznych skutkach farmakodynamicznych. Szczegółowe informacje na temat właściwości farmakodynamicznych związanych ze skutkiem leczniczym przedstawia się w części 4 A dokumentacji.

II.3A2.2. Farmakokinetyka

Podaje się dane dotyczące losu substancji czynnej i jej metabolitów u zwierząt laboratoryjnych, obejmujące wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie tych substancji. Dane te związane są z wynikami dotyczącymi dawki/skutku w badaniach farmakologicznych i toksykologicznych, co ma na celu ustalenie odpowiedniej ekspozycji.

II.3A3. Toksykologia

1) Dokumentacja toksykologiczna musi być zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję w sprawie ogólnego podejścia do badań oraz z wytycznymi dotyczącymi konkretnych badań. Ogólnie rzecz biorąc, badania toksyczności przeprowadza się na substancjach czynnych, a nie na produktach, z zastrzeżeniem odmiennych szczególnych wymagań.

2) Badania na zwierzętach prowadzi się na ustalonych rasach zwierząt laboratoryjnych, w których przypadku dostępne są (w miarę możliwości) dane historyczne.

3) Toksyczność pojedynczej dawki

Badania toksyczności pojedynczej dawki mogą być zastosowane do przewidywania:

- a) możliwych skutków ostrego przedawkowania u gatunków docelowych;
- b) skutków, które mogą wystąpić w razie przypadkowego podania ludziom;
- c) dawek, które mogą być przydatne dla badań nad powtórными dawkami.

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

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

4) Toksyczność powtórnej dawki

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

Zazwyczaj wystarczające jest badanie toksyczności powtórnej dawki tylko na jednym gatunku zwierząt doświadczalnych. Badanie to może zostać zastąpione badaniem na zwierzęciu docelowym. Częstotliwość oraz droga podania, a także czas trwania badania są wybierane z uwzględnieniem proponowanych warunków zastosowania klinicznego lub narażenia użytkownika. Wnioskodawca podaje swoje powody dotyczące zakresu i czasu trwania badań oraz wybranego dawkowania.

5) Tolerancja gatunków docelowych

Podaje się streszczenie wszelkich objawów nietolerancji, jakie zostały zaobserwowane podczas badań przeprowadzonych na gatunkach docelowych, zwykle z zastosowaniem końcowej postaci użytkowej i zgodnie z wymaganiami części II.4A4 (tolerancja u docelowych gatunków zwierząt). Określa się te badania, dawkę, przy której wystąpiła nietolerancja, oraz gatunki i rasy, których ona dotyczy. Przedstawia się również szczegółowe informacje dotyczące wszystkich nieprzewidzianych zmian fizjologicznych. Pełne sprawozdania z tych badań włącza się do części 4 dokumentacji.

6) Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa

Badanie dotyczące oddziaływania na reprodukcję

W przypadku produktów przeznaczonych do stosowania u zwierząt hodowlanych należy przedstawić badania bezpieczeństwa reprodukcyjnego zgodnie z VICH GL43. Nie oczekuje się przeprowadzania badań toksyczności reprodukcyjnej na zwierzętach laboratoryjnych w celu oceny skutków dla użytkownika.

7) Badanie toksyczności rozwojowej

W celu oceny skutków u docelowych gatunków zwierząt badania toksyczności rozwojowej nie są wymagane w przypadku produktów przeznaczonych wyłącznie do stosowania u zwierząt niehodowlanych. W przypadku innych produktów badanie toksyczności rozwojowej przeprowadza się na co najmniej jednym gatunku, który może być gatunkiem docelowym. Jeżeli badanie przeprowadzane jest na gatunkach docelowych w tym miejscu należy przedstawić streszczenie, a pełne sprawozdanie z badania należy dołączyć w części 4 dokumentacji.

W celu oceny bezpieczeństwa użytkownika przeprowadza się standardowe badania toksyczności rozwojowej zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL32 i OECD) we wszystkich przypadkach, w których można się spodziewać znaczącego narażenia użytkownika.

8) Genotoksyczność

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

Na substancjach czynnych przeprowadza się standardowy zestaw badań nad genotoksycznością zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL23 i OECD).

9) Rakotwórczość

Decyzja o konieczności przeprowadzenia badań rakotwórczości uwzględnia wyniki badań nad genotoksycznością, związkami między strukturą a działaniem oraz ustalenia z badań nad toksycznością dawek powtórnych, które mogą wskazywać na możliwość wystąpienia zmian hiper-/neoplastycznych.

Uwzględnia się każdą znaną specyficzność gatunkową mechanizmu toksyczności oraz wszelkie różnice w metabolizmie między gatunkami badanymi, docelowymi gatunkami zwierząt, a ludźmi.

Badanie rakotwórczości przeprowadza się zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL28 i OECD).

10) Wyjątki

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

- a) zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy zostanie przyjęty przez zwierzę doustnie, lub
- b) zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy spowoduje narażenie użytkownika drogą doustną.

II.3A4. **Inne wymogi**

II.3A4.1. **Badania specjalne**

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

W odniesieniu do produktów, w których przypadku może wystąpić narażenie skóry i oczu, przedstawia się badania działania drażniącego i uczulającego. Badania te przeprowadza się na końcowej postaci użytkowej.

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

II.3A4.2. **Obserwacje u ludzi**

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

II.3A4.3. **Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla ludzi**

Wymogi dotyczące danych opisane w niniejszym punkcie odnoszą się do substancji przeciwbakteryjnych i mogą nie mieć pełnego zastosowania do innych rodzajów środków przeciwdrobnoustrojowych (mianowicie leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych i przeciwpierwotniakowych), chociaż zasadniczo wymogi te mogą być przestrzegane w stosownych przypadkach.

W przypadku tych produktów niezbędne są dane dotyczące możliwego pojawienia się opornych bakterii lub determinantów oporności, które mają znaczenie dla zdrowia ludzkiego i są związane ze stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych. W tej kwestii szczególnie ważny jest mechanizm rozwoju i wyboru tej oporności. W stosownych przypadkach wnioskodawca proponuje działania ograniczające rozwój oporności wynikającej z planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Dane dotyczące oporności istotne dla klinicznego zastosowania produktu u zwierząt docelowych opisuje się zgodnie z częścią II.4A2. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części II.4A2.

- 1) W przypadku zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, ocena ryzyka obejmuje:
 - a) identyfikację opornych bakterii lub determinantów oporności, które mogą być związane z chorobami u ludzi (bakterie odzwierzęce lub komensalne) i są wybrane w wyniku stosowania przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego u zwierząt docelowych (identyfikacja zagrożenia);
 - b) prawdopodobieństwo uwolnienia zidentyfikowanych zagrożeń ze strony docelowych gatunków zwierząt w wyniku stosowania rozważanego weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - c) prawdopodobieństwo późniejszego narażenia ludzi na zidentyfikowane zagrożenia drogą pokarmową lub przez kontakt bezpośredni oraz wynikające z tego konsekwencje (niekorzystne skutki zdrowotne) dla zdrowia ludzi. Wytyczne są dostępne w VICH GL27 i unijnych GL.
- 2) W przypadku zwierząt domowych rozważenie ryzyka dla zdrowia ludzi lub zdrowia publicznego obejmuje:
 - a) identyfikację opornych bakterii lub determinantów oporności, które mogą być związane z chorobami u ludzi i są wybrane w wyniku stosowania przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego u zwierząt docelowych;
 - b) oszacowanie narażenia na bakterie odzwierzęce i komensalne u docelowych gatunków zwierząt w oparciu o warunki stosowania rozważanego weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - c) rozważenie późniejszego narażenia ludzi na oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe i wynikających z tego konsekwencji dla zdrowia ludzkiego.
- 3) Należy uwzględnić kwestię oporności w środowisku.

II.3A5. **Bezpieczeństwo użytkownika**

Niniejsza sekcja zawiera ocenę skutków opisanych w częściach II.3 A–II.3A4 i powiązanie ich z rodzajem i zakresem narażenia człowieka w kontakcie z produktem, co ma na celu opracowanie stosownych ostrzeżeń dla użytkowników oraz innych środków zarządzania ryzykiem.

Bezpieczeństwo użytkownika należy zapewnić zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.

II.3A6. **Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego**

- 1) Ocenę ryzyka środowiskowego przeprowadza się w celu oszacowania potencjalnie szkodliwych skutków dla środowiska naturalnego, które mogą zostać wywołane przez zastosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, oraz rozpoznania zagrożenia wiążącego się z tymi skutkami. W ocenie określa się również wszelkie środki ostrożności, które mogą być konieczne do ograniczenia takiego ryzyka.
- 2) Ocena obejmuje dwie fazy. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z wytycznymi publikowanymi przez Agencję. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:
 - a) docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania;
 - b) metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego;

- c) możliwe wydalanie produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów do środowiska przez leczone zwierzęta; utrzymywanie się produktu i substancji w takich wydalinach;
- d) usuwanie niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub innych odpadów.

- 3) W drugiej fazie przeprowadza się dalsze dokładne badania losu i oddziaływania produktu na konkretne ekosystemy, zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Uwzględnia się zakres kontaktu produktu ze środowiskiem naturalnym oraz dostępne informacje dotyczące właściwości fizycznych/chemicznych, farmakologicznych lub toksykologicznych substancji, łącznie z metabolitami w przypadku rozpoznanego ryzyka, które to informacje zostały uzyskane podczas przeprowadzania innych badań i prób wymaganych niniejszym rozporządzeniem.
- 4) W przypadku produktów przeznaczonych dla gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, substancje trwałe, wykazujące zdolność do bioakumulacji i toksyczne (PBT) lub bardzo trwałe i wykazujące bardzo dużą zdolność do bioakumulacji (vPvB) klasyfikuje się zgodnie z kryteriami zawartymi w załączniku XIII do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽⁶⁾ (rozporządzenie REACH) i ocenia zgodnie z opublikowanymi przez Agencję wytycznymi dotyczącymi oceny substancji zawartych w weterynaryjnych produktach leczniczych pod kątem PBT i vPvB.

II.3B. **Badania pozostałości**

- 1) Do celów niniejszego punktu zastosowanie mają definicje rozporządzenia (WE) nr 470/2009
- 2) Badania zanikania pozostałości w jadalnych tkankach lub w jajach, mleku i miodzie (wosku, w stosownych przypadkach) pozyskanych od leczonych zwierząt ma na celu ustalenie, w jakich warunkach i w jakim stopniu pozostałości mogą utrzymywać się w środkach spożywczych pozyskanych od tych zwierząt. Ponadto badania te umożliwiają ustalenie okresu karencji.
- 3) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, dokumentacja dotycząca pozostałości wykazuje:
 - a) w jakim zakresie oraz jak długo pozostałości weterynaryjnego produktu leczniczego lub jego metabolity pozostają w jadalnych tkankach lezonego zwierzęcia lub w mleku, jajach lub miodzie (wosku, w stosownych przypadkach) od niego pozyskanych;
 - b) że w celu zapobiegania wszelkiemu ryzyku dla zdrowia konsumenta środków spożywczych pochodzących od lub z lezonego zwierzęcia, można ustalić realistyczne okresy karencji, które mogą być przestrzegane w praktycznych warunkach gospodarki rolnej;
 - c) że metody analityczne wykorzystane w badaniu zanikania pozostałości są zwalidowane w stopniu wystarczającym do koniecznego zapewnienia stosowności przedłożonych danych dotyczących pozostałości jako podstawy okresu karencji.

II.3B1. **Identyfikacja produktu**

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

- a) skład;
- b) wyniki badań fizycznych i chemicznych (siła działania i czystość) dla odpowiednich serii;
- c) identyfikacja serii.

II.3B2. **Zanikanie pozostałości (metabolizm i kinetyka pozostałości)**

- 1) Celem tych badań, które mierzą szybkość, z jaką pozostałości ubywają ze zwierzęcia docelowego po podaniu ostatniej dawki weterynaryjnego produktu leczniczego, jest umożliwienie określenia okresów karencji niezbędnych do zapewnienia, aby w środkach spożywczych uzyskanych od lub z leczonych zwierząt nie było pozostałości, które mogą stanowić zagrożenie dla konsumentów.

⁽⁶⁾ Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielenia zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE (Dz.U. L 396 z 30.12.2006, s. 1).

- 2) Przedstawia się aktualny status dopuszczalnych limitów pozostałości dla składników weterynaryjnego produktu leczniczego w odniesieniu do odpowiednich gatunków docelowych.
- 3) Poziomy obecnych pozostałości są oznaczane w wystarczającej liczbie punktów czasowych po podaniu badanym zwierzętom ostatniej dawki weterynaryjnego produktu leczniczego. Badania na ssakach i ptakach przeprowadza się zgodnie z VICH GL48 i innymi odpowiednimi wytycznymi. Badania pozostałości w miodzie przeprowadza się zgodnie z VICH GL56, a badania dotyczące zanikania pozostałości w gatunkach zwierząt wodnych zgodnie z VICH GL57.
- 4) W oparciu o ocenę należy przedstawić uzasadnienie dla proponowanego okresu karencji.

II.3B3. **Metoda analityczna dotycząca pozostałości**

Badanie(-a) nad zanikaniem pozostałości, metoda(-y) analityczna(-e) oraz walidację tej metody (tych metod) przeprowadza się zgodnie z VICH GL49.

Metoda analityczna uwzględnia stan wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku.

II.4. **Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)**

II.4A. **Badania przedkliniczne**

Badania przedkliniczne mają na celu zbadanie bezpieczeństwa zwierząt docelowych i skuteczności produktu oraz są wymagane w celu ustalenia aktywności farmakologicznej, właściwości farmakokinetycznych, dawki i odstępów między dawkami, oporności (w stosownych przypadkach) oraz tolerancji zwierząt docelowych na produkt.

II.4A1. **Farmakologia**

II.4A1.1. **Farmakodynamika**

- 1) Przedstawia się farmakodynamiczne działanie substancji czynnych zawartych w weterynaryjnym produkcie leczniczym.
- 2) Mechanizm działania oraz skutki farmakologiczne, na których opiera się zalecane w praktyce stosowanie, są odpowiednio opisane, łącznie ze skutkami wtórnymi (o ile występują). Na ogół badane jest działanie na główne funkcje organizmu. Wyniki określane są w postaci ilościowej (np. stosując krzywe zależności dawka-odpowiedź lub krzywe zależności czas-odpowiedź) oraz, gdy tylko możliwe, w porównaniu z substancją, której aktywność jest dobrze znana (w przypadku gdy twierdzi się, że aktywność jest wyższa w porównaniu z substancją, której aktywność jest dobrze znana, należy wykazać różnicę i udowodnić, że jest ona statystycznie istotna).
- 3) Badane są wszelkie działania innych charakterystyk produktów (np. drogi podania lub postaci użytkowej) na aktywność farmakologiczną substancji czynnej.
- 4) Techniki doświadczalne, o ile nie są procedurami standardowymi, są opisane na tyle szczegółowo, aby można je było odtworzyć i ustalić ich ważność. Jasno określa się wyniki doświadczalne oraz przedstawia wyniki wszelkich porównań statystycznych.
- 5) Jeżeli nie podano istotnych powodów przeciwnych, bada się również każdą ilościową modyfikację reakcji wynikającą z powtórnego podania substancji.

II.4A1.2. **Farmakokinetyka**

- 1) Podstawowe dane farmakokinetyczne dotyczące substancji czynnej są wymagane w kontekście oceny bezpieczeństwa zwierzęcia docelowego i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego u gatunków docelowych, w szczególności jeżeli dotyczy to nowej substancji lub postaci użytkowej.
- 2) Cele badań farmakokinetycznych na docelowych gatunkach zwierząt można podzielić na cztery główne dziedziny:

- a) opisanie podstawowych właściwości farmakokinetycznych (mianowicie wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm i wydalanie) substancji czynnej w postaci użytkowej;
 - b) stosowanie tych podstawowych właściwości farmakokinetycznych do badań nad powiązaniem między schematem dawek, stężeniem w plazmie i tkankach z upływem czasu oraz efektami farmakologicznymi, leczniczymi lub toksycznymi;
 - c) w stosownych przypadkach – porównanie parametrów farmakokinetycznych między różnymi gatunkami docelowymi i zbadanie możliwych różnic między gatunkami mających wpływ na bezpieczeństwo zwierząt docelowych oraz skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - d) w stosownych przypadkach – porównanie dostępności biologicznej w celu wspierania tworzenia związku między informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności różnych produktów, form farmaceutycznych, mocy lub dróg podania, lub w celu porównania wpływu zmian w wytwarzaniu lub składzie.
- 3) W przypadku docelowych gatunków zwierząt badania farmakokinetyczne są z reguły niezbędne do uzupełnienia badań farmakodynamicznych w celu ustalenia bezpiecznego i skutecznego schematu dawek (drogi i miejsca podawania, dawki, odstępu między dawkami, liczby podań itd.). Dodatkowe badania farmakokinetyczne mogą być wymagane do ustalenia schematu dawek w zależności od pewnych zmiennych populacji.
- 4) Jeżeli badania farmakokinetyczne przedstawiono w części 3 dokumentacji, można wprowadzić odniesienie do tych badań. W przypadku mieszanek stałych należy zapoznać się z sekcją IV.

II.4A2. **Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla zwierząt**

- 1) W przypadku odpowiednich weterynaryjnych produktów leczniczych (np. środków przeciwdrobnoustrojowych, środków przeciw pasożytniczych) przedstawia się informacje na temat obecnej oporności (w stosownych przypadkach) oraz potencjalnego pojawienia się oporności o znaczeniu klinicznym dla deklarowanego wskazania u docelowych gatunków zwierząt. Jeżeli to możliwe, przedstawia się informacje na temat mechanizmów oporności, molekularnej genetycznej podstawy oporności oraz szybkości przenoszenia determinantów oporności. W stosownych przypadkach przedstawia się informacje na temat ko-oporności i oporności krzyżowej. Wnioskodawca proponuje działania ograniczające rozwój oporności u organizmów mających znaczenie kliniczne dla planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) Oporność związaną z ryzykiem dla ludzi opisuje się zgodnie z pkt 3 części II.3A4. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w pkt 3 części II.3A4.

II.4A3. **Określenie i potwierdzenie dawki**

Przedstawia się odpowiednie dane uzasadniające proponowaną dawkę, odstępy między dawkami, czas trwania leczenia i wszelkie odstępy między powtórным leczeniem.

W przypadku badań prowadzonych w warunkach terenowych przedstawia się odpowiednie informacje określone w części II.4B, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

II.4A4. **Tolerancja u docelowych gatunków zwierząt**

W docelowych gatunkach zwierząt badana jest tolerancja lokalna i ogólnoustrojowa na weterynaryjny produkt leczniczy. Celem badań bezpieczeństwa zwierząt docelowych jest scharakteryzowanie objawów nietolerancji oraz ustalenie właściwego marginesu bezpieczeństwa odnośnie do zalecanych dróg podawania. Można ten cel osiągnąć poprzez zwiększenie dawki lub wydłużenie okresu trwania leczenia. Sprawozdania z badań zawierają szczegółowe informacje o wszystkich oczekiwanych skutkach farmakologicznych i wszystkich działaniach niepożądanych. Badania bezpieczeństwa zwierząt docelowych przeprowadza się zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w ramach międzynarodowej współpracy w zakresie harmonizacji wymogów technicznych w odniesieniu do rejestracji weterynaryjnych produktów leczniczych (VICH) oraz odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Inne badania przedkliniczne obejmujące badania przewidziane w części 3 i badania kliniczne, wraz z odpowiednimi informacjami z opublikowanej literatury, również mogą dostarczyć informacji na temat bezpieczeństwa u gatunków docelowych. Badania dotyczące toksyczności rozwojowej przeprowadzone na docelowych gatunkach zwierząt należy uwzględnić w tym miejscu, a streszczenie należy przedstawić w części 3 dokumentacji.

II.4B. Badania kliniczne**II.4B1. Zasady ogólne**

- 1) Badania kliniczne planuje się, przeprowadza i zgłasza z należyтым uwzględnieniem międzynarodowych wytycznych dotyczących dobrej praktyki klinicznej w ramach VICH i odpowiednich wytycznych opublikowanych przez Agencję. Dane pochodzące z badań klinicznych przeprowadzonych poza Unią mogą zostać wzięte pod uwagę w ocenie wniosku o dopuszczenie do obrotu wyłącznie w przypadku, gdy dane te są wystarczająco reprezentatywne dla sytuacji w Unii.
- 2) Dane doświadczalne, takie jak te pochodzące z badań rozpoznawczych/pilotażowych, lub wyniki podejść nieeksperymentalnych potwierdzone są badaniami klinicznymi, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.
- 3) Celem badań klinicznych jest zbadanie w warunkach terenowych bezpieczeństwa zwierząt docelowych lub skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego w normalnych warunkach hodowli zwierząt lub w ramach dobrej praktyki weterynaryjnej. W trakcie badań wykazane zostaje działanie weterynaryjnego produktu leczniczego po podaniu go zamierzonemu gatunkowi docelowemu przy zastosowaniu proponowanego schematu dawek i proponowanych dróg podawania. Projekt badania klinicznego ma na celu potwierdzenie wskazań oraz uwzględnienie wszelkich przeciwwskazań w zależności od gatunku, wieku, rasy i płci, wskazówek dotyczących stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, a także wszystkich działań niepożądanych, które może wywoływać.
- 4) Wszystkie weterynaryjne badania kliniczne przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem badań.
- 5) W przypadku postaci użytkowych przeznaczonych do stosowania podczas weterynaryjnych badań klinicznych w Unii, na oznakowaniu opakowania znajduje się naniesiona w sposób wyraźny i nieusuwalny adnotacja „do stosowania jedynie w weterynaryjnych badaniach klinicznych”.
- 6) Jeżeli nie uzasadniono innego postępowania, badania kliniczne przeprowadza się na zwierzętach kontrolnych (kontrolowane badania kliniczne). Wyniki skuteczności uzyskane w związku z zastosowaniem nowego produktu porównuje się z wynikami uzyskanymi w badaniach na docelowych gatunkach zwierząt, które otrzymywały weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony w Unii, wykazujący dopuszczalny poziom skuteczności i zatwierdzony dla proponowanych wskazań do stosowania u tych samych docelowych gatunków zwierząt, lub otrzymywały placebo, albo nie były leczone. Podaje się wszystkie uzyskane wyniki, zarówno pozytywne, jak i negatywne.
- 7) W projekcie protokołu, analizie i ocenie badań klinicznych stosuje się ustalone zasady statystyczne zgodnie z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję, chyba że uzasadniono inaczej.

II.4B2. Dokumentacja**II.4B2.1. Wyniki badań przedklinicznych**

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

- a) badań ukazujących aktywność farmakologiczną, w tym badań ukazujących mechanizmy farmakodynamiczne leżące u podłoża działania leczniczego oraz badań ukazujących główny profil farmakokinetyczny;
- b) badań i dochodzeń dotyczących oporności, w stosownych przypadkach;
- c) badań ukazujących bezpieczeństwo zwierząt docelowych;
- d) badań mających na celu ustalenie i potwierdzenie dawki (w tym odstępu między dawkami, czasu trwania leczenia i wszelkich odstępów między powtórным leczeniem).

Jeżeli podczas przeprowadzania badań wystąpią niespodziewane wyniki, należy je szczegółowo opisać. Uzasadnia się pominięcie którychkolwiek z powyższych danych. We wszystkich badaniach przedklinicznych podaje się następujące szczegółowe dane:

- a) streszczenie;
- b) protokół badania;
- c) szczegółowy opis celów, projektu i przebiegu obejmujący zastosowane metody, aparaturę i materiały, dane takie jak: gatunek, wiek, waga, płeć, liczba, rasa lub odmiana zwierząt, ich identyfikacja, dawka, droga i schemat podawania;

- d) analizę statystyczną wyników, w stosownych przypadkach;
- e) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa zwierząt docelowych oraz skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

II.4B2.2. Wyniki badań klinicznych

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

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

W odniesieniu do każdego badania klinicznego obserwacje kliniczne podsumowuje się w streszczeniu dotyczącym badań i ich wyników, wskazując w szczególności

- a) liczbę zwierząt kontrolnych i badanych, poddanych leczeniu pojedynczo lub zbiorowo, z podziałem według gatunku, rasy lub odmiany, wieku oraz płci;
- b) liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;
- c) w odniesieniu do zwierząt kontrolnych czy:
 - (i) nie były leczone,
 - (ii) otrzymywały placebo, lub
 - (iii) otrzymywały inny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w Unii, wykazujący dopuszczalny poziom skuteczności i zatwierdzony dla proponowanych wskazań u tych samych docelowych gatunków zwierząt, lub
 - (iv) otrzymywały tę samą badaną substancję czynną w innej postaci użytkowej lub inną drogą;
- d) częstotliwość obserwowanych działań niepożądanych;
- e) w stosownych przypadkach – obserwacje dotyczące wpływu na wydajność zwierząt;
- f) szczegółowe informacje dotyczące badanych zwierząt, które są w większym stopniu zagrożone ze względu na ich wiek, sposób hodowania lub karmienia, lub cel, dla którego są przeznaczone, lub zwierzęta, których stan fizjologiczny i patologiczny należy wziąć pod szczególną uwagę;
- g) statystyczną ocenę wyników.

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

SEKCJA III

WYMOGI DOTYCZĄCE BIOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Bez uszczerbku dla konkretnych wymogów określonych w prawodawstwie Unii dotyczącym kontroli i zwalczania określonych zwierzęcych chorób zakaźnych, poniższe wymogi dotyczą biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, z wyjątkiem przypadków, gdy produkty przeznaczone są do stosowania u niektórych gatunków lub w szczególnych wskazaniach zgodnie z definicją zawartą w sekcji IV I V i odpowiednich wytycznych.

SEKCJA IIIa

WYMOGI DOTYCZĄCE BIOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

Do biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 4 ust. 6 z wyjątkiem produktów określonych w art. 4 ust. 5 stosuje się następujące wymagania, o ile w sekcji IV nie określono inaczej.

Dozwolona jest elastyczność w zakresie zgodności z wymaganiami określonymi w niniejszej sekcji, lecz wszelkie odchylenia od wymogów zawartych w niniejszym załączniku muszą być uzasadnione naukowo i oparte na specyficznych właściwościach produktu biologicznego. W zależności od charakteru produktu, w przypadku szczególnych substancji, oprócz wymogów wymienionych w niniejszej sekcji, mogą być wymagane dane dotyczące bezpieczeństwa.

IIIa.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji

Należy odwołać się do sekcji I.

IIIa.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)**IIIa.2A. Opis produktu****IIIa.2A1. Skład jakościowy i ilościowy**

- 1) Należy podać skład jakościowy i ilościowy biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Sekcja ta zawiera informacje dotyczące:
 - a) substancji czynnych;
 - b) składników substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając adiuwanty, konserwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulgatory, substancje barwiące, substancje zapachowe i aromaty, markery itp.,
 - c) składu, tzn. wykaz wszystkich składników postaci farmaceutycznej i ich ilość na jednostkę (w tym nadwyżki wsadu, o ile występują), funkcję składników oraz odniesienie do dotyczących ich norm jakości (np. w monografie zawarte w kompendiach lub specyfikacje producenta);
 - d) dołączonego(-ych) rozpuszczalnika(-ów) do odtwarzania;
 - e) rodzaju pojemnika i jego zamknięcia używanego do danej postaci farmaceutycznej oraz, w stosownych przypadkach, do wszelkich dołączonych rozpuszczalników do odtwarzania i urządzeń. Jeżeli urządzenie nie jest dostarczane wraz z biologicznym weterynaryjnym produktem leczniczym, przedstawia się istotne informacje o tym urządzeniu.
- 2) W celu podania ilościowego składu wszystkich substancji czynnych i substancji pomocniczych weterynaryjnych produktów leczniczych konieczne jest, w zależności od danej postaci farmaceutycznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej bądź na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości każdej substancji czynnej i substancji pomocniczej.
- 3) Gdy jest to możliwe, wskazuje się aktywność biologiczną na jednostkę masy lub objętości. W przypadku gdy określono jednostkę międzynarodową aktywności biologicznej, jest ona stosowana, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. W przypadku braku określenia tej jednostki międzynarodowej należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując w razie potrzeby działy Farmakopei Europejskiej.
- 4) „Powszechna terminologia” stosowana przy opisywaniu składników biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, bez względu na zastosowania innych przepisów art. 8, oznacza:
 - a) w odniesieniu do substancji, które występują w Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli tam nie występują, w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich, tytuł główny danej monografii, który będzie obowiązujący dla wszystkich tych substancji, z odniesieniem do farmakopei, której dotyczy;

- b) w odniesieniu do innych substancji międzynarodowa niezastrzeżona nazwa, zalecana przez WHO, której to nazwie może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa, lub w przypadku jej braku dokładne naukowe przeznaczenie; substancje, które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego przeznaczenia, są opisane stwierdzeniem, jak i z czego zostały przygotowane, a w stosownych przypadkach uzupełnione wszelkimi innymi istotnymi informacjami szczegółowymi;
- c) w odniesieniu do substancji barwiących, oznaczenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie 2009/35/WE.

IIIa.2A2. **Opracowanie produktu**

Należy podać wyjaśnienie dotyczące m.in.:

- a) wyboru składu i wyboru składników, zwłaszcza w odniesieniu do zamierzonych funkcji i stężeń poszczególnych składników;
- b) włączenia do składu konserwantu, co należy uzasadnić;
- c) opakowania bezpośredniego i odpowiedniego charakteru pojemnika i jego systemu zamknięcia stosowanego do przechowywania i używania produktu gotowego. W każdym przypadku, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem gotowym a opakowaniem podstawowym, przedstawia się badanie tej interakcji, zwłaszcza gdy dotyczy to preparatów do wstrzyknięć;
- d) charakterystyki mikrobiologicznej (czystość mikrobiologiczna i aktywność przeciwdrobnoustrojowa) i instrukcji stosowania;
- e) możliwego dalszego opakowania, opakowania zewnętrznego, w stosownych przypadkach;
- f) proponowanych rozmiarów opakowań związanych z proponowaną drogą podania, dawkowaniem oraz gatunkami docelowymi;
- g) wszelkich nadwyżek wsadu w postaci użytkowej mających na celu zapewnienie minimalnej siły działania na koniec okresu trwałości wraz z uzasadnieniem;
- h) wyboru procesu wytwarzania substancji czynnej i produktu gotowego;
- i) różnic między procesami wytwarzania stosowanymi do wytwarzania serii używanych w badaniach klinicznych a procesem opisanym we wniosku o dopuszczenie do obrotu, które należy omówić;
- j) w przypadku dołączenia do produktu gotowego urządzenia dozującego należy wykazać dokładność dawek;
- k) jeżeli zaleca się stosowanie testu towarzyszącego wraz z produktem gotowym (np. testu diagnostycznego), należy przekazać istotne informacje na temat tego testu.
- l) Wyjaśnienie to jest poparte danymi naukowymi dotyczącymi opracowania produktu.

IIIa.2A3. **Charakterystyka**

IIIa.2A3.1. **Wyznaczanie struktury i innych właściwości**

- 1) Aby umożliwić ustalenie odpowiedniej specyfikacji konieczna jest charakterystyka substancji biotechnologicznej lub biologicznej (obejmujące określenie właściwości fizykochemicznych, aktywności biologicznej, właściwości immunochemicznych, czystości i zanieczyszczeń) za pomocą stosownych technik. Odniesienie wyłącznie do danych z literatury naukowej nie jest akceptowalne, chyba że uzasadniono inaczej na podstawie uprzednio posiadanej wiedzy na temat podobnych cząsteczek modyfikujących, w których przypadku nie występują zagrożenia w zakresie bezpieczeństwa. Należy przeprowadzić adekwatną charakterystykę w fazie opracowywania oraz, w stosownych przypadkach, po istotnych zmianach w procesie.
- 2) Podaje się wszelkie istotne informacje na temat struktury pierwszorzędowej, drugorzędowej i struktury wyższych rzędów, w tym modyfikacji potranslacyjnych (np. glikoform) i innych modyfikacji substancji czynnej.
- 3) Podaje się szczegóły dotyczące aktywności biologicznej (czyli specyficzną zdolnością produktu do wywoływania określonego skutku biologicznego). Aktywność biologiczną określa się lub ocenia zazwyczaj za pomocą odpowiedniej, wiarygodnej i usankcjonowanej metody. Brak takiego oznaczenia należy uzasadnić. Uznaje się, że zakres danych w ramach charakterystyki zwiększy się w trakcie procesu opracowywania produktu.

- 4) Należy podać uzasadnienie wyboru metod zastosowanych w celu charakterystyki oraz ich adekwatności.

IIIa.2A3.2. **Zanieczyszczenia**

- 1) Należy uwzględnić zanieczyszczenia procesowe (np. białka komórek gospodarza, DNA komórek gospodarza, pozostałości pożywek, produkty wmywania z kolumn) oraz zanieczyszczenia związane z produktem (np. prekursorzy, formy rozszczepione, produkty degradacji, agregaty). Podaje się informacje ilościowe dotyczące zanieczyszczeń, w tym maksymalną ilość zanieczyszczeń w najwyższej dawce. W przypadku niektórych zanieczyszczeń związanych z procesem (np. substancji przeciwpieniących) może być uzasadnione podanie oszacowania ich usunięcia.
- 2) Jeżeli w przypadku niektórych zanieczyszczeń podano tylko dane ilościowe, należy to uzasadnić.

IIIa.2B. **Opis metody wytwarzania**

- 1) Dołączony do wniosku o dopuszczenie do obrotu opis metody wytwarzania, o którym mowa w art. 8, sporządza się w taki sposób, aby odpowiednio opisać informacje na temat charakteru zastosowanych działań.
- 2) Przedstawia się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta, włączając kontrahentów, oraz każdy proponowany zakład produkcyjny lub obiekt uczestniczący w wytwarzaniu, badaniu i zwolnieniu serii.
- 3) Szczegółowy opis procesu wytwarzania obejmuje co najmniej:
- a) poszczególne etapy wytwarzania, w tym wytwarzanie substancji czynnej i opis etapów oczyszczania;
 - b) podaje się schemat blokowy przedstawiający wszystkie kolejne etapy, aby można było ocenić odtwarzalność procedury wytwarzania oraz ryzyko niepożądanych oddziaływań, takich jak skażenie mikrobiologiczne, na produkty gotowe;
 - c) w przypadku wytwarzania ciągłego – pełne szczegółowe informacje dotyczące środków ostrożności podjętych w celu zapewnienia homogeniczności i jednolitości każdej serii produktu gotowego. Podaje się informację dotyczącą sposobu określania serii oraz proponowaną wielkość/wielkości serii handlowych;
 - d) wykaz wszystkich substancji wraz z odpowiednimi etapami, na których są one stosowane, w tym tych substancji, które nie mogą zostać odzyskane w toku wytwarzania;
 - e) szczegółowe informacje o mieszaniu wraz z ilościowymi danymi szczegółowymi dotyczącymi wszystkich użytych substancji, w tym przykład reprezentatywnej serii produkcyjnej;
 - f) wykaz kontroli wewnątrzprocesowych, w tym etap wytwarzania, na którym są przeprowadzane, oraz kryteria akceptacji;
 - g) w odniesieniu do sterylnych produktów, gdy stosowane są niefarmakopealne warunki sterylizacji – szczegółowe informacje o procesie sterylizacji lub zastosowanych procedurach aseptycznych.
- 4) Przedstawia się opis, dokumentację i wyniki walidacji lub badań w zakresie oceny na krytycznych etapach lub w odniesieniu do krytycznych oznaczeń stosowanych w procesie wytwarzania (np. walidacja procesu sterylizacji lub aseptycznego przetwarzania lub napełniania) oraz walidację całości procesu wytwarzania poprzez przedstawienie wyników dla trzech kolejnych serii wytworzonych z zastosowaniem opisanej metody.

IIIa.2C. **Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych**

- 1) Do celów niniejszego punktu termin „materiały wyjściowe” oznacza wszystkie składniki, w tym substancje czynne, użyte przy wytwarzaniu biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Pożywki stosowane do wytwarzania substancji czynnej uznawane są za jeden materiał wyjściowy.
- 2) Przedstawia się ich jakościowy i ilościowy skład, gdy i w zakresie w jakim organy uważają te informacje za istotne dla jakości produktu gotowego i wszelkich możliwych zagrożeń.

- 3) Jeżeli do przygotowania tych pożywek stosowane są materiały pochodzenia zwierzęcego, podaje się informacje o gatunku zwierzęcia i rodzaju użytej tkanki, i wykazuje się zgodność z odpowiednimi monografiami, w tym monografiami ogólnymi i rozdziałami ogólnymi Farmakopei Europejskiej.
- 4) Wnioskodawca przedstawia dokumentację wykazującą, że materiały wyjściowe, w tym materiały siewne, komórki siewne, serie surowicy i inne materiały pochodzące od gatunków zwierząt istotnych dla przenoszenia zakażenia TSE oraz wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego są zgodne z wymogami zawartymi w Wytycznych w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne oraz z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej.
- 5) Zgodność tę można wykazać, przedstawiając certyfikaty zgodności wydane przez Europejską Dyrekcyjną ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej z odniesieniem do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej.
- 6) Dokumentacja zawiera specyfikacje, informacje dotyczące badań, które mają zostać przeprowadzone w celu kontroli jakości wszystkich serii materiałów wyjściowych, oraz wyników badań serii wszystkich użytych składników; dokumentacja składana jest zgodnie z poniższymi przepisami.
- 7) Świadczenia analizy przedstawiane są dla materiałów wyjściowych w celu wykazania zgodności z określoną specyfikacją.
- 8) Substancje barwiące we wszystkich przypadkach spełniają wymagania dyrektywy 2009/35/WE.
- 9) Stosowanie antybiotyków w trakcie wytwarzania oraz konserwantów musi być zgodne z Farmakopeą Europejską.
- 10) Dla nowych substancji pomocniczych – substancji pomocniczych użytych po raz pierwszy w Unii w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania – przedstawia się szczegółowe informacje dotyczące wytwarzania, charakterystyki i kontroli, wraz z odniesieniami potwierdzającymi dane, zarówno kliniczne, jak i niekliniczne, dotyczące bezpieczeństwa. W przypadku substancji barwiących deklaracje zgodności wymienione w części II.2C2 pkt 3 i 4 uznaje się za wystarczające.

IIIa.2C1. **Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach**

- 1) Monografie Farmakopei Europejskiej mają zastosowanie do wszystkich materiałów wyjściowych w niej występujących, chyba że przedstawiono adekwatne uzasadnienie.
- 2) W odniesieniu do innych substancji każde państwo członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej farmakopei krajowej w stosunku do produktów wytwarzanych na jego terytorium.
- 3) Opis metod analitycznych może być zastąpiony szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.
- 4) Rutynowe badania przeprowadzane na każdej serii materiałów wyjściowych muszą być zgodne z podanymi we wniosku o dopuszczenie do obrotu. Jeżeli zastosowano badania inne niż wspomniane w farmakopei, należy przedstawić dowód na to, że materiały wyjściowe spełniają wymogi jakości danej farmakopei.
- 5) Gdy specyfikacja lub inne przepisy zawarte w monografii Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego może być niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe organy mogą wymagać bardziej właściwych specyfikacji od wnioskodawcy ubiegającego się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Domniemana niewystarczalność zgłaszana jest władzom odpowiedzialnym za daną farmakopeę.

IIIa.2C2. **Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei**

IIIa.2C2.1. **Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego**

- 1) W przypadku, w którym do wytworzenia weterynaryjnego produktu leczniczego stosuje się materiały źródłowe, takie jak mikroorganizmy, tkanki pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, komórki lub płyny (włącznie z krwią) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego albo biotechnologiczne konstrukcje komórkowe, opisuje się i dokumentuje pochodzenie, w tym region geograficzny, i historię materiału wyjściowego. Wskazuje się pochodzenie, ogólny stan zdrowia i stan immunologiczny zwierząt użytych do wytwarzania tych produktów oraz stosuje się określone zbiorniki materiałów źródłowych.

- 2) Wykazuje się, zgodnie z Farmakopeą Europejską, że materiały siewne, w tym komórki siewne i zbiorniki surowicy oraz, gdy jest to możliwe, materiały źródłowe, z których zostały pozyskane, są wolne od czynników obcych (bakterii, mykoplazm, grzybów i wirusów).
- 3) Podaje się informacje dotyczące wszystkich substancji pochodzenia biologicznego zastosowanych na którymkolwiek etapie procedury wytwarzania. Informacje te obejmują strategię wytwarzania, procedury oczyszczania i inaktywacji wraz z ich walidacją oraz wszelkie procedury kontroli wewnątrzprocesowych, stworzone w celu zapewnienia jakości, bezpieczeństwa i jednorodności między kolejnymi seriami produktu gotowego, a także szczegółowe informacje dotyczące wszystkich badań pod kątem skażenia, przeprowadzonych na każdej serii substancji. Przedstawia się wszelkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy jest to konieczne, długość okresu przechowywania.
- 4) W przypadku stosowania materiałów wyjściowych pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, opisuje się środki gwarantujące, że preparat jest wolny od czynników obcych. W przypadku wykrycia lub podejrzenia obecności czynników obcych odpowiedni materiał zostaje usunięty lub przetworzony przy użyciu zatwierdzonej metody, aby zmniejszyć ryzyko ich obecności. Jeżeli po zastosowaniu tej metody wykrywa się lub podejrzewa obecność czynników obcych, odpowiedni materiał zostaje użyty tylko wtedy, gdy dalsze przetwarzanie produktu zapewni wyeliminowanie lub inaktywację tych czynników; wyeliminowanie lub inaktywacja tych czynników obcych są wykazywane.
- 5) W przypadku korzystania z komórek siewnych wykazuje się, że charakterystyki komórek nie uległy zmianie aż do najwyższego poziomu pasażowania zastosowanego w produkcji.
- 6) W odniesieniu do materiałów wyjściowych modyfikowanych genetycznie informacje te zawierają szczegółowy, takie jak: opis wyjściowych komórek lub szczepów, budowa wektora ekspresyjny (nazwa, pochodzenie, funkcja replikonu, wzmacniacz promotora oraz inne elementy regulacyjne), kontrola ostatecznie wstawionych sekwencji DNA lub RNA, sekwencje oligonukleotydowe wektora plazmidowego w komórkach, plazmid zastosowany do kotransfekcji, dodane lub usunięte geny, właściwości biologiczne końcowego konstruktów i wyrażone geny, liczba kopii oraz stabilność genetyczna.
- 7) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych (GMO), do części jakościowej wniosku należy załączyć dokumenty wymagane na podstawie dyrektywy 2001/18/WE.
- 8) Gdy jest to wymagane, przedstawia się próbki biologicznego materiału wyjściowego lub odczynników stosowanych w procedurach badawczych w celu umożliwienia właściwym organom przeprowadzenia badań kontrolnych.

IIIa.2C2.2. **Materiały wyjściowe pochodzenia niebiologicznego**

- 1) Opis materiału jest podany w postaci monografii przy zastosowaniu następujących pozycji:
 - a) nazwa materiału wyjściowego spełniająca wymagania określone w pkt IIIa.2A1(4) uzupełnia się wszystkimi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi;
 - b) opis materiału wyjściowego podany w formie podobnej do tej stosowanej w części opisowej Farmakopei Europejskiej;
 - c) funkcja materiału wyjściowego;
 - d) metody identyfikacji;
 - e) przedstawia się wszelkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy jest to konieczne, długość okresu przechowywania.

IIIa.2D. **Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania**

- 1) Dokumentacja obejmuje dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych wewnątrzprocesowych przeprowadzanych na etapach pośrednich wytwarzania w celu sprawdzenia spójności procesu wytwarzania i produktu końcowego. Określa się specyfikacje dla każdego z badań kontrolnych i opisuje się metody analityczne. Należy dostarczyć walidację badań kontrolnych, jeżeli nie uzasadniono inaczej.

- 2) W specyfikacji serii substancji czynnej określa się kryteria akceptacji oraz badania zastosowane w celu zapewnienia wystarczającej kontroli nad jakością substancji czynnej. Jeżeli nie uzasadniono inaczej, załącza się badanie aktywności biologicznej. Określa się górne granice zanieczyszczeń, mając na uwadze względy bezpieczeństwa. Określa się jakość mikrobiologiczną substancji czynnej. Wykazuje się wolność of czynników obcych (bakterii, mykoplazm, grzybów i wirusów) zgodnie z Farmakopeą Europejską.
- 3) Zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE oraz Europejską konwencją o ochronie zwierząt kręgowych używanych do celów doświadczalnych oraz do innych celów naukowych badania przeprowadza się w taki sposób, aby wykorzystywać jak najmniejszą liczbę zwierząt i powodować jak najmniej bólu, cierpienia, dystresu lub trwałego uszkodzenia. Stosuje się alternatywne badanie in vitro, o ile jest dostępne, jeżeli prowadzi to do zastąpienia lub ograniczenia wykorzystania zwierząt lub zmniejszenia ich cierpienia.

IIIa.2E. **Badania kontrolne produktu gotowego**

IIIa.2E1. **Specyfikacja produktu gotowego**

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

W przypadku, w którym istnieją odpowiednie monografie, jeżeli stosuje się procedury badań i granice inne niż podane w monografiach Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli tam nie występują, w krajowej farmakopei jednego z państw członkowskich, wymagane jest dostarczenie dowodu na to, że w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami produkt gotowy spełniłby wymogi w zakresie jakości określone w tej farmakopei dla danej postaci farmaceutycznej. Wniosek o dopuszczenie do obrotu wyszczególnia te badania, które są przeprowadzane na reprezentatywnych próbkach z każdej serii produktu gotowego. W stosownych przypadkach podaje się częstotliwość badań przeprowadzanych na produkcie gotowym luzem zamiast na serii lub seriach z niego przygotowanych. Uzasadnia się częstotliwość wykonywania badań, które nie są przeprowadzane rutynowo. Podaje się i uzasadnia kryteria akceptacji i zwolnienia. Dostarcza się walidację badań kontrolnych przeprowadzonych na produkcie gotowym.

Określa się górne granice zanieczyszczeń, mając na uwadze względy bezpieczeństwa.

IIIa.2E2. **Opisy metod badań warunkujących zwolnienie partii i walidacja tych badań**

1) Charakterystyka ogólna

Badania ogólnych charakterystyk odnoszą się, w stosownych przypadkach, do wyglądu produktu gotowego oraz do badań fizycznych lub chemicznych obejmujących m.in. pH, osmolalność itp. W każdym konkretnym przypadku wnioskodawca ustala dla każdej z tych charakterystyk specyfikacje z odpowiednimi granicami ufności.

2) Identyfikacja i badanie siły działania

W razie potrzeby wykonuje się szczegółowe badanie identyfikacyjne substancji czynnej. W stosownych przypadkach badanie identyfikacyjne może być połączone z badaniem siły działania.

Należy przeprowadzić badanie aktywności lub badanie ilościowe substancji czynnej, lub badanie mające na celu ilościowy pomiar funkcjonalności (aktywność biologiczna/efekt funkcjonalny) związane z odpowiednimi właściwościami biologicznymi, aby wykazać, że dana seria będzie się charakteryzować odpowiednią siłą działania zapewniającą bezpieczeństwo i skuteczność.

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

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

3) Identyfikacja i oznaczenie składników substancji pomocniczej

Na tyle, na ile jest to konieczne, substancje pomocnicze podlegają co najmniej badaniom identyfikacyjnym. W odniesieniu do czynników konserwujących obowiązkowe są badania górnej i dolnej granicy. Obowiązkowe jest badanie górnej granicy dla każdego innego składnika substancji pomocniczej, który może spowodować wzrost możliwości wystąpienia działań niepożądanych. W razie potrzeby sprawdza się ilość i rodzaj adiuwantów oraz ich składników w produkcie gotowym, jeżeli nie uzasadniono inaczej.

4) Badania sterylności i czystości

Wykazuje się wolność od czynników obcych (bakterii, mykoplazm, grzybów i, w stosownych przypadkach, endotoksyn bakteryjnych) zgodnie z Farmakopeą Europejską. W zależności od rodzaju biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz metody i warunków produkcji przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania braku zanieczyszczenia innymi substancjami. Jeżeli w odniesieniu do każdej serii rutynowo przeprowadza się mniejszą liczbę badań, niż wymagana przez odpowiednią Farmakopeę Europejską, przeprowadzane badania mają decydujące znaczenie dla zgodności z monografią. Należy przedstawić dowód na to, że biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy spełniłby wymagania, gdyby został przebadany zgodnie z monografią.

5) Wilgotność resztkowa

W każdej serii liofilizowanego produktu lub tabletek przeprowadza się badania na wilgotność resztkową.

6) Objętość napełniania

Przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania prawidłowej objętości napełniania.

IIIa.2E3. Wzorce lub materiały porównawcze

Podaje się informacje dotyczące procesu wytwarzania zastosowanego w celu ustalenia materiału porównawczego. Jeżeli na potrzeby danego badania podczas opracowywania produktu wykorzystano więcej niż jeden wzorec porównawczy, podaje się historię kwalifikacji opisującą sposób utrzymywania powiązania między poszczególnymi wzorcami.

Jeżeli stosowane są preparaty odniesienia i wzorce inne niż z Farmakopei Europejskiej, są one określane i szczegółowo opisywane.

IIIa.2F. Jednorodność między kolejnymi seriami

IIIa.2F1. Substancja czynna

W celu zapewnienia zgodności jakości między poszczególnymi seriami substancji czynnej oraz wykazania zgodności ze specyfikacjami przedstawia się dane z reprezentatywnych serii.

IIIa.2F2. Produkt gotowy

W celu zapewnienia zgodności jakości między poszczególnymi seriami oraz wykazania zgodności ze specyfikacjami przedstawia się pełny protokół dotyczący trzech kolejnych serii odpowiadających rutynowej produkcji.

IIIa.2G. Badania stabilności

1) Badania stabilności obejmują stabilność substancji czynnej i produktu gotowego, w tym rozpuszczalnika, w stosownych przypadkach. Jeżeli substancje czynne są przechowywane, przewidziane warunki i długość przechowywania określa się na podstawie danych dotyczących stabilności; można je uzyskać albo badając same substancje czynne, albo przeprowadzając odpowiednie badania produktu gotowego.

2) Podaje się opis podjętych badań, na których podstawie ustalono proponowane przez wnioskodawcę: długość okresu trwałości, zalecane warunki przechowywania oraz specyfikacje przy końcu okresu trwałości. Badania te są zawsze badaniami w czasie rzeczywistym; przeprowadza się je na co najmniej trzech reprezentatywnych seriach wyprodukowanych zgodnie z opisanym procesem wytwarzania oraz na produktach przechowywanych w końcowych pojemnikach; badania te obejmują przeprowadzane w regularnych odstępach czasu badania stabilności biologicznej i fizykochemicznej produktu gotowego do czasu upływu deklarowanego okresu trwałości.

- 3) Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowaną długość okresu trwałości w proponowanych warunkach przechowywania. Wyniki uzyskane w badaniach stabilności uwzględnia się przy określaniu odpowiedniej postaci użytkowej oraz specyfikacji zwalniania, aby zapewnić zgodność produktu z deklarowanym okresem trwałości.
- 4) W przypadku, w którym produkt jest podawany w paszy, podaje się informację dotyczącą długości okresu trwałości produktu na różnych etapach mieszania, gdy postępuje się zgodnie z zaleceniami.
- 5) W przypadku, w którym produkt gotowy wymaga rozpuszczenia przed podaniem lub jest podawany w wodzie pitnej, wymagane jest podanie długości okresu trwałości produktu rozpuszczonego zgodnie z zaleceniami. Przedstawia się dane potwierdzające proponowaną długość okresu trwałości rozpuszczonego produktu.
- 6) W przypadku pojemników wielodawkowych podaje się dane dotyczące stabilności w celu uzasadnienia okresu trwałości po pierwszym napoczęciu lub otwarciu opakowania oraz określa się specyfikację okresu stosowania.
- 7) W przypadku, w którym produkt gotowy może być podatny na wystąpienie produktów rozpadu, wnioskodawca określa je i wskazuje zastosowane metody identyfikacji oraz procedury badawcze.
- 8) Dane dotyczące stabilności uzyskane z badania produktów skojarzonych można wykorzystać, gdy jest to należyście uzasadnione, dla produktów pochodnych zawierających jeden lub więcej tych samych składników.
- 9) Wykazuje się skuteczność każdego systemu konserwującego. Informacje o skuteczności konserwantów w innych podobnych biologicznych weterynaryjnych produktach leczniczych tego samego producenta można uznać za wystarczające.

IIIa.2H. **Inne informacje**

Informacje dotyczące jakości biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego nieujęte w częściach IIIa.2–IIIa2G można zawrzeć w dokumentacji.

IIIa.3. **Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)**

- 1) Każde sprawozdanie z badań zawiera:
 - a) kopię planu badania (protokół);
 - b) w stosownych przypadkach – poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną;
 - c) opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów;
 - d) opis i uzasadnienie systemu badań;
 - e) na tyle dokładny opis uzyskanych wyników, aby umożliwił ich krytyczną ocenę niezależnie od interpretacji autora;
 - f) w stosownych przypadkach – analizę statystyczną wyników;
 - g) omówienie wyników wraz z komentarzem dotyczącym poziomów zaobserwowanych i niezaobserwowanych skutków oraz wszelkich nietypowych wniosków;
 - h) nazwę laboratorium;
 - i) imię i nazwisko kierownika badania;
 - j) podpis i datę;
 - k) miejsce i czas przeprowadzenia badania;
 - l) legendę skrótów i kodów, niezależnie od tego, czy są one akceptowane międzynarodowo;
 - m) opis procedur matematycznych i statystycznych.

- 2) Opublikowane badania mogą zostać zaakceptowane, jeżeli zawierają wystarczającą ilość danych, aby można było przeprowadzić niezależną ocenę. Techniki doświadczalne opisuje się wystarczająco szczegółowo, aby możliwe było ich powtórzenie, a prowadzący badania mógł ustalić ich ważność. Streszczeń badań, w których przypadku nie są dostępne szczegółowe sprawozdania, nie akceptuje się jako ważnej dokumentacji. Jeżeli substancję poddano wcześniej ocenie celem ustalenia dopuszczalnych limitów pozostałości, aby uwzględnić niektóre wymogi bezpieczeństwa można odnieść się do EPMAR. W przypadku zastosowania odniesienia do EPMAR nie ma konieczności przedkładania badań już poddanych ocenie w ramach oceny dopuszczalnych limitów pozostałości; należy przedstawić wyłącznie nowe badania niedostępne na potrzeby oceny dopuszczalnych limitów pozostałości. Jeżeli droga narażenia (na przykład dla użytkownika) nie jest identyczna z drogą wykorzystaną zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2018/782, niezbędne mogą się okazać nowe badania.

IIIa.3A. **Badania bezpieczeństwa**

- 1) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa musi być adekwatna na potrzeby oceny:
- potencjalnej toksyczności weterynaryjnego produktu leczniczego oraz wszelkich działań niebezpiecznych lub niepożądanych u gatunków docelowych, które to działania mogą wystąpić w przypadku stosowania w proponowanych warunkach;
 - potencjalnych zagrożeń, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;
 - potencjalnych zagrożeń dla środowiska naturalnego wynikających ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) W niektórych przypadkach może być konieczne przebadanie metabolitów związku macierzystego, jeżeli stanowią one pozostałości budzące obawy.
- 3) Substancję pomocniczą użytą po raz pierwszy w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub z wykorzystaniem nowego sposobu podania traktuje się jak substancję czynną.
- 4) Należy uwzględnić wszystkie sekcje wymienione w części IIIa.3 A. W zależności od charakteru produktu niektóre sekcje mogą nie być istotne oraz można pominąć niektóre badania, jeżeli jest to uzasadnione.

IIIa.3A1. **Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych:**

- międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN);
- nazwa Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC);
- numer Chemical Abstract Service (CAS);
- klasyfikacja terapeutyczna, farmakologiczna i chemiczna;
- synonimy i skróty;
- wzór strukturalny;
- wzór molekularny;
- masa cząsteczkowa;
- stopień zanieczyszczenia;
- jakościowy i ilościowy skład zanieczyszczeń;
- opis właściwości fizycznych;
- rozpuszczalność w wodzie lub rozpuszczalnikach organicznych wyrażona w g/l, ze wskazaniem temperatury;
- załamywanie się światła, skręcalność optyczna itp.;
- postać użytkowa produktu.

IIIa.3A2. **Farmakologia**

- 1) Badania farmakologiczne mają fundamentalne znaczenie w wyjaśnianiu mechanizmów, za których pomocą weterynaryjny produkt leczniczy wywołuje skutek leczniczy, i z tego względu należy uwzględnić badania farmakologiczne przeprowadzane na docelowych gatunkach zwierząt oraz w stosownych przypadkach na gatunkach niedocelowych. W stosownych przypadkach można zastosować odniesienia do badań wskazanych w części 4 dokumentacji.

- 2) Badania farmakologiczne mogą być także pomocne w zrozumieniu zjawisk toksykologicznych. Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy wywołuje skutek farmakologiczny przy braku reakcji toksycznej lub przy dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania toksyczności, te efekty farmakologiczne są brane pod uwagę podczas oceny bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 3) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa jest zawsze poprzedzona szczegółowymi informacjami o badaniach farmakologicznych przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych oraz wszystkimi istotnymi informacjami zaobserwowanymi podczas badań klinicznych na zwierzęciu docelowym.

IIIa.3A2.1. **Farmakodynamika**

W celu ułatwienia zrozumienia wszelkich działań niepożądanych występujących w badaniach nad zwierzętami przedstawia się informacje o mechanizmie działania substancji czynnej wraz z danymi o głównych i ubocznych skutkach farmakodynamicznych. Szczegółowe informacje na temat właściwości farmakodynamicznych związanych ze skutkiem leczniczym przedstawia się w części 4 A dokumentacji.

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetyka**

Podaje się dane dotyczące losu substancji czynnej i jej metabolitów u zwierząt laboratoryjnych, obejmujące wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie tych substancji. Dane te związane są z wynikami dotyczącymi dawki/skutku w badaniach farmakologicznych i toksykologicznych, co ma na celu ustalenie odpowiedniej ekspozycji.

IIIa.3A3. **Toksykologia**

- 1) Dokumentacja toksykologiczna musi być zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję w sprawie ogólnego podejścia do badań oraz z wytycznymi dotyczącymi konkretnych badań. Wytyczne te obejmują dane toksykologiczne wymagane w celu ustalenia bezpieczeństwa użytkownika oraz ocenę działań niepożądanych dla zwierząt docelowych i środowiska.
- 2) Badania toksyczności przeprowadza się na substancjach czynnych, a nie na produktach, z zastrzeżeniem odmiennych szczegółowych wymagań.
- 3) Badania na zwierzętach prowadzi się na ustalonych rasach zwierząt laboratoryjnych, w których przypadku dostępne są (w miarę możliwości) dane historyczne.

IIIa.3A3.1. **Toksyczność pojedynczej dawki**

Badania toksyczności pojedynczej dawki mogą być zastosowane do przewidywania:

- a) możliwych skutków ostrego przedawkowania u gatunków docelowych;
- b) skutków, które mogą wystąpić w razie przypadkowego podania ludziom;
- c) dawek, które mogą być przydatne dla badań nad powtórными dawkami.

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

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

IIIa.3A3.2. **Toksyczność powtórnej dawki**

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

Zazwyczaj wystarczające jest badanie toksyczności powtórnej dawki tylko na jednym gatunku zwierząt doświadczalnych. Badanie to może zostać zastąpione badaniem na zwierzęciu docelowym. Częstotliwość oraz droga podania, a także czas trwania badania są wybierane z uwzględnieniem proponowanych warunków zastosowania klinicznego lub narażenia użytkownika. Wnioskodawca podaje swoje powody dotyczące zakresu i czasu trwania badań oraz wybranego dawkowania.

IIIa.3A3.3. **Tolerancja gatunków docelowych**

Podaje się streszczenie wszelkich objawów nietolerancji, jakie zostały zaobserwowane podczas badań przeprowadzonych na gatunkach docelowych, zwykle z zastosowaniem końcowej postaci użytkowej produktu i zgodnie z wymaganiami części IIIa.4A4 (bezpieczeństwo zwierząt docelowych). Określa się te badania, dawkę, przy której wystąpiła nietolerancja, oraz gatunki i rasy, których ona dotyczy. Przedstawia się również szczegółowe informacje dotyczące wszystkich nieprzewidzianych zmian fizjologicznych. Pełne sprawozdania z tych badań włącza się do części 4 dokumentacji.

IIIa.3A3.4. **Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa**

1) Badanie dotyczące oddziaływania na reprodukcję

W przypadku produktów przeznaczonych do stosowania u zwierząt hodowlanych należy przedstawić badania bezpieczeństwa reprodukcyjnego zgodnie z VICH GL43. Nie oczekuje się przeprowadzania badań toksyczności reprodukcyjnej na zwierzętach laboratoryjnych w celu oceny skutków dla użytkownika.

2) Badanie toksyczności rozwojowej

W celu oceny skutków u docelowych gatunków zwierząt badania toksyczności rozwojowej nie są wymagane w przypadku produktów przeznaczonych wyłącznie do stosowania u zwierząt niehodowlanych. W przypadku innych produktów badanie toksyczności rozwojowej przeprowadza się na co najmniej jednym gatunku, który może być gatunkiem docelowym.

W celu oceny bezpieczeństwa użytkownika przeprowadza się standardowe badania toksyczności rozwojowej zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL32 i OECD) we wszystkich przypadkach, w których można się spodziewać znaczącego narażenia użytkownika.

IIIa.3A3.5. **Genotoksyczność**

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

Na substancjach czynnych przeprowadza się zazwyczaj standardowy zestaw badań nad genotoksycznością zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL23 i OECD).

IIIa.3A3.6. **Rakotwórczość**

Decyzja o konieczności przeprowadzenia badań rakotwórczości uwzględnia wyniki badań nad genotoksycznością, związkami między strukturą a działaniem oraz ustalenia z badań nad toksycznością dawek powtórnych, które mogą wskazywać na możliwość wystąpienia zmian hiper-/neoplastycznych.

Uwzględnia się każdą znaną specyficzność gatunkową mechanizmu toksyczności oraz wszelkie różnice w metabolizmie między gatunkami badanymi, docelowymi gatunkami zwierząt, a ludźmi.

Badanie rakotwórczości przeprowadza się zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL28 i OECD).

IIIa.3A3.7. **Wyjątki**

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

- a) zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy zostanie przyjęty przez zwierzę doustnie, lub
- b) zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy spowoduje narażenie użytkownika drogą doustną.

IIIa.3A4. **Inne wymogi**

IIIa.3A4.1. **Badania specjalne**

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

W odniesieniu do produktów, w których przypadku może wystąpić narażenie skóry i oczu, przedstawia się badania działania drażniącego i uczulającego. Badania te są zwykle przeprowadzane na końcowej postaci użytkowej.

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

IIIa.3A4.2. **Obserwacje u ludzi**

Dostarcza się informacje dotyczące tego, czy substancje farmakologicznie czynne weterynaryjnego produktu leczniczego są stosowane jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi; jeżeli tak, to sporządza się opracowanie opublikowanych badań dotyczące wszystkich zaobserwowanych skutków u ludzi (w tym objawów niepożądanych) oraz ich przyczyny, biorąc pod uwagę, że mogą one być ważne w ocenie bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego; jeżeli z powodów dotyczących bezpieczeństwa składniki weterynaryjnych produktów leczniczych nie są same w sobie stosowane lub już nie są stosowane jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi, podaje się takie powody, o ile są one publicznie dostępne.

IIIa.3A4.3. **Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla ludzi**

Wymogi dotyczące danych wymienione w niniejszym punkcie odnoszą się do substancji przeciwbakteryjnych i mogą nie mieć zastosowania do innych rodzajów środków przeciwdrobnoustrojowych (mianowicie leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych i przeciwpierwotniakowych); w przypadku substancji innych niż przeciwbakteryjne, dla których jest dobrze ugruntowane występowanie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w stosownych przypadkach można stosować te same wymogi.

Niezbędne są dane dotyczące możliwego pojawienia się opornych bakterii lub determinantów oporności, które mają znaczenie dla zdrowia ludzkiego i są związane ze stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych. W tej kwestii szczególnie ważny jest mechanizm rozwoju i wyboru tej oporności. W razie konieczności proponuje się działania ograniczające rozwój oporności wynikającej z planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Dane dotyczące oporności istotne dla klinicznego zastosowania produktu u zwierząt docelowych opisuje się zgodnie z częścią IIIa.4A2. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części IIIa.4A2.

- 1) W przypadku zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, ocena ryzyka obejmuje:
 - a) identyfikację opornych bakterii lub determinantów oporności, które mogą być związane z chorobami u ludzi (bakterie odzwierzęce lub komensalne) i są wybrane w wyniku stosowania przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego u zwierząt docelowych (identyfikacja zagrożenia);
 - b) prawdopodobieństwo uwolnienia zidentyfikowanych zagrożeń ze strony docelowych gatunków zwierząt w wyniku stosowania rozważanego weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - c) prawdopodobieństwo późniejszego narażenia ludzi na zidentyfikowane zagrożenia drogą pokarmową lub przez kontakt bezpośredni oraz wynikające z tego konsekwencje (niekorzystne skutki zdrowotne) dla zdrowia ludzi. Wytyczne są dostępne w VICH GL27 i unijnych GL.
- 2) W przypadku zwierząt domowych rozważenie ryzyka dla zdrowia ludzi lub zdrowia publicznego obejmuje:
 - a) identyfikację opornych bakterii lub determinantów oporności, które mogą być związane z chorobami u ludzi i są wybrane w wyniku stosowania przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego u zwierząt docelowych;
 - b) oszacowanie narażenia na bakterie odzwierzęce i komensalne u docelowych gatunków zwierząt w oparciu o warunki stosowania rozważanego weterynaryjnego produktu leczniczego;

- c) rozważenie późniejszego narażenia ludzi na oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe i wynikających z tego konsekwencji dla zdrowia ludzkiego.

- 3) Należy uwzględnić kwestię oporności w środowisku.

IIIa.3A5. **Bezpieczeństwo użytkownika**

Sekcja dotycząca bezpieczeństwa użytkownika zawiera ocenę skutków opisanych w częściach IIIa.3 A–IIIa.3A4 i powiązanie ich z rodzajem i zakresem narażenia człowieka w kontakcie z produktem, co ma na celu opracowanie stosownych ostrzeżeń dla użytkowników oraz innych środków zarządzania ryzykiem.

Bezpieczeństwo użytkownika należy zapewnić zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.

IIIa.3A6. **Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego**

IIIa.3A6.1. **Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub niezłożonych z takich organizmów**

- 1) Ocenę ryzyka środowiskowego przeprowadza się w celu oszacowania potencjalnie szkodliwych skutków dla środowiska naturalnego, które mogą zostać wywołane przez zastosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, oraz rozpoznania zagrożenia wiążącego się z tymi skutkami. W ocenie określa się również wszelkie środki ostrożności, które mogą być konieczne do ograniczenia takiego ryzyka.
- 2) Ocena obejmuje dwie fazy. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z wytycznymi publikowanymi przez Agencję. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:
 - a) docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania;
 - b) metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego;
 - c) możliwe wydalanie produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów do środowiska przez leczone zwierzęta; utrzymywanie się produktu i substancji w takich wydalinach;
 - d) usuwanie niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub innych odpadów.
- 3) W drugiej fazie przeprowadza się dalsze dokładne badania losu i oddziaływania produktu na konkretne ekosystemy, zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Uwzględnia się zakres kontaktu produktu ze środowiskiem naturalnym oraz dostępne informacje dotyczące właściwości fizycznych/chemicznych, farmakologicznych lub toksykologicznych substancji, łącznie z metabolitami w przypadku rozpoznanego ryzyka, które to informacje zostały uzyskane podczas przeprowadzania innych badań i prób wymaganych niniejszym rozporządzeniem.

W przypadku produktów przeznaczonych dla gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, substancje trwałe, wykazujące zdolność do bioakumulacji i toksyczne (PBT) lub bardzo trwałe i wykazujące bardzo dużą zdolność do bioakumulacji (vPvB) klasyfikuje się zgodnie z kryteriami zawartymi w załączniku XIII do rozporządzenia REACH i ocenia zgodnie z opublikowanymi przez Agencję wytycznymi dotyczącymi oceny substancji zawartych w weterynaryjnych produktach leczniczych pod kątem PBT i vPvB.

IIIa.3A6.2. **Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych**

- 1) W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonego, do wniosku należy załączyć dokumenty wymagane w art. 2 i części C dyrektywy 2001/18/WE.
- 2) W poszczególnych przypadkach dokładnie ocenia się potencjalne działania niepożądane dla zdrowia ludzkiego i środowiska, które mogą wystąpić w wyniku przeniesienia genów z GMO do innych organizmów lub powstać w wyniku modyfikacji genetycznych. Celem takiej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego jest identyfikacja i ocena potencjalnych bezpośrednich i pośrednich, natychmiastowych lub opóźnionych działań niepożądanych GMO dla zdrowia ludzkiego i środowiska (w tym roślin i zwierząt) i przeprowadza się ją zgodnie z zasadami z załącznika II do dyrektywy 2001/18/WE.

IIIa.3B. Badania pozostałości

- 1) Do celów niniejszego punktu zastosowanie mają definicje rozporządzenia (WE) nr 470/2009
- 2) Badania zanikania pozostałości w jadalnych tkankach lub w jajach, mleku i miodzie (wosku, w stosownych przypadkach) pozyskanych od leczonych zwierząt ma na celu ustalenie, w jakich warunkach i w jakim stopniu pozostałości mogą utrzymywać się w środkach spożywczych pozyskanych od tych zwierząt. Ponadto badania te umożliwiają ustalenie okresu karencji.
- 3) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, dokumentacja dotycząca pozostałości wykazuje:
 - a) w jakim zakresie oraz jak długo pozostałości weterynaryjnego produktu leczniczego lub jego metabolity pozostają w jadalnych tkankach leczonego zwierzęcia lub w mleku, jajach lub miodzie (wosku, w stosownych przypadkach) od niego pozyskanych;
 - b) że w celu zapobiegania wszelkiemu ryzyku dla zdrowia konsumenta środków spożywczych pochodzących od lub z leczonego zwierzęcia, można ustalić realistyczne okresy karencji, które mogą być przestrzegane w praktycznych warunkach gospodarki rolnej;
 - c) że metody analityczne wykorzystane w badaniu zanikania pozostałości są zwalidowane w stopniu wystarczającym do koniecznego zapewnienia stosowności przedłożonych danych dotyczących pozostałości jako podstawy okresu karencji.

IIIa.3B1. Identyfikacja produktu

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

- a) skład,
- b) wyniki badań fizycznych i chemicznych (siła działania i czystość) dla odpowiednich serii,
- c) identyfikacja serii.

IIIa.3B2. Zanikanie pozostałości

- 1) Celem tych badań, które mierzą szybkość, z jaką pozostałości ubywają ze zwierzęcia docelowego po podaniu ostatniej dawki weterynaryjnego produktu leczniczego, jest umożliwienie określenia okresów karencji niezbędnych do zapewnienia, aby w środkach spożywczych uzyskanych od lub z leczonych zwierząt nie było pozostałości, które mogą stanowić zagrożenie dla konsumentów.
- 2) Przedstawia się aktualny status dopuszczalnych limitów pozostałości dla składników weterynaryjnego produktu leczniczego w odniesieniu do odpowiednich gatunków docelowych.
- 3) Poziomy obecnych pozostałości są oznaczane w wystarczającej liczbie punktów czasowych po podaniu badanym zwierzętom ostatniej dawki weterynaryjnego produktu leczniczego. Badania na ssakach i ptakach przeprowadza się zgodnie z VICH GL48 i innymi odpowiednimi wytycznymi. Badania pozostałości w miodzie przeprowadza się zgodnie z VICH GL56, a badania dotyczące zanikania pozostałości w gatunkach zwierząt wodnych zgodnie z VICH GL57.
- 4) W oparciu o ocenę należy przedstawić uzasadnienie dla proponowanego okresu karencji.

IIIa.3B3. Metoda analityczna dotycząca pozostałości

- 1) Badanie(-a) nad zanikaniem pozostałości, metoda(-y) analityczna(-e) oraz walidację tej metody (tych metod) przeprowadza się zgodnie z VICH GL49.
- 2) Przydatność proponowanej metody analitycznej oceniana jest w odniesieniu do stanu wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku.

IIIa.4. **Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)**

IIIa.4A. **Badania przedkliniczne**

Badania przedkliniczne mają na celu zbadanie bezpieczeństwa zwierząt docelowych i skuteczności produktu oraz są wymagane w celu ustalenia aktywności farmakologicznej, właściwości farmakokinetycznych, dawki i odstępów między dawkami, oporności (w stosownych przypadkach) oraz tolerancji zwierząt docelowych na produkt.

IIIa.4A1. **Farmakologia**

IIIa.4A1.1. **Farmakodynamika**

- 1) Przedstawia się farmakodynamiczne działanie substancji czynnych zawartych w weterynaryjnym produkcie leczniczym.
- 2) Mechanizm działania oraz skutki farmakologiczne, na których opiera się zalecane w praktyce stosowanie, są odpowiednio opisane, łącznie ze skutkami wtórnymi (o ile występują). Na ogół badane jest działanie na główne funkcje organizmu. Wyniki określone są w postaci ilościowej (stosując, na przykład, krzywe zależności dawka-odpowiedź, krzywe zależności czas-odpowiedź itd.) oraz, gdy tylko możliwe, w porównaniu z substancją, której aktywność jest dobrze znana. W przypadku deklarowania wyższej aktywności substancji czynnej przedstawia się różnice i wykazuje, że są statystycznie istotne.
- 3) Badane są wszelkie działania innych charakterystyk produktów (np. drogi podania lub postaci użytkowej) na aktywność farmakologiczną substancji czynnej.
- 4) Techniki doświadczalne, o ile nie są procedurami standardowymi, są opisane na tyle szczegółowo, aby można je było odtworzyć i ustalić ich ważność. Jasno określa się wyniki doświadczalne oraz przedstawia wyniki wszelkich porównań statystycznych.
- 5) Jeżeli nie podano odpowiednich powodów przeciwstawnych, bada się również każdą ilościową modyfikację reakcji wynikającą z powtórnego podania substancji.

IIIa.4A1.2. **Farmakokinetyka**

- 1) Podstawowe dane farmakokinetyczne dotyczące substancji czynnej są wymagane w kontekście oceny bezpieczeństwa zwierzęcia docelowego i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego u gatunków docelowych, w szczególności jeżeli dotyczy to nowej substancji lub postaci użytkowej.
- 2) Cele badań farmakokinetycznych na docelowych gatunkach zwierząt można podzielić na cztery główne dziedziny:
 - a) opisanie podstawowych właściwości farmakokinetycznych (mianowicie wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm i wydalanie) substancji czynnej w postaci użytkowej;
 - b) badania nad powiązaniem między trybem dawkowania, stężeniem w plazmie i tkankach z upływem czasu oraz efektami farmakologicznymi, leczniczymi lub toksycznymi;
 - c) w stosownych przypadkach – porównanie parametrów farmakokinetycznych między różnymi gatunkami docelowymi i zbadanie możliwych różnic między gatunkami mających wpływ na bezpieczeństwo zwierząt docelowych oraz skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - d) w stosownych przypadkach – porównanie dostępności biologicznej w celu wspierania tworzenia związku między informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności różnych produktów, form farmaceutycznych, mocy lub dróg podania, lub w celu porównania wpływu zmian w wytwarzaniu lub składzie, w tym w pilotażowej i końcowej postaci użytkowej.
- 3) W przypadku docelowych gatunków zwierząt badania farmakokinetyczne są z reguły niezbędne do uzupełnienia badań farmakodynamicznych w celu ustalenia bezpiecznego i skutecznego schematu dawek (drogi i miejsca podawania, dawki, odstęp między dawkami, liczby podań itd.). Dodatkowe badania farmakokinetyczne mogą być wymagane do ustalenia schematu dawek w zależności od pewnych zmiennych populacji.

- 4) Jeżeli badania farmakokinetyczne przedstawiono w części 3 dokumentacji, można wprowadzić odniesienie do tych badań.
- 5) W przypadku mieszanek stałych należy zapoznać się z sekcją IV.

IIIa.4A2. **Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla zwierząt**

- 1) W przypadku odpowiednich biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych (np. substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym i przeciw pasożytniczym) przedstawia się informacje na temat obecnej oporności (w stosownych przypadkach) oraz potencjalnego pojawienia się oporności o znaczeniu klinicznym dla deklarowanego wskazania u docelowych gatunków zwierząt. Jeżeli to możliwe, przedstawia się informacje na temat mechanizmów oporności, molekularnej genetycznej podstawy oporności oraz szybkości przenoszenia determinantów oporności. W stosownych przypadkach przedstawia się informacje na temat ko-oporności i oporności krzyżowej. Wnioskodawca proponuje działania ograniczające rozwój oporności u organizmów mających znaczenie kliniczne dla planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) Oporność związaną z ryzykiem dla ludzi opisuje się zgodnie z częścią 3 dokumentacji. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części 3 dokumentacji.

IIIa.4A3. **Określenie i potwierdzenie dawki**

- 1) Przedstawia się odpowiednie dane uzasadniające proponowaną dawkę, odstępy między dawkami, czas trwania leczenia i wszelkie odstępy między powtórным leczeniem.
- 2) W przypadku badań prowadzonych w warunkach terenowych przedstawia się odpowiednie informacje określone w badaniach klinicznych.

IIIa.4A4. **Tolerancja u docelowych gatunków zwierząt**

- 1) W docelowych gatunkach zwierząt badana jest tolerancja lokalna i ogólnoustrojowa na weterynaryjny produkt leczniczy. Celem badań bezpieczeństwa zwierząt docelowych jest scharakteryzowanie objawów nietolerancji oraz ustalenie właściwego marginesu bezpieczeństwa odnośnie do zalecanych dróg podawania. Można ten cel osiągnąć poprzez zwiększenie dawki lub wydłużenie okresu trwania leczenia.
- 2) Sprawozdania z badań zawierają szczegółowe informacje o wszystkich oczekiwanych skutkach farmakologicznych i wszystkich działaniach niepożądanych. Badania bezpieczeństwa zwierząt docelowych przeprowadza się zgodnie z VICH oraz odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Inne badania przedkliniczne i kliniczne, wraz z odpowiednimi informacjami z opublikowanej literatury, również mogą dostarczyć informacji na temat bezpieczeństwa u gatunków docelowych.

IIIa.4B. **Badania kliniczne**

IIIa.4B1. **Zasady ogólne**

- 1) Badania kliniczne planuje się, przeprowadza i zgłasza z uwzględnieniem VICH i odpowiednich wytycznych opublikowanych przez Agencję. Dane pochodzące z badań klinicznych przeprowadzonych poza Unią mogą zostać wzięte pod uwagę w ocenie wniosku o dopuszczenie do obrotu wyłącznie w przypadku, gdy dane te są wystarczająco reprezentatywne dla sytuacji w Unii.
- 2) Dane doświadczalne, takie jak badania rozpoznawcze/pilotażowe, lub wyniki podejść nieeksperymentalnych potwierdzone są danymi uzyskiwanymi w normalnych warunkach terenowych, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.
- 3) Celem badań klinicznych jest zbadanie w warunkach terenowych bezpieczeństwa zwierząt docelowych lub skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego w normalnych warunkach hodowli zwierząt lub w ramach dobrej praktyki weterynaryjnej. W trakcie badań wykazane zostaje działanie weterynaryjnego produktu leczniczego po podaniu go zamierzonemu gatunkowi docelowemu przy zastosowaniu proponowanego schematu dawek i proponowanych dróg podawania. Projekt badania klinicznego ma na celu potwierdzenie wskazań oraz uwzględnienie wszelkich przeciwwskazań w zależności od gatunku, wieku, rasy i płci, wskazówek dotyczących stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, a także wszystkich działań niepożądanych, które może wywoływać.
- 4) Wszystkie weterynaryjne badania kliniczne przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem badań. W przypadku postaci użytkowych przeznaczonych do stosowania podczas weterynaryjnych badań klinicznych w Unii, na oznakowaniu opakowania znajduje się naniesiona w sposób wyraźny i nieusuwalny adnotacja „do stosowania jedynie w weterynaryjnych badaniach klinicznych”.

- 5) Jeżeli nie uzasadniono innego postępowania, badania kliniczne przeprowadza się na zwierzętach kontrolnych (kontrolowane badania kliniczne). Wyniki skuteczności uzyskane w związku z zastosowaniem nowego produktu porównuje się z wynikami uzyskanymi w badaniach na docelowych gatunkach zwierząt, które otrzymywały weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony w Unii, wykazujący dopuszczalny poziom skuteczności i zatwierdzony dla proponowanych wskazań do stosowania u tych samych docelowych gatunków zwierząt, lub otrzymywały placebo, albo nie były leczone. Podaje się wszystkie uzyskane wyniki, zarówno pozytywne, jak i negatywne.
- 6) W projekcie protokołu, analizie i ocenie badań klinicznych stosuje się ustalone zasady statystyczne zgodnie z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję, chyba że uzasadniono inaczej.

IIIa.4B2. Dokumentacja

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

IIIa.4B2.1. Wyniki badań przedklinicznych

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

- a) badań ukazujących aktywność farmakologiczną;
- b) badań ukazujących mechanizmy farmakodynamiczne leżące u podłoża działania leczniczego;
- c) badań ukazujących główny profil farmakokinetyczny;
- d) badań ukazujących bezpieczeństwo zwierząt docelowych;
- e) badań mających na celu ustalenie i potwierdzenie dawki (w tym odstępu między dawkami, czasu trwania leczenia i wszelkich odstępów między powtórным leczeniem);
- f) badań i dochodzeń dotyczących oporności, w stosownych przypadkach.

W przypadku gdy podczas przeprowadzania badań wystąpią niespodziewane wyniki, muszą one być wystarczająco precyzyjne. Ponadto we wszystkich badaniach przedklinicznych podaje się następujące szczegółowe dane:

- a) streszczenie;
- b) protokół badania;
- c) szczegółowy opis celów, projektu i przebiegu obejmujący zastosowane metody, aparaturę i materiały, dane takie jak: gatunek, wiek, waga, płeć, liczba, rasa lub odmiana zwierząt, ich identyfikacja, dawka, droga i schemat podawania;
- d) analizę statystyczną wyników;
- e) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa zwierząt docelowych oraz skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

Uzasadnia się pominięcie którychkolwiek z powyższych danych.

IIIa.4B2.2. Wyniki badań klinicznych

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

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

W odniesieniu do każdego badania klinicznego obserwacje kliniczne podsumowuje się w streszczeniu dotyczącym badań i ich wyników, wskazując w szczególności

- a) liczbę zwierząt kontrolnych i badanych, poddanych leczeniu pojedynczo lub zbiorowo, z podziałem według gatunku, rasy lub odmiany, wieku oraz płci;
- b) liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;

- c) w odniesieniu do zwierząt kontrolnych czy:
 - (i) nie były leczone;
 - (ii) otrzymywały placebo;
 - (iii) otrzymywały inny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w Unii, wykazujący dopuszczalny poziom skuteczności i zatwierdzony dla proponowanych wskazań u tych samych docelowych gatunków zwierząt; lub
 - (iv) otrzymywały tę samą badaną substancję czynną w innej postaci użytkowej lub inną drogą;
- d) częstotliwość obserwowanych działań niepożądanych;
- e) w stosownych przypadkach – obserwacje dotyczące wpływu na wydajność zwierząt;
- f) szczegółowe informacje dotyczące badanych zwierząt, które są w większym stopniu zagrożone ze względu na ich wiek, sposób hodowania lub karmienia, lub cel, dla którego są przeznaczone, lub zwierzęta, których stan fizjologiczny i patologiczny należy wziąć pod szczególną uwagę;
- g) statystyczną ocenę wyników.

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

SEKCJA IIIb

WYMOGI DOTYCZĄCE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 4 ust. 5 z wyjątkiem produktów określonych w art. 4 ust. 5 stosują się następujące wymagania, o ile w sekcji IV nie określono inaczej.

IIIb.1. **Część 1: Streszczenie dokumentacji**

Należy odwołać się do sekcji I.

IIIb.2. **Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne i mikrobiologiczne)**

IIIb.2A. **Opis produktu**

IIIb.2A1. **Skład jakościowy i ilościowy**

- 1) Skład jakościowy wszystkich składników immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego oznacza oznaczenie lub opis:
 - a) substancji czynnych;
 - b) składników adiuwantów;
 - c) składników pozostałych substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając konserwanty, stabilizatory, substancje barwiące, substancje aromatyczne, markery itp.;
 - d) dołączonych rozpuszczalników do odtwarzania.
- 2) Dane określone w pkt 1 uzupełnia się wszelkimi istotnymi danymi dotyczącymi opakowania bezpośredniego i ewentualnie opakowania zewnętrznego oraz, w stosownych przypadkach, rodzaju zamknięcia, wraz z informacjami szczegółowymi dotyczącymi urządzenia, za którego pomocą immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które będzie dostarczane wraz z produktem leczniczym. Jeżeli urządzenie nie jest dostarczane wraz z immunologicznym weterynaryjnym produktem leczniczym, przedstawia się istotne informacje o tym urządzeniu, jeśli jest to konieczne do oceny produktu.
- 3) Powszechna terminologia stosowana przy opisywaniu składników immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, niezależnie od zastosowania innych przepisów art. 8, oznacza:

- a) w odniesieniu do substancji, które występują w Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli tam nie występują, w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich, tytuł główny danej monografii, który będzie obowiązujący dla wszystkich tych substancji, z odniesieniem do farmakopei, której dotyczy;
 - b) w odniesieniu do innych substancji międzynarodowa niezastrzeżona nazwa, zalecana przez WHO, której to nazwie może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa, lub w przypadku jej braku dokładne naukowe przeznaczenie; substancje, które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego przeznaczenia, są opisane stwierdzeniem, jak i z czego zostały przygotowane, a w stosownych przypadkach uzupełnione wszelkimi innymi istotnymi informacjami szczegółowymi;
 - c) w odniesieniu do substancji barwiących, oznaczenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie 2009/35/WE.
- 4) W celu podania składu ilościowego substancji czynnych immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego niezbędne jest, w każdym przypadku, gdy jest to możliwe, podanie liczby organizmów, zawartości specyficznych białek, masy, liczby jednostek międzynarodowych (IU) lub liczby jednostek aktywności biologicznej na jednostkę dawki lub na jednostkę objętości każdej z nich, w odniesieniu do adiuwantu oraz do składników substancji pomocniczej, masy lub objętości każdej z nich, z odpowiednią tolerancją w stosunku do szczegółów podanych w części IIb.2B.
 - 5) W przypadku, w którym określono jednostkę międzynarodową aktywności biologicznej, jest ona stosowana.
 - 6) Jednostki aktywności biologicznej, dla których nie ma opublikowanych danych, są wyrażane w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności składników np. poprzez określenie ilości ustalonej za pomocą miareczkowania lub badania siły działania produktu gotowego.
 - 7) Skład podaje się w formie ilości minimalnych ze wskazaniem w stosownych przypadkach ilości maksymalnych.

IIIb.2A2. **Opracowanie produktu**

- 1) Podaje się wyjaśnienie dotyczące m.in.:
 - a) wyboru składu i wyboru składników, zwłaszcza w odniesieniu do zamierzonych funkcji i stężeń poszczególnych składników;
 - b) włączenia do składu konserwantu, co należy uzasadnić;
 - c) opakowania bezpośredniego i odpowiedniego charakteru pojemnika i jego systemu zamknięcia stosowanego do przechowywania i używania produktu gotowego. W każdym przypadku, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem gotowym a opakowaniem podstawowym, przedkłada się badanie tej interakcji, zwłaszcza gdy dotyczy to preparatów do wstrzyknięć;
 - d) możliwego dalszego opakowania, opakowania zewnętrznego, w stosownych przypadkach;
 - e) proponowanych rozmiarów opakowań związanych z proponowaną drogą podania, dawkowaniem oraz gatunkami docelowymi;
 - f) wszelkich nadwyżek wsadu w postaci użytkowej mających na celu zapewnienie minimalnej siły działania/zawartości antygeny na koniec okresu trwałości wraz z uzasadnieniem;
 - g) wyboru procesu wytwarzania substancji czynnej i produktu gotowego;
 - h) różnic między procesami wytwarzania stosowanymi do wytwarzania serii używanych w badaniach klinicznych a procesem opisanym we wniosku o dopuszczenie do obrotu, które należy omówić;
 - i) jeżeli zaleca się stosowanie testu towarzyszącego wraz z produktem gotowym (np. testu diagnostycznego), należy przekazać istotne informacje na temat tego testu.
- 2) Wyjaśnienie to jest poparte danymi naukowymi dotyczącymi opracowania produktu.

IIIb.2B. Opis metody wytwarzania

- 1) Dołączony do wniosku o dopuszczenie do obrotu opis metody wytwarzania, o którym mowa w art. 8, sporządza się w taki sposób, aby odpowiednio opisać informacje na temat charakteru zastosowanych działań, w tym wskazanie kluczowych etapów procesu wytwarzania.
- 2) Szczegółowy opis procesu wytwarzania obejmuje co najmniej:
 - a) poszczególne etapy wytwarzania (w tym produkcję antygeny i procedury oczyszczania), wraz ze schematem blokowym procesu, aby można było ocenić odtwarzalność procedury wytwarzania oraz ryzyko niepożądanego wpływu na produkty gotowe, takiego jak skażenie mikrobiologiczne;
 - b) w przypadku wytwarzania ciągłego – pełne szczegółowe informacje dotyczące środków ostrożności podjętych w celu zapewnienia homogeniczności i jednolitości każdej serii produktu gotowego. Podaje się informację dotyczącą sposobu określania serii oraz proponowaną wielkość/wielkości serii handlowych;
 - c) wykaz wszystkich substancji wraz z odpowiednimi etapami, na których są one stosowane, w tym tych substancji, które nie mogą zostać odzyskane w toku wytwarzania;
 - d) szczegółowe informacje o mieszaniu wraz z ilościowymi danymi szczegółowymi dotyczącymi wszystkich użytych substancji, w tym przykład reprezentatywnej serii produkcyjnej;
 - e) wykaz kontroli wewnątrzprocesowych, w tym etap wytwarzania, na którym są przeprowadzane;
 - f) w odniesieniu do sterylnych produktów, gdy stosowane są niefarmakopealne warunki sterylizacji – szczegółowe informacje o procesie sterylizacji lub zastosowanych procedurach aseptycznych.
- 3) Walidację wszystkich metod kontroli zastosowanych w procesie wytwarzania należy opisać i udokumentować oraz przekazać jej wyniki, jeżeli nie uzasadniono inaczej. Przedstawia się walidację kluczowych etapów procesu produkcyjnego oraz walidację całości tego procesu poprzez przedstawienie wyników trzech kolejnych serii wytworzonych z zastosowaniem opisanej metody.

IIIb.2C. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych

- 1) Do celów niniejszej części „materiały wyjściowe” oznaczają wszystkie składniki użyte przy wytwarzaniu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) Dostępne na rynku gotowe systemy adiuwantów określone nazwą marki oraz pożywki stosowane w produkcji substancji czynnej składające się z kilku składników uważa się za jeden materiał wyjściowy. Przedstawia się jednak ich jakościowy i ilościowy skład, gdy i w zakresie w jakim organy uważają te informacje za istotne ze względu na jakość produktu gotowego i wszelkie możliwe zagrożenia.
- 3) Jeżeli do przygotowania tych pożywek lub systemów adiuwantów stosowane są materiały pochodzenia zwierzęcego, podaje się informacje o gatunku zwierzęcia i rodzaju użytej tkanki, i wykazuje się zgodność z odpowiednimi monografiami, w tym monografiami ogólnymi i rozdziałami ogólnymi Farmakopei Europejskiej.
- 4) Wnioskodawca przedstawia dokumentację wykazującą, że materiały wyjściowe, w tym materiały siewne, komórki siewne, serie surowicy i inne materiały pochodzące od gatunków zwierząt istotnych dla przenoszenia zakażenia TSE oraz wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego są zgodne z wymogami zawartymi w Wytycznych w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne oraz z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej. Zgodność tę można wykazać, przedstawiając certyfikaty zgodności wydane przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej z odniesieniem do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej.
- 5) Dokumentacja zawiera specyfikacje, informacje dotyczące badań, które mają zostać przeprowadzone w celu kontroli jakości wszystkich serii materiałów wyjściowych, oraz wyników badań serii wszystkich użytych składników; dokumentacja składana jest zgodnie z wymogami określonymi w niniejszej części.

- 6) Świadectwa analizy przedstawiane są dla materiałów wyjściowych w celu wykazania zgodności z określoną specyfikacją.
- 7) Substancje barwiące we wszystkich przypadkach spełniają wymagania dyrektywy 2009/35/WE.
- 8) Stosowanie antybiotyków w trakcie wytwarzania oraz włączenie konserwantów do składu produktu gotowego musi być uzasadnione i zgodne z Farmakopeą Europejską.
- 9) Dla nowych substancji pomocniczych, tj. użytych po raz pierwszy w Unii w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania, dostarcza się szczegółowe informacje dotyczące wytwarzania, charakterystyki i kontroli, wraz odniesieniami potwierdzającymi dane, zarówno kliniczne, jak i niekliniczne, dotyczące bezpieczeństwa. W przypadku substancji barwiących deklaracje zgodności wymienione w części II.2C2 pkt 3 i 4 uznaje się za wystarczające.

IIIb.2C1. **Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach**

- 1) Monografie Farmakopei Europejskiej mają zastosowanie do wszystkich materiałów wyjściowych w niej występujących, chyba że przedstawiono odpowiednie uzasadnienie.
- 2) W odniesieniu do innych substancji każde państwo członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej farmakopei krajowej w stosunku do produktów wytwarzanych na jego terytorium.
- 3) Opis metod analitycznych może być zastąpiony szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.
- 4) Rutynowe badania przeprowadzane na każdej serii materiałów wyjściowych muszą być zgodne z podanymi we wniosku o dopuszczenie do obrotu. Jeżeli zastosowano badania inne niż wspomniane w farmakopei, należy przedstawić dowód na to, że materiały wyjściowe spełniają wymogi jakości danej farmakopei.
- 5) W przypadkach gdy specyfikacja lub inne przepisy zawarte w monografii Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego może być niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe organy mogą wymagać bardziej właściwych specyfikacji od wnioskodawcy ubiegającego się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Domniemana niewystarczalność zgłaszana jest władzom odpowiedzialnym za daną farmakopeę.

IIIb.2C2. **Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei**

IIIb.2C2.1. **Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego**

- 1) Opis podawany jest w postaci monografii.
- 2) Produkcja szczepionek opiera się na systemie partii materiału siewnego oraz na ustalonych komórkach siewnych, ilekroć jest to możliwe. Do wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych składających się z surowicy wskazuje się pochodzenie, ogólny stan zdrowia i stan immunologiczny zwierząt produkcyjnych oraz stosuje się określone zbiorniki materiałów źródłowych.
- 3) Pochodzenie, w tym region geograficzny i historia materiałów wyjściowych, są opisane i udokumentowane.
- 4) W odniesieniu do materiałów wyjściowych modyfikowanych genetycznie informacje te zawierają szczegółowy, takie jak: opis wyjściowych komórek lub szczepów, budowa wektora ekspresyjny (nazwa, pochodzenie, funkcja replikonu, wzmacniacz promotora oraz inne elementy regulacyjne), kontrola ostatecznie wstawionych sekwencji DNA lub RNA, sekwencje oligonukleotydowe wektora plazmidowego w komórkach, plazmid zastosowany do kotransfekcji, dodane lub usunięte geny, właściwości biologiczne końcowego konstruktów i wyrażone geny, liczba kopii oraz stabilność genetyczna.
- 5) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych (GMO), do części jakościowej wniosku należy załączyć dokumenty wymagane na podstawie dyrektywy 2001/18/WE.

- 6) Materiały siewne, w tym komórki siewne oraz surowa surowica do wytwarzania antyserum, jest badany na identyczność, a nieobecność czynników obcych wykazuje się zgodnie z Farmakopeą Europejską.
- 7) Podaje się informacje dotyczące wszystkich substancji pochodzenia biologicznego zastosowanych na którymkolwiek etapie procedury wytwarzania. Informacje te obejmują:
 - a) szczegółowe informacje dotyczące źródła materiałów,
 - b) szczegółowe informacje dotyczące zastosowanego przetwarzania, oczyszczania i inaktywacji wraz z danymi dotyczącymi walidacji tych procesów oraz kontroli podczas produkcji;
 - c) szczegółowe informacje dotyczące wszystkich badań pod kątem skażenia, przeprowadzonych na każdej serii substancji.
- 8) W przypadku wykrycia lub podejrzenia obecności czynników obcych odpowiedni materiał zostaje usunięty lub przetworzony przy użyciu zatwierdzonej metody, aby zmniejszyć ryzyko ich obecności. Jeżeli po zastosowaniu tej metody wykrywa się lub podejrzewa obecność czynników obcych, odpowiedni materiał zostaje użyty tylko wtedy, gdy dalsze przetwarzanie produktu zapewni wyeliminowanie lub inaktywację tych czynników; wyeliminowanie lub inaktywacja tych czynników obcych są wykazywane.
- 9) W przypadku korzystania z komórek siewnych wykazuje się, że charakterystyki komórek nie uległy zmianie aż do najwyższego poziomu pasażowania zastosowanego w produkcji.
- 10) Dla żywych szczepionek atenuowanych należy przedstawić potwierdzenie stabilności charakterystyki atenuacji materiału siewnego. Jeżeli z atenuacją nie jest związana cecha szczególna (np. marker genetyczny, stabilność termiczna) uzyskuje się ją zazwyczaj poprzez brak powrotu do zjadliwości u docelowych gatunków zwierząt.
- 11) Gdy jest to wymagane, przedstawia się próbki biologicznego materiału wyjściowego lub odczynników stosowanych w procedurach badawczych w celu umożliwienia właściwym organom przeprowadzenia badań kontrolnych.

IIIb.2C2.2. **Materiały wyjściowe pochodzenia niebiologicznego**

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

- a) nazwa materiału wyjściowego spełniająca wymagania części IIIb.2A1 pkt 3 jest uzupełniona wszystkimi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi;
- b) opis materiału wyjściowego podany w formie podobnej do tej stosowanej w części opisowej Farmakopei Europejskiej;
- c) funkcja materiału wyjściowego;
- d) metody identyfikacji;
- e) przedstawia się wszelkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy jest to konieczne, długość okresu przechowywania.

IIIb.2D. **Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania**

- 1) Dokumentacja obejmuje dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych przeprowadzanych na etapach pośrednich wytwarzania w celu sprawdzenia spójności procesu wytwarzania i produktu końcowego. Określa się specyfikacje dla każdego z badań kontrolnych i opisuje się metody analityczne. Należy dostarczyć walidację badań kontrolnych w odniesieniu do parametrów uznanych za krytyczne w procesie wytwarzania, jeżeli nie uzasadniono inaczej.
- 2) W odniesieniu do inaktywowanych lub pozbawionych toksyczności szczepionek, inaktywacja lub pozbawienie toksyczności badane są podczas każdego ciągu wytwórczego możliwie jak najszybciej po zakończeniu procesu inaktywacji lub pozbawienia toksyczności, jeżeli proces ten występuje, ale przed następnym etapem produkcji.
- 3) Zgodnie z przepisami dyrektywy 2010/63/UE oraz z Europejską konwencją o ochronie zwierząt kręgowych używanych do celów doświadczalnych oraz do innych celów naukowych badania przeprowadza się w taki sposób, aby wykorzystywać jak najmniejszą liczbę zwierząt i powodować jak najmniej bólu, cierpienia, dystresu lub trwałego uszkodzenia. Stosuje się alternatywne badanie *in vitro*, o ile jest dostępne, jeżeli prowadzi to do zastąpienia lub ograniczenia wykorzystania zwierząt lub zmniejszenia ich cierpienia.

IIIb.2E. Badania kontrolne produktu gotowego

- 1) W odniesieniu do wszystkich badań podaje się wystarczająco szczegółowy opis technik analitycznych dla produktu gotowego, aby umożliwić ocenę jakości.
- 2) W przypadku, w którym istnieją odpowiednie monografie, jeżeli stosuje się procedury badań i granice inne niż podane w monografiach Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli tam nie występują, w krajowej farmakopei jednego z państw członkowskich, dostarcza się dowodu na to, że w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami produkt gotowy spełniłby wymogi w zakresie jakości określone w tej farmakopei dla danej postaci farmaceutycznej. Wniosek o dopuszczenie do obrotu wyszczególnia te badania, które są przeprowadzane na reprezentatywnych próbkach z każdej serii produktu gotowego. W stosownych przypadkach podaje się częstotliwość badań przeprowadzanych na szczepionce gotowej luzem zamiast na serii lub seriach z niej przygotowanych. Wskazuje się limity zwolnienia. Dostarcza się walidację badań kontrolnych przeprowadzonych na produkcie gotowym.
- 3) Podaje się informacje dotyczące ustanowienia i zastąpienia materiału porównawczego. Jeżeli wykorzystano więcej niż jeden wzorzec porównawczy, podaje się historię kwalifikacji opisującą sposób utrzymywania powiązania między poszczególnymi wzorcami.
- 4) Jeśli jest to możliwe, stosuje się chemiczny i biologiczny materiał porównawczy z Farmakopei Europejskiej. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określane i szczegółowo opisywane.
- 5) Zgodnie z przepisami dyrektywy 2010/63/UE oraz z Europejską konwencją o ochronie zwierząt kręgowych używanych do celów doświadczalnych oraz do innych celów naukowych badania przeprowadza się w taki sposób, aby wykorzystywać jak najmniejszą liczbę zwierząt i powodować jak najmniej bólu, cierpienia, dystresu lub trwałego uszkodzenia. Stosuje się alternatywne badanie *in vitro*, o ile jest dostępne, jeżeli prowadzi to do zastąpienia lub ograniczenia wykorzystania zwierząt lub zmniejszenia ich cierpienia.
- 6) Ogólna charakterystyka produktu gotowego
Badania ogólnych charakterystyk odnoszą się, w stosownych przypadkach, do wyglądu oraz do badań fizycznych lub chemicznych obejmujących m.in. konduktywność, pH, lepkość itp. W każdym konkretnym przypadku wnioskodawca ustala dla każdej z tych charakterystyk specyfikacje z odpowiednimi granicami akceptacji.
- 7) Identyfikacja substancji czynnych
W razie potrzeby wykonuje się szczegółowe badanie identyfikacyjne. W stosownych przypadkach badanie identyfikacyjne może być połączone z oznaczaniem miana lub z badaniem siły działania serii.
- 8) Miano lub siła działania serii.
Oznaczanie ilościowe substancji czynnej wykonuje się w odniesieniu do każdej serii, aby wykazać, że mają one odpowiednią siłę działania lub odpowiednie miano do zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności produktu.
- 9) Identyfikacja i oznaczenie adiuwantów
Sprawdza się ilość i rodzaj adiuwantów oraz ich składników w produkcie gotowym, jeżeli nie uzasadniono inaczej.
- 10) Identyfikacja i oznaczenie składników substancji pomocniczej
Na tyle, na ile jest to konieczne, substancje pomocnicze podlegają co najmniej badaniom identyfikacyjnym.
W odniesieniu do czynników konserwujących obowiązkowe są badania górnej i dolnej granicy. Obowiązkowe jest badanie górnej granicy dla każdego innego składnika substancji pomocniczej, który może spowodować wzrost możliwości wystąpienia działań niepożądanych.
- 11) Badanie sterylności i czystości
W przypadku produktów podawanych pozajelitowo wykazuje się wolność of czynników obcych (bakterii, mykoplazm, grzybów i, w stosownych przypadkach, endotoksyn bakteryjnych) zgodnie z Farmakopeą Europejską. W przypadku produktów nieplłynnych, nie podawanych pozajelitowo, jeżeli jest to adekwatnie uzasadnione, zamiast badania sterylności akceptowalne może być przestrzeganie maksymalnej granicy obciążenia biologicznego.

W zależności od rodzaju immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz metody i warunków produkcji przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania braku skażenia czynnikami obcymi lub innymi substancjami. W celu wykazania braku występowania czynników obcych stosuje się podejście oparte na analizie ryzyka, zgodnie z opisem w Farmakopei Europejskiej.

12) Wilgotność resztkowa

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

13) Objętość napełniania

Przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania prawidłowej objętości napełniania.

IIIb.2F. **Jednorodność między kolejnymi seriami**

W celu zapewnienia zgodności jakości między poszczególnymi seriami oraz wykazania zgodności ze specyfikacjami przedstawia się pełny protokół dotyczący trzech kolejnych serii odpowiadających rutynowej produkcji i podający wyniki wszystkich badań przeprowadzonych podczas produkcji i na produkcie gotowym. Dane dotyczące zgodności uzyskane z badania produktów skojarzonych można wykorzystać dla produktów pochodnych zawierających jeden lub więcej tych samych składników.

IIIb.2G. **Badania stabilności**

- 1) Badania stabilności obejmują stabilność substancji czynnej i produktu gotowego, w tym rozpuszczalnika, w stosownych przypadkach.
- 2) Podaje się opis podjętych badań, na których podstawie ustalono długość okresu trwałości, zalecane warunki przechowywania oraz proponowane specyfikacje przy końcu okresu trwałości substancji czynnej i produktu gotowego. Badania te są zawsze badaniami w czasie rzeczywistym.
Jeżeli produkty pośrednie uzyskiwane na różnych etapach procesu wytwarzania są przechowywane, przewidziane warunki i długość przechowywania są adekwatnie uzasadniane na podstawie dostępnych danych dotyczących stabilności.
- 3) Badania stabilności produktu gotowego przeprowadza się na co najmniej trzech reprezentatywnych seriach wyprodukowanych zgodnie z opisanym procesem wytwarzania oraz na produktach przechowywanych w końcowych pojemnikach; badania te obejmują przeprowadzane w regularnych odstępach czasu badania stabilności biologicznej i fizykochemicznej produktu gotowego do czasu upływu trzech miesięcy od końca deklarowanego okresu trwałości.
- 4) Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowaną długość okresu trwałości w proponowanych warunkach przechowywania. Wyniki uzyskane w badaniach stabilności uwzględnia się przy określaniu odpowiedniej postaci użytkowej oraz specyfikacji zwalniania, aby zapewnić zgodność produktu z deklarowanym okresem trwałości.
- 5) W przypadku, w którym produkt jest podawany w paszy, podaje się informację dotyczącą długości okresu trwałości produktu na różnych etapach mieszania, gdy postępuje się zgodnie z zaleceniami.
- 6) W przypadku, w którym produkt gotowy wymaga rozpuszczenia przed podaniem lub jest podawany w wodzie pitnej, wymagane jest podanie długości okresu trwałości produktu rozpuszczonego zgodnie z zaleceniami. Przedstawia się dane potwierdzające proponowaną długość okresu trwałości rozpuszczonego produktu.
- 7) Dane dotyczące stabilności uzyskane z badania produktów skojarzonych można wykorzystać, gdy jest to należyte uzasadnione, dla produktów pochodnych zawierających jeden lub więcej tych samych składników.
- 8) W przypadku pojemników wielodawkowych, podaje się dane dotyczące stabilności w celu uzasadnienia okresu trwałości po pierwszym napczęciu lub otwarciu opakowania oraz określa się specyfikację okresu trwałości w trakcie stosowania.
- 9) Wykazuje się skuteczność każdego systemu konserwującego.
- 10) Informacje o skuteczności konserwantów w innych podobnych immunologicznych weterynaryjnych produktach leczniczych tego samego producenta można uznać za wystarczające.

- 11) Jeżeli substancje czynne są przechowywane, przewidziane warunki i długość przechowywania określa się na podstawie danych dotyczących stabilności. Dane te można uzyskać albo badając same substancje czynne, albo przeprowadzając odpowiednie badania produktu gotowego.

IIIb.2H. **Inne informacje**

Informacje dotyczące jakości immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego nieujęte w niniejszej sekcji można zawrzeć w dokumentacji.

IIIb.3. **Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)**

IIIb.3A. **Wymogi ogólne**

- 1) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa musi być adekwatna na potrzeby oceny:
 - a) bezpieczeństwa immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego przy podawaniu gatunkom docelowym oraz wszelkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić w przypadku stosowania w proponowanych warunkach; działania niepożądane są oceniane w odniesieniu do potencjalnych korzyści produktu;
 - b) potencjalnie szkodliwych skutków wywołanych u ludzi przez pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych lub substancji w środkach spożywczych pozyskiwanych od leczonych zwierząt;
 - c) potencjalnych zagrożeń, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;
 - d) potencjalnych zagrożeń dla środowiska naturalnego wynikających ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) Badania przedkliniczne przeprowadza się zgodnie z wymogami dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP).

Badania niespełniające wymagań dobrej praktyki laboratoryjnej mogą być akceptowane w przypadku badań na gatunkach niedocelowych, a także w przypadku badań oceniających immunologiczne, biologiczne lub genetyczne właściwości szczepów szczepionkowych w odpowiednio kontrolowanych warunkach. Inne odchylenia należy uzasadnić.
- 3) Wszystkie badania bezpieczeństwa przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem badań, który jest zarejestrowany na piśmie przed ich rozpoczęciem. Dobrostan zwierząt użytych do badań podlega nadzorowi weterynaryjnemu i jest brany pod uwagę podczas opracowywania każdego protokołu badań i podczas całego okresu prowadzenia badań.
- 4) Wymagane są ustanowione wcześniej, pisemne, systematyczne procedury dotyczące organizacji, przeprowadzania i weryfikacji badań bezpieczeństwa oraz dotyczące zbierania danych i dokumentacji w odniesieniu do takich badań.
- 5) Badania kliniczne (badania terenowe) przeprowadza się zgodnie z ustalonymi zasadami dobrej praktyki klinicznej (DPK). Odchylenia należy uzasadnić.
- 6) Badania bezpieczeństwa są zgodne z odpowiednimi wymogami Farmakopei Europejskiej. Odchylenia należy uzasadnić.
- 7) Badania bezpieczeństwa przeprowadza się na gatunkach docelowych. Stosowaną dawką jest ilość produktu zalecana do stosowania, a seria użyta w badaniach bezpieczeństwa pochodzi z serii wyprodukowanych zgodnie z procesem wytwarzania opisanym w części 2 wniosku.
- 8) W przypadku badań laboratoryjnych opisanych w sekcjach B.1, B.2 i B.3 dawka weterynaryjnego produktu leczniczego posiada maksymalne miano, zawartość antygeny lub siłę działania. W razie konieczności stężenie antygeny można dostosować w celu osiągnięcia wymaganej dawki.
- 9) Bezpieczeństwo immunologiczne weterynaryjnego produktu leczniczego jest przedstawiane w odniesieniu do każdej kategorii docelowych gatunków zwierząt, dla której zaleca się jego stosowanie, każdą zalecaną drogą i metodą podania oraz stosując proponowany schemat podawania. O ile jest to naukowo uzasadnione, można stosować scenariusz najgorszego przypadku w zakresie drogi i metody podania.

- 10) W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych składających się z żywych organizmów specjalne wymogi zawarte są w części B.6.
- 11) Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o dopuszczenie do obrotu składane są zgodnie z wymogami dotyczącymi badań przedklinicznych i badań klinicznych opisanymi w części IIIb.4B pkt 4 i IIIb.4C pkt 3..

IIIb.3B. **Badania przedkliniczne**

- 1) **Bezpieczeństwo podania jednej dawki**

Immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy jest podawany w zalecanej dawce i każdą zalecaną drogą i metodą podawania zwierzętom, dla których jest przeznaczony, z każdego gatunku i każdej istotnej kategorii (np. minimalny wiek, osobniki ciężarne).

Zwierzęta obserwuje się i bada codziennie pod kątem oznak reakcji ogólnoustrojowych i miejscowych do czasu, gdy wystąpienie reakcji nie jest już spodziewane, ale we wszystkich przypadkach przez co najmniej 14 dni po podaniu. W stosownych przypadkach badania te obejmują szczegółowe, pośmiertne makroskopowe i mikroskopowe badania miejsca wstrzyknięcia. Zapisuje się inne obiektywne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary wydajności produkcyjnej.

Badania te mogą stanowić część badań nad powtórными dawkami wymaganych w pkt 3 lub mogą zostać pominięte, jeśli wyniki badań nad nadmiernymi dawkami wymaganych w pkt 2 nie wykazały żadnych poważnych objawów reakcji ogólnoustrojowych lub miejscowych. W przypadku pominięcia reakcje ogólnoustrojowe lub miejscowe zaobserwowane w badaniu nad nadmiernymi dawkami przyjmuje się za podstawę do opisu bezpieczeństwa produktu w charakterystyce produktu leczniczego.

- 2) **Bezpieczeństwo jednorazowego podania nadmiernej dawki**

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

Nadmierną dawkę immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, obejmującą zazwyczaj dziesięć dawek, podaje się każdą drogą i metodą podawania zwierzętom z najbardziej wrażliwych kategorii gatunków docelowych, chyba że uzasadniony jest wybór najbardziej wrażliwych z kilku podobnych dróg podawania. W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych we wstrzyknięciach, wybór dawki i drogi oraz metody podawania uwzględnia maksymalną objętość, jaką można podać w dowolnym pojedynczym miejscu wstrzyknięcia.

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

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

- 3) **Bezpieczeństwo powtórnego podania jednej dawki**

W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, które mają być podawane więcej niż jeden raz, w ramach podstawowego planu podawania, wymagane są badania nad powtórным podaniem jednej dawki w celu wykrycia wszelkich niepożądanych działań wywołanych takim podaniem.

Badanie to przeprowadza się na najwrażliwszych kategoriach z gatunków docelowych (pod względem np. szczególnych ras lub grup wiekowych), stosując każdą zalecaną drogę i metodę podawania.

Liczba podań nie może być mniejsza niż maksymalna zalecana liczba; w przypadku szczepionek uwzględnia się liczbę podań szczepienia pierwotnego i pierwsze ponowne szczepienie.

Odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami może być krótszy niż podany w charakterystyce produktu leczniczego. Wybrany odstęp należy uzasadnić w odniesieniu do proponowanych warunków stosowania.

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

4) Badanie wydajności reprodukcyjnej

Badanie wydajności reprodukcyjnej jest brane pod uwagę w przypadku, gdy immunologiczny produkt weterynaryjny jest przeznaczony do stosowania lub może być stosowany u zwierząt ciężarnych lub ptaków nieśnych oraz gdy dane sugerują, że materiał wyjściowy, od którego pochodzi produkt, może być potencjalnym czynnikiem ryzyka.

Wydajność reprodukcyjna osobników męskich oraz nieciężarnych i ciężarnych osobników żeńskich jest badana za pomocą zalecanej dawki i najwrażliwszej drogi oraz metody podawania.

W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zalecanych do stosowania u zwierząt ciężarnych, badanie wydajności reprodukcyjnej dotyczy bezpieczeństwa podawania podczas całego okresu ciąży lub podczas określonego okresu ciąży uwzględniającego planowane wykorzystanie produktu.

Okres obserwacji zostaje przedłużony do porodu w celu zbadania możliwego szkodliwego wpływu na potomstwo, jak również działania teratogenicznego i poronnego.

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

5) Badanie funkcji immunologicznych

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

6) Specjalne wymagania w stosunku do żywych szczepionek

1) Rozprzestrzenianie się szczepu szczepionki

Przenoszenie szczepu szczepionki od zwierzęcia zaszczepionego na nieszczepione zwierzęta docelowe bada się, stosując zalecane drogi podania, które mogą spowodować przenoszenie. Ponadto niezbędne może być zbadanie przenoszenia na gatunki niebędące gatunkami docelowymi, a mogące być bardzo podatne na żywy szczep szczepionkowy. Należy przedstawić ocenę liczby przejść między zwierzętami, do których może dojść w normalnych warunkach stosowania, oraz potencjalnych skutków.

2) Rozsiewanie w zaszczepionym zwierzęciu

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

3) Wzrost zjadliwości

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

4) Właściwości biologiczne szczepu szczepionki

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

W przypadku szczepionek zawierających żywe organizmy zmodyfikowane genetycznie, jeżeli produkt obcego genu włączono do szczepu jako białko strukturalne, uwzględnia się ryzyko zmiany tropizmu lub zjadliwości szczepu oraz, w stosownych przypadkach, przeprowadza się specjalne badania.

- 5) Rekombinacja lub genomyczny reasortyment szczepów
- Ocenia się prawdopodobieństwo rekombinacji lub genomicznego reasortymentu szczepów terenowych lub innych oraz omawia skutki takich zdarzeń.
- 7) Bezpieczeństwo użytkownika
- Sekcja ta zawiera omówienie skutków opisanych w częściach IIIb.3 A–IIIb.3B, w którym powiązано te skutki z rodzajem i zakresem narażenia człowieka w kontakcie z produktem, co ma na celu opracowanie stosownych ostrzeżeń dla użytkowników oraz innych środków zarządzania ryzykiem.
- Bezpieczeństwo użytkownika należy zapewnić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję.
- 8) Interakcje
- Jeżeli w charakterystyce produktu znajduje się oświadczenie dotyczące kompatybilności z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi, badane jest bezpieczeństwo połączenia. Wszelkie znane interakcje z weterynaryjnymi produktami leczniczymi są opisywane.

IIIb.3C. **Badania kliniczne**

Wyniki badań przedklinicznych uzupełnia się danymi z badań klinicznych, wykorzystując serie reprezentatywne dla procesu wytwarzania opisanego we wniosku o dopuszczenie do obrotu, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. W tych samych badaniach klinicznych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.

IIIb.3D. **Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego**

- 1) Ocenę ryzyka środowiskowego przeprowadza się w celu oszacowania potencjalnie szkodliwych skutków dla środowiska naturalnego, które mogą zostać wywołane przez zastosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, oraz rozpoznania zagrożenia wiążącego się z tymi skutkami. W ocenie określa się również wszelkie środki ostrożności, które mogą być konieczne do ograniczenia takiego ryzyka.
- 2) Ocena obejmuje dwie fazy. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z wytycznymi publikowanymi przez Agencję. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:
- docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania;
 - drogę i metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego;
 - możliwe wydalanie lub wydzielanie produktu i jego substancji czynnych do środowiska przez leczone zwierzęta; jego trwałość w tych wydalinach lub wydzielinach;
 - usuwanie niewykorzystanego produktu lub jego odpadów.
- 3) W przypadku żywych szczepów szczepionkowych, które mogą wywoływać choroby odzwierzęce, ocenia się ryzyko dla ludzi.
- 4) Jeżeli wnioski z pierwszej fazy wskazują na istotną możliwość wystąpienia ryzyka związanego z produktem dla środowiska, wnioskodawca przechodzi do drugiej fazy i ocenia potencjalne ryzyko, jakie weterynaryjny produkt leczniczy może stwarzać dla środowiska. W stosownych przypadkach przeprowadza się dalsze badania dotyczące wpływu produktu (na glebę, wodę, powietrze, systemy wodne, organizmy, które nie są organizmami docelowymi).
- 5) W przypadku szczepionek DNA szczególną obawę w kwestii bezpieczeństwa budzi potencjalne ryzyko migracji DNA do tkanek gonad oraz potencjalnego przeniesienia DNA do komórek linii zarodkowej zaszczipionych samców i samic, a tym samym potencjalnego przeniesienia na potomstwo. Wnioskodawca ocenia i omawia potencjalne zagrożenie (zagrożenia), jakie mogą stwarzać takie immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze dla zdrowia ludzkiego i środowiska (w tym roślin i zwierząt). Jeżeli zidentyfikowano potencjalne zagrożenie, przeprowadza się badania wpływu szczepionki w zależności od jej zastosowania u zwierząt domowych lub u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność w celu udzielenia informacji na ten temat.

IIIb.3E. Ocena wymagana w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych

- 1) W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO) lub z nich złożonego do wniosku należy załączyć dokumenty wymagane na podstawie art. 2 i części C dyrektywy 2001/18/WE oraz szczegółowe wytyczne dotyczące GMO.
- 2) W poszczególnych przypadkach dokładnie ocenia się potencjalne działania niepożądane dla zdrowia ludzkiego i środowiska, które mogą wystąpić w wyniku przeniesienia genów z GMO do innych organizmów lub powstać w wyniku modyfikacji genetycznych. Celem takiej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego jest identyfikacja i ocena potencjalnych bezpośrednich i pośrednich, natychmiastowych lub opóźnionych działań niepożądanych GMO dla zdrowia ludzkiego i środowiska (w tym roślin i zwierząt) i przeprowadza się ją zgodnie z zasadami z załącznika II do dyrektywy 2001/18/WE.

IIIb.3F. Badania pozostałości, które należy włączyć do badań przedklinicznych

- 1) W odniesieniu do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych nie istnieje zazwyczaj konieczność przeprowadzania badań pozostałości.
- 2) W przypadku gdy przy wytwarzaniu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność stosuje się antybiotyki, adiuwanty, konserwanty lub jakiegokolwiek inne substancje pomocnicze, lub wchodzi one w skład końcowej postaci użytkowej, należy zwrócić uwagę na możliwość narażenia konsumenta na pozostałości w środkach spożywczych pochodzących od leczonych zwierząt oraz na zgodność z prawodawstwem dotyczącym dopuszczalnych limitów pozostałości. Uwzględnia się wpływ na bezpieczeństwo konsumenta wynikający z ich potencjalnej obecności w produkcie gotowym.
- 3) W przypadku żywych szczepionek przeciwko ugruntowanym chorobom odzwierzęcym, oprócz badań nad rozsiewaniem może być wymagane określenie pozostałości organizmów szczepionkowych w miejscu wstrzyknięcia. Gdy jest to niezbędne, bada się działanie takich pozostałości.
- 4) Proponuje się okres karencji i omawia jego stosowność w odniesieniu do wszystkich przeprowadzonych badań nad pozostałościami.

IIIb.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)**IIIb.4A. Wymogi ogólne**

- 1) Należy przestrzegać następujących wymogów ogólnych:
 - a) badania skuteczności są zgodne z ogólnymi wymogami Farmakopei Europejskiej. Odchylenia należy uzasadnić.
 - b) podstawowy parametr, na którym opiera się określenie skuteczności, musi określić prowadzący badania podczas projektowania badania i nie można zmienić go po zakończeniu badania;
 - c) planowaną analizę statystyczną szczegółowo opisano w protokołach badań;
 - d) wybór szczepów antygenów lub szczepionki uzasadnia się na podstawie danych epizootycznych;
 - e) próby skuteczności przeprowadzane w laboratorium są próbami kontrolowanymi obejmującymi nieleczone zwierzęta kontrolne, chyba że jest to nieuzasadnione ze względu na dobrostan zwierząt, a skuteczność można wykazać w inny sposób.
- 2) Badania przedkliniczne są z zasady poparte próbami przeprowadzonymi w warunkach terenowych.

Jeżeli badania przedkliniczne w pełni potwierdzają twierdzenia zawarte w charakterystyce produktu leczniczego, nie są wymagane próby przeprowadzane w warunkach terenowych.

Wyniki badań przedklinicznych uzupełnia się danymi z badań klinicznych, wykorzystując serie reprezentatywne dla procesu wytwarzania opisanego we wniosku o dopuszczenie do obrotu, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. W tych samych badaniach klinicznych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.

- 3) Wszystkie próby należy opisać wystarczająco szczegółowo, aby zapewnić właściwemu organowi możliwość przeprowadzenia odpowiedniej oceny. Należy wykazać ważność wszystkich technik stosowanych w próbie.
- 4) Zgłasza się wszystkie wyniki bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne:
 - a) Skuteczność immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego jest przedstawiana w odniesieniu do każdej kategorii docelowego gatunku zwierząt, dla której zaleca się jego stosowanie, każdą zalecaną drogą i metodą podania oraz stosując proponowany schemat podawania. Rozpoczęcie i okres trwania ochrony jest ustalany na podstawie danych z prób i nimi poparty, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.
 - b) W stosownych przypadkach należy właściwie ocenić wpływ przeciwciał nabytych na drodze pasywnej lub pochodzących od matki na skuteczność szczepionek podawanych zwierzętom w wieku, w którym nadal występuje odporność nabyta od matki.
 - c) Wykazuje się skuteczność każdego składnika wielwartościowych oraz skojarzonych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych. W przypadku, w którym zaleca się podawanie produktu w połączeniu z innym weterynaryjnym produktem leczniczym, należy wykazać skuteczność połączenia za pomocą odpowiednich badań. Wszelkie znane interakcje z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi są opisywane.
 - d) Ilekroć produkt stanowi część schematu szczepienia zalecanego przez wnioskodawcę, wykazuje się, jako całość, efekt »primingu« lub wzmocnienia albo wpływ immunologicznego produktu weterynaryjnego na skuteczność schematu.
 - e) Stosowaną dawką jest ilość produktu zalecana do stosowania, a seria użyta w badaniach skuteczności pochodzi z serii wyprodukowanych zgodnie z procesem wytwarzania opisanym w części 2 wniosku.
 - f) W odniesieniu do diagnostycznych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych zwierzętom wnioskodawca wskazuje, w jaki sposób należy interpretować reakcje na ten produkt.
 - g) W przypadku szczepionek mających na celu umożliwienie rozróżnienia między zwierzętami zaszczepionymi a zakażonymi (szczepionki markerowe), jeżeli deklarowana skuteczność zależy od badań diagnostycznych *in vitro*, przedstawia się wystarczające dane dotyczące badań diagnostycznych, aby umożliwić właściwą ocenę deklaracji dotyczących właściwości markera.

IIIb.4B. **Badania przedkliniczne**

- 1) Wykazanie skuteczności przeprowadza się z zasady w dobrze kontrolowanych warunkach laboratoryjnych za pomocą prowokacji po podaniu zwierzęciu docelowemu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego w zalecanych warunkach zastosowania. Na tyle, na ile jest to możliwe, warunki przeprowadzania prowokacji odzwierciedlają naturalne warunki infekcji. Przedstawia się szczegółowe informacje na temat szczepu zastosowanego w prowokacji i jego znaczenia.
- 2) W przypadku żywych szczepionek produkt wykorzystywany do badań skuteczności pozyskuje się z serii o minimalnym mianie lub sily działania. W przypadku pozostałych produktów wykorzystuje się produkty z serii o minimalnej zawartości czynnej lub sily działania oczekiwanej na koniec okresu ważności, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.
- 3) Jeżeli jest to możliwe, wyszczególnia się i dokumentuje mechanizmy odpornościowe (przenoszone przez komórki/humoralne, miejscowe/ogólne klasy immunoglobuliny) występujące po podaniu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego zwierzęciu docelowemu zalecaną drogą podania.
- 4) W stosunku do wszystkich badań przedklinicznych przedstawia się:
 - a) streszczenie;
 - b) w stosownych przypadkach – poświadczenie zgodności badań przedklinicznych z dobrą praktyką laboratoryjną;
 - c) nazwę podmiotu przeprowadzającego badania;

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

IIIb.4C. **Badania kliniczne**

- 1) Wyniki badań przedklinicznych uzupełnia się danymi z badań terenowych, wykorzystując serie reprezentatywne dla procesu wytwarzania opisanego we wniosku o dopuszczenie do obrotu, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. W tych samych badaniach terenowych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.
- 2) W przypadku, w którym badania przedkliniczne nie uzasadniają skuteczności, można zaakceptować tylko rezultaty badań terenowych.
- 3) Dane szczegółowe dotyczące badań terenowych muszą być wystarczająco precyzyjne, aby pozwolić na obiektywną ocenę. Zawierają one:
 - a) streszczenie;
 - b) poświadczenie zgodności z dobrą praktyką kliniczną,
 - c) nazwę, adres, funkcję i kwalifikacje prowadzącego badania;
 - d) miejsce i datę podania oraz kod identyfikacyjny, który można powiązać z nazwiskiem i adresem właściciela zwierzęcia (zwierząt);
 - e) szczegółowe informacje z protokołu z prób, podające opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów, dane takie jak: drogę i metodę podawania, schemat podawania, dawkę, kategorie zwierząt, czas trwania obserwacji, odczyn serologiczny i inne badania przeprowadzone na zwierzętach po podaniu;
 - f) w przypadku zwierząt kontrolnych – czy otrzymywały placebo, produkt konkurencyjny, czy nie otrzymywały leczenia;
 - g) identyfikację zwierząt leczonych i kontrolnych (w odpowiednich przypadkach zbiorczą lub indywidualną), taką jak: gatunek, rasa lub odmiana, wiek, waga, płeć, stan fizjologiczny;

- h) krótki opis metody hodowli i karmienia, podając rodzaj i ilości wszelkich dodatków paszowych;
- i) wszystkie dane szczegółowe dotyczące obserwacji, wydajności produkcyjnej i wyników (ze średnimi lub odchyleniami standardowymi); w przypadku wykonywania badań i pomiarów na poszczególnych osobnikach podaje się dane dotyczące poszczególnych przypadków;
- j) w przypadku, w którym wymaga tego program badawczy – statystyczną analizę wyników oraz odchylenie danych;
- k) wszystkie obserwacje i wyniki badań, bez względu na to, czy są one korzystne, czy niekorzystne, z pełnym oświadczeniem dotyczącym obserwacji i wyników z obiektywnych badań aktywności, wymaganych dla oceny produktu; wyszczególnia się zastosowane techniki oraz wyjaśnia znaczenie każdej zmiany w wynikach;
- l) skutki dla wydajności produkcyjnej zwierząt;
- m) liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;
- n) rodzaj, częstotliwość oraz czas trwania zaobserwowanych działań niepożądanych;
- o) wystąpienie oraz przebieg każdej współistniejącej choroby;
- p) wszystkie szczegółowe informacje dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych (poza tymi, których badanie dotyczy), które podano przed lub równocześnie z produktem badanym bądź podczas okresu obserwacyjnego; szczególne informacje o wszelkich zaobserwowanych interakcjach;
- q) wszelkie inne obserwacje i odchylenia od protokołu oraz ich możliwy wpływ na wyniki;
- r) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu.

SEKCJA IV

WYMAGANIA DOTYCZĄCE OKREŚLONYCH WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IV.1. **Wnioski dotyczące odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych**

- IV.1.1. Wnioski oparte na art. 18 (odtwórcze weterynaryjne produkty lecznicze) zawierają dane opisane w częściach 1 i 2 sekcji II niniejszego załącznika. Jeżeli jest to wymagane, zgodnie z art. 18 ust. 7 dołącza się ocenę ryzyka dla środowiska. Ponadto dokumentacja zawiera dane wykazujące, że produkt ma taki sam jakościowy i ilościowy skład pod względem substancji czynnych oraz taką samą postać farmaceutyczną co referencyjny produkt leczniczy; jak również dane wykazujące biorównoważność z referencyjnym produktem leczniczym lub uzasadnienie nieprzeprowadzenia takich badań wraz z odesłaniem do przyjętych wytycznych. Wszystkie doubtne postacie farmaceutyczne natychmiastowego uwalniania uznaje się za tę samą postać farmaceutyczną.

W przypadku biologicznych (w tym immunologicznych) weterynaryjnych produktów leczniczych zasadniczo nie uważa się za właściwe standardowego podejścia opartego na produktach odtwórczych i stosuje się podejście hybrydowe (zob. część IV.2.).

- IV.1.2. W przypadku odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych krytyczne sprawozdania ekspertów dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności koncentrują się w szczególności na poniższych elementach:
- a) podstawach twierdzenia o biorównoważności;
 - b) streszczeniu dotyczącym zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, jak również w gotowym produkcie leczniczym (i w odpowiednich przypadkach w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania), razem z oceną tych zanieczyszczeń;
 - c) ocenie badań biorównoważności lub innych informacji, które mogą przyczynić się do stwierdzenia biorównoważności, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję;
 - d) wszelkich dodatkowych danych w celu przedstawienia dowodów na równoważność bezpieczeństwa i skuteczności własności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczanej substancji czynnej;

- e) przeglądzie oceny ryzyka dla bezpieczeństwa użytkownika z naciskiem na różnice między odtwórczymi i referencyjnymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi (np. skład substancji pomocniczych);
- f) przeglądzie oceny ryzyka dla środowiska, w stosownych przypadkach.

IV.1.3. W przypadku wniosku dotyczącego odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego substancję przeciwdrobnoustrojową przedstawia się informacje o poziomie oporności znanym z danych bibliograficznych.

IV.1.4. W przypadku odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego substancję przeciwpasożytniczą przedstawia się informacje o poziomie oporności znanym z danych bibliograficznych.

IV.1.5. W przypadku odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do podawania domięśniowego, podskórnego lub przezskórnego przedstawia się następujące dane dodatkowe:

- a) dowody wykazujące równoważne albo odmienne zanikanie pozostałości z miejsca podania, które mogą być potwierdzone odpowiednimi badaniami dotyczącymi zanikania pozostałości;
- b) dowody wykazujące tolerancję zwierząt docelowych w odniesieniu do miejsca podania, które mogą być potwierdzone odpowiednimi badaniami tolerancji u zwierząt docelowych.

IV.2. **Wnioski dotyczące hybrydowych weterynaryjnych produktów leczniczych**

IV.2.1. Wnioski oparte na art. 19 (hybrydowe weterynaryjne produkty lecznicze) dotyczą weterynaryjnych produktów leczniczych, które są podobne do referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego, ale które nie spełniają warunków określonych w definicji odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego.

IV.2.2. Do każdego takiego wniosku dołącza się następujące informacje:

- a) wszystkie dane opisane w częściach 1 i 2 sekcji II lub III, w stosownych przypadkach, niniejszego załącznika;
- b) w przypadku części 3 i 4 dokumentacji wnioski hybrydowe mogą opierać się częściowo na wynikach odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa, pozostałości, badań przedklinicznych i klinicznych w odniesieniu do już dopuszczonego referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego, a częściowo na nowych danych. W stosownych przypadkach nowe dane zawierają ocenę ryzyka dla bezpieczeństwa użytkownika oraz ocenę ryzyka dla środowiska zgodnie z art. 18 ust. 7. Ponadto w przypadku odpowiednich produktów (na przykład środków przeciwdrobnoustrojowych, środków przeciwpasożytniczych) w stosownych przypadkach uwzględnia się ryzyko rozwoju oporności.

IV.2.3. W przypadku biologicznych (w tym immunologicznych) weterynaryjnych produktów leczniczych przedstawia się wyczerpujący przegląd porównywalności, obejmujący jakość, bezpieczeństwo i skuteczność.

IV.2.4. W przypadku odniesienia do danych pochodzących z innego dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego przedstawia się uzasadnienie wykorzystania i istotności tych danych dla nowego produktu.

IV.2.5. Zakres nowych danych wymaganych do wykazania bezpieczeństwa i skuteczności będzie zależał od specyficznych cech poszczególnych nowych produktów oraz różnic między nimi a referencyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym i określa się go w poszczególnych przypadkach. Nowe dane przedkliniczne i kliniczne dla nowego produktu przedstawia się w odniesieniu do wszystkich aspektów, w których przypadku referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy nie zapewnia odpowiedniego wsparcia.

IV.2.6. Jeżeli przeprowadzane są nowe badania z seriami referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w państwie trzecim, wnioskodawca wykazuje, że referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu zgodnie z wymogami równoważnymi tym, jakie ustanowiono w Unii, oraz że wysokie podobieństwo tych dwóch produktów pozwala na ich wymienne stosowanie w badaniach przedklinicznych lub klinicznych.

IV.3. **Wnioski dotyczące złożonych weterynaryjnych produktów leczniczych**

IV.3.1. Wniosek dotyczący produktu złożonego zawierającego ustalone połączenie z indywidualnymi substancjami czynnymi, które były już przedmiotem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego w EOG, przedkłada się na podstawie art. 20.

Produkt złożony zawierający ustalone połączenie zawierający co najmniej jedną nową substancję czynną, która nie została jeszcze dopuszczona do obrotu w ramach weterynaryjnego produktu leczniczego w EOG, przedkłada się na podstawie art. 8.

IV.3.2. W przypadku wniosków przedłożonych na podstawie art. 20 przedstawia się pełną dokumentację zawierającą części 1, 2, 3 i 4.

IV.3.3. Dostarcza się solidne uzasadnienie naukowe oparte na ważnych zasadach terapeutycznych dla połączenia substancji czynnych, w tym dane kliniczne wykazujące potrzebę i wpływ wszystkich substancji czynnych w momencie leczenia.

IV.3.4. Ogólnie rzecz biorąc, dla produktu złożonego zawierającego ustalone połączenie dostarcza się wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności; z kolei dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dla poszczególnych substancji czynnych nie są wymagane, z wyjątkiem wyjaśnienia ich indywidualnych właściwości farmakologicznych.

IV.3.5. Jeżeli wnioskodawca ma dostęp do wystarczająco szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pojedynczej znanej substancji czynnej, dane te można dostarczyć w celu uniknięcia konieczności przeprowadzenia niektórych badań z mieszkanką stałą lub wniesienia istotnych informacji. W takim przypadku należy również zbadać możliwą interakcję między substancjami czynnymi.

IV.3.6. W odniesieniu do produktu złożonego zawierającego ustalone połączenie przeprowadza się ocenę bezpieczeństwa użytkownika, ocenę ryzyka dla środowiska, badania nad zanikaniem pozostałości oraz badania kliniczne.

IV.3.7. Należy przedstawić badanie bezpieczeństwa zwierząt docelowych z zastosowaniem końcowej postaci użytkowej, chyba że jego pominięcie jest uzasadnione.

IV.4. **Wnioski oparte na świadomej zgodzie**

IV.4.1. Wnioski oparte na art. 21 dotyczą produktów o identycznym składzie, postaci farmaceutycznej i procesie wytwarzania (w tym w odniesieniu do surowców i materiałów wyjściowych, parametrów procesu i miejsc wytwarzania) co już dopuszczone weterynaryjne produkty lecznicze.

IV.4.2. Dokumentacja dla takich wniosków zawiera jedynie dane dla części 1 A i 1B, jak opisano w załączniku I (pkt 1–6.4), pod warunkiem że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu już dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego wyrazi pisemną zgodę, aby wnioskodawca odniósł się do treści części 1C, 2, 3 i 4 dokumentacji tego produktu. W takim przypadku nie ma ponadto potrzeby składania krytycznych sprawozdań ekspertów dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Wnioskodawca dostarcza dowód pisemnej zgody wraz z wnioskiem.

IV.5. **Wnioski oparte na danych bibliograficznych**

IV.5.1. Dla weterynaryjnych produktów leczniczych, których substancje czynne miały lub mają ugruntowane zastosowanie weterynaryjne, o którym mowa w art. 22, o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczegółowe.

IV.5.2. Należy przedstawić pełną dokumentację (zawierającą części 1, 2, 3 i 4). Wnioskodawca przedkłada części 1 i 2 zgodnie z opisem w niniejszym załączniku. W odniesieniu do części 3 i 4 w celu uwzględnienia bezpieczeństwa i skuteczności przedkłada się szczegółową bibliografię naukową wraz z informacjami wykazującymi właściwe powiązania między odniesieniami bibliograficznymi a weterynaryjnym produktem leczniczym. Dane bibliograficzne mogą wymagać uzupełnienia pewną dokumentacją właściwą dla produktu, na przykład oceną bezpieczeństwa użytkownika i ryzyka dla środowiska lub danymi z badań nad pozostałościami, w celu uzasadnienia wszelkich proponowanych okresów karencji.

IV.5.3. W celu wykazania ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego stosuje się szczegółowe zasady określone w częściach IV.5.3.1–IV.5.3.1.2.

- IV.5.3.1. W celu wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego weterynaryjnego składników weterynaryjnych produktów leczniczych bierze się pod uwagę poniższe czynniki:
- okres regularnego stosowania danej substancji czynnej u gatunków docelowych przy użyciu proponowanej drogi podania i schematu dawek;
 - ilościowe aspekty stosowania substancji czynnych, z uwzględnieniem zakresu, w jakim substancje te są lub były stosowane w praktyce, oraz zakresu stosowania w ujęciu geograficznym;
 - stopień naukowego zainteresowania stosowaniem danych substancji czynnych (mający odzwierciedlenie w opublikowanej literaturze naukowej);
 - spójność ocen naukowych.
- IV.5.3.2. Do ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego różnych substancji czynnych niezbędne mogą być różne okresy. W żadnym przypadku czas wymagany do ustalenia ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego w odniesieniu do składnika produktu leczniczego nie może być krótszy niż dziesięć lat od czasu pierwszego systematycznego i udokumentowanego użycia tej substancji jako weterynaryjnego produktu leczniczego w Unii.
- IV.5.3.3. Zastosowanie weterynaryjne nie oznacza wyłącznie zastosowania jako dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego. Ugruntowane zastosowanie weterynaryjne odnosi się do stosowania w określonym celu terapeutycznym u gatunków docelowych.
- IV.5.3.4. Jeżeli substancję o ugruntowanym zastosowaniu proponuje się do całkowicie nowych wskazań terapeutycznych, nie jest możliwe odwołanie się wyłącznie do ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego. Niezbędne jest dostarczenie dodatkowych danych dotyczących nowego wskazania terapeutycznego, wraz z odpowiednimi badaniami bezpieczeństwa i badaniami nad pozostałościami oraz danymi przedklinicznymi i klinicznymi, a w takim przypadku nie jest możliwe złożenie wniosku na podstawie art. 21.
- IV.5.3.5. Opublikowana dokumentacja przedłożona przez wnioskodawcę jest ogólnodostępna i publikowana w renomowanym źródle, najlepiej recenzowanym.
- IV.5.3.6. Dokumentacja zawiera wystarczającą ilość szczegółów, aby umożliwić niezależną ocenę.
- IV.5.3.7. Dokumentacja uwzględnia wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa lub skuteczności produktu dla proponowanego wskazania u gatunku docelowego przy zastosowaniu proponowanej drogi podania i trybu dawkowania. Musi ona zawierać lub powoływać się na przegląd odpowiedniej literatury, uwzględniając badania przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu do obrotu oraz publikacje literatury naukowej dotyczące doświadczenia w postaci badań epidemiologicznych, w szczególności w formie porównawczych badań epidemiologicznych.
- IV.5.3.8. Przekazywana jest całość dokumentacji, zarówno korzystnej, jak i niekorzystnej. Zgodnie z przepisami na temat ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego szczególnie niezbędne jest wyjaśnienie, że odniesienia bibliograficzne do innych źródeł dowodowych (badania po wprowadzeniu na rynek, badania epidemiologiczne itd.), a nie same tylko dane odnoszące się do testów i badań, mogą służyć jako ważny dowód bezpieczeństwa i skuteczności produktu, jeżeli wnioskodawca w sposób zadowalający wyjaśnia i uzasadnia wykorzystanie tych źródeł dowodowych.
- IV.5.3.9. Publiczne sprawozdania z oceny lub podsumowania w ramach swobodnego dostępu do informacji nie mogą być uznane za dostarczające wystarczających informacji, poza sprawozdaniem z oceny opublikowanym przez Agencję po przeprowadzeniu analizy wniosku o ustalenie maksymalnego limitu pozostałości, który może zostać wykorzystany we właściwy sposób w charakterze literatury, w szczególności w związku z badaniami bezpieczeństwa.
- IV.5.3.10. Należy zwrócić szczególną uwagę na wszelkie brakujące informacje, a ponadto należy podać uzasadnienie, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa lub skuteczności może być podtrzymane pomimo braku niektórych informacji.
- IV.5.3.11. Krytyczne sprawozdania ekspertów dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczony do wprowadzenia do obrotu. Należy ocenić, czy produkt badany w bibliografii można w zadowalający lub naukowy sposób powiązać z produktem, dla którego złożony został wniosek o dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.
- IV.5.3.12. Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same składniki jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tę kwestię.

IV.6. Wnioski dotyczące ograniczonych rynków

- IV.6.1. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może być wydane w odniesieniu do ograniczonego rynku w przypadku braku wyczerpujących danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności, jeżeli, jak przewidziano w art. 23, wnioskodawca wykaże, że produkt jest przeznaczony do stosowania na ograniczonym rynku oraz że korzyść z dostępności nowego produktu przewyższa ryzyko związane z pominięciem niektórych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności, wymaganych w niniejszym załączniku.
- IV.6.2. W przypadku takich wniosków wnioskodawca przedkłada części 1 i 2 zgodnie z opisem w niniejszym załączniku.
- IV.6.3. W przypadku części 3 i 4 można pominąć niektóre dane dotyczące bezpieczeństwa lub skuteczności wymagane w niniejszym załączniku. W odniesieniu do zakresu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, które można pominąć, uwzględnia się odpowiednie wytyczne opublikowane przez Agencję.

IV.7. Wnioski w wyjątkowych okolicznościach

- IV.7.1. W wyjątkowych okolicznościach związanych ze zdrowiem zwierząt lub zdrowiem publicznym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego można udzielić na podstawie art. 25, z zastrzeżeniem niektórych szczególnych zobowiązań, warunków lub ograniczeń.
- IV.7.2. W odniesieniu do takich wniosków wnioskodawca przedkłada część 1, jak opisano w niniejszym załączniku, wraz z uzasadnieniem, dlaczego korzyści z natychmiastowej dostępności na rynku danego weterynaryjnego produktu leczniczego przewyższają ryzyko związane z faktem, że nie przedstawiono określonej dokumentacji dotyczącej jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności.
- IV.7.3. W przypadku części 2, 3 i 4 można pominąć niektóre dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności wymagane w niniejszym załączniku, jeżeli wnioskodawca uzasadni, że nie można dostarczyć tych danych w momencie przedłożenia. W celu określenia zasadniczych wymagań dla wszystkich tego rodzaju wniosków należy wziąć pod uwagę odpowiednie wytyczne opublikowane przez Agencję.
- IV.7.4. W ramach warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą być wymagane badania po wydaniu pozwolenia, które projektuje się, przeprowadza, analizuje oraz przedstawia zgodnie z zasadami ogólnymi dotyczącymi badań jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, określonymi w niniejszym załączniku oraz w odpowiednich dokumentach z wytycznymi, w zależności od zagadnienia, które ma być przedmiotem badania.

SEKCJA V

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

W niniejszej sekcji określono szczegółowe wymogi dotyczące zidentyfikowanych weterynaryjnych produktów leczniczych, związane z charakterem substancji czynnych zawartych w tych produktach.

V.1. Nowatorskie weterynaryjne produkty lecznicze**V.1.1. Wymogi ogólne**

- V.1.1.1. W zależności od substancji czynnej i sposobu działania nowatorski weterynaryjny produkt leczniczy może należeć do jednej z trzech kategorii produktów:
- weterynaryjne produkty lecznicze inne niż biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze;
 - biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze inne niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze;
 - immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze.
- V.1.1.2. Ogólnie rzecz biorąc, wnioski o dopuszczenie do obrotu nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych, określonych w art. 4 pkt 43, muszą być zgodne z formatem i wymogami dotyczącymi danych opisanymi w sekcji II lub III niniejszego załącznika, w zależności od tego, jak zaklasyfikowano nowatorską terapię. Zazwyczaj należy przedstawić pełną dokumentację zawierającą części 1, 2, 3 i 4 zgodnie z wymogami opisanymi w sekcji II lub III oraz wszelkimi odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję. W uzasadnionych przypadkach mogą być możliwe odstępstwa od wymogów z niniejszego załącznika. W stosownych przypadkach, uwzględniając specyfikę nowatorskiej terapii, dla poszczególnych rodzajów produktów mogą być istotne dodatkowe wymogi.

- V.1.1.3. Procesy wytwarzania nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych są zgodne z zasadami dobrej praktyki wytwarzania dostosowanymi, w stosownych przypadkach, z myślą o odzwierciedleniu szczególnego charakteru tych produktów. Dla nowatorskich weterynaryjnych produktów sporządza się szczególne wytyczne, aby odpowiednio odzwierciedlić specyficzny charakter ich procesu wytwarzania.
- V.1.1.4. Ze względu na specyficzny charakter nowatorskiej terapii jej stosowanie może wiązać się z określonym ryzykiem. Ryzyko to identyfikuje się stosując metodykę profilowania ryzyka w celu określenia ryzyka nieodłącznie związanego z danym produktem oraz czynników ryzyka przyczyniających się do tego ryzyka. W tym kontekście ryzyko oznacza wszelkie potencjalne niekorzystne skutki, które można przypisać stosowaniu nowatorskiej terapii, a które mają znaczenie dla populacji docelowej lub użytkownika, konsumenta lub środowiska. Analiza ryzyka może objąć wszystkie etapy rozwoju. Czynniki ryzyka, które można brać pod uwagę, obejmują pochodzenie materiału wyjściowego (komórki itp.), sposób działania u zwierzęcia (prolifерacja, wywołanie reakcji immunologicznej, trwałość w organizmie itp.), poziom manipulacji komórkami (na przykład proces wytwarzania), połączenie substancji czynnej z bioaktywnymi cząsteczkami lub materiałami strukturalnymi, zakres zdolności do replikacji wirusów lub mikroorganizmów wykorzystywanych *in vivo*, poziom integracji sekwencji kwasów nukleinowych lub genów w genomie, długotrwałe działanie, ryzyko onkogeniczności, efekty niedocelewowe oraz sposób podawania lub stosowania.
- V.1.1.5. Na podstawie oceny informacji o zidentyfikowanym ryzyku i czynnikach ryzyka ustala się szczególny profil dla każdego indywidualnego zagrożenia związanego z konkretnym produktem, który to profil można wykorzystać do określenia i uzasadnienia, w jaki sposób dostarczony zbiór danych zapewnia niezbędne gwarancje jakości, bezpieczeństwa i skuteczności oraz jest odpowiedni do poparcia wniosku o dopuszczenie do obrotu, zwłaszcza w odniesieniu do tych aspektów nowatorskiej terapii, które wykraczają poza obecny stan wiedzy.
- V.1.1.6. Aby zaradzić lukom w danych lub niepewności w momencie wydawania pozwoleń dla produktów, w poszczególnych przypadkach można rozważyć wdrożenie środków lub badań po wydaniu pozwolenia. W celu wykrycia wczesnych lub opóźnionych oznak działań niepożądanych, zapobieżenia klinicznym skutkom takich działań oraz zapewnienia terminowego leczenia i uzyskania informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych w planie zarządzania ryzykiem należy wyszczególnić środki przewidziane w celu zapewnienia tego rodzaju działań następczych.
- V.1.1.7. W przypadku każdej nowatorskiej terapii, w szczególności uznawanej za rodzącą się dziedzinę medycyny weterynaryjnej, zaleca się zasięgnięcie opinii Agencji w odpowiednim czasie przed złożeniem dokumentacji dotyczącej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu sklasyfikowania produktu, określenia właściwej struktury dokumentacji i otrzymania istotnych informacji na temat dodatkowego zestawu danych, który może być niezbędny do potwierdzenia jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.

V.1.2. **Wymogi dotyczące jakości**

- V.1.2.1. Zasadniczo przedkłada się opis składu, metody wytwarzania, spójności produkcji, kontroli materiałów wyjściowych, kontroli przeprowadzanych podczas procesu wytwarzania, badania produktu gotowego, w tym przeprowadzenia badania aktywności lub oznaczenia substancji czynnej oraz dane dotyczące stabilności.
- V.1.2.2. Wymogi dotyczące danych w zakresie wytwarzania i badania nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych pochodzenia biologicznego sklasyfikowanych jako produkt biologiczny lub immunologiczny są zasadniczo zgodne z wymogami dla biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych (opisanych w sekcji III niniejszego załącznika), włącznie z potrzebą przeprowadzenia odpowiedniego badania siły działania. W niektórych przypadkach mogą mieć zastosowanie dodatkowe wymogi, na przykład w odniesieniu do komórek i wektorowych konstrukcji genowych.
- V.1.2.3. W przypadku nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych skonstruowanych w drodze syntezy chemicznej zasadniczo stosuje się wymogi dotyczące danych jak dla weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż produkty biologiczne (zgodnie z opisem w sekcji II niniejszego załącznika). W niektórych przypadkach mogą mieć zastosowanie dodatkowe wymogi, na przykład odpowiednie badanie siły działania.

V.1.3. Wymogi w zakresie bezpieczeństwa

- V.1.3.1. W zależności od charakteru produktu i jego planowanego wykorzystania istotne mogą być dalsze dane służące ocenie bezpieczeństwa dla zwierzęcia docelowego, użytkownika, konsumenta lub środowiska, które każdorazowo określa się na podstawie analizy ryzyka.
- V.1.3.2. Gdy leczone zwierzę samo może stać się organizmem zmodyfikowanym genetycznie, należy uwzględnić wymogi dyrektywy 2001/18/WE. Chociaż dyrektywa 2001/18/WE ma zastosowanie do produktów gotowych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie, pozostaje ona najlepszym dostępnym obecnie przewodnikiem technicznym na temat prezentacji niezbędnych danych. W szczególności głównym zagadnieniem jest szybkość integracji DNA z zarodkami (a więc możliwość przeniesienia na potomstwo) lub potencjalne przeniesienie zmodyfikowanych genetycznie komórek na potomstwo. Należy również zauważyć, że problem ten nie jest dokładnie taki sam w przypadku zwierząt domowych i zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność (spożywanie przez ludzi produktów zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie).
- V.1.3.3. W przypadku substancji przeznaczonych do włączenia do genomu lub jego edycji przeprowadza się odpowiednie badania w celu oceny ryzyka modyfikacji niedocelowej lub mutagenyzy insercyjnej.

V.1.4. Wymogi w zakresie skuteczności

- V.1.4.1. Wymogi dotyczące danych na temat skuteczności różnią się przede wszystkim w zależności od planowanych wskazań dotyczących stosowania u gatunków docelowych. W zależności od kategoryzacji nowatorskiej terapii i planowanego wykorzystania u gatunków docelowych do nowatorskiego weterynaryjnego produktu leczniczego mogą mieć zastosowanie wymogi w zakresie skuteczności określone w sekcjach II lub III.
- V.1.4.2. Podane wskazania należy poprzeć odpowiednimi danymi dotyczącymi gatunków docelowych.

V.1.5. Szczególne wymogi dotyczące danych dla poszczególnych rodzajów nowatorskich terapii**V.1.5.1. Zasady**

- V.1.5.1.1. Biorąc pod uwagę specyfikę nowatorskich terapii, oprócz standardowych wymogów dotyczących oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności właściwe może być wprowadzenie szczególnych wymogów.
- V.1.5.1.2. W kolejnych sekcjach zwrócono uwagę na szczególne wymogi, które należy uwzględnić w odniesieniu do poszczególnych rodzajów nowatorskich terapii. Te szczególne wymogi ustanowione dla konkretnego rodzaju nowatorskiej terapii stanowią niewyczerpujący wykaz wymogów, który może wymagać dostosowania do danego produktu w poszczególnych przypadkach, w oparciu o analizę ryzyka.
- V.1.5.1.3. We wszystkich przypadkach, a zwłaszcza w przypadku nowatorskich terapii uważanych za rodzącą się dziedzinę medycyny weterynaryjnej, wnioskodawcy będą musieli wziąć pod uwagę obecny stan weterynaryjnej wiedzy medycznej oraz wytyczne naukowe opublikowane przez Agencję i Komisję, zgodnie z sekcją I niniejszego załącznika.

V.1.5.2. Weterynaryjne produkty lecznicze terapii genowej

- V.1.5.2.1. Produkty terapii genowej są biologicznymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi, które zawierają substancję czynną zawierającą rekombinowany kwas nukleinowy, stosowanymi lub podawanymi zwierzętom w celu regulacji, naprawy, zastąpienia, dodania lub usunięcia sekwencji genetycznej, lub zawierają substancję czynną, która się z niego składa. Ich skutki terapeutyczne, profilaktyczne lub diagnostyczne wiążą się bezpośrednio z zawartą w nich sekwencją rekombinowanego kwasu nukleinowego lub z produktem ekspresji genetycznej tej sekwencji.
- V.1.5.2.2. Oprócz wymogów dotyczących danych określonych w sekcjach II lub III zastosowanie mają następujące wymogi:
- dostarczane są informacje dotyczące wszystkich materiałów wyjściowych stosowanych do wytwarzania substancji czynnej, włącznie z produktami niezbędnymi do modyfikacji genetycznej komórek, w stosowanych przypadkach, dalszej hodowli i konserwacji genetycznie zmodyfikowanych komórek, biorąc pod uwagę możliwy brak etapów oczyszczania;
 - dla produktów zawierających mikroorganizm lub wirus dostarczane są dane dotyczące modyfikacji genetycznej, analizy sekwencji, atenuacji wirulencji, tropizmu dla specyficznych tkanek i rodzajów komórek, zależności mikroorganizmu lub wirusa od cyklu komórkowego, patogenności i charakterystyki macierzystego szczepu;

- c) w odpowiednich sekcjach dokumentacji opisuje się zanieczyszczenia związane z procesem oraz zanieczyszczenia związane z produktem, w szczególności zdolne do replikacji zanieczyszczenia wirusowe, jeżeli wektor zaprojektowano jako niezdolny do replikacji;
- d) dla plazmidów dokonuje się kwantyfikacji poszczególnych form plazmidów przez cały okres trwałości produktu;
- e) dla komórek zmodyfikowanych genetycznie bada się właściwości komórek przed i po modyfikacji genetycznej, a także przed i po każdej kolejnej procedurze zamrażania/przechowywania. Dla komórek zmodyfikowanych genetycznie poza szczególnymi wymogami dotyczącymi produktów leczniczych terapii genowej stosuje się wymogi jakości dla produktów leczniczych terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej;
- f) należy wziąć pod uwagę niedocelowe insercje (prowadzące np. do nowotworów, dysfunkcji metabolicznych) oraz mutagenyzy insercyjnej i genotoksyczności (wprowadzenie elementów genetycznych i ekspresja białek modyfikujących DNA jako mediatorów genotoksycznych skutków ubocznych) u gatunków docelowych;
- g) zapewnia się badania transmisji do linii germinalnej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

V.1.5.3. Weterynaryjne produkty lecznicze do celów medycyny regeneracyjnej, inżynierii tkankowej i terapii komórkowej

V.1.5.3.1. Uważa się, że leki regeneracyjne obejmują szeroką gamę produktów i terapii, których ogólnym celem jest przywracanie funkcji. Leki te obejmują terapie komórkowe, do których zalicza się produkty inżynierii tkankowej.

V.1.5.3.2. Weterynaryjne produkty lecznicze do celów terapii komórkowej to biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze zawierające komórki lub tkanki, które poddano istotnej manipulacji w odniesieniu do ich charakteru lub funkcji, w wyniku czego uległy zmianie cechy biologiczne, funkcje fizjologiczne lub właściwości strukturalne istotne dla zamierzonego zastosowania klinicznego, lub składające się z nich albo z komórek lub tkanek, które nie są przeznaczone do stosowania z myślą o tych samych podstawowych funkcjach u biorcy i dawcy. Produkty te są przedstawiane jako posiadające właściwości lub są stosowane lub podawane zwierzętom w celu leczenia lub diagnozowania choroby lub zapobiegania jej poprzez farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne działanie zawartych w nich komórek lub tkanek albo w celu regeneracji, naprawy lub zastąpienia tkanki.

V.1.5.3.3. Oprócz wymogów dotyczących danych określonych w sekcjach II lub III zastosowanie mają następujące wymogi:

- a) należy przedstawić podsumowanie informacji na temat pobierania i badania tkanek i komórek zwierzęcych stosowanych jako materiały wyjściowe. Jeżeli jako materiały wyjściowe wykorzystywane są niezdrowe komórki lub tkanki, należy uzasadnić ich wykorzystanie;
- b) potencjalną zmienność wprowadzoną poprzez komórki i tkanki pochodzenia zwierzęcego należy uwzględnić przy zatwierdzaniu procesu wytwarzania, określaniu charakterystyki substancji czynnej i produktu gotowego, rozwoju oznaczeń, określaniu specyfikacji i trwałości;
- c) do modyfikacji genetycznej komórek mają zastosowanie wymogi techniczne określone dla produktów terapii genowej;
- d) dostarcza się istotne informacje na temat charakterystyki populacji komórek lub mieszaniny komórek dotyczące ich identyfikacji, czystości (na przykład czynników obcych i zanieczyszczeń komórkowych), zdolności do przeżycia, siły działania, kariologii, tumorogenności i przydatności do zamierzonego zastosowania medycznego. Wykazuje się genetyczną stabilność komórek;
- e) bada się wpływ i interakcje wszelkich składników mogących wchodzić w interakcję (bezpośrednio lub w wyniku degradacji lub metabolizmu) z substancjami czynnymi;
- f) jeżeli struktura trójwymiarowa stanowi część zamierzonej funkcji, to część charakterystyki dla tych produktów pochodzenia komórkowego stanowią stan zróżnicowania, strukturalna i funkcjonalna organizacja komórek oraz, w stosownych przypadkach, utworzona macierz zewnątrzkomórkowa.

V.1.5.4. Weterynaryjny produkt leczniczy przeznaczony specjalnie do celów terapii fagowej

- V.1.5.4.1. Bakteriofagi są wirusami, których rozmnażanie zależy od bakteryjnych gospodarzy i które oddziałują w bardzo specyficzny sposób na określone szczepy bakterii. Terapię fagową można stosować, na przykład, jako alternatywę dla antybiotyków. Z reguły bakteriofagi składają się z genomu złożonego z jedno- lub dwuniciowego DNA lub RNA, otoczonego białkowym kapsydem. Ze względu na różnorodność zamierzonych celów leczenia i specyficzność bakteriofagów w poszczególnych przypadkach konieczny będzie wybór odpowiedniego szczepu bakteriofaga przeciwko wywołującemu chorobę szczepowi bakteryjnemu indywidualnie dla danego ogniska choroby.
- V.1.5.4.2. Jakość i ilość bakteriofagów, które wykorzystuje się w produkcie gotowym, są zazwyczaj zmienne. Dlatego stały skład jakościowy i ilościowy bakteriofagów nie będzie sytuacją typową, ponieważ fagi należy dostosowywać na bieżąco. Na tej podstawie należy stworzyć i utrzymywać zasób szczepów bakteriofagów (porównywalnie z podejściem opartym na wielu szczepach).
- V.1.5.4.3. Bakteriofagi, jak również bakterie gospodarzy/banki macierzystych komórek do produkcji należy wytwarzać (jeżeli to możliwe) w oparciu o system szczepu macierzystego. Należy potwierdzić, że użyty bakteriofag jest lityczny.
- V.1.5.4.4. Na wszystkich szczepach macierzystych wykazuje się brak genu lub genów oporności oraz brak genów kodujących czynniki wirulencji.
- V.1.5.4.5. Wskazaniem jest profilaktyka, metafilaktyka lub postępowanie terapeutyczne w przypadku jednego konkretnego zakażenia lub kilku konkretnych zakażeń, lub jednej choroby zakaźnej lub kilku chorób zakaźnych. Skuteczność postępowania jest związana z aktywnością lityczną fagów, która nadaje bakteriobójcze działanie bakteriofagom wykazującym swoistość w przypadku danego szczepu bakterii.
- V.1.5.4.6. W przypadku fagów modyfikowanych genetycznie określa się modyfikację genetyczną.

V.1.5.5. Weterynaryjny produkt leczniczy uzyskany przy pomocy nanotechnologii

- V.1.5.5.1. Nanotechnologie są postrzegane przede wszystkim jako technologia wytwarzania nośników dla substancji z syntezy chemicznej, ale mogą również pełnić rolę nośników dla substancji biologicznych. Zastosowanie nanocząstek może być sposobem na kontrolowanie przenoszenia substancji o niskiej rozpuszczalności lub związków toksycznych.
- V.1.5.5.2. „Nanotechnologia” odpowiada projektowaniu, charakterystyce i wytwarzaniu nanomateriałów poprzez kontrolowanie kształtu i rozmiaru w nanoskali (do około 100 nm).
- V.1.5.5.3. Uważa się, że „nanocząstki” mają co najmniej dwa wymiary w nanoskali.
- V.1.5.5.4. W dziedzinie weterynarii nanocząstki wykorzystywane w systemach dostarczania leków mają znaczenie jako „produkty uzyskane przy pomocy nanotechnologii”: Nanocząstki są łączone z substancjami w celu zmiany właściwości farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych. Leki mRNA są przeważnie zamknięte w nanocząsteczkowych systemach nośnikowych.
- V.1.5.5.5. Oprócz wymogów dotyczących danych jakościowych określonych w sekcji II lub III zastosowanie mają następujące wymogi:
- określa się rozkład wielkości cząstek;
 - stosuje się odpowiednie badanie *in vitro* ich funkcji i możliwej zdolności nośnikowej (jeżeli są stosowane jako system dostarczania leku).
- V.1.5.5.6. Jeżeli chodzi o bezpieczeństwo, rodzaj zagrożeń, które wiążą się ze stosowaniem nanocząstek do przenoszenia leków, może przekraczać konwencjonalne zagrożenia stwarzane przez substancje chemiczne w klasycznych matrycach nośnikowych. W związku z tym w odniesieniu do bezpieczeństwa uwzględnia się następujące aspekty:
- nanocząstki wykorzystywane do przenoszenia leku mogą wpływać na toksyczność produktu leczniczego. Toksyczność substancji czynnej ma zasadnicze znaczenie dla produktu, ale należy również wziąć pod uwagę toksyczność nanocząstek wykorzystywanych do przenoszenia leku, ponieważ mogą one stwarzać szczególne zagrożenia (aglomeraty, cytotoksyczność), mogą przenosić zanieczyszczenia poprzez adsorpcję, mogą wytwarzać materiały toksyczne przez degradację lub solubilizację lub mogą przenikać przez bariery fizjologiczne (barierę krew-mózg, bariery łożyskowe, błony komórkowe i jądrowe itp.). W tym kontekście:

- (i) w przypadku przekroczenia barier fizjologicznych bada się wpływ nanocząsteczek wykorzystywanych do przenoszenia leków na odpowiednie narządy;
 - (ii) bada się wpływ aglomeratów na różne narządy docelowe, koncentrując się w szczególności na ryzyku zatoru w mniejszych naczyniach krwionośnych;
 - (iii) kwestie bezpieczeństwa dotyczące nanocząstek wykorzystywanych do przenoszenia leków mogą wiązać się z efektem kumulacyjnym, profilem degradacji lub utrzymywaniem się w organizmie i wywoływaniem niepożądanych skutków dla funkcji narządów docelowych;
 - (iv) kwestie bezpieczeństwa mogą być również postrzegane na poziomie komórki. Komórki nie zawsze mogą eliminować nanocząstki przenoszone przez błonę komórkową, powodujące cytotoksyczność, szczególnie poprzez indukcję stresu oksydacyjnego. Oznaczenia toksykologiczne, które mają zostać wdrożone, muszą umożliwiać ocenę tej cytotoksyczności i powiązanych z nią aspektów takich jak wytwarzanie toksycznych wolnych rodników i trwałość biologiczna;
- b) profil toksykologiczny substancji czynnych zawartych w nanocząstkach wykorzystywanych do przenoszenia leków może być różny, ponieważ mogą one być inaczej dystrybuowane do różnych narządów wewnętrznych (różna rozpuszczalność w matrycach biologicznych), lub też mogą niespodziewanie przenikać przez rozmaite bariery biologiczne w organizmie, np. barierę mózgową;
 - c) skutki uboczne związane z substancjami czynnymi mogą być nasilone, gdy ich nośnikiem są nanocząstki;
 - d) kwestie związane z bezpieczeństwem immunologicznym, takie jak immunotoksyczność (bezpośrednie uszkodzenie komórek immunologicznych), immunostymulacja, immunosupresja i immunomodulacja (np. aktywacja dopełniacza, stan zapalny, aktywacja wrodzonej lub adaptacyjnej odporności), zostały już zidentyfikowane w odniesieniu do nanoleków;
 - e) uwzględnia się zdolność nanocząstek do wywoływania reakcji zapalnych lub alergicznych. Zdolność do przenikania do krwiobiegu i wywoływania reakcji zapalnych może prowadzić do zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub fibrylizacji powodujących dalsze konsekwencje takie jak zakrzepica. Bada się zatem hemokompatybilność nanocząstek.

V.1.5.6. **Produkty terapii antysensownej RNA i terapii interferencyjnej RNA**

- V.1.5.6.1. Produkty terapii antysensownej i terapii interferencyjnej mogą być wytwarzane w drodze syntezy lub technik rekombinacji.
- V.1.5.6.2. Antysensowny RNA jest odcinkiem jednoniciowego RNA, który jest komplementarny do sekwencji informacyjnego RNA kodującego białko, z którym się hybrydyzuje i w ten sposób blokuje jego translację do białka.
- V.1.5.6.3. Interferencja RNA jest procesem biologicznym, w którym cząsteczki RNA hamują ekspresję lub translację genów przez neutralizację docelowych cząsteczek mRNA.
- V.1.5.6.4. Oprócz wymogów dotyczących danych określonych w sekcjach II lub III zastosowanie mają następujące wymogi:
 - a) minimalna liczba segmentów RNA na objętość musi być ustalona w ramach badań kontrolnych produktu gotowego, jak również potwierdzenia, że segmenty RNA prezentują prawidłową sekwencję;
 - b) w przypadku niektórych produktów terapii antysensownej objętych sekcją II niniejszego załącznika może być konieczne przeprowadzenie testu biologicznego siły działania do celów testowania przed wprowadzeniem do obrotu;
 - c) badania trwałości obejmują badanie mające na celu monitorowanie tempa degradacji segmentów RNA w czasie;
 - d) w przypadku produktów do terapii antysensownym RNA uwzględnia się możliwe szkodliwe skutki spowodowane wiązaniem docelowym lub niedocelowym, jak również potencjalne szkodliwe skutki pozaantysensowne spowodowane, na przykład, akumulacją, reakcjami prozapalnymi i wiązaniem aptamerycznym;
 - e) w przypadku produktów do terapii RNAi uwzględnia się potencjalne szkodliwe skutki interferencji niedocelowej (ze względu na dodatnią nić RNAi), jak również możliwość przekroczenia bariery krew-mózg i wywołania zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego;
 - f) w przypadku produktów terapii antysensownej RNA i terapii interferencyjnej RNA przeznaczonych do terapii genowej uwzględnia się wymagania dla weterynaryjnego produktu leczniczego terapii genowej.

V.2. **Główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego**

W odniesieniu do szczególnych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz w drodze odstępstwa od przepisów sekcji IIIb część 2 wprowadza się pojęcie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego (VAMF).

V.2.1. Zasady

V.2.1.1. Dla celów niniejszego załącznika główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego oznacza samodzielną część wniosku o dopuszczenie do obrotu szczepionki, która to część zawiera wszystkie istotne informacje o jakości każdej substancji czynnej będącej częścią danego weterynaryjnego produktu leczniczego. Ta samodzielną część może być wspólna dla jednej lub większej liczby monowalentnych lub skojarzonych szczepionek przedstawionych przez tego samego wnioskodawcę lub tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

V.2.1.2. Stosowanie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego jest fakultatywne. W przypadku szczepionek skojarzonych określa się antygen szczepionkowy lub antygeny szczepionkowe, które mają być włączone do głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego, przy czym w odniesieniu do każdego z nich wymagany jest oddzielny taki zbiór.

V.2.1.3. Przedłożenie i zatwierdzenie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego musi być zgodne z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję.

V.2.2. Treść

Dokumentacja odnosząca się do głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego zawiera informacje określone w częściach V.2.2.1–V.2.3.3, wyodrębnione z odpowiednich sekcji części 1 (Streszczenie dokumentacji) i części 2 (Dokumentacja dotycząca jakości), jak określono w sekcji IIIb niniejszego załącznika:

V.2.2.1. Streszczenie dokumentacji (część 1)

Podaje się nazwę i adres producenta i miejsc biorących udział w różnych etapach wytwarzania i kontroli substancji czynnej, wraz z kopiami odpowiednich pozwoleń na wytwarzanie.

V.2.2.2. Jakościowe i ilościowe dane szczegółowe dotyczące składników (część 2.A)

Podaje się pełną i dokładną nazwę substancji czynnej (na przykład szczep wirusa lub bakterii, antygen), w taki sam sposób, jak wymieniono w każdym produkcie gotowym. Podaje się informacje na temat rozwoju produktu istotne dla substancji czynnej.

V.2.2.3. Opis metody wytwarzania (część 2.B)

Podaje się opis metody wytwarzania substancji czynnej, w tym walidacji kluczowych etapów produkcji i uzasadnienie, w stosownych przypadkach, proponowanego tymczasowego składowania. W przypadku szczepionek inaktywowanych przedstawia się dane dotyczące inaktywacji substancji czynnej, w tym walidacji procesu inaktywacji.

V.2.2.4. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych (część 2.C)

V.2.2.4.1. Stosuje się standardowe wymogi opisane w sekcji IIIb.2C i odnoszące się do substancji czynnej.

V.2.2.4.2. Dostarcza się informacje o substancji czynnej (na przykład szczep wirusa/bakterii), podłożu/podłożach (komórki, pożywka) i wszystkich surowcach (przewidzianych w farmakopei lub nie, biologicznych lub niebiologicznych) użytych do produkcji substancji czynnej.

V.2.2.4.3. Dokumentacja zawiera specyfikacje, informacje dotyczące wdrożonych procesów oraz badań, które mają zostać przeprowadzone w celu kontroli jakości wszystkich serii materiałów wyjściowych, oraz wyników badań serii wszystkich użytych składników.

V.2.2.4.4. W stosownych przypadkach należy przedstawić ocenę ryzyka związanego z TSE i czynnikami obcymi. Należy zauważyć, że przy ocenie ryzyka w odniesieniu do TSE i czynników obcych uwzględnia się gatunki docelowe zachowane dla produktów gotowych poprzez odniesienie do głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego. Na poziomie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego w zależności od przedstawionych informacji mogą być wprowadzone ostrzeżenia lub ograniczenia stosowania, które mogą zostać złagodzone podczas analizy ryzyka na poziomie produktu końcowego.

V.2.2.4.5. Jeżeli substancja czynna jest otrzymywana za pomocą technik rekombinacji, dostarcza się wszystkie odpowiednie istotne dane dotyczące genetycznie zmodyfikowanego wirusa/bakterii.

- V.2.2.5. Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania (część 2.D)
Standardowe wymogi opisane w sekcji IIIb.2D stosuje się do kontroli wewnątrzprocesowych wytwarzania substancji czynnej, w tym do walidacji kluczowych badań kontrolnych oraz, w stosownych przypadkach, do proponowanego tymczasowego składowania (przed zmieszaniem).
- V.2.2.6. Jednorodność między kolejnymi seriami (część 2.F)
W celu wykazania spójności wytwarzania antygeny stosuje się standardowe wymogi opisane w sekcji IIIb.2F.
- V.2.2.7. Stabilność (część 2.G)
Stosuje się standardowe wymogi opisane w sekcji IIIb.2G w celu wykazania stabilności antygeny oraz, w stosownych przypadkach, tymczasowego składowania.
- V.2.3. Ewaluacja i certyfikacja
- V.2.3.1. W przypadku szczepionek zawierających nowy antygen szczepionkowy lub nowe antygeny szczepionkowe, dla których nie utworzono jeszcze głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego, wnioskodawca przedkłada Agencji pełną dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierającą wszystkie główne zbiory danych dotyczących antygeny szczepionkowego odpowiadające każdemu pojedynczemu antygenowi szczepionkowemu, w odniesieniu do którego przewiduje się zastosowanie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego. Główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego poddany jest naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem unijnym przyznawane dla głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo stosowane jest w całej Unii.
- V.2.3.2. Część V.2.3.1 stosuje się również do każdej szczepionki, która składa się z nowej kombinacji antygenów szczepionkowych, niezależnie od tego, czy co najmniej jeden z tych antygenów szczepionkowych jest częścią szczepionek już dopuszczonych do obrotu w Unii.
- V.2.3.3. Zmiany w zakresie treści głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego w przypadku szczepionki dopuszczonej do obrotu w Unii poddaje się ocenie naukowej i technicznej przeprowadzanej przez Agencję. W przypadku pozytywnej oceny Agencja wydaje świadectwo zgodności z prawodawstwem unijnym dla głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego. Wydane świadectwo jest stosowane w całej Unii.
- V.3. **Dokumentacja wielu szczepów**
- V.3.1. W odniesieniu do pewnych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz w drodze odstępstwa od przepisów części 2 sekcja IIIb wprowadza się koncepcję stosowania dokumentacji wielu szczepów.
- V.3.2. Dokumentacja wielu szczepów oznacza pojedynczą dokumentację zawierającą istotne dane dla celów unikalnej i dokładnej oceny naukowej różnych możliwości szczepów/połączeń szczepów, umożliwiającą dopuszczenie do obrotu szczepionek przeciwko antygenowo zmiennym wirusom lub bakteriom, w przypadku których konieczna jest szybka lub częsta zmiana składu postaci użytkowej szczepionek w celu zapewnienia skuteczności w odniesieniu do sytuacji epidemiologicznej w terenie. W zależności od sytuacji epidemiologicznej, w której szczepionka ma być użyta, w celu stworzenia produktu końcowego można wybrać pewną liczbę szczepów zawartych w dokumentacji.
- V.3.3. Każdą dokumentację wielu szczepów stosuje się tylko do jednego gatunku wirusa, rodzaju bakterii lub wektora dla danej choroby; mieszaniny różnych wirusów należących do różnych rodzin, rodzajów, gatunków lub bakterii należących do różnych rodzin lub rodzajów nie mogą być zatwierdzone w kontekście dokumentacji wielu szczepów.
- V.3.4. W przypadku nowych wniosków o dopuszczenie do obrotu na podstawie dokumentacji wielu szczepów, jeżeli dla danego wirusa/bakterii/choroby nie opracowano jeszcze dopuszczonej do obrotu szczepionki opartej na wielu szczepach, Agencja potwierdza kwalifikowalność zastosowania podejścia opartego na dokumentacji wielu szczepów przed złożeniem wniosku.
- V.3.5. Przedkładanie dokumentacji wielu szczepów musi być zgodne z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję.
- V.4. **Technologia platformy szczepionkowej**
- V.4.1. Zasady

- V.4.1.1. Technologia platformy szczepionkowej to zbiór technologii, których wspólną cechą jest wykorzystanie nośnika lub wektora „szkieletowego”, który modyfikuje się innym antygenem lub zestawem antygenów dla każdej szczepionki pochodzącej z tej platformy. Obejmuje to między innymi platformy oparte na białkach (cząstki wirusopodobne), platformy szczepionek DNA, platformy oparte na mRNA, replikony (samoreplikujące się RNA) oraz wirusowe i bakteryjne szczepionki oparte na wektorach.
- V.4.1.2. Uznaje się, że wnioski o dopuszczenie do obrotu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych wytwarzanych w oparciu o technologie platformy szczepionkowej kwalifikują się do zastosowania ograniczonych wymogów dotyczących danych. Pełna dokumentacja jest wymagana w przypadku pierwszego pochodzącego od producenta produktu opartego na określonej technologii platformy dla określonego gatunku docelowego. W momencie składania pierwszej (pełnej) dokumentacji opartej na technologii platformy wnioskodawca może równolegle złożyć „główny zbiór danych dotyczących technologii platformy” obejmujący wszystkie dane dotyczące platformy, co do których istnieje wystarczająca pewność naukowa, że pozostaną niezmiennie niezależnie od antygen(-ów)/genu(-ów) będących przedmiotem zainteresowania, które dodano do platformy. Charakter danych, które mają być włączone do głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy, będzie zależał od rodzaju platformy.
- V.4.1.3. Po uzyskaniu certyfikatu dla głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy, certyfikat ten można wykorzystać do spełnienia odpowiednich wymogów dotyczących danych w kolejnych wnioskach o dopuszczenie do obrotu opartych na tej samej platformie i przeznaczonych dla tych samych gatunków docelowych.
- V.4.2. Ewaluacja i certyfikacja
- V.4.2.1. Przedkładanie głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy musi być zgodne z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Główny zbiór danych dotyczących technologii platformy podany jest naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem unijnym przyznawane dla głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo stosowane jest w całej Unii.
- V.4.2.2. Zmiany w zakresie treści głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy w przypadku szczepionki dopuszczanej do obrotu w Unii poddaje się ocenie naukowej i technicznej przeprowadzanej przez Agencję.
- V.4.2.3. W przypadku pozytywnej oceny Agencja wydaje świadectwo zgodności z prawodawstwem unijnym dla głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy.
- V.5. **Dopuszczone do obrotu homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze.**
- V.5.1. **Jakość (część 2)**
- Przepisy sekcji II.2. Część 2 stosuje się do dokumentów dla dopuszczenia homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 85 ust. 2 z następującymi zmianami.
- V.5.2. **Terminologia**
- Łacińska nazwa homeopatycznego preparatu wyjściowego opisana w dokumentacji wniosku o dopuszczenie do obrotu musi być zgodna z łacińskim tytułem w Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli go tam nie ma, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego. W stosownych przypadkach podaje się nazwę zwyczajową stosowaną w każdym państwie członkowskim.
- V.5.3. **Kontrola materiałów wyjściowych**
- Załączone do wniosku dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, czyli wszystkich używanych materiałów, włączając surowce i produkty pośrednie do końcowego rozcieńczenia, zawarte w gotowym dopuszczonym do obrotu homeopatycznym weterynaryjnym produkcie leczniczym, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat homeopatycznych surowców wyjściowych.
- Ogólne wymagania jakości stosują się do wszystkich materiałów wyjściowych i surowców, jak również do wszystkich etapów pośrednich procesu wytwarzania aż do końcowego rozcieńczenia zawartego w gotowym produkcie homeopatycznym. Jeżeli obecny jest składnik toksyczny, należy go skontrolować w końcowym rozcieńczeniu, jeśli jest to możliwe. Jeżeli nie jest to możliwe z powodu dużego rozcieńczenia, składnik toksyczny zazwyczaj kontroluje się na wcześniejszym etapie. Każdy etap procesu wytwarzania – od materiału wyjściowego do końcowego rozcieńczenia zawartego w produkcie gotowym – musi być w pełni opisany.

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

V.5.4. Badania kontrolne gotowego produktu leczniczego

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

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

V.5.5. Badania stabilności

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

V.5.6. Dokumenty dotyczące bezpieczeństwa (część 3)

Część 3 stosuje się do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, określonych w art. 4 ust. 10 niniejszego rozporządzenia, z następującą specyfikacją, nie naruszając przepisów rozporządzenia Komisji (UE) nr 37/2010 ⁽⁷⁾ w sprawie substancji farmakologicznie czynnych i ich klasyfikacji w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego.

Wszelkie przypadki brakujących informacji należy uzasadnić, np. należy uzasadnić, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa może być podtrzymane nawet w przypadku braku niektórych badań.”

⁽⁷⁾ Rozporządzenie Komisji (UE) nr 37/2010 z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie substancji farmakologicznie czynnych i ich klasyfikacji w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego (Dz.U. L 15 z 20.1.2010, s. 1).