

ДЕЛЕГИРАН РЕГЛАМЕНТ (ЕС) 2021/805 НА КОМИСИЯТА**от 8 март 2021 година****за изменение на приложение II към Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета****(текст от значение за ЕИП)**

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета от 11 декември 2018 г. относно ветеринарните лекарствени продукти и за отмяна на Директива 2001/82/ЕО ⁽¹⁾ и по-специално член 146, параграф 2 от него,

като има предвид, че:

- (1) Целесъобразно е да се актуализират съществено изискванията, установени в приложение II към Регламент (ЕС) 2019/6, които възпроизведоха изискванията към досието, установени в приложение I към Директива № 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽²⁾, тъй като към момента на отмяната на тази директива посоченият регламент не актуализира въпросните изисквания. Изискванията към досието, установени в приложение I към Директива 2001/82/ЕО, последно бяха актуализирани през 2009 г. Поради това приложение II следва да бъде изменено, за да се съобрази с научно-техническите достижения след 2009 г., както и с международните насоки на Международното сътрудничество за хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за ветеринарна употреба (VICH) със стандартите на Световната здравна организация (СЗО) и Организацията за икономическо сътрудничество и развитие (ОИСР).
- (2) Също така е целесъобразно да се определят изисквания за биологичните ветеринарни лекарствени продукти и новаторските ветеринарни лекарствени продукти, въведени с Регламент (ЕС) 2019/6 като нови категории ветеринарни лекарствени продукти. За тези продукти следва да бъдат определени специфични технически изисквания, които да бъдат представени при подаване на заявление за разрешение на търговията
- (3) Като се отчита, че антимикробната резистентност към лекарствени продукти е нарастващ здравен проблем в Съюза и в целия свят, в Регламент (ЕС) 2019/6 се въвеждат специални правни разпоредби, насочени към ограничаване на риска от развитие на антимикробна резистентност към лекарствени продукти. Поради това е целесъобразно да се въведат специфични технически изисквания за антимикробните ветеринарни лекарствени продукти.
- (4) Настоящият регламент следва да се прилага от 28 януари 2022 г. в съответствие с член 153, параграф 3 от Регламент (ЕС) 2019/6.
- (5) Поради това Регламент (ЕС) 2019/6 следва да бъде съответно изменен,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

Член 1

Приложение II към Регламент (ЕС) 2019/6 се заменя с текста от приложението към настоящия регламент.

Член 2Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Той се прилага от 28 януари 2022 г.

⁽¹⁾ ОВ L 4, 7.1.2019 г., стр. 43.⁽²⁾ Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 1).

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 8 март 2021 година.

За Комисията
Председател
Ursula VON DER LEYEN

ПРИЛОЖЕНИЕ

„ПРИЛОЖЕНИЕ II

ИЗИСКВАНИЯ ПО ЧЛЕН 8, ПАРАГРАФ 1, БУКВА Б)

Съдържание

РАЗДЕЛ I	ОБЩИ ПРИНЦИПИ И ИЗИСКВАНИЯ	11
I.1.	Общи принципи	11
I.2.	Изисквания за състава на досието	11
I.2.1.	Част 1: Резюме на досието	11
I.2.2.	Част 2: Документация за качеството (физикохимична, биологична или микробиологична информация)	12
I.2.3.	Част 3: Документация за безопасност (тестове за безопасност и за остатъчни количества)	13
I.2.4.	Част 4: Документация за ефикасност (предклинични изследвания и клинични изпитвания)	13
I.2.5.	Подробни изисквания за различните видове ветеринарни лекарствени продукти или досиета на разрешения за търговия	14
РАЗДЕЛ II	ИЗИСКВАНИЯ ЗА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА БИОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	14
II.1.	Част 1: Резюме на досието	14
II.2.	Част 2: Документация за качеството (физикохимична, биологична или микробиологична информация)	14
II.2A.	Описание на продукта	14
II.2A1.	Качествен и количествен състав	14
II.2A2.	Разработване на продукти	16
II.2B.	Описание на метода на производство	16
II.2B.	Производство и контрол на изходния материал	16
II.2B1.	Активно(и) вещество(а)	17
II.2B1.1.	Активни вещества, изброени във фармакопеите	18
II.2B1.2.	Активни вещества, които не са включени във фармакопея	18
II.2B1.3.	Физикохимични характеристики, които могат да повлияят на бионаличността	18
II.2B2.	Помощни вещества	19
II.2B3.	Опаковане (опаковки и системи за запечатване)	19
II.2B3.1.	Активно вещество	19
II.2B3.2.	Краен продукт	19
II.2B4.	Вещества от биологичен произход	20
II.2Г.	Контролни изпитвания, провеждани на изолирани междинни продукти по време на производствения процес	20
II.2Д.	Контролни тестове на крайния продукт	20
II.2Д1.	Общи характеристики на крайния продукт	21
II.2Д2.	Идентификация и анализ на активното(ите) вещество(а)	21
II.2Д3.	Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество	21
II.2Д4.	Микробиологични проверки	21
II.2Д5.	Повторяемост на партидите	21
II.2Д6.	Други проверки	22

II.2E. Тест за стабилност	22
II.2E1. Активно(и) вещество(а)	22
II.2E2. Краен продукт	22
II.2Ж. Друга информация	23
II.3 Част 3: Документация за безопасност (тестове за безопасност и за остатъчни количества)	23
II.3A. Тестове за безопасност	23
II.3A1. Прецизна идентификация на продукта и на неговото(ите) активно(и) вещество(а)	24
II.3A2. Фармакология	24
II.3A2.1 Фармакодинамика	24
II.3A2.2 Фармакокинетика	25
II.3A3. Токсикология	25
II.3A4. Други изисквания	26
II.3A.4.1. Специални изследвания	26
II.3A.4.2. Наблюдения при хора	26
II.3A.4.3. Развитие на резистентност и свързан риск при хората	27
II.3A5. Безопасност на потребителите	27
II.3A6. Оценка на риска за околната среда	27
II.3B. Тестове за остатъчни количества	28
II.3B1. Идентификация на продукта	28
II.3B2. Изчерпване на остатъчните количества (метаболизъм и кинетика на остатъчните количества)	28
II.3B3. Аналитичен метод при остатъчните количества	29
II.4 Част 4: Документация за ефикасност (предклинични изследвания и клинични изпитвания)	29
II.4A. Предклинични изследвания	29
II.4A1. Фармакология	29
II.4A.1.1. Фармакодинамика	29
II.4A.1.2. Фармакокинетика	29
II.4A2. Развитие на резистентност и свързан риск при животните	30
II.4A3. Определяне и потвърждаване на дозата	30
II.4A4. Поносимост при видовете животни, за които е предназначен продуктът	30
II.4B. Клинично(и) изпитване(ия)	31
II.4B1. Общи принципи	31
II.4B2. Документиране	31
II.4AB2.1. Резултати от предклиничните изследвания	31
II.4AB2.2. Резултати от клиничните изследвания	32

РАЗДЕЛ III	ИЗИСКВАНИЯ ЗА БИОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	32
РАЗДЕЛ IIIa	ИЗИСКВАНИЯ ЗА БИОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	33
IIIa.1.	Част 1: Резюме на досието	33
IIIa.2.	Част 2: Документация за качеството (физикохимична, биологична или микробиологична информация)	33
IIIa.2A.	Описание на продукта	33
IIIa.2A1.	Качествен и количествен състав	33
IIIa.2A2.	Разработване на продукта	34
IIIa.2A3.	Характеризиране	34
IIIa.2A3.1.	Поясняване на структурата и на други характеристики	34
IIIa.2A3.2.	Примеси	35
IIIa.2B.	Описание на метода на производство	35
IIIa.2B.	Производство и контрол на изходните материали	35
IIIa.2B1.	Активни вещества, изброени във фармакопеите	36
IIIa.2B2.	Изходни материали, които не са включени във фармакопея	36
IIIa.2B2.1.	Изходни материали от биологичен произход	36
IIIa.2B2.2.	Изходни материали от небиологичен произход	37
IIIa.2Г.	Контролни тестове по време на производствения процес	37
IIIa.2Д.	Контролни тестове на крайния продукт	38
IIIa.2Д1	Спецификация на крайния продукт	38
IIIa.2Д2	Описания на метода и валидиране на тестовете при освобождаване	38
IIIa.2Д3.	Референтни стандарти или материали	39
IIIa.2E.	Повторяемост на партидите	39
IIIa.2E1.	Активно вещество	39
IIIa.2E2.	Краен продукт	39
IIIa.2Ж.	Тестове за стабилност	39
IIIa.2З.	Друга информация	40
IIIa.3.	Част 3: Документация за безопасност (тестове за безопасност и за остатъчни количества)	40
IIIa.3A.	Тестове за безопасност	41
IIIa.3A1.	Прецизна идентификация на продукта и на неговото(ите) активно(и) вещество(а):	41
IIIa.3A2.	Фармакология	41
IIIa.3A2.1.	Фармакодинамика	42
IIIa.3A2.2.	Фармакокинетика	42
IIIa.3A3.	Токсикология	42
IIIa.3A3.1.	Токсичност на единичната доза	42
IIIa.3A3.2.	Токсичност при многократно доза	42

Ша.3А3.3. Поносимост при видовете, за които е предназначен продуктът	43
Ша.3А3.4. Токсичност за репродукцията, включително токсичност за развиващия се организъм	43
Ша.3А3.5. Генотоксичност	43
Ша.3А3.6. Канцерогенност	43
Ша.3А3.7. Изключения	43
Ша.3А4. Други изисквания	44
Ша.3А4.1. Специални изследвания	44
Ша.3А4.2. Наблюдения при хора	44
Ша.3А4.3. Развитие на резистентност и свързан риск при хората	44
Ша.3А5. Безопасност на потребителите	45
Ша.3А6. Оценка на риска за околната среда	45
Ша.3А6.1. Оценка на риска за околната среда за ветеринарни лекарствени продукти, които не съдържат, нито се състоят от генетично модифицирани организми	45
Ша.3А6.2. Оценка на риска за околната среда за ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми	45
Ша.3Б. Тестове за остатъчни количества	46
Ша.3Б1. Идентификация на продукта	46
Ша.3Б2. Изчерпване на остатъчните количества	46
Ша.3Б3. Аналитичен метод при остатъчните количества	46
Ша.4. Част 4: Документация за ефикасност (предклинични изследвания и клинични изпитвания)	47
Ша.4А. Предклинични изследвания	47
Ша.4А1. Фармакология	47
Ша.4А1.1. Фармакодинамика	47
Ша.4А1.2. Фармакокинетика	47
Ша.4А2. Развитие на резистентност и свързан риск при животните	48
Ша.4А3. Определяне и потвърждаване на дозата	48
Ша.4А4. Поносимост при видовете животни, за които е предназначен продуктът	48
Ша.4Б. Клинични изпитвания	48
Ша.4Б1. Общи принципи	48
Ша.4Б2. Документиране	49
Ша.4Б2.1. Резултати от предклиничните изследвания	49
Ша.4Б2.2. Резултати от клиничните изпитвания	49

РАЗДЕЛ III Б ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	50
III Б.1. Част 1: Резюме на досието	50
III Б.2. Част 2: Документация за качеството (физикохимична, биологична или микробиологична информация) ...	50
III Б.2.A. Описание на продукта	50
III Б.2.A1. Качествен и количествен състав	50
III Б.2.A2. Разработване на продукта	51
III Б.2.B. Описание на метода на производство	52
III Б.2.B. Производство и контрол на изходните материали	52
III Б.2.B1. Изходни материали, изброени във фармакопите	53
III Б.2.B2. Изходни материали, които не са включени във фармакопея	53
III Б.2.B2.1. Изходни материали от биологичен произход	53
III Б.2.B2.2. Изходни материали от небиологичен произход	54
III Б.2.Г. Контролни тестове по време на производствения процес	54
III Б.2.Д. Контролни тестове на крайния продукт	55
III Б.2.E. Повторяемост на партидите	56
III Б.2.Ж. Тестове за стабилност	56
III Б.2.З. Друга информация	57
III Б.3. Част 3: Документация за безопасност (тестове за безопасност и за остатъчни количества)	57
III Б.3.A. Общи изисквания	57
III Б.3.B. Предклинични изследвания	58
III Б.3.B. Клинични изпитвания	60
III Б.3.Г. Оценка на риска за околната среда	60
III Б.3.Д. Оценка, изисквана за ветеринарните лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми	61
III Б.3.E. Тестове за остатъчни количества, които се включват в предклиничните изследвания	61
III Б.4. Част 4: Документация за ефикасност (предклинични изследвания и клинични изпитвания)	61
III Б.4.A. Общи изисквания	61
III Б.4.B. Предклинични изследвания	62
III Б.4.B. Клинични изпитвания	63
РАЗДЕЛ IV ИЗИСКВАНИЯ ЗА СПЕЦИФИЧНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ НА ТЪРГОВИЯ	64
IV.1. Заявления за генерични ветеринарни лекарствени продукти	64
IV.2. Заявления за хибридни ветеринарни лекарствени продукти	65
IV.3. Заявления за комбинирани ветеринарни лекарствени продукти	66
IV.4. Заявления въз основа на информирано съгласие	66
IV.5. Заявления въз основа на библиографска справка	66
IV.6. Заявления за ограничен пазар	68
IV.7. Заявления при изключителни обстоятелства	68

РАЗДЕЛ V ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ ЗА СПЕЦИАЛНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ	68
V.1. Новаторски ветеринарни лекарствени продукти	68
V.1.1. Общи изисквания	68
V.1.2. Изисквания за качество	69
V.1.3. Изисквания за безопасност	70
V.1.4. Изисквания за ефикасност	70
V.1.5. Специфични изисквания за данните за определени видове новаторски продукти	70
V.1.5.1. Принципи	70
V.1.5.2. Ветеринарни лекарствени продукти за генна терапия	70
V.1.5.3. Ветеринарни лекарствени продукти за регенеративна медицина, тъканно инженерство и клетъчна терапия	71
V.1.5.4. Ветеринарен лекарствен продукт, специално предназначен за лечение с бактериофаги	72
V.1.5.5. Ветеринарни лекарствени продукти, произхождащи от нанотехнологии	72
V.1.5.6. Продукти за антисенс РНК терапия и терапия с РНК интерференция	73
V.2. Основно досие на ваксинния антиген	74
V.3. Многощамови досиета	75
V.4. Технология на ваксинни платформи	75
V.5. Разрешени хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти	76

РАЗДЕЛ I

ОБЩИ ПРИНЦИПИ И ИЗИСКВАНИЯ

I.1. **Общи принципи**

- I.1.1. Документацията, придружаваща заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8 и членове 18—25, се представя в съответствие с изискванията, установени в настоящото приложение и взема предвид насоките, публикувани от Комисията и изискванията за електронен формат, публикувани от Агенцията.
- I.1.2. При съставянето на досието на заявлението за разрешение за търговия заявителите вземат предвид също и най-актуалните познания в областта на ветеринарната медицина, както и публикуваните от Агенцията научни насоки относно качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарните лекарствени продукти.
- I.1.3. По отношение на ветеринарните лекарствени продукти, за съответните части на досието са приложими всички свързани монографии от Европейската фармакопея, в т.ч. общите монографии и общите глави.
- I.1.4. Производствените процеси за активното(ите) вещество(а) и крайния продукт отговарят на добрите производствените практики (ДПП).
- I.1.5. В заявлението се включва всяка информация, която е от значение за оценката на съответния ветеринарен лекарствен продукт, независимо дали е благоприятна или неблагоприятна. По-специално се посочват всички данни от всички незавършени или прекъснати изследвания или изпитвания във връзка с ветеринарния лекарствен продукт.
- I.1.6. Фармакологичните и токсикологичните изследвания, изследванията за остатъчни количества и предклиничните изследвания се извършват в съответствие с разпоредбите за добра лабораторна практика (ДЛП), установени в директиви 2004/10/ЕО ⁽¹⁾ и 2004/9/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽²⁾.
- I.1.7. Всички експерименти с животни се провеждат, като се вземат предвид принципите, изложени в Директива 2010/63/ЕС, независимо от мястото на провеждане на опитите.
- I.1.8. В досието като отделен документ се представя оценката на риска за околната среда, свързан с освобождаването на ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми (ГМО) по смисъла на член 2 от Директива 2001/18/ЕО. Информацията се представя в съответствие с разпоредбите на Директива 2001/18/ЕО, като се вземат предвид публикуваните от Комисията насоки.
- I.1.9. В част 1 от досието на заявлението за разрешение за търговия заявителят потвърждава, че всички подадени данни от значение за качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт, в т.ч. публично достъпните данни, не са обект на защита на техническата документация.

I.2. **Изисквания за състава на досието**

Всяко досие на заявление за разрешение за търговия с ветеринарен лекарствен продукт се състои от следните части:

I.2.1. **Част 1: Резюме на досието**

Част 1 съдържа административната информация, посочена в приложение I, както следва:

- а) Част 1А: точки 1—4 и 6.1—6.4;
- б) Част 1Б: точка 5;
- в) Част 1В: точка 6.5

⁽¹⁾ Директива 2004/10/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 11 февруари 2004 г. относно хармонизиране на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, свързани с прилагането на принципите на добра лабораторна практика и верифицирането на тяхното прилагане при изпитвания на химически вещества (ОВ L 50, 20.2.2004 г., стр. 44).

⁽²⁾ Директива 2004/9/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 11 февруари 2004 г. относно инспектирането и верифицирането на добрата лабораторна практика (ДЛП) (ОВ L 50, 20.2.2004 г., стр. 28).

По отношение на част 1Б, точка 5.1 във връзка с член 35, параграф 1, буква л) заявление, което предлага класификация на ветеринарния лекарствен продукт като такъв, за който не се изисква ветеринарна рецепта, съдържа критичен преглед на характеристиките на продукта с цел да се обоснове целесъобразността на такава класификация, като се вземат предвид безопасността на видовете животни, за които е предназначен продуктът, и на тези, за които не е предназначен, общественото здраве и безопасността на околната среда, съобразно критериите, изложени в член 34, параграф 3, букви а)—ж).

Всеки експертен доклад се изготвя с оглед на състоянието на научните познания към момента на подаването на заявлението. Той съдържа оценка на различните тестове и изпитвания, които съставляват досието за разрешение за търговия, и разглежда всички аспекти, свързани с оценката на качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт. Той включва подробните резултати от проведените тестове и изпитвания и точни библиографски справки. Представят се копия на библиографските справки.

На експертните доклади се поставя подпис и дата от автора им и се прилага информацията относно образованието, квалификацията и професионалния му опит. Посочва се професионалната връзка между автора и заявителя.

Експертните доклади и допълненията съдържат точни и ясни препратки към информацията, съдържаща се в техническата документация.

Когато част 2 е представена във формат на Общ технически документ (ОТД), за експертния доклад за качеството се използва цялостното резюме на качеството.

За части 3 и 4 експертният доклад също така съдържа таблично обобщение на цялата техническа документация и подадените свързани данни.

1.2.2. **Част 2: Документация за качеството (физикохимична, биологична или микробиологична информация)**

- 1) Данните за фармацевтичното качество (физикохимични, биологични или микробиологични) на активното(ите) вещество(а) и на крайния ветеринарен лекарствен продукт включват информацията относно производствения процес, характеристиките и свойствата, процедурите и изискванията за контрол на качеството, стабилността, както и описание на състава, разработването и представянето на ветеринарния лекарствен продукт.
- 2) Приложими са всички монографии, включително специфичните монографии, общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея. За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти са приложими всички монографии, включително специфичните монографии, общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея, освен ако няма основания за друго. При липса на монография от Европейската фармакопея може да се приложи монография от фармакопеята на държава членка. В случаите, когато веществото не е описано нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопеята на държава членка, може да се приеме съответствието с монография от фармакопеята на трета държава, ако е доказана нейната пригодност; в такива случаи заявителят представя копие от монографията, придружено от превод, когато това е необходимо. Представя се информация, която да доказва възможността монографията да осъществява адекватен контрол на качеството на веществото.
- 3) Ако се използват тестове, различни от упоменатите във фармакопеята, използването на такива тестове се обосновава с предоставяне на доказателство, че ако им се направи тест в съответствие с фармакопеята, материалите ще отговорят на изискванията за качество на съответната монография от фармакопеята.
- 4) При всички процедури за тестване за анализа и контрол на качеството се вземат предвид установените насоки и изисквания. Предоставят се резултатите от проучванията за валидиране. Всички процедури за тестване се описват достатъчно подробно, за да могат да бъдат възпроизведени в контролните тестове, провеждани по искане на компетентния орган, и за да могат да бъдат правилно оценени от него. Всички специални апаратури и оборудване, които могат да се използват, се описват по подходящ начин и при необходимост се придружават от схема. Ако е необходимо, към формулата на лабораторните реактиви се добавя и методът за приготвяне. Ако процедурите за тестване са включени в Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава членка, това описание може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

- 5) Когато са налични, се използват справочни химични и биологични материали от Европейската фармакопея. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се посочват и описват подробно.
- 6) Данните за фармацевтичното качество (физикохимични, биологични или микробиологични) на активното вещество и/или крайния продукт може да бъдат включени в досието във формат на Общ технически документ (ОТД).
- 7) По отношение на биологичните ветеринарни лекарствени продукти, включително имунологичните, в досието се включва информация за разтворителите, необходими за приготвянето на препарата на крайния продукт. Биологичният ветеринарен лекарствен продукт се счита за един продукт дори когато за приготвянето на различни препарати на крайния продукт е нужен повече от един разтворител, който може да служи за различни начини или методи на приложение. Разтворителите, доставяни с биологичните ветеринарни лекарствени средства, могат да бъдат опаковани заедно с флаконите с активно вещество или поотделно.
- 8) В съответствие с Директива 2010/63/ЕС и с Европейската конвенция за защита на гръбначните животни, използвани за експериментални и други научни цели, тестовете се провеждат така, че да използват минимален брой животни и да причиняват възможно най-малко болка, страдание, стрес или трайно увреждане. Ако е наличен, се използва алтернативен *in vitro* тест, ако това води до заместване или намаляване на използването на животни или намаляване на страданието им.

I.2.3. **Част 3: Документация за безопасност (тестове за безопасност и за остатъчни количества)**

- 1) Досието за проучванията за безопасността съдържа следното:
 - а) обобщение на тестовете, проведени в съответствие с настоящата част, с подробни препратки към публикуваната литература, съдържаща обективно обсъждане на всички получени резултати. Отбелязва се и се обсъжда невключването на тестове или изпитвания, както и включването на алтернативен вид изследване;
 - б) декларация за съответствие с добрата лабораторна практика за предклиничните изследвания, а когато е приложимо — заедно с изложение на евентуалния принос от дадено изследване, което не е извършено в съответствие с ДЛП, към общата оценка на риска, както и обосновка на статута „не е в съответствие с ДЛП“.
- 2) Досието съдържа следните елементи:
 - а) индекс на всички изследвания и изпитвания, включени в досието;
 - б) обосновка за невключването на определен вид изследване и изпитване;
 - в) обяснение за включването на алтернативен вид изследване или изпитване;
 - г) изложение на евентуалния принос от дадено проучване или изследване, което не е извършено в съответствие с ДЛП, към общата оценка на риска и обосновка на статута „не е в съответствие с ДЛП“.

I.2.4. **Част 4: Документация за ефикасност (предклинични изследвания и клинични изпитвания)**

- 1) Досието за ефикасността включва цялата предклинична и клинична документация, благоприятна или неблагоприятна за ветеринарните лекарствени продукти, за да се даде възможност за изготвяне на обективна цялостна оценка на съотношението полза/риск за продукта.
- 2) Досието на проучванията за ефикасност включва следното:
 - а) синтез на тестовете, проведени в съответствие с настоящата част, с подробни препратки към публикуваната литература, съдържаща обективно обсъждане на всички получени резултати. Отбелязва се и се обсъжда невключването на тестове или изпитвания, както и включването на алтернативен вид изследване;
 - б) декларация за съответствие с добрата лабораторна практика за предклиничните изследвания, а когато е приложимо — заедно с изложение на евентуалния принос от дадено изследване, което не е извършено в съответствие с ДЛП, към общата оценка на риска, както и обосновка на статута „не е в съответствие с ДЛП“.
- 3) Досието съдържа следните елементи:
 - а) индекс на всички изследвания, включени в досието;
 - б) обосновка за невключването на даден вид изследване;
 - в) обяснение за включването на алтернативен вид изследване.

- 4) Целта на изпитванията, описани в тази част, е да се докаже ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт. Всички претенции на заявителя, отнасящи се до свойствата, ефектите и употребата на продукта, се подкрепят изцяло с резултатите от специални изпитвания, съдържащи се в заявлението за разрешение за търговия.
- 5) Всички изпитвания за ефикасност се правят в съответствие с изцяло обмислен подробен протокол, който се изготвя в писмен вид преди началото на изпитването. Хуманното отношение към животните в изпитването е предмет на ветеринарен контрол и се взема изцяло под внимание по време на съставянето на всеки протокол за изпитване и по време на провеждането на изпитването.
- 6) Освен ако не е обосновано друго, клиничните изпитвания (полеви изпитвания) се извършват в съответствие с установените принципи за добра клинична практика.
- 7) Преди началото на всяко полево изпитване се получава и документира информираното съгласие на собственика на животните, които ще бъдат използвани в изпитването. По-специално, собственикът на животните се уведомява в писмен вид за последиците от участието в изпитването върху последващото унищожаване на третираните животни или за получаването на храни от третираните животни.

1.2.5. *Подробни изисквания за различните видове ветеринарни лекарствени продукти или досиета на разрешения за търговия*

- 1) Подробните изисквания за различните видове ветеринарни лекарствени продукти или специфичните видове досиета на разрешения за търговия са описани в следните раздели на настоящото приложение:
 - a) В раздел II се описват стандартизираните изисквания за заявленията за ветеринарни лекарствени продукти, с изключение на биологичните ветеринарни лекарствени продукти.
 - b) В раздел III се описват стандартизираните изисквания за заявленията за биологични ветеринарни лекарствени продукти:
 - i) В раздел IIIa се описват стандартизираните изисквания за заявленията за ветеринарни лекарствени продукти, с изключение на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти.
 - ii) В раздел IIIb се описват стандартизираните изисквания за заявленията за имунологични ветеринарни лекарствени продукти;
 - b) В раздел IV се описват изискванията към досието за специфични видове досиета на разрешения за търговия;
 - г) В раздел V се описват изискванията за досието за определени видове ветеринарни лекарствени продукти.

РАЗДЕЛ II

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

Посочените по-долу подробни изисквания се прилагат за ветеринарните лекарствени продукти, с изключение на биологичните ветеринарни лекарствени продукти, освен ако в раздел IV не е предвидено друго.

II.1. *Част 1: Резюме на досието*

Вж. Раздел I.

II.2. *Част 2: Документация за качеството (физикохимична, биологична или микробиологична информация)*

II.2A. *Описание на продукта*

II.2A1. *Качествен и количествен състав*

- 1) Под „качествен състав“ на всички съставки на лекарствения продукт се разбира обозначаването или описанието на:
 - a) активното(ите) вещество(а),

- b) помощните вещества, съставките на помощните вещества, независимо от тяхното естество или използваните количества, включително оцветители, консерванти, адюванти, стабилизатори, съгъстители, емулгатори, ароматизанти и ароматни вещества;
 - v) други съставки на външната обвивка на ветеринарните лекарствени продукти, предназначени да се поглъщат от животни или да се прилагат по друг начин на животни.— капсули, желатинови капсули, интрааруминални устройства;
 - г) необходимите данни за първичната опаковка и за вторичната опаковка, ако има такава, и при необходимост за начина на запечатване, заедно с подробности за устройствата, с които се използва или прилага ветеринарният лекарствен продукт, и които се доставят с лекарствения продукт.
- 2) Независимо от прилагането на другите разпоредби на член 8, обичайната терминология, която следва да се използва при описване на съставките на ветеринарните лекарствени продукти, означава:
 - a) по отношение на веществата, включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени, във фармакопеята на някоя от държавите членки — основното наименование в заглавието на въпросната монография с препратка към съответната фармакопея;
 - b) по отношение на други вещества — международното непатентно наименование (INN), препоръчано от Световната здравна организация (СЗО), което може да се придружава от друго непатентно наименование, или при липса на посочените — точното научно наименование;
 - v) съставките, които нямат международно непатентно наименование или точно научно наименование се описват, като се посочва по какъв начин и от какво са приготвени и, при необходимост, тази информация се допълва от други относими данни;
 - г) по отношение на оцветителите — обозначаване с определения за тях „Е“ код в Директива 2009/35/ЕО на Европейския парламент и на Съвета.
- 3) За да се посочи количественият състав на всички активни вещества и помощни вещества във ветеринарните лекарствени продукти, е необходимо, в зависимост от съответната фармацевтична форма, за всяко активно вещество и всяко помощно вещество да се определи масата или броя единици за биологична активност, или за дозова единица, или за единица маса или обем.
- 4) Единиците за биологична активност се използват при вещества, които не могат да бъдат химически определени. Когато е определена международна единица за биологична активност, се използва тази единица. Когато не е определена международна единица за биологична активност, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация относно активността на веществата, като използват, когато е приложимо, единиците от Европейската фармакопея.
- 5) Количественият състав се допълва:
 - a) по отношение на препарати с единична доза: с масата или единиците за биологична активност на всяко активно вещество в единичната опаковка, като се взема предвид полезният обем на продукта, при необходимост — след разтваряне;
 - b) по отношение на ветеринарните лекарствени продукти, които се прилагат като капки: с масата или единиците за биологична активност на всяко активно вещество, съдържащо се в капката или в броя капки, отговарящи на 1 ml или 1 g от препарата;
 - v) по отношение на фармацевтичните форми, които се прилагат в измерени количества: с масата или единиците за биологична активност на всяко активно вещество за измерено количество.
- 6) Активни вещества, присъстващи във вид на съединения или производни, се описват количествено чрез общата им маса и, ако е необходимо или уместно, чрез масата на активната единица или единици в молекулата.
- 7) За ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи активно вещество, което е предмет на заявление за разрешение за търговия в Съюза за първи път, количественото посочване на активно вещество, което е сол или хидрат, се изразява системно чрез масата на активната единица или единици в молекулата. Количественият състав на всички разрешени впоследствие ветеринарни лекарствени продукти в държавите членки се изразява по същия начин за същото активно вещество.

II.2A2. Разработване на продукти

- 1) Предоставя се обяснение относно избора на състав, съставки, опаковка, предвидената функция на помощните вещества в крайния продукт, както и метода на производство, в т.ч. обосновка на избора на метода и подробни данни за процесите на стерилизация и/или асептичните процедури, използвани в крайния продукт. Това обяснение се подкрепя с научни данни за фармацевтичните разработки. Посочва се всеки излишък с обяснение за него. Доказва се, че микробиологичните характеристики (микробиологична чистота и антимикробно действие) и указанията за употреба са подходящи за предвидената употреба на ветеринарния лекарствен продукт, както е посочено в досието на заявлението за разрешение за търговия.
- 2) Представя се изследване за взаимодействието между продукта и опаковката винаги когато съществува възможност за такова взаимодействие, особено ако това се отнася до инжекционни препарати.
- 3) обосновават се предложените размери на опаковката във връзка с предложения начин на приложение, дозировката и видовете животни, за които е предназначен продуктът, по-специално за антимикробните (активни) вещества.
- 4) Когато с крайния продукт се доставя и дозиращо устройство, се доказва точността на дозирането.
- 5) Когато с крайния продукт се препоръчва да се използва съпътстващ тест (напр. диагностичен тест), се предоставя и съответната информация за теста.
- 6) За ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за влагане във фуражи, се предоставя информация относно вложените количества, инструкциите за влагане, хомогенността във фуража и съвместимостта/годността на фуража.

II.2B. Описание на метода на производство

- 1) Описанието на метода на производство, придружаващо заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8, се изготвя по такъв начин, че да дава достатъчно резюме на естеството на използваните операции.
- 2) За тази цел то съдържа най-малко следното:
 - а) действителната производствена формула за предложената(ите) търговска(и) партида(и) с количествения състав на всички използвани вещества, посочват се всички вещества, които могат да изчезнат в процеса на производство; посочва се всеки излишък;
 - б) описание на различните етапи на производство, с информация за работните условия на процеса в текстов вид, придружена от схема на процеса;
 - в) в случаите, когато производството е с непрекъснат цикъл, се представят всички данни за предпазните мерки, които се използват за обезпечаване на хомогенността на крайния продукт. Предоставя се информация за начина на определяне на една партида (например изразена като период от време или количество на продукта, както и в диапазон);
 - г) списък на междинните проверки, в т.ч. етапът на производство, на който те се извършват, и критериите за приемане;
 - д) експериментални изследвания за валидиране на производствения процес и, при целесъобразност — схема за валидиране на партидите в етап на производство,
 - е) за стерилни продукти, при които са използвани условия на стерилизация, които не отговарят на стандартите на фармакопейата, данни за процесите на стерилизация и/или използваните асептични процедури.

II.2B. Производство и контрол на изходния материал

- 1) За целите на настоящата буква „изходни материали“ означава активни вещества, помощни вещества и опаковки (първичната опаковка с нейната система за запечатване и, ако е приложимо, вторичната опаковка и всяко дозиращо устройство, доставяно с ветеринарния лекарствен продукт).
- 2) Досието включва спецификациите и информацията относно тестовете, които трябва да бъдат проведени за контрола на качеството на всички партиди с изходни материали.
- 3) Рутинните тестове, провеждани върху изходните материали, се извършват по същия начин, както е посочено в досието.

- 4) Когато за изходен материал, активно вещество или помощно вещество е издаден сертификат за съответствие от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, този сертификат представлява позоваване на съответната монография от Европейската фармакопея.
- 5) Когато се прави позоваване на сертификат за съответствие, производителят представя на заявителя писмено уверение, че производственият процес не е бил подлаган на изменения от момента на издаването на сертификата за съответствие от Европейската дирекция по качеството на медикаментите и здравеопазването. Ако полето „клетка за достъп“ в сертификата е попълнено подписано, посоченото изискване се счита за изпълнено, без да е необходимо допълнително уверение.
- 6) За да се докаже, че изходните материали съответстват на определената спецификация, се представят сертификати за анализ.

II.2B1. **Активно(и) вещество(а)**

- 1) Необходимите данни се подават по един от трите начина, посочени в точки 2—4.
- 2) Представят се следните данни:
 - а) предоставя се информация за идентичността, структурата и списъка на физикохимичните и други релевантни свойства на активното вещество, по-специално физикохимични свойства, които потенциално засягат безопасността и ефикасността на активното вещество. Когато е уместно, доказателствата за молекулната структура включват схематичната аминокиселинна секвенция и относителната молекулна маса;
 - б) Информацията относно производствения процес включва описание на производствения процес на активното вещество, което представлява поетия от заявителя ангажимент по отношение на производството на активното вещество. Всички материали, необходими за целите на производството на активно(и) вещество(а) се представят във вид на списък, като се определя мястото на всеки материал в производствения процес. Представя се информация относно качеството и контрола на тези материали. Представя се информация, която да показва, че материалите отговарят на стандартите, които съответстват на предвиденото за тях приложение;
 - в) Информацията относно контрола на качеството включва тестовете (включително и критериите за приемане), провеждани на всеки важен етап, информацията относно качеството и контрола на междинните вещества, както и процеса на валидиране и/или изследванията за оценка, според случая. Тя включва, при необходимост, и данни относно валидирането на методите за анализ на активното вещество;
 - г) в информацията относно примесите се посочват предвидимите примеси, наред с нивото и естеството на наблюдаваните примеси. Тя включва, при необходимост, и сведения относно безопасността на въпросните примеси.
- 3) Основна документация на активното вещество

За небιологично активно вещество заявителят може да уреди информацията относно активното вещество по точка 2 да бъде директно предоставяна на компетентните органи от производителя на активното вещество като основна документация на активното вещество. В този случай производителят на активното вещество предоставя на заявителя всички данни (частта на заявителя от основната документация на активното вещество), които могат да са необходими на заявителя, за да поеме отговорност за ветеринарния лекарствен продукт. В досието на лекарствения продукт се включва копие от данните, предоставени на заявителя от производителя на активното вещество. Производителят на активното вещество потвърждава писмено на заявителя, че гарантира повторемостта на партидите и няма да променя производствения процес или спецификациите, без да информира заявителя.
- 4) Сертификат за съответствие, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването

Предоставят се сертификатът за съответствие и всички допълнителни данни, свързани с фармацевтичната форма, които не са обхванати от сертификата за съответствие.

II.2B1.1. Активни вещества, изброени във фармакопеите

- 1) За активните вещества, отговарящи на изискванията на Европейската фармакопея или, при липса на монография от Европейската фармакопея — фармакопеята на една от държавите членки, се приема, че съответстват в достатъчна степен на член 8. В този случай описанието на аналитичните методи и процедури се заменя във всеки един съответен раздел със съответно позоваване на въпросната фармакопея.
- 2) В случай че спецификация, съдържаща се в монография от Европейската фармакопея или от националната фармакопея на държава членка, е недостатъчна, за да осигури качеството на веществото, компетентните органи могат да изискат от заявителя по-подходящи спецификации, в това число и критерии за приемане на конкретни примеси, придружени с валидирани процедури за тестване.
- 3) Компетентните органи уведомяват органите, отговорни за въпросната фармакопея. Притежателят на разрешението за търговия представя на органите, от чиято компетентност е въпросната фармакопея, данни за предполагаемите недостатъчни сведения и приложените допълнителни спецификации.

II.2B1.2. Активни вещества, които не са включени във фармакопея

- 1) Активни вещества, които не са включени в нито една фармакопея, се описват във вид на монография със следните заглавия:
 - а) наименованието на съставката, отговаряща на изискванията на част II.2A1, точка 2, се допълва от търговски или научни синоними;
 - б) определението на веществото, изразено във форма, сходна на използваната в Европейската фармакопея, се придружава от необходими обяснителни доказателства, и по-специално относно молекулната структура. Когато веществата могат да бъдат описани само чрез производствения им метод, описанието е достатъчно подробно, за да да характеризира вещество, чийто състав и ефекти са постоянни;
 - в) методите за идентификация могат да бъдат описани под формата на цялостни техники, които се използват при производството на веществото, и под формата на тестове, които трябва да се извършват рутинно;
 - г) тестовите за чистота се описват във връзка с всеки отделен предвидим примес, и по-специално такива, които могат да имат вреден ефект, и ако е необходимо, такива, които предвид комбинацията от вещества, за които се отнася заявлението, могат да повлияят неблагоприятно на стабилността на лекарствения продукт или да изкривят аналитичните резултати;
 - д) описват се тестовите и критериите за приемане на контролните параметри на крайния продукт, например стерилност, и при необходимост методите се валидират;
 - е) по отношение на комплексните вещества от растителен или животински произход се прави разлика между случая, когато многобройни фармакологични ефекти налагат извършването на химичен, физичен или биологичен контрол върху основните необходими компоненти, и случая, когато веществата съдържат една или повече групи от елементи със сходно действие, по отношение на които може да се приеме общ метод на анализ.
- 2) Тези сведения показват, че предложеният комплект от процедури за тестване е достатъчен за контролиране качеството на активното вещество от определения източник.

II. 2B1.3. Физикохимични характеристики, които могат да повлияят на бионаличността

Ако бионаличността на ветеринарния лекарствен продукт зависи от активните вещества, като част от цялостното им описание се предоставят следните данни относно активните вещества:

- а) кристална форма и разтворимост;
- б) размер на частиците;
- в) състояние на хидратация;

- г) коефициент на разпределение масло/вода,
- д) рК/рН стойности.

Букви а)—в) не се отнасят за вещества, използвани само в разтвор.

II.2C2. Помощни вещества

- 1) За помощните вещества, отговарящи на изискванията на Европейската фармакопея или, при липса на монография от Европейската фармакопея — фармакопеята на една от държавите членки, се приема, че съответстват в достатъчна степен на член 8. В този случай описанието на аналитичните методи и процедури се заменя във всеки един съответен раздел със съответно позоваване на въпросната фармакопея. При необходимост, допълнителни тестове на контролните параметри като размер на частиците, стерилност и/или остатъчни разтворители допълват изискванията на монографията.
- 2) При липса на монография от фармакопея се пристъпва към предлагане и обосноваване на спецификация. Спазват се изискванията за спецификациите за активното вещество, изложени в част II.2B1.2, точка 1, букви а)—д). Представят се предложените методи и придружаващите ги данни относно валидирането.
- 3) Представя се декларация, в която се потвърждава, че оцветителите, които се включват в състава на ветеринарните лекарствени продукти, отговарят на изискванията на Директива 2009/35/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽³⁾, освен когато заявлението за разрешение за търговия е за ветеринарни лекарствени продукти за локална употреба, като например лечебни каишки и ушни марки.
- 4) Представя се декларация, в която се потвърждава, че използваните оцветители отговарят на критериите за чистота, определени в Регламент (ЕС) № 231/2012 на Комисията ⁽⁴⁾.
- 5) За новите помощни вещества, а именно помощните вещества, които се използват за първи път в Съюза във ветеринарен лекарствен продукт или се отличават с нов начин на приложение, се описват в пълни подробности производството, характеристиките и контролът с препратки към подкрепящите данни за безопасността — както клинични, така и неклинични. По отношение на оцветителите се приемат за достатъчни декларациите за съответствие по точки 3 и 4.

II.2B3. Опаковане (опаковки и системи за запечатване)

II.2B3.1. Активно вещество

- 1) За активното вещество се представя информация за опаковката и нейната система за запечатване, в т.ч. идентичността на всички материали в първичната опаковка и техните спецификации. Изискваното ниво на информация се определя от агрегатното състояние (течно, твърдо) на активното вещество.
- 2) Когато за активното вещество от предложения източник е представен сертификат за съответствие, в който е посочена опаковката и нейната система за запечатване, подробната информация за тях по отношение на активното вещество от този източник може да се замени с позоваване на валидния сертификат за съответствие.
- 3) Когато за активното вещество от предложения източник е представена основна документация за активното вещество и в нея се посочва опаковката и нейната система за запечатване, подробната информация за тях по отношение на активното вещество от този източник може да се замени с позоваване на основната документация на активното вещество.

II.2B3.2. Краен продукт

- 1) Представя се информация за опаковката и нейната система за запечатване и всяко устройство за крайния продукт, в т.ч. идентичността на всички материали в първичната опаковка и техните спецификации. Изискваното ниво на информация се определя от начина на приложение на ветеринарния лекарствен продукт и от агрегатното състояние (течно, твърдо) на фармацевтичната форма.

⁽³⁾ Директива 2009/35/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 23 април 2009 г. относно оцветителите, които могат да се добавят към лекарствени продукти (ОВ L 109, 30.4.2009 г., стр. 10).

⁽⁴⁾ Регламент (ЕС) № 231/2012 на Комисията от 9 март 2012 г. за определяне на спецификации на добавките в храните, включени в списъците в приложения II и III към Регламент (ЕО) № 1333/2008 на Европейския парламент и на Съвета (ОВ L 83, 22.3.2012 г., стр. 1).

- 2) При отсъствие на монография от фармакопея за опаковъчния материал се пристъпва към предлагане и обосноваване на спецификация.
- 3) За опаковъчните материали, които се използват за първи път в Съюза и които са в контакт с продукта, се предоставя информация за техния състав, производство и безопасност.

II.2B4. **Вещества от биологичен произход**

- 1) Предоставя се информация за източника, преработката, характеристиките и контрола на всички материали от биологичен произход (човешки, животински, растителни или от микроорганизми), използвани при производството на ветеринарните лекарствени продукти, включително данните за вирусна безопасност, в съответствие с приложимите насоки.
- 2) Предоставя се документация, с която се доказва, че материалите с произход от животински видове от значение за предаването на трансмисивната спонгиформна енцефалопатия (ТСЕ) изпълняват изискванията на „Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на агенти на спонгиформна енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“, както и на съответната монография от Европейската фармакопея. Сертификатите за съответствие, издадени от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от Европейската фармакопея, може да се използват за удостоверяване на съответствието.

II.2Г. **Контролни изпитвания, провеждани на изолирани междинни продукти по време на производствения процес**

- 1) За целите на настоящия раздел „изолиран междинен продукт“ означава частично преработен материал, който може да се съхранява за определен период от време и преминава допълнителни етапи на преработка, преди да стане краен продукт.
- 2) За всеки междинен продукт се определя спецификация, а аналитичните методи се описват и валидират, ако е приложимо.
- 3) Предоставя се информация върху първичната опаковка на междинния продукт, ако е различна от тази на крайния продукт.
- 4) Срокът на годност и условията на съхранение на междинния продукт се определят въз основа на данните, получени от изследванията на стабилността.

II.2Д. **Контролни тестове на крайния продукт**

- 1) За целите на контрола на крайния продукт, една партида от крайния продукт включва всички единици на фармацевтичната форма, които са произведени от същото начално количество материал и са преминали през едни и същи производствени серии и/или операции по стерилизиране. При непрекъснато производство размерът на партидата може да бъде изразен като период от време или количество на продукта, както и в диапазон.
- 2) Изброяват се изпитванията, проведени върху крайния продукт. Предоставя се обосновка за предложената спецификация. Посочва се и се обосновава честотата на тестовете, които не се провеждат рутинно. Посочват се и критериите за приемане на освобождаването.
- 3) Досието включва данни, свързани с контролните изпитвания на крайния продукт при освобождаване и тяхното валидиране. Те се представят в съответствие с изложените по-долу изисквания.
- 4) Ако се използват процедури за тестване и критерии за приемане, различни от посочените в съответните монографии и общите глави на Европейската фармакопея, или ако такива липсват — във фармакопеята на държава членка, това се обосновава с представянето на доказателство, че ако бъде тестван в съответствие с тези монографии, крайният продукт ще отговаря на изискванията за качество на посочената фармакопея за съответната фармацевтична форма.

II.2Д1. Общи характеристики на крайния продукт

- 1) В тестовете на крайния продукт винаги се включват определени тестове на общите характеристики на продукта. Когато е приложимо, тези тестове са свързани с проверката на средните стойности за маса/обем и максималните отклонения, механичните, физическите тестове, външния вид, физичните характеристики като рН или размера на частиците. За всяка от тези характеристики заявителят посочва стандартите и критериите за приемане.
- 2) Ако не се съдържат в Европейската фармакопея или фармакопеята на държава членка, условията за провеждане на тестовете, използваното оборудване/апаратура и стандартите се описват достатъчно подробно; същото се прилага в случаите, когато методите, предписани от тези фармакопеи, не са приложими.

II. 2Д2. Идентификация и анализ на активното(ите) вещество(а)

- 1) Идентификацията и анализът на активното(ите) вещества(и) се извършват на представителна проба от производствената партида или на определен брой дозови единици, анализирани поотделно.
- 2) Освен ако няма подходящо основание за друго, максималното допустимо отклонение в съдържанието на активното вещество в крайния продукт по време на производството не превишава $\pm 5 \%$.
- 3) В определени случаи при особено комплексни смеси, когато анализът на активни вещества, които са многобройни или са в много малки количества, би наложил сложно проучване, трудно за провеждане за всяка производствена партида, анализът на едно или повече активни вещества в крайния продукт може да се пропусне при изричното условие, че такива анализи се извършват на междинни етапи от производствения процес. Тази опростена техника не може да обхваща характеризирането на съответните вещества. Тя се допълва от метод за количествена оценка, позволяваща на компетентния орган да получи потвърждение за съответствието на лекарствения продукт с неговата спецификация след пускането му на пазара.
- 4) Биологичният анализ *in vivo* или *in vitro* е задължителен, когато физикохимичните методи не могат да дадат адекватна информация относно качеството на продукта. Такъв анализ, когато е възможно, включва референтни материали и статистически анализ, позволяващи изчисляването на граници на доверителен интервал. Когато такива тестове не могат да се правят върху крайния продукт, те могат да се извършват на междинен етап, възможно най-късно в производствения процес.
- 5) Посочват се максимално допустимите нива на отделните продукти от разграждането и съвкупността от тях непосредствено след производството. Представя се обосновка за включването или невключването на продуктите от разграждането в спецификацията.

II. 2Д3. Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество

Тестът за идентификация и тестът за горната и долната граница са задължителни за всеки отделен антимикуробен консервант и за всяко едно помощно вещество, което може да повлияе на бионаличността на активното вещество, освен ако бионаличността не е гарантирана с други подходящи тестове. Тестът за идентификация и тестът за горната граница са задължителни за всеки антиоксидант и за всяко помощно вещество, които могат да повлияят неблагоприятно върху физиологичните функции, като се включва и тест за долната граница на антиоксидантите по време на освобождаване.

II. 2Д4. Микробиологични проверки

Данните за микробиологичните тестове, например за стерилност и бактериални ендотоксини, се включват в аналитичните данни, когато такива тестове се провеждат рутинно, за да се провери качеството на продукта.

II. 2Д5. Повторяемост на партидите

За да се гарантира, че качеството на продукта е постоянно в различните партии и да се докаже съответствие със спецификацията, се предоставят данни за партидата с резултати за всички проведени тестове като цяло на [3] партии, произведени в предложени(ите) обект(и) за производство съгласно описания производствен процес.

II. 2Д6. Други проверки

Проверява се всеки друг тест, считан за необходим за потвърждаването на качеството на лекарствения продукт.

II.2E. Тест за стабилност**II.2E1. Активно(и) вещество(а)**

- 1) Посочват се срок за повторен тест и условия за съхранение на активното вещество, освен когато производителят на крайния продукт прави пълни повторни тестове на активното вещество непосредствено преди употребата му в производството на крайния продукт.
- 2) Представят се данните за стабилността, за да се докаже как качеството на дадено активно вещество варира във времето под въздействието на разнообразни фактори на околната среда и, ако е приложимо, да се потвърдят определените срок за повторен тест и условия за съхранение. Видът на проведените изследвания на стабилността, използваните протоколи, приложените процедури за анализ и тяхното валидиране се представят наред с подробните резултати.
- 3) Когато е наличен сертификат за съответствие на активното вещество от предложения източник и в него се посочват срок за повторен тест и условия за съхранение, данните за стабилността на активното вещество от същия източник могат да бъдат заменени с позоваване на валидния сертификат за съответствие.
- 4) Когато е представена основна документация на активното вещество от предложения източник, в която се посочват данни за стабилността, подробната информация за стабилността на активното вещество от същия източник може да бъде заменена с позоваване на основната документация на активното вещество.

II.2E2. Краен продукт

- 1) Описват се изследванията, чрез които са определени срокът на годност, препоръчаните условия на съхранение и спецификациите в края на срока на годност, предложени от заявителя.
- 2) Видът на проведените изследвания на стабилността, използваните протоколи, приложените процедури за анализ и тяхното валидиране се представят наред с подробните резултати.
- 3) Когато крайният продукт изисква разтваряне или разреждане преди прилагане, се изисква подробна информация за предложения срок на годност и спецификация за разтвори/разредения продукт, подкрепени със съответните данни за стабилност.
- 4) При необходимост, в случай на опаковка, съдържаща многократна доза, се представят данни за стабилността с цел обосноваване на срока на годност на продукта след първото му отваряне, и се определя спецификация при употреба.
- 5) В случай че е възможно крайният продукт да доведе до образуване на продукти на разграждане, заявителят декларира тези продукти и посочва методите за идентификация, както и използваните процедури за тестване.
- 6) Когато данните за стабилността показват, че количеството на активното вещество намалява при съхранение, описанието на контролните изследвания на крайния продукт включва, когато е приложимо, химическо и при необходимост токсикологично-фармакологично проучване на промените, които веществото е претърпяло, и евентуално характеристиките и/или анализа на продуктите от разграждането.
- 7) Посочва се и се обосновава максимално допустимото ниво на отделните продукти от разграждането и съвкупността от тях в края на срока на годност.
- 8) Въз основа на резултатите от теста за стабилност се посочват и обосновават изпитванията и критериите за приемането им, проведени върху крайния продукт по време на срока на годност.
- 9) Заключениеята съдържат резултатите от анализите, обосноваващи предложения срок на годност, при целесъобразност, срока на годност при употреба, при спазване на препоръчаните условия на съхранение.

- 10) Освен това, за ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за влагане във фуражи, се представя информация за стабилността и предложения срок на годност след влагането във фуражите. Предоставя се също така и спецификация за лечебния фураж, произведен с тези ветеринарни лекарствени продукти в съответствие с препоръчаните указания за употреба.

II.2Ж. Друга информация

По тази точка в досието може да се включи информация относно качеството на ветеринарния медицински продукт, която не е обхваната от други точки в настоящата част.

II.3 Част 3: Документация за безопасност (тестове за безопасност и за остатъчни количества)

- 1) Всеки доклад от изследване включва:
- а) копие от плана за изследването (протокол);
 - б) декларация за съответствие с добрата лабораторна практика, когато е приложимо;
 - в) описание на използваните методи, апаратура и материали;
 - г) описание и обосновка на системата за изпитване;
 - д) достатъчно подробно описание на получените резултати, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора;
 - е) статистически анализ на резултатите, когато е целесъобразно;
 - ж) обсъждане на резултатите, придружено от коментари за нивата със и без наблюдаван ефект и за всякакви необичайни констатации;
 - з) наименованието на лабораторията;
 - и) името на ръководителя на изследването;
 - й) подпис и дата;
 - к) място и срок на провеждане на изследването;
 - л) речник на съкращенията и кодовете, независимо дали са международно приети, или не;
 - м) описание на математическите и статистическите процедури.
- (2) Могат да бъдат приети публикувани изследвания, ако съдържат достатъчно количество данни и достатъчно подробности, за да може да се извърши независима оценка. Експерименталните техники се описват толкова подробно, че да се даде възможност да бъдат възпроизведени, като изследователят установява тяхната валидност. Не се приемат като валидна документация резюмета на изследвания, за които липсват подробни доклади. Когато веществото е било вече оценявано и му е определена на максимално допустима стойност на остатъчни количества („МДСОК“), за да се отговори на определени изисквания за безопасност, може да се направи позоваване на Европейския публичен оценъчен доклад за МДСОК (ЕРМАР). Когато се прави позоваване на ЕРМАР, не е необходимо да се представят изследвания, които вече са оценени като част от оценката на МДСОК; представят се само нови изследвания, които не са били налични за оценката на МДСОК. Ако начинът на експозиция (например за потребителя) не е идентичен с използвания в съответствие с Регламент (ЕС) 2018/782 на Комисията ⁽³⁾, може да са необходими нови изследвания.

II.3А. Тестове за безопасност

- 1) Документацията за безопасност е достатъчна за оценката на:
- а) потенциалната токсичност на ветеринарния лекарствен продукт и всякакви опасни или нежелани ефекти, които могат да настъпят при предложените условия за употреба при видовете животни, за които е предназначен продуктът;

⁽³⁾ Регламент (ЕС) 2018/782 на Комисията от 29 май 2018 г. за установяване на посочените в Регламент (ЕО) № 470/2009 методологични принципи, приложими по отношение на оценката на риска и препоръките за управление на риска (ОВ L 132, 30.5.2018 г., стр. 5).

- б) потенциалните рискове, които могат да възникнат при експозицията на хора на ветеринарния лекарствен продукт, например по време неговото прилагане върху животното;
- в) потенциалните рискове за околната среда в резултат от използването на ветеринарния лекарствен продукт.

- 2) В някои случаи може да е необходимо да се изследват метаболитите на базовото съединение, когато те представляват остатъчни количества, пораждащи безпокойство.
- 3) Помощно вещество, използвано за пръв път в даден ветеринарен лекарствен продукт или чрез нов начин на приложение, се третира по същия начин като активно вещество.

II.3A1. **Прецизна идентификация на продукта и на неговото(ите) активно(и) вещество(а)**

- а) Международно непатентно наименование (INN);
- б) наименованието от Международния съюз по теоретична и приложна химия (IUPAC);
- в) номер по Службата за химични индекси (CAS);
- г) терапевтична, фармакологична и химична класификация;
- д) синоними и съкращения;
- е) структурна формула;
- ж) молекулна формула,
- з) молекулна маса;
- и) степен на чистота;
- й) качествен и количествен състав на примесите;
- к) описание на физическите свойства:
 - i) температура на топене,
 - ii) температура на кипене,
 - iii) налягане на парите,
 - iv) разтворимост във вода и органични разтворители, изразена в g/l, като се посочва температурата,
 - v) плътност,
 - vi) пречупване на светлината, оптична ротация и т.н.;
- л) лекарствена форма на продукта.

II.3A2. **Фармакология**

- 1) Фармакологичните изследвания са от основно значение за изясняване на механизмите, по които ветеринарния лекарствен продукт предизвиква терапевтичния си ефект и, следователно, се включват фармакологичните изследвания, провеждани с експериментални животни, и видове животни, за които е предназначен продуктът. Ако е приложимо, могат да се правят препратки към изследванията, представени в част 4 от досието.
- 2) Нещо повече, когато ветеринарен лекарствен продукт предизвиква фармакологични ефекти при липсата на токсична реакция, или при дози по-ниски от необходимите за проявата на токсичност, тези фармакологични ефекти се вземат под внимание при оценката на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт.
- 3) Документацията за безопасността винаги се предхожда от подробни данни за фармакологичните изследвания, проведени върху лабораторни животни и всяка свързана с това информация, наблюдавана по време на клиничните изследвания на животното, за което е предназначен продуктът.

II.3A2.1 **Фармакодинамика**

Представя се информация относно механизма на действие на активното(ите) вещество(а), заедно с информация относно първичните и вторичните фармакодинамични ефекти, с цел по-добро разбиране на нежеланите реакции в изследванията с животни. В част 4А от досието се представя подробно изложение на фармакодинамичните свойства, свързани с терапевтичния ефект.

II.3A2.2 **Фармакокинетика**

Представят се данни за разпространението на активното вещество и неговите метаболити в лабораторните животни, които включват абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията (ADME). Данните са свързани с констатациите за дозата/ефекта във фармакологичните и токсикологичните изследвания с цел определяне на подходящите нива на експозиция.

II.3A3. **Токсикология**

1) Документацията относно токсикологията следва насоките, публикувани от Агенцията във връзка с общия подход на тестване, и насоките за определени изследвания. По принцип изследвания на токсичността се провеждат на активното(ите) вещество(а), не на лекарствената форма, освен ако няма изрично друго изискване.

2) Изследвания с животни се провеждат с установени генетични линии лабораторни животни, за които (за предпочитане) има данни за минали периоди.

3) Токсичност на единичната доза

Изследванията на токсичността на единичната доза могат да се използват за предвиждане на:

a) възможни ефекти от остро предозиране при видовете, за които е предназначен продуктът;

b) възможни ефекти от случайно прилагане на хора;

в) дозите, които могат полезно да бъдат използвани при изследвания на повторното приемане на дозата.

Изследванията на токсичността на единичната дози разкриват острите токсични ефекти от веществото и времето за тяхното начало и ремисия.

Изследванията, които трябва да бъдат проведени, се подбират с оглед набавянето на информация относно безопасността на потребителите, например ако се очаква значителна експозиция на потребителя чрез инхалация или контакт с кожата, тези пътища на експозиция се изследват.

4) Токсичност при многократна доза

Тестове за токсичност при многократна доза са предназначени да разкрият всякакви физиологични и/или патологични промени, причинени от многократно прилагане на подложеното на изследване активно вещество или комбинация от активни вещества, и за определяне на връзката на тези промени с дозировката.

Обикновено е достатъчно едно изследване на токсичност при многократни дози на един вид опитно животно. Това изследване може да се замени от изследване, проведено с животно, за което е предназначен продуктът. Честотата и начинът на приложение и продължителността на изследването са избрани, като се имат предвид предложените условия за клинична употреба. и/или експозицията на потребителя. Заявителят представя своите основания за степента и продължителността на изследванията и избраните дозировки.

5) Поносимост при видовете, за които е предназначен продуктът

Представя се резюме на всички признаци на непоносимост, наблюдавани по време на изследванията, обикновено проведени с окончателната лекарствена форма върху видовете животни, за които е предназначен продуктът, в съответствие с изискванията на част II.4A4 (Поносимост при видовете животни, за които е предназначен продуктът). Посочват се съответните изследвания, дозировките, при които настъпва непоносимост, и съответните видове и породи. Предоставят се също така подробни данни за всякакви непредвидени физиологични промени. Пълните доклади от тези изследвания се включват в част 4 на досието.

6) Токсичност за репродукцията, включително токсичност за развиващия се организъм

Изследване на ефекта върху репродукцията

За продукти, предназначени за животни за разплод, се предоставят изследвания на безопасността за репродукцията в съответствие с VICH GL43. За оценката на ефекта върху потребителя не се предвиждат изследвания на токсичността за репродукцията върху лабораторни животни.

7) Изследване на токсичността за развиващия се организъм

За оценката на ефектите върху видовете животни, за които е предназначен продуктът, не се изискват изследвания на токсичност за развиващия се организъм на продукти, предназначени единствено за използване при животни, които не са за разплод. За други продукти се извършва изследване на токсичността за развиващия се организъм върху най-малко един вид, който може да е видът животно, за което е предназначен продуктът. Ако изследването се провежда върху вида животно, за което е предназначен продуктът, тук се представя резюме, а пълният доклад от изследването се включва в част 4 на досието.

За оценката на безопасността на потребителите се провеждат стандартни тестове за токсичност за развиващия се организъм в съответствие със стандартните тестове, основани на установените насоки (включително тестове по VICH GL32 и тестове на ОИСП), във всички случаи, когато може да се очаква значителна експозиция на потребителите.

8) Генотоксичност

Извършват се тестове за генотоксичен потенциал с оглед разкриването на промените, които дадено вещество би могло да предизвика в генетичния материал на клетките. Всяко вещество, предназначено да влезе в състава на ветеринарен лекарствен продукт за първи път, се оценява за генотоксични свойства.

Активното(ите) вещество(а) се подлага на стандартен набор тестове за генотоксичност в съответствие със стандартните тестове, основани на установените насоки (включително тестове на VICH GL23 и тестове на ОИСП).

9) Канцерогенност

Решението дали е необходимо да се проведе тест за канцерогенност взема предвид резултатите от тестовете за генотоксичност, отношенията структура—действие и констатациите от тестовете за токсичност при многократни дози, които могат да докажат потенциал за хиперплазия/неопластични изменения.

Взема се предвид всяка известна видова специфика в механизма на токсичност, както и всички различия в метаболизма на подлаганите на тест видове, видовете животни, за които е предназначен продуктът, и хората.

Тестовете за канцерогенност се провеждат в съответствие със стандартните тестове, основани на установените насоки (включително тестове на VICH GL28 и тестове на ОИСП).

10) Изключения

Когато ветеринарен лекарствен продукт е предназначен за локална употреба, при видовете животни, за които е предназначен продуктът, се изследва абсорбцията в организма. Ако се докаже, че абсорбцията в организма е незначителна, тестовете за токсичност при многократни дози, тестовете за репродуктивна токсичност и токсичност за развиващия се организъм и тестовете за канцерогенност могат да не се провеждат, освен ако:

- a) при предвидените условия на употреба се очаква прием на ветеринарния лекарствен продукт през устата от животното, или
- b) при предвидените условия на употреба се очаква орална експозиция на потребителя на ветеринарния лекарствен продукт.

II.3A.4. Други изисквания

II.3A.4.1. Специални изследвания

За определени групи вещества, или ако ефектите, наблюдавани по време на изследвания с многократни дози при животни, включват промени, указващи например имунотоксичност, невротоксичност или ендокринни нарушения, се изисква извършването на допълнителни тестове, а именно изследвания за сенсibiliзация или тестове за забавена невротоксичност. В зависимост от естеството на продукта може да се наложи извършването на допълнителни изследвания с оглед оценка на скрития механизъм на токсичен ефект или на потенциално дразнене.

За продукти, при които може да има експозиция на кожата и на очите, се представят изследвания за дразнене и сенсibiliзация. Посочените изследвания се провеждат с окончателната лекарствена форма.

При разработването на такива изследвания и оценката на резултатите от тях се вземат предвид нивото на най-новите научни познания и установените насоки.

II.3A.4.2. Наблюдения при хора

Предоставя се информация, показваща дали фармакологичноактивните субстанции на ветеринарния лекарствен продукт се използват като лекарствени продукти при терапия на хора. Ако случаят е такъв, се изготвя компилация, в която се включват всички наблюдавани при хората ефекти (включително нежеланите реакции) и тяхната причина, доколкото могат да са от значение за оценката на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт, включително, при необходимост, резултатите от публикуваните изследвания; когато съставки на ветеринарни лекарствени продукти сами по себе си не се използват или вече не се използват като лекарствени продукти за терапия на хора, се посочат причините за това, ако са публично достъпни.

II.3A.4.3. Развитие на резистентност и свързан риск при хората

Изискванията за данните, описани в настоящата точка, са свързани с антибактериалните вещества и може да не са напълно приложими за други видове антимикробни средства (а именно антивирусни, противогъбични и антипротозойни), макар че по принцип, когато е приложимо, изискванията могат да бъдат спазвани.

За тези продукти са необходими данни за потенциална поява на резистентни бактерии или детерминанти на антимикробна резистентност от значение за здравето на човека, които са свързани с употребата на ветеринарни лекарствени продукти. Във връзка с това, механизмът на развитие и селекция на такава резистентност е от особено значение. Когато е необходимо, заявителят предлага мерки за ограничаване развитието на резистентност, свързана с предвидената употреба на ветеринарния лекарствен продукт.

Данните за резистентността, необходими за клинична употреба на продукта при животни, за които е предназначен продуктът, се разглеждат съгласно част II.4A2. Когато това е уместно, се правят препратки към данните, посочени в част II.4A2.

- 1) За животни, отглеждани за производство на храни, оценката на риска обхваща:
 - a) идентификацията на резистентни бактерии или детерминанти на резистентността, които могат да бъдат свързани с болести при човека (зоонозни и/или коменсални бактерии) и са селектирани при употребата на антимикробния ветеринарен лекарствен продукт при животните, за които е предназначен продуктът (идентификация на опасността);
 - b) вероятността от освобождаване на идентифицираната(ите) опасност(и) от видовете животни, за които е предназначен продуктът в резултат от употребата на разглеждания ветеринарен лекарствен продукт;
 - v) вероятността от последваща експозиция на човека на идентифицираната(ите) опасност(и) чрез предаване чрез храна или чрез пряк контакт и произтичащите последици за здравето на човека (неблагоприятни последици за здравето). На разположение са насоките на VICH GL27 и EU GLs.
- 2) За домашните любимци разглеждането на риска за здравето на човека или общественото здраве обхваща:
 - a) идентификацията на резистентни бактерии или детерминанти на резистентността, които могат да бъдат свързани с болести при човека и са селектирани при употребата на антимикробния ветеринарен лекарствен продукт при животните, за които е предназначен продуктът;
 - b) оценка на експозицията на видовете животни, за които е предназначен продуктът, на зоонозни и коменсални бактерии, въз основа на условията на употреба на разглеждания ветеринарен лекарствен продукт;
 - v) разглеждане на последващата експозиция на хора на антимикробна резистентност (AMP) и произтичащите последици за здравето на човека.
- 3) Разглежда се резистентността в околната среда.

II.3A5. Безопасност на потребителите

Настоящият раздел включва оценка на установените ефекти в част II.3A—II.3A4 и обвързването им с вида и степента на експозицията на хора на продукта, с оглед формулирането на подходящи предупреждения за потребителите, както и други мерки за управление на риска.

Безопасността на потребителите се разглежда в съответствие с насоките на Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP).

II.3A6. Оценка на риска за околната среда

- 1) Провежда се оценка на риска за околната среда, за да се установят потенциалните вредни ефекти, които употребата на ветеринарния лекарствен продукт може да нанесе на околната среда, и за да се определи рискът от такива ефекти. В оценката се посочват всички предпазни мерки, които може да са необходими за намаляване на риска.
- 2) Оценката се състои от два етапа. Първият етап от оценката се провежда винаги. Представят се подробни данни за оценката в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки. Оценката показва потенциалната експозиция на околната среда на продукта и нивото на риска, свързан с такава експозиция, по-специално като се вземат предвид следните елементи:
 - a) видовете животни, за които е предназначен продуктът, и предложения начин на употреба;
 - b) методът на приложение, по-специално вероятната степен, до която продуктът ще навлиза директно в системите на околната среда;

- в) възможната екскреция на продукта, на неговите активни вещества или съответните метаболити от третираните животни в околната среда; устойчивостта в такива екскрети;
- г) унищожаването на неизползван ветеринарен лекарствен продукт или друг отпадъчен продукт.

- 3) Във втория етап се провежда допълнително специфично изследване на разпространението и ефектите от продукта върху конкретни екосистеми, в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки. Вземат се предвид степента на експозиция на околната среда на продукта и наличната информация за физични/химични, фармакологични и/или токсикологични свойства на съответното(ите) вещество(а), включително на метаболитите в случай на идентифициран риск, която е получена в хода на провеждането на другите тестове и изпитвания, изисквани от настоящия регламент.
- 4) За продукти, предназначени за видове, отглеждани за производство на храни, устойчиви, биоакмулиращи и токсични вещества (PvT), или много устойчиви и много биоакмулиращи вещества (vPvV) се класифицират според критериите в приложение XIII към Регламент (ЕО) № 1907/2006 на Европейския парламент и на Съвета ⁽⁶⁾ (Регламент за REACH) и се оценяват съгласно публикуваните от Агенцията насоки за оценка на PvT и vPvV на веществата във ветеринарните лекарства.

II.3Б. Тестове за остатъчни количества

- 1) За целите на настоящата точка се прилагат определенията от Регламент (ЕО) № 470/2009.
- 2) Изследването на изчерпването на остатъчните количества от ядивните тъкани или яйцата, млякото и меда (воська, ако е уместно) от третирани животни, има за цел да определи при какви условия и до каква степен остатъчните количества могат да останат устойчиви в храните, произведени от тези животни. Освен това изследванията позволяват определянето на карентен срок.
- 3) При ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба при животни, отглеждани за производство на храни, документацията за остатъчните количества показва:
 - а) до каква степен и колко дълго остатъчните количества от ветеринарния лекарствен продукт или неговите метаболити остават устойчиви в ядивните тъкани на третираното животно или в млякото, яйцата и/или меда (воська, ако е уместно), получени от него;
 - б) че за да се избегне рискът за здравето на потребителя на храни от третирани животни, е възможно да се определят реалистични карентни срокове, които могат да се спазват при практически условия на отглеждане;
 - в) че аналитичният(ите) метод(и), използван(и) при изследването на изчерпването на остатъчните количества, е/са достатъчно валидиран(и), за да създаде(ат) нужната увереност, че предоставените данни относно остатъчните количества са подходяща основа за карентен срок.

II.3Б1. Идентификация на продукта

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

- а) състав;
- б) физични и химични (сила и чистота) резултати от тестовете за съответната(ите) партида(и),
- в) идентификация на партидата.

II.3Б2. Изчерпване на остатъчните количества (метаболизъм и кинетика на остатъчните количества)

- 1) Целта на тези изследвания, които измерват скоростта, с която се изчерпват остатъчните количества във вида животно, за което е предназначен продуктът, след последното прилагане на лекарствения продукт, е да се позволи определянето на карентните срокове, необходими за гарантиране, че в храните, получени от третирани животни, няма остатъчни количества, които могат да представляват опасност за потребителите

⁽⁶⁾ Регламент (ЕО) № 1907/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 18 декември 2006 г. относно регистрацията, оценката, разрешаването и ограничаването на химикали (REACH), за създаване на Европейска агенция по химикали, за изменение на Директива 1999/45/ЕО и за отмяна на Регламент (ЕО) № 793/93 на Съвета и Регламент (ЕО) № 1488/94 на Комисията, както и на Директива 76/769/ЕО на Съвета и директиви 91/155/ЕО, 93/67/ЕО, 93/105/ЕО и 2000/21/ЕО на Комисията (ОВ L 396, 30.12.2006 г., стр. 1).

- 2) Докладва се текущият статут на МДСОК за компонентите на ветеринарния лекарствен продукт в съответните видове животни, за които е предназначен продуктът.
- 3) Нивото на остатъчните количества се определя на достатъчен брой времеви интервали, след като тестваните животни са получили последната доза от ветеринарния лекарствен продукт. Изследванията върху бозайници и птици се провеждат в съответствие с VICH GL48 и други свързани насоки. Изследванията на остатъчните количества в мед се извършват в съответствие с VICH GL56, а изследванията на изчерпването при водни животни — в съответствие с VICH GL57.
- 4) Въз основа на оценката се разглежда обосновката на предложения карентен срок.

II.3B3. Аналитичен метод при остатъчните количества

Изследването(ията) на изчерпване на остатъчните количества, аналитичният(ите) метод(и) и неговото(тяхното) валидиране се извършват в съответствие с VICH GL49.

Аналитичният метод взема предвид състоянието на научно-техническите познания към момента на подаването на заявлението.

II.4. Част 4: Документация за ефикасност (предклинични изследвания и клинични изпитвания)

II.4A. Предклинични изследвания

Предклиничните изследвания имат за цел да изследват безопасността и ефикасността на продукта при видовете животни, за които е предназначен продуктът, и са необходими за определяне на фармакологичното действие, фармакокинетичните свойства, дозата и интервала на дозиране, резистентността (ако е приложимо) и поносимостта към продукта на животното, за което е предназначен продуктът.

II.4A1. Фармакология

II.4A.1.1. Фармакодинамика

- 1) Определят се характеристиките на фармакодинамичните ефекти на активното(ите) вещество(а), включено(и) във ветеринарния лекарствен продукт.
- 2) Механизмът на действие и фармакологичните ефекти, върху които се основава препоръчаното прилагане на практиката, се описват по подходящ начин, включително вторичните ефекти (ако има такива). По принцип се изследват ефектите върху основните телесни функции. Резултатите се изразяват количествено (например чрез крива за доза и ефект и/или крива за време и ефект) и, когато е възможно, в съпоставка с вещество, чието действие е добре известно (когато е обявено, че действието е по-силно в сравнение с действието на вещество, чието действие е добре известно, разликата се доказва и показва като статистически значима).
- 3) Разследва се ефектът от другите характеристики на продуктите (като начина на приложение или формата) върху фармакологичното действие на активното вещество.
- 4) Експерименталните техники, освен ако не са стандартни процедури, се описват толкова подробно, че да позволят да бъдат възпроизведени и да се установи тяхната валидност. Експерименталните резултати се описват ясно, като се представя резултатът от статистическите сравнения.
- 5) Освен ако не са посочени достатъчни основания за обратното, изследва се и всяка количествена промяна на реакции в резултат от повторно прилагане на веществото.

II.4A.1.2. Фармакокинетика

- 1) В рамките на оценката на безопасността на видовете животни, за които е предназначен продуктът, и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт, се изискват основни фармакокинетични данни за активното вещество, по-специално ако това се отнася за ново вещество или лекарствена форма.
- 2) Целите на фармакокинетичните изследвания при видовете животни, за които е предназначен продуктът, могат да бъдат разделени на четири основни области:

- a) описание на основните фармакокинетични характеристики (а именно абсорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция) на активното вещество в лекарствената форма;
 - b) използване на тези основни фармакокинетични характеристики за изследване на връзката между режима на дозировка, плазмена и тъканна концентрация във времето и фармакологичните, терапевтичните или токсичните ефекти;
 - v) когато е целесъобразно, съпоставяне на фармакокинетичните параметри между отделните видове животни, за които е предназначен продуктът, и разглеждане на възможните междувидови различия, които имат отражение върху безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт при видовете животни, за които е предназначен продуктът;
 - г) когато е целесъобразно, сравнение на бионаличността, в подкрепа на свързването на информацията относно безопасността и ефикасността за различните продукти, фармацевтични форми, концентрации или начини на приложение, или съпоставяне на въздействието на промените в производството или състава.
- 3) При видовете животни, за които е предназначен продуктът, фармакокинетичните изследвания са, по правило, необходимо допълнение към фармакодинамичните изследвания в подкрепа на установяването на безопасни и ефективни режими на дозировка (начин и място на приложение, доза, интервал на дозиране, брой приложения и др.). Възможно е да се поиска провеждането на допълнителни фармакокинетични изследвания с оглед установяването на режими на дозиране в съответствие с определени променливи на популацията.
- 4) Когато фармакокинетичните изследвания са представени в част 3 от досието, към тях могат да се правят препратки. За фиксирани комбинации вж. раздел IV.

II.4A2. Развитие на резистентност и свързан риск при животните

- 1) За съответните ветеринарни лекарствени продукти (напр. антимикробни и противопаразитни средства) се представя информация за съществуващата резистентност (ако е приложимо) и за потенциалната поява на резистентност от клинично значение за обявеното показание при видовете животни, за които е предназначен продуктът. Когато е възможно, се предоставя информация за механизма(ите) на резистентността, молекулярно-генетичната основа на резистентността и скоростта на предаването на детерминантите на резистентност. Когато е уместно, се представя информация за корезистентността и кръстосаната резистентност. Заявителят предлага мерки за ограничаване на развитието на резистентност при организми от клинично значение за предвидената употреба на ветеринарните лекарствени продукти.
- 2) Резистентността, пораждаща рискове за хората, се разглежда в съответствие с част II.3A4, точка 3. Когато е уместно, се прави препратка към данните, изложени в част II.3A4, точка 3.

II.4A3. Определяне и потвърждаване на дозата

Представят се подходящи данни за обосновка на предложената доза, интервал на дозиране, продължителност на лечението и интервал на повторно лечение.

За изследвания, проведени в полеви условия, се представя съответната информация, посочена в част II.4Б, освен ако не е надлежно обосновано.

II.4A4. Поносимост при видовете животни, за които е предназначен продуктът

При видовете животни, за които е предназначен продуктът се изследва локалната и системната поносимост към ветеринарния лекарствен продукт. Целта на изследванията на безопасността на животните, за които е предназначен продуктът, е да се характеризират признаците на непоносимост и да се определи адекватна граница на експозиция, като се използва(т) препоръчания(ите) начин(и) на приложение. Това може да се постигне чрез увеличаване на дозата и/или продължителността на лечението. Докладът(ите) от изследването съдържа(т) данни за всички очаквани фармакологични ефекти и всички нежелани реакции. Провеждането на изследванията за безопасност на животните, за които е предназначен продуктът, е в съответствие с международните насоки на Международното сътрудничество за хармонизация на техническите изисквания при регистриране на ветеринарни лекарствени продукти (VICH) и съответните насоки, публикувани от Агенцията.. Информация относно безопасността за видовете животни, за които е предназначен продуктът, може се предоставя и от други предклинични изследвания, включително изследванията в част 3, и клинични изпитвания, заедно с относимата информация от публикуваната литература. Тук се включват изследвания за токсичност за развиващия се организъм при видовете животни, за които е предназначен продуктът, като в част 3 от досието се включва резюме.

II.4Б. Клинично(и) изпитване(ия)**II.4Б1. Общи принципи**

- 1) Клиничните изпитвания се създават, извършват и докладват, като надлежно се вземат предвид международните насоки за добра клинична практика на ICH и съответните насоки, публикувани от Агенцията. При оценката на заявление за разрешение за търговия могат да бъдат взети под внимание данни от клинични изпитвания, извършени извън Съюза, само ако данните са достатъчно представителни за ситуацията в Съюза.
- 2) Освен ако не е обосновано друго, експерименталните данни, като проучвателни/пилотни изпитвания или резултати от неекспериментални подходи, се потвърждават от клинични изпитвания.
- 3) Целта на клиничните изпитвания е да се проучи в полеви условия безопасността на животното, за което е предназначен продуктът, и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт при нормални условия на отглеждане на животните и/или като част от обичайната ветеринарна практика. Те доказват ефекта на ветеринарния лекарствен продукт след прилагането му върху вида животно, за което е предназначен продуктът, при предложения режим на дозировка при предложени(ите) начин(и) на приложение. Дизайнът на изпитването има за цел да потвърди показанията и да отчете всички противопоказания според вида, възрастта, породата и пола, указанията за употреба на ветеринарния лекарствен продукт, както и евентуалните нежелани реакции, предизвикани от него.
- 4) Всички ветеринарни клинични изпитвания се провеждат в съответствие с подробен протокол за изпитването.
- 5) За лекарствени форми, предназначени за употреба във ветеринарни клинични изпитвания в Съюза, върху етикета ясно и незаличимо се поставя обозначението „само за употреба във ветеринарни клинични изпитвания.“
- 6) Освен ако е обосновано друго, клинични изпитвания се провеждат с контролни животни (контролирани клинични изпитвания). Получените резултати за ефикасността на новия продукт се сравняват с получените от видовете животни, за които е предназначен продуктът, които са приели ветеринарен лекарствен продукт, разрешен в Съюза, който е показал приемливо ниво на ефикасност и е одобрен за предложеното(ите) показание (я) за употреба при същите видове животни, за които е предназначен продуктът, които са получили плацебо или не са били третирани. Докладват се всички получени резултати, независимо дали са положителни, или отрицателни.
- 7) При определяне на дизайна на протокола, анализа и оценката на клиничните изпитвания се използват установените статистически принципи в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки, освен ако не е обосновано друго.

II.4Б2. Документиране**II.4Б2.1. Резултати от предклиничните изследвания**

Когато е възможно, се предоставят данни за резултатите от:

- а) тестове, доказващи фармакологичното действие, включително тестове, доказващи фармакодинамичните механизми в основата на терапевтичния ефект, както и тестове, доказващи основния фармакокинетичен профил;
- б) тестове и проучвания на резистентността, ако е приложимо;
- в) тестове, доказващи безопасността на вида животно, за който е предназначен продуктът;
- г) тестове за определяне и потвърждаване на дозата (включително интервал на дозиране, продължителност на лечението и интервал на повторно лечение);

Ако по време на тестовете се получат непредвидени резултати, те се описват подробно. Обосновава се невключването на която и да било от тези данни. В докладите от предклиничните изследвания се представят следните данни:

- а) резюме;
- б) протокол от изследването;
- в) подробно описание на целите, дизайна и провеждането, в т.ч. методи, апаратура и материали, подробности като вид, възраст, тегло, пол, брой, порода или щам животни, идентификация на животните, доза, начин и схема на приложение;

- г) статистически анализ на резултатите, ако е приложимо;
- д) обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт и безопасността на животното, за което е предназначен продуктът.

II.4B2.2. Резултати от клиничните изпитвания

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

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

Клиничните наблюдения по отношение на всяко клинично изпитване се обобщават в резюме на изпитването и резултатите от него, като се отбелязва по-специално:

- а) брой контролни и тествани животни, третирани индивидуално или колективно, с разбивка по вид, порода или шам, възраст и пол;
- б) брой животни, отпаднали предварително от изпитванията и причините за това отпадане;
- в) в случай на контролни животни, дали:
 - i) не са били третирани,
 - ii) са получили плацебо, или
 - iii) са приели друг ветеринарен лекарствен продукт, разрешен в Съюза, който е показал приемливо ниво на ефикасност и е бил одобрен за предложеното(ите) показание(я) за употреба при същия вид животно, за което е предназначен продуктът, или
 - iv) са приели същото изследвано активно вещество в различна лекарствена форма или по различен начин;
- г) честотата на наблюдаваните нежелани реакции;
- д) наблюдения за ефекта върху производителността на животните, където това е целесъобразно;
- е) данни относно тествани животни, за които може да съществува повишен риск поради тяхната възраст, начин на отглеждане или хранене или целта, за която са предназначени, или животни, чието физиологично или патологично състояние изисква специално разглеждане;
- ж) статистическа оценка на резултатите.

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

РАЗДЕЛ III

ИЗИСКВАНИЯ ЗА БИОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Без да се засягат специфичните изисквания, установени от законодателството на Съюза за контрола и ликвидирането на конкретни инфекциозни болести при животните, за биологичните ветеринарни лекарствени продукти се прилагат следните изисквания, освен когато продуктите са предназначени за употреба от определени видове или са със специфични показания, както е посочено в раздели IV и V и в съответните насоки.

РАЗДЕЛ IIIa

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

За биологичните ветеринарни продукти по смисъла на член 4, параграф 6, с изключение на продуктите, определени в член 4, параграф 5, или другите в раздел IV, се прилагат следните изисквания:

Разрешава се гъвкавост по отношение на изискванията, посочени в настоящия раздел, но отклоненията от изискванията в настоящото приложение трябва да са научно обосновани и да са базирани на специфичните свойства на биологичния продукт. В допълнение на изискванията в настоящия раздел, за конкретни вещества може да се изискват данни за безопасността, в зависимост от естеството на продукта.

IIIa.1. Част 1: Резюме на досието

Вж. Раздел I.

IIIa.2. Част 2: Документация за качеството (физикохимична, биологична или микробиологична информация)**IIIa.2A. Описание на продукта****IIIa.2A1. Качествен и количествен състав**

- 1) Посочват се качественият и количественият състав на биологичния ветеринарен лекарствен продукт. Настоящият раздел съдържа информация относно:
 - a) активното(ите) вещество(а);
 - b) съставката(ите) на помощните вещества, независимо от тяхното естество или използваното количество, включително адюванти, консерванти, стабилизатори, съгъстителни, емулгатори, оцветители, ароматизатори и ароматни вещества, маркери и други,
 - v) състава, т.е. списък на всички компоненти на фармацевтичната форма и тяхното количество за единица мярка (включително излишъци, ако има такива), функцията на компонентите, както и позоваване на техните стандарти за качество (например монографии от компендиум или спецификации на производител);
 - г) придружаващия(те) е разтворител(и);
 - д) вида опаковка и нейното запечатване, използвани за фармацевтичната форма и за другите придружаващи разтворители и устройства, ако е приложимо. Ако устройството не се доставя заедно с биологичния ветеринарен лекарствен продукт, се предоставя свързана с устройството информация.
- 2) За да се посочи количественият състав на всички активни вещества и помощни вещества във ветеринарните лекарствени продукти, е необходимо, в зависимост от съответната фармацевтична форма, за всяко активно вещество и всяко помощно вещество да се определи масата или броят единици за биологична активност, или за дозова единица, или за единица маса или обем.
- 3) Когато е възможно, се отбелязва биологичната активност за единица маса или обем. Когато е определена международна единица за биологична активност, тя се използва, освен ако не е обосновано друго. Когато не е определена международна единица за биологична активност, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация относно активността на веществата, като използват, когато е приложимо, единиците от Европейската фармакопея.
- 4) Независимо от прилагането на другите разпоредби на член 8, „обичайната терминология“, която следва да се използва при описване на съставките на биологичните ветеринарни лекарствени продукти, означава:
 - a) по отношение на веществата, които са включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени — във фармакопеята на една от държавите членки, основното заглавие на въпросната монография, която е задължителна за всички такива вещества, с позоваване на съответната фармакопея,

- б) по отношение на други вещества, INN, препоръчано от СЗО, което може да се придружава от друго непатентно наименование или при липса на посочените — точното научно наименование; вещества, които нямат международно непатентно наименование или точно научно наименование, се описват, като се посочва по какъв начин и от какво са приготвени, като при необходимост тази информация се допълва от съответни подробности;
- в) по отношение на оцветителите, обозначаване с определения за тях „Е“ код в Директива 2009/35/ЕО.

Ша.2А2. **Разработване на продукта**

Предоставя се обяснение относно следното, като списъкът не е изчерпателен:

- а) изборът на състав и изборът на съставки, по-специално във връзка с предвидените им функции и съответните им концентрации;
- б) обосновава се включването на консервант в състава;
- в) първичната опаковка и пригодността на опаковката и нейната система за запечатване, използвана за съхранение и употреба на крайния продукт. Представя се изследване за взаимодействието между продукта и опаковката винаги когато съществува възможност за такова взаимодействие, особено ако това се отнася до инжекционни препарати;
- г) микробиологичните характеристики (микробиологична чистота и антимикуробна активност) и указания за употреба;
- д) евентуалната допълнителна опаковка и външна опаковка, ако има такава;
- е) предложените размери на опаковката, свързани с предложения начин на приложение, дозировката и видовете, за които е предназначен продуктът;
- ж) всички излишъци в лекарствената форма, които гарантират минимална сила в края на срока на годност, с обосновка;
- з) подборът на производствения процес на активното вещество и на крайния продукт;
- и) обсъждат се разликите между производствения(те) процес(и) за партидите, използвани в клинични изпитвания, и процеса, описан в заявлението за разрешение за търговия;
- й) когато с крайния продукт се доставя и дозиращо устройство, се доказва точността на дозирането;
- к) когато с крайния продукт се препоръчва да се използва съпътстващ тест (напр. диагностичен тест), се предоставя и съответната информация за теста.
- л) Това обяснение се подкрепя с научни данни за разработването на продукта.

Ша.2А3. **Характеризиране**

Ша.2А3.1. **Поясняване на структурата и на други характеристики**

- 1) За да се установи подходяща спецификация, е необходимо характеризирането на биотехнологичното или биологичното вещество (което включва определяне на физикохимичните свойства, биологичното действие, имунохимичните свойства, чистотата и примесите) с помощта на подходящи техники. Не се приема само позоваване на данните от литературата, освен ако не е обосновано с предходни познания от сходни молекули, за модификации, при които няма опасения във връзка с безопасността. Адекватно характеризирани се извършва на етапа на разработване и, при необходимост, след значителни промени в процеса.
- 2) Предоставя се цялата необходима налична информация за първичната и вторичната структура и структурата от по-висок ред, включително посттранслационни (например гликоформи) и други модификации на активното вещество.
- 3) Предоставят се подробности за биологичното действие (а именно специфичната способност или капацитет на продукта за постигане на определен биологичен ефект). Обикновено биологичното действие се определя или оценява чрез подходящ, надежден и квалифициран метод. Липсата на такъв анализ се обосновава. Признава се, че степента на характеризирани на данните ще нарасне по време на разработването.

- 4) Представя се обосновка за подбора на методите, използвани за характеризирането, както и за тяхната пригодност.

Ша.2А3.2. Примеси

- 1) Разглеждат се свързаните с процеса примеси (например белтъци на клетките гостоприемници, ДНК на клетките гостоприемници, остатъчни вещества от среди за култивиране, колонни отмиваеми частици) и свързаните с продукта примеси (например прекурсори, разцепени форми, продукти от разграждане, агрегати). Предоставя се количествена информация за примесите, включително максималното количество за най-високата доза. За някои свързани с процеса примеси (например антипенители), може да е обосновано да се направи оценка на клирънса.
- 2) В случай че за някои примеси се предоставят само качествени данни, това се обосновава.

Ша.2Б. Описание на метода на производство

- 1) Описанието на метода на производство, придружаващо заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8, се изготвя по такъв начин, че да дава достатъчно описание на естеството на използваните операции.
- 2) Посочват се наименованието(ята), адресът(ите) и задълженията на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всеки предложен производствен обект или съоръжение, участващи в производството, тестването и освобождаването на партидите.
- 3) Описанието на процеса на производство съдържа най-малко:
 - а) различните етапи на производство, включително производство на активното вещество и описание на етапите на пречистване;
 - б) предоставя се схема на процеса, съдържаща всички последователни стъпки, така че да може да се направи оценка на възпроизводимостта на производствената процедура и на рисковете от неблагоприятни ефекти върху крайните продукти, като микробиологично замърсяване;
 - в) в случай на непрекъснато производство, пълни данни относно предпазните мерки, взети за обезпечаване на хомогенността и повторемостта на всяка партида от крайния продукт, Предоставя се информация за начина на определяне на партидата и за предложения(ите) търговски размер(и) на партидата;
 - г) изброяване на всички вещества, с посочване на съответните етапи, в които са използвани, в това число веществата, които не могат да бъдат възстановени по време на производството;
 - д) подробно описание на смесването, с количествени данни за всички използвани вещества, включително с пример за представителна производствена партида;
 - е) списък на междинните проверки, в т.ч. етапът от производството, на който те се извършват, и критериите за приемане;
 - ж) за стерилни продукти, при които са използвани условия на стерилизация, които не отговарят на стандартите на фармакопеята — данни за процесите на стерилизация и/или използваните асептични процедури.
- 4) За критичните етапи или критичните анализи, използвани в производствения процес (например валидиране на процеса на стерилизация или асептична обработка или пълнеж) се представят описание, документация и резултати от изследвания за валидиране и/или оценка, а валидирането на производствения процес като цяло се доказва, като се представят резултати от три последователни партиди, произведени по описания метод.

Ша.2В. Производство и контрол на изходните материали

- 1) За целите на настоящата точка „изходни материали“ означава всички компоненти, включително активни вещества, използвани в производството на биологичния ветеринарен лекарствен продукт. Средите за култивиране, използвани за производството на активни вещества, се разглеждат като един изходен материал.
- 2) Качественият и количественият състав се посочват до степента, до която органите считат, че тази информация е свързана с качеството на крайния продукт и евентуалните рискове.

- 3) Ако за приготвянето на тези среди за култивиране са използвани материали от животински произход, се включват животинският вид и използваната тъкан, като се доказва съответствие със свързаните монографии, в т. ч. общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея.
- 4) Заявителят представя документация, с която доказва съответствието на изходните материали, включително материали за посевка, посеви на клетки, партиди серум и други материали с произход от животински видове от значение за предаването на ТСЕ и за производството на ветеринарния лекарствен продукт, с изискванията на „Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на агенти на спонгиозна енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“ и с изискванията на съответната монография от Европейската фармакопея.
- 5) Сертификатите за съответствие, издадени от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от Европейската фармакопея, може да се използват за удостоверяване на съответствието.
- 6) Досието включва спецификациите, информацията относно тестовете, които трябва да бъдат проведени с оглед контрол на качеството на всички партиди с изходни материали, и резултатите от една партида от всички компоненти, и се подава в съответствие с изложените по-долу разпоредби.
- 7) За да се докаже, че изходните материали съответстват на определената спецификация, се представя сертификат за анализ.
- 8) Оцветителят трябва винаги да отговаря на изискванията на Директива 2009/35/ЕО.
- 9) Използването на антибиотици и консерванти по време на производството е в съответствие с Европейската фармакопея.
- 10) За новите помощни вещества — помощни вещества, които се използват за първи път в Съюза във ветеринарен лекарствен продукт или се отличават с нов начин на приложение — се описват в пълни подробности производството, характеристиката и контролът с препратки към подкрепящите данни за безопасността, както клинични, така и неклинични. Декларациите за съответствие съгласно част II.2B2, точки 3 и 4 се считат за достатъчни за оцветителите.

Ша.2B1. **Изходни материали, изброени във фармакопите**

- 1) Монографиите от Европейската фармакопея са приложими за всички изходни материали, посочени в нея, освен ако не е предоставена подходяща обосновка.
- 2) По отношение на другите вещества всяка държава членка може да изисква спазване на нейната собствена национална фармакопея за продуктите, произвеждани на нейна територия.
- 3) Описанието на аналитичните методи може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.
- 4) Рутинните тестове, провеждани на всяка партида изходни материали, отговарят на посочените в заявлението за разрешение за търговия. Ако се използват тестове, различни от упоменатите във фармакопеята, трябва да се представи доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.
- 5) Когато спецификация или други разпоредби, съдържащи се в монография от Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава членка, са недостатъчни, за да гарантират качеството на веществото, компетентните органи могат да изискват от заявителя за разрешение за търговия по-подходящи спецификации. Предполагаемата недостатъчност се докладва на органите, отговорни за въпросната фармакопея.

Ша.2B2. **Изходни материали, които не са включени във фармакопея**

Ша.2B2.1. **Изходни материали от биологичен произход**

- 1) Когато при производството на ветеринарни лекарствени продукти се използват изходни материали като микроорганизми, тъкани от растителен или животински произход, клетки или течности (включително кръв) от човешки или животински произход или биотехнологично конструирани клетки, произходът, включително географският район, и хронологията на изходните материали се описват и документират. Посочват се произходът, общото здравословно състояние и имунологичният статус на животните, използвани за производството и се използват определени групи изходни материали.

- 2) Доказва се отсъствието на външни агенти (бактерии, микоплазма, гъбички и вируси) в съответствие с Европейската фармакопея за материали за посевка, включително посеви на клетки и серумни банки и, при възможност, изходните материали, от които те са получени.
- 3) Предоставя се информация за всички използвани вещества от биологичен произход, използвани на всеки етап от производствената процедура. Информацията включва стратегията за производство, процедурите за пречистване и инактивиране с техните процедури за валидиране и междинни проверки, предназначени да осигурят качеството, безопасността и повторемостта в различните партии с крайния продукт, както и данни за всички тестове за замърсяване, провеждани върху всяка партида от веществото. Посочват се всякакви специални предпазни мерки, които може да са необходими по време на съхранението на изходния материал и, ако е необходимо, срокът му на съхранение.
- 4) При използване на изходни материали от животински или човешки произход се описват мерките за гарантиране на отсъствието на външни агенти. Ако се открие или има съмнение за наличието на външни агенти, съответният материал се отстранява или преработва, за да се намали рискът от присъствие при валидирана обработка. Ако след обработката се открие или има съмнение за наличие, съответният материал се използва само когато допълнителната преработка на продукта гарантира отстраняване и/или инактивиране; доказва се премахването и/или инактивирането на такива външни агенти.
- 5) Когато се използват посеви на клетки, се показва, че клетъчните характеристики са останали непроменени до най-високото ниво на пасажирание, използвано в производството.
- 6) За генноинженерни изходни материали тази информация съдържа данни като описанието на изходните клетки или шамове, конструкцията на вектора за експресия (наименование, произход, функция на реплика, регулатори на промотора и други регулаторни елементи), контрола на действително вмъкната секвенция на ДНК или РНК, олигонуклеотидните секвенции на плазмиден вектор в клетките, плазмидите, използвани за котрансфекция, добавените или изтрите гени, биологичните свойства на окончателния конструктор и на експресираните гени, броя на копията и генната стабилност.
- 7) При ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми (ГМО), частта за качеството в заявлението се придружава и от документите, изисквани в съответствие с Директива 2001/18/ЕО.
- 8) Когато се изисква, се предоставят проби от биологичния изходен материал или реагентите, използвани в процедурите за тестване, за да се подпомогне компетентният орган да организира извършването на тестове за проверка.

Ша.2В2.2. Изходни материали от небиологичен произход

- 1) Описанието се дава във вид на монография със следните заглавия:
 - а) наименованието на изходния материал, съответстващо на изискванията на част Ша.2А1, точка 4, се допълва с търговски или научни синоними;
 - б) описанието на изходния материал във форма, подобна на използваната в описателните точки в Европейската фармакопея;
 - в) функцията на изходния материал;
 - г) методи за идентификация;
 - д) посочват се всякакви специални предпазни мерки, които може да са необходими по време на съхранението на изходния материал и, ако е необходимо, срокът му на съхранение.

Ша.2Г. Контролни тестове по време на производствения процес

- 1) Досието включва данни за междинните контролни тестове, които се провеждат на междинни етапи от производството с оглед проверка на последователността на производствения процес и на крайния продукт. За всеки контролен тест се определят спецификации и се описват аналитичните методи. Осигурява се валидиране на контролните тестове, освен ако не е обосновано друго.

- 2) Спецификацията на партидата(ите) на активното вещество определя критериите за приемане, заедно с използваните тестове за упражняване на достатъчен контрол върху качеството на активното вещество. Включва се тест за биологично действие, освен ако не е обосновано друго. За примесите се определят горни граници, като се вземат предвид съображенията за безопасност. Посочва се микробиологичното качество на активното вещество. Доказва се отсъствието на външни агенти (бактерии, микоплазма, гъбички и вируси) в съответствие с Европейската фармакопея.
- 3) В съответствие с Директива 2010/63/ЕС и с Европейската конвенция за защита на гръбначните животни, използвани за експериментални и други научни цели, тестовете се провеждат така, че да използват минимален брой животни и да причиняват възможно най-малко болка, страдание, стрес или трайно увреждане. Ако е наличен, се използва алтернативен *in vitro* тест, ако това води до заместване или намаляване на използването на животни или намаляване на страданието им.

Ша.2Д. **Контролни тестове на крайния продукт**

Ша.2Д1 **Спецификация на крайния продукт**

За всички тестове описанието на техниките за анализ на крайния продукт е достатъчно подробно, за да може да се извърши оценка на качеството.

При наличие на подходящи монографии, ако се използват процедури за тестване и граници, различни от посочените в монографиите от Европейската фармакопея, или ако такива липсват, от фармакопеята на държава членка, трябва да се представи доказателство, че крайният продукт, ако се изпитва в съответствие с тези монографии, ще задоволи изискванията за качество на тази фармакопея за съответната фармацевтична форма. В заявлението за разрешение за търговия се изброяват тези тестове, които се извършват върху представителни проби от всяка партида краен продукт. Ако е приложимо, се посочва честотата на тестовете, провеждани върху окончателния насипен продукт, вместо върху партидата или партидите, приготвени от него. Обосновава се честотата на тестовете, които не се провеждат рутинно. Посочват се и се обосновават критериите за приемане на освобождаването. Представя се валидиране на контролните тестове, провеждани върху крайния продукт.

За примесите се определят горни граници, като се вземат предвид съображенията за безопасност.

Ша.2Д2 **Описания на метода и валидиране на тестовете при освобождаване**

1) **Общи характеристики**

Тестовете на общите характеристики се отнасят, когато е приложимо, до външния вид на крайния продукт и до физичните или химичните тестове, като тези за рН, осмолалитета и т.н. За всяка от тези характеристики заявителят определя спецификации с подходящи граници на доверителен интервал за всеки отделен случай.

2) **Тест за идентификация и сила**

Когато е необходимо, се провежда специфичен тест за идентификация на активното вещество. Когато е целесъобразно, тестът за идентификация може да се комбинира с тест за сила.

Въвежда се тест за действието или тест за количественото измерване на активното вещество, или тест за количествено измерване на функционалността (биологично действие/функционален ефект), която е свързана със съответните биологични свойства, за да се покаже, че всяка партида притежава съответната сила, което гарантира нейната безопасност и ефикасност.

Биологичният анализ е задължителен, когато физикохимичните методи не дават адекватна информация относно качеството на продукта. Такъв анализ, когато е възможно, включва референтни материали и статистически анализ, позволяващи изчисляването на граници на доверителен интервал. Когато такива тестове не могат да се правят на крайния продукт, те могат да се извършват на междинен етап, възможно най-късно в производствения процес.

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

- 3) **Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество**
- Доколкото е необходимо, помощното(ите) вещество(а) подлежи(ат) поне на изпитвания за идентификация. Изпитване за горна и долна граница е задължително за консервиращите агенти. Задължително е изпитване за горна граница за всички други компоненти на помощното вещество, които могат да предизвикат нежелана реакция. Ако е приложимо, се проверяват количеството и естеството на адюванта и неговите компоненти в крайния продукт, освен ако не е обосновано друго.
- 4) **Тестове за стерилност и чистота**
- Доказва се отсъствието на външни агенти (бактерии, микоплазма, гъбички и вируси) в съответствие с Европейската фармакопея. Подходящи тестове, които да докажат липсата на замърсяване с други вещества, се провеждат според естеството на биологичния ветеринарен лекарствен продукт, метода и условията на производство. Ако броят на рутинните изпитвания, извършвани за всяка партида, е по-малък от изисквания по съответната Европейска фармакопея, провежданите тестове са решаващи за установяване съответствие с монографията. Необходимо е да се представят доказателства, че ако бъде подложен на пълно изпитване в съответствие с монографията, биологичният ветеринарен лекарствен продукт ще отговаря на всички изисквания.
- 5) **Остатъчна влажност**
- Всяка партида лиофилизиран продукт или таблетка се изпитва за остатъчна влажност.
- 6) **Обем на пълнежа**
- Провеждат се подходящи тестове за доказване на правилния обем на пълнежа.

Ша.2Д3. **Референтни стандарти или материали**

Предоставя се информация относно използвания производствения процес, за определяне на референтния материал. Ако за даден тест по време на разработването на продукт е използван повече от един референтен стандарт, се представя история на квалификацията, в която се описва как се е запазила връзката между различните стандарти.

Ако се използват референтни препарати и стандарти, различни от тези в Европейската фармакопея, те също се идентифицират и описват подробно.

Ша.2Е. **Повторяемост на партидите**

Ша.2Е1. **Активно вещество**

За да се гарантира, че качеството на активното вещество е постоянно в различните партиди и да се докаже съответствие със спецификациите, се предоставят данни от представителните партиди.

Ша.2Е2. **Краен продукт**

За да се гарантира, че качеството на продукта е постоянно в различните партиди и да се докаже съответствие със спецификациите, се предоставя пълен протокол с три последователни партиди, представителни за рутинното производство.

Ша.2Ж. **Тестове за стабилност**

- 1) Тестове за стабилност обхващат стабилността на активното вещество и на крайния продукт, включително разтворителя(ите), ако е приложимо. Ако активното(ите) вещество(а) се съхранява(т), предвидените условия и продължителност на съхранението се определят въз основа на данните за стабилността; те могат да бъдат получени или с тест на самите активни вещества, или с подходящи тестове на крайния продукт.
- 2) Описват се проведените тестове, с които се определя срокът на годност, препоръчаните условия за съхранение и спецификациите в края на срока на годност, предложени от заявителя. Тези тестове винаги представляват изследвания в реално време; те се провеждат върху не по-малко от три представителни партиди, произведени в съответствие с описания производствен процес и върху продукти, съхранявани в крайната(ите) опаковка(и); тези тестове включват тестове за биологична и физикохимична стабилност, провеждани на равни интервали върху крайния продукт до обявения край на срока на годност.

- 3) Заключениета съдържа резултатите от анализите, обосноваващи предложения срок на годност при предложените условия за съхранение. Получените от теста за стабилност резултати се вземат предвид, когато се определя подходящата лекарствена форма и спецификациите за освобождаването, за да се осигури съответствие на продукта с обявения срок на годност.
- 4) За продукти, прилагани във фуражи, при необходимост се дава информация и за срока на годност на продукта на различните етапи на смесване, като смесването се извършва съгласно препоръчителните инструкции.
- 5) Когато крайният продукт изисква разтваряне преди прилагането или се прилага с водата за пиене, се изисква подробна информация за предложения срок на годност на разтворения продукт, както е препоръчано. Подават се данни в подкрепа на предложения срок на годност за разтворения продукт.
- 6) При необходимост, в случай на опаковка, съдържаща многократно доза, се представят данни за стабилността с цел обосноваване на срока на годност на продукта след първото му отваряне, и се определя спецификация при употреба.
- 7) В случай че е възможно крайният продукт да доведе до образуване на продукти на разграждане, заявителът декларира тези продукти и посочва методите за идентификация, както и използваните процедури за тестване.
- 8) Данните относно стабилността, получени при комбинираните продукти, могат да се използват като предварителни данни за производни продукти, които съдържат една или повече от същите съставки.
- 9) Ефикасността на всяка система за консервиране се доказва. Информация относно ефикасността на консервантите в други сходни биологични ветеринарни лекарствени продукти от същия производител може да бъде достатъчна.

Ша.23. Друга информация

В досието може да се включи информация относно качеството на биологичния ветеринарен лекарствен продукт, която не е обхваната от част Ша.2—Ша.2Ж.

Ша.3. **Част 3: Документация за безопасност (тестове за безопасност и за остатъчни количества)**

- 1) Всеки доклад от изследване включва:
 - а) копие от плана за изследването (протокол);
 - б) декларация за съответствие с добрата лабораторна практика, когато е приложимо;
 - в) описание на използваните методи, апаратура и материали;
 - г) описание и обосновка на системата за изпитване;
 - д) достатъчно подробно описание на получените резултати, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора;
 - е) статистически анализ на резултатите, когато е целесъобразно;
 - ж) обсъждане на резултатите, придружено от коментари за нивата със и без наблюдаван ефект и за всякакви необичайни констатации;
 - з) наименованието на лабораторията;
 - и) името на ръководителя на изследването;
 - й) подпис и дата;
 - к) място и срок на провеждане на изследването;
 - л) речник на съкращенията и кодовете, независимо дали са международно приети, или не;
 - м) описание на математическите и статистическите процедури.

- 2) Могат да бъдат приети публикувани изследвания, ако съдържат достатъчно количество данни и достатъчно подробности, за да може да се извърши независима оценка. Експерименталните техники се описват толкова подробно, че да се даде възможност да бъдат възпроизведени, като изследователят установява тяхната валидност. Не се приемат като валидна документация резюмета на изследвания, за които липсват подробни доклади. Когато веществото вече е било оценявано и му е определена МДСОК, за да се отговори на определени изисквания за безопасност, може да се направи позоваване на ЕРМАР. Когато се прави позоваване на ЕРМАР, не е необходимо да се представят изследвания, които вече са оценени като част от оценката на МДСОК; представят се само нови изследвания, които не са били налични за оценката на МДСОК. Ако начинът на експозиция (например за потребителя) не е идентичен с този, използван в съответствие с Регламент (ЕС) 2018/782 на Комисията, може да са необходими нови изследвания.

Ша.3А. Тестове за безопасност

- 1) Документацията за безопасност е достатъчна за оценката на:
- а) потенциалната токсичност на ветеринарния лекарствен продукт и всякакви опасни или нежелани ефекти, които могат да настъпят при предложените условия за употреба при видовете животни, за които е предназначен продуктът;
 - б) потенциалните рискове, които могат да възникнат при експозицията на хора на ветеринарния лекарствен продукт, например по време неговото прилагане върху животното;
 - в) потенциалните рискове за околната среда в резултат от използването на ветеринарния лекарствен продукт.
- 2) В някои случаи може да е необходимо да се изследват метаболитите на базовото съединение, когато те представляват остатъчни количества, пораждащи безпокойство.
- 3) Помощно вещество, използвано за пръв път в даден ветеринарен лекарствен продукт или чрез нов начин на приложение, се третира като активно вещество.
- 4) Разглеждат се всички раздели в част Ша.3А. В зависимост от естеството на продукта някои раздели може да не са от значение и изследванията могат да не бъдат провеждани, когато това е обосновано.

Ша.3А1. Прецизна идентификация на продукта и на неговото(ите) активно(и) вещество(а)

- а) международно непатентно наименование (INN),
- б) наименованието от Международния съюз по теоретична и приложна химия (IUPAC);
- в) номер по Службата за химични индекси (CAS);
- г) терапевтична, фармакологична и химична класификация;
- д) синоними и съкращения;
- е) структурна формула;
- ж) молекулна формула,
- з) молекулна маса;
- и) степен на примеси;
- й) качествен и количествен състав на примесите;
- к) описание на физическите свойства;
- л) разтворимост във вода и органични разтворители, изразена в g/l, като се посочва температурата;
- м) пречупване на светлината, оптична ротация и т.н.;
- н) лекарствена форма на продукта.

Ша.3А2. Фармакология

- 1) Фармакологичните изследвания са от основно значение за изясняването на механизмите, по които ветеринарният лекарствен продукт предизвиква терапевтичния си ефект, и следователно се включват фармакологичните изследвания, провеждани с видовете животни, за които е предназначен продуктът, а когато и е приложимо — и видовете животни, за които не е предназначен продуктът. Ако е приложимо, могат да се правят препратки към изследванията, представени в част 4 от досието.

- 2) Фармакологичните изследвания могат също да помогнат за разбирането на токсикологичните явления. Когато ветеринарен лекарствен продукт предизвиква фармакологични ефекти при липса на токсична реакция, или при по-ниски дози от необходимите, за да се прояви токсичност, тези фармакологични ефекти се вземат под внимание при оценката на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт.
- 3) Документацията за безопасност винаги се предхожда от подробни данни за фармакологичните изследвания, проведени върху лабораторни животни и всяка свързана с това информация, наблюдавана по време на клиничните изследвания на животното, за което е предназначен продуктът.

Ша.3А2.1. **Фармакодинамика**

Представя се информация относно механизма на действие на активното(ите) вещество(а), заедно с информация относно първичните и вторичните фармакодинамични ефекти, с цел по-добро разбиране на нежеланите реакции в изследванията с животни. В част 4А от досието се представя подробно изложение на фармакодинамичните свойства, свързани с терапевтичния ефект.

Ша.3А2.2. **Фармакокинетика**

Представят се данни за поведението на активното вещество и неговите метаболити в лабораторните животни, които включват абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията (ADME). Данните са свързани с констатациите за дозата/ефекта във фармакологичните и токсикологичните изследвания с цел определяне на подходящите нива на експозиция.

Ша.3А3. **Токсикология**

- 1) Документацията относно токсикологията следва насоките, публикувани от Агенцията във връзка с общия подход на тестване, както и насоките за определени изследвания. Насоките съдържат токсикологичните данни, необходими за установяване на безопасността на потребителите, и оценка на нежеланите ефекти върху животните, за които е предназначен продуктът, и за околната среда.
- 2) Изследванията на токсичността се провеждат с активното(ите) вещество(а), а не с лекарствената форма, освен ако няма специфично изискване за това.
- 3) Изследвания с животни се провеждат с установени генетични линии лабораторни животни, за които (за предпочитане) има данни за минали периоди.

Ша.3А3.1. **Токсичност на единичната доза**

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

- a) възможни ефекти от остро предозиране при видовете, за които е предназначен продуктът;
- b) възможни ефекти от случайно прилагане на хора;
- v) дозите, които могат полезно да бъдат използвани при изследвания на повторното приемане на дозата.

Изследванията на токсичността на единичната доза разкриват острите токсични ефекти от веществото и времето за тяхното начало и ремисия.

Изследванията, които трябва да бъдат проведени, се подбират с оглед набавянето на информация относно безопасността на потребителите, например ако се очаква значителна експозиция на потребителя чрез инхалация или контакт с кожата, тези пътища на експозиция се изследват.

Ша.3А3.2. **Токсичност при многократна доза**

Тестовите за токсичност при многократна доза са предназначени да разкрият всякакви физиологични и/или патологични промени, причинени от многократно прилагане на подложеното на изследване активно вещество или комбинация от активни вещества, и за определяне на връзката на тези промени с дозировката.

Обикновено е достатъчно едно изследване на токсичност при многократна доза на един вид опитно животно. Това изследване може да се замени от изследване, проведено с животно, за което е предназначен продуктът. Честотата и начинът на приложение и продължителността на изследването са избрани, като се имат предвид предложените условия за клинична употреба и/или експозицията на потребителя. Заявителят представя своите основания за степента и продължителността на изследванията и избраните дозировки.

Ша.3А3.3. Поносимост при видовете, за които е предназначен продуктът

Представя се резюме на признаците за непоносимост, наблюдавани по време на провеждане на изследвания, обикновено с окончателната лекарствена форма, при видовете животни, за които е предназначен продуктът, в съответствие с изискванията на част Ша.4А4 (безопасност на животните, за които е предназначен продуктът). Посочват се съответните изследвания, дозировките, при които настъпва непоносимост, и съответните видове и породи. Предоставят се също така подробни данни за всякакви непредвидени физиологични промени. Пълните доклади от тези изследвания се включват в част 4 на досието.

Ша.3А3.4. Токсичност за репродукцията, включително токсичност за развиващия се организъм

1) Изследване на въздействието върху репродукцията

За продукти, предназначени за животни за разплод, се предоставят изследвания на безопасността за репродукцията в съответствие с VICH GL43. За оценката на ефекта върху потребителя не се предвиждат изследвания на токсичността за репродукцията върху лабораторни животни.

2) Изследване на токсичността за развиващия се организъм

За оценката на ефектите върху видовете животни, за които е предназначен продуктът, не се изискват изследвания на токсичност за развиващия се организъм на продукти, предназначени единствено за използване при животни, които не са за разплод. За други продукти се извършва изследване на токсичността за развиващия се организъм върху най-малко един вид, който може да е видът животно, за което е предназначен продуктът.

За оценката на безопасността на потребителите се провеждат стандартни тестове за токсичност за развиващия се организъм в съответствие със стандартните тестове, основани на установените насоки (включително тестове по VICH GL32 и тестове на ОИСП), във всички случаи, когато може да се очаква значителна експозиция на потребителите.

Ша.3А3.5. Генотоксичност

Освен ако не е обосновано друго, се извършват тестове за генотоксичен потенциал с оглед разкриването на промените, които дадено вещество би могло да предизвика в генетичния материал на клетките. Всяко вещество, предназначено да влезе в състава на ветеринарен лекарствен продукт за първи път, се оценява за генотоксични свойства.

Активното(ите) вещество(а) обичайно се подлага на стандартен комплект тестове за генотоксичност в съответствие със стандартните тестове, основани на установените насоки (включително на VICH GL23 и ОИСП).

Ша.3А3.6. Канцерогенност

Решението дали е необходимо да се проведе тест за канцерогенност взема предвид резултатите от тестовете за генотоксичност, отношенията структура—действие и констатациите от тестовете за токсичност при многократни дози, които могат да докажат потенциал за хиперплазия/неопластични изменения.

Взема се предвид всяка известна видова специфика в механизма на токсичност, както и всички различия в метаболизма на подлаганите на тест видове, видовете животни, за които е предназначен продуктът, и хората.

Тестовете за канцерогенност се провеждат в съответствие със стандартните тестове, основани на установените насоки (включително по VICH GL28 и тестове на ОИСП).

Ша.3А3.7. Изключения

Когато ветеринарен лекарствен продукт е предназначен за локална употреба, се изследва абсорбцията в организма на видовете животни, за които е предназначен продуктът. Ако се докаже, че органическата абсорбция е незначителна, тестовете на токсичността при многократни дози, тестовете за репродуктивна токсичност и тестовете за канцерогенност могат да се пропуснат, освен ако:

- a) при предвидените условия на употреба се очаква перорален прием на ветеринарния лекарствен продукт от животното, или
- b) при предвидените условия на употреба се очаква орална експозиция на потребителя на ветеринарния лекарствен продукт.

Ша.3А4. Други изисквания

Ша.3А4.1. Специални изследвания

За определени групи вещества или ако ефектите, наблюдавани по време на изследвания с многократна доза при животни, включват промени, указващи например имуногенност, имуноксичност, невротоксичност или ендокринни нарушения, се изисква извършването на допълнителни тестове, а именно изследвания за сенсibiliзация или тестове за забавена невротоксичност. В зависимост от естеството на продукта може да се наложи извършването на допълнителни изследвания с оглед оценка на скрития механизъм на токсичен ефект или на потенциално дразнене.

За продукти, при които може да има експозиция на кожата и на очите, се представят изследвания за дразнене и сенсibiliзация. Тези изследвания се провеждат обикновено върху окончателната лекарствена форма.

При разработването на такива изследвания и оценката на резултатите от тях се вземат предвид нивото на научното познание и установените насоки.

Ша.3А4.2. Наблюдения при хора

Предоставя се информация дали фармакологичноактивните субстанции на ветеринарния лекарствен продукт се използват като лекарствени продукти при терапия на хора; ако това е така, се изготвя компилация от публикуваните изследвания за всички наблюдавани ефекти (включително нежелани реакции) при хората и на тяхната причина, доколкото могат да са от значение за оценката на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт, когато съставките на ветеринарните лекарствени продукти сами по себе си не се използват, или вече не се използват като лекарствени продукти в терапия на хора поради свързани с безопасността причини, те се посочват, ако са публично достъпни.

Ша.3А4.3. Развитие на резистентност и свързан риск при хората

Изискванията за данните, посочени в настоящата точка, са свързани с антибактериалните вещества и може да не са приложими за други видове антимикробни средства (а именно, антивирусни, противогъбични и антипротозойни); за вещества, различни от антибактериални средства, за които наличието на антимикробна резистентност е добре установено, могат да се спазват същите изисквания, когато е приложимо.

Необходими са данни за потенциална поява на резистентни бактерии или детерминанти на резистентност от значение за здравето на човека, които са свързани с употребата на ветеринарни лекарствени продукти. В тази връзка механизъмът на развитие и селекция на тази резистентност е от особено значение. При необходимост се предлагат мерки за ограничаване развитието на резистентност, свързана с предвидената употреба на ветеринарния лекарствен продукт.

Данните за резистентността, необходими за клинична употреба на продукта при животни, за които е предназначен продуктът, се разглеждат съгласно част Ша.4А2. Когато това е уместно, се правят препратки към данните, посочени в част Ша.4А2.

- 1) За животни, отглеждани за производство на храни, оценката на риска обхваща:
 - а) идентификацията на резистентни бактерии или детерминанти на резистентността, които могат да бъдат свързани с болести при човека (зоонозни и/или коменсални бактерии) и са селектирани при употребата на антимикробния ветеринарен лекарствен продукт при животните, за които е предназначен продуктът (идентификация на опасността);
 - б) вероятността от освобождаване на идентифицираната(ите) опасност(и) от видовете животни, за които е предназначен продуктът в резултат от употребата на разглеждания ветеринарен лекарствен продукт;
 - в) вероятността от последваща експозиция на човека на идентифицираната(ите) опасност(и) чрез предаване чрез храна или чрез пряк контакт и произтичащите последици за здравето на човека (неблагоприятни последици за здравето). На разположение са насоките на VICH GL27 и EU GLs.
- 2) За домашните любимци разглеждането на риска за здравето на човека или общественото здраве обхваща:
 - а) идентификацията на резистентни бактерии или детерминанти на резистентността, които могат да бъдат свързани с болести при човека и са селектирани при употребата на антимикробния ветеринарен лекарствен продукт при животните, за които е предназначен продуктът;
 - б) оценка на експозицията на видовете животни, за които е предназначен продуктът, на зоонозни и коменсални бактерии, въз основа на условията на употреба на разглеждания ветеринарен лекарствен продукт;

в) разглеждане на последващата експозиция на хора на антимикробна резистентност и произтичащите последици за здравето на човека.

3) Разглежда се резистентността в околната среда.

Ша.3А5. **Безопасност на потребителите**

Разделът за безопасността на потребителите включва оценка на установените ефекти в част Ша.3А—Ша.3А4 и обвързването им с вида и степента на експозицията на хора на продукта, с оглед формулирането на подходящи предупреждения за потребителите, както и други мерки за управление на риска.

Безопасността на потребителите се разглежда в съответствие с насоките на CVMP.

Ша.3А6. **Оценка на риска за околната среда**

Ша.3А6.1. **Оценка на риска за околната среда за ветеринарни лекарствени продукти, които не съдържат, нито се състоят от генетично модифицирани организми**

1) Провежда се оценка на риска за околната среда, за да се установят потенциалните вредни ефекти, които употребата на ветеринарния лекарствен продукт може да нанесе на околната среда, и за да се определи рискът от такива ефекти. В оценката се посочват всички предпазни мерки, които може да са необходими за намаляване на риска.

2) Оценката се състои от два етапа. Първият етап от оценката се провежда винаги. Представят се подробни данни за оценката в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки. Оценката показва потенциалната експозиция на околната среда на продукта, както и нивото на свързания с такава експозиция риск, като отчита по-специално следните аспекти:

- а) видовете животни, за които е предназначен продуктът, и предложения начин на употреба;
- б) метода на приложение, по-специално вероятната степен, до която продуктът ще влиза директно в системите на околната среда;
- в) евентуалната екскреция на продукта, на неговите активни вещества или съответните метаболити от третиранияте животни в околната среда; устойчивостта в такива екскрети;
- г) унищожаването на неизползван ветеринарен лекарствен продукт или друг отпадъчен продукт.

3) Във втория етап се провежда допълнително специфично изследване на разпространението и ефектите от продукта върху конкретни екосистеми, в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки. Вземат се предвид степента на експозиция на околната среда на продукта и наличната информация за физични/химични, фармакологични и/или токсикологични свойства на съответното(ите) вещество(а), включително на метаболитите в случай на идентифициран риск, която е получена в хода на провеждането на другите тестове и изпитвания, изисквани от настоящия регламент.

За продукти, предназначени за видове, отглеждани за производство на храни, устойчивите, биоакмулиращи и токсични вещества (РВТ), или много устойчивите и много биоакмулиращи вещества (vPvB) се класифицират според критериите в приложение XIII към Регламента за REACH и се оценяват съгласно публикуваните от Агенцията насоки за оценка на РВТ и vPvB на веществата във ветеринарните лекарства.

Ша.3А6.2. **Оценка на риска за околната среда за ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми**

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

2) Потенциалните неблагоприятни ефекти върху здравето на човека и околната среда, които могат да възникнат чрез пренос на гени от ГМО към други организми или от генетични модификации, точно се оценяват за всеки отделен случай. Целта на такава оценка на риска за околната среда е да определи и оцени потенциалните преки и косвени, непосредствени или забавени неблагоприятни ефекти на ГМО върху здравето на човека и околната среда (включително растения и животни) и се извършва в съответствие с принципите на приложение II към Директива 2001/18/ЕО.

Ша.3Б. Тестове за остатъчни количества

- 1) За целите на настоящата точка се прилагат определенията от Регламент (ЕО) № 470/2009.
- 2) Изследването на изчерпването на остатъчните количества от ядивните тъкани или яйцата, млякото и меда (восъка, ако е уместно) от третиран животни има за цел да определи при какви условия и до каква степен остатъчните количества могат да останат устойчиви в храните, произведени от тези животни. Освен това изследванията позволяват определянето на карентен срок.
- 3) При ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба при животни, отглеждани за производство на храни, документацията за остатъчните количества показва:
 - а) до каква степен и колко дълго остатъчните количества от ветеринарния лекарствен продукт или неговите метаболити остават устойчиви в ядивните тъкани на третираното животно или в млякото, яйцата и/или меда (восъка, ако е уместно), получени от него;
 - б) че за да се избегне риска за здравето на потребителя на храни от третиран животни, е възможно да се определят реалистични карентни срокове, които могат да се спазват при практически условия на отглеждане;
 - в) че аналитичният(ите) метод(и), използван(и) при изследването на изчерпването на остатъчните количества, е/са достатъчно валидиран(и), за да създаде(ат) нужната увереност, че предоставените данни относно остатъчните количества са подходяща основа за карентен срок.

Ша.3Б1. Идентификация на продукта

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

- а) състав;
- б) физични и химични (сила и чистота) резултати от тестовете за съответната(ите) партида(и),
- в) идентификация на партидата.

Ша.3Б2. Изчерпване на остатъчните количества

- 1) Целта на тези изследвания, които измерват скоростта, с която се изчерпват остатъчните количества във вида животно, за което е предназначен продуктът, след последното прилагане на лекарствения продукт, е да се позволи определянето на карентните срокове, необходими да се гарантира, че в храните, получени от третиран животни, няма остатъчни количества, които могат да представляват опасност за потребителите.
- 2) Докладва се текущият статут на МДСОК за компонентите на ветеринарния лекарствен продукт в съответните видове животни, за които е предназначен продуктът.
- 3) Нивото на остатъчните количества се определя на достатъчен брой времеви интервали, след като тестваните животни са получили последната доза от ветеринарния лекарствен продукт. Изследванията върху бозайници и птици се провеждат в съответствие с VICH GL48 и други свързани насоки. Изследванията на остатъчните количества в мед се извършват в съответствие с VICH GL56, а изследванията на изчерпването при водни животни — в съответствие с VICH GL57.
- 4) Въз основа на оценката се разглежда обосновката на предложения карентен срок.

Ша.3Б3. Аналитичен метод при остатъчните количества

- 1) Изследването(ията) на изчерпване на остатъчните количества, аналитичният(ите) метод(и) и неговото(тяхното) валидиране се извършват в съответствие с VICH GL49.
- 2) Обосноваността на използването на предложения аналитичен метод се оценява в светлината на нивото на научните и техническите познания към момента на подаване на заявлението.

Ша.4. Част 4: Документация за ефикасност (предклинични изследвания и клинични изпитвания)**Ша.4А. Предклинични изследвания**

Предклиничните изследвания имат за цел да изследват безопасността и ефикасността на продукта при видовете животни, за които е предназначен продуктът, и са необходими за определяне на фармакологичното действие, фармакокинетичните свойства, дозата и интервала на дозиране, резистентността (ако е приложимо) и поносимостта към продукта на животното, за което е предназначен продуктът.

Ша.4А1. Фармакология**Ша.4А1.1. Фармакодинамика**

- 1) Определят се характеристиките на фармакодинамичните ефекти на активното(ите) вещество(о), включено(и) във ветеринарния лекарствен продукт.
- 2) Механизмът на действие и фармакологичните ефекти, върху които се основава препоръчаното прилагане на практика, се описват по подходящ начин, включително и вторичните ефекти (ако има такива). По принцип се изследват ефектите върху основните телесни функции. Резултатите се изразяват количествено (например чрез крива за доза и ефект, крива за време и ефект и други) и, когато е възможно, в сравнение с вещество, чиято активност е добре известна. Когато е обявено по-силно действие за активно вещество, се доказва и се показва, че разликата е статистически значима.
- 3) Изследва се ефектът от другите характеристики на продуктите (като начина на приложение или лекарствената форма) върху фармакологичното действие на активното вещество.
- 4) Експерименталните техники, освен ако не са стандартни процедури, се описват толкова подробно, че да позволят да бъдат възпроизведени и да се установи тяхната валидност. Експерименталните резултати се описват ясно, като се представя резултатът от статистическите сравнения.
- 5) Освен ако не са посочени достатъчни основания за обратното, изследва се и всякаква количествена промяна на реакции в резултат от повторно прилагане на веществото.

Ша.4А1.2. Фармакокинетика

- 1) В рамките на оценката на безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт при видовете животни, за които е предназначен продуктът, се изискват основни фармакокинетични данни за активното вещество, по-специално ако това се отнася за ново вещество или лекарствена форма.
- 2) Целите на фармакокинетичните изследвания при видовете животни, за които е предназначен продуктът, могат да бъдат разделени на четири основни области:
 - а) описание на основните фармакокинетични характеристики (а именно абсорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция) на активното вещество в лекарствената форма;
 - б) изследване на връзката между режима на дозировка, плазмената и тъканната концентрация във времето и фармакологичните, терапевтичните или токсичните ефекти;
 - в) когато е целесъобразно, съпоставяне на фармакокинетичните параметри между отделните видове животни, за които е предназначен продуктът, и разглеждане на възможните междувидови различия, които имат отражение върху безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт при видовете животни, за които е предназначен продуктът;
 - г) когато е целесъобразно, сравнение на бионаличността в подкрепа на свързването на информацията относно безопасността и ефикасността за различни продукти, фармацевтични форми, концентрации или начини на приложение, или съпоставяне на въздействието на промените в производството или състава, включително пилотната и окончателната лекарствена форма.
- 3) При видовете животни, за които е предназначен продуктът, фармакокинетичните изследвания са, по правило, необходимо допълнение към фармакодинамичните изследвания в подкрепа на определянето на ефективни режими на дозиране (начин и място на приложение, доза, интервал на дозиране, брой приложения и др.). Възможно е да се поиска провеждането на допълнителни фармакокинетични изследвания с оглед установяването на режими на дозиране в съответствие с определени променливи на популацията.

- 4) Когато в част 3 от досието са представени фармакокинетични изследвания, към тях могат да се правят препратки.
- 5) За фиксирани комбинации вж. раздел IV.

Ша.4А2. Развитие на резистентност и свързан риск при животните

- 1) За съответните биологични ветеринарни лекарствени продукти (напр. вещества с антиминобно и противопаразитно действие) се представя информация за настоящата резистентност (ако е приложимо) и за потенциалната поява на резистентност от клинично значение за обявеното показание при видовете животни, за които е предназначен продуктът. Когато е възможно, се предоставя информация за механизма(ите) на резистентността, молекулярно-генетичната основа на резистентността и скоростта на предаването на детерминантите на резистентност. Когато е уместно, се представя информация за корезистентността и кръстосаната резистентност. Заявителят предлага мерки за ограничаване на развитието на резистентност при организми от клинично значение за предвидената употреба на ветеринарните лекарствени продукти.
- 2) Резистентността, пораждаща рискове за хората, се разглежда в част 3 от досието. Когато е уместно, се прави препратка към данните в част 3 от досието.

Ша.4А3. Определяне и потвърждаване на дозата

- 1) Представят се подходящи данни за обосновка на предложената доза, интервал на дозиране, продължителност на лечението и интервал на повторно лечение.
- 2) За изследвания, проведени в полеви условия, се представя съответната информация, посочена в клиничните изпитвания.

Ша.4А4. Поносимост при видовете животни, за които е предназначен продуктът

- 1) При видовете животни, за които е предназначен продуктът се изследва локалната и системната поносимост към ветеринарния лекарствен продукт. Целта на изследванията на безопасността на животните, за които е предназначен продуктът, е да се характеризират признаците на непоносимост и да се определи адекватна граница на експозиция, като се използва(т) препоръчаният(ите) начин(и) на приложение. Това може да се постигне чрез увеличаване на дозата и/или продължителността на лечението.
- 2) Докладът(ите) от изследването съдържа(т) данни за всички очаквани фармакологични ефекти и всички нежелани реакции. Провеждането на изследванията за безопасност на животните, за които е предназначен продуктът, е в съответствие с VICH и с публикуваните от Агенцията насоки. Информацията относно безопасността при видовете животни, за които е предназначен продуктът, се предоставя и от други предклинични изследвания и клинични изпитвания, заедно с необходимата информация от публикуваната литература.

Ша.4Б. Клинични изпитвания

Ша.4Б1. Общи принципи

- 1) Клиничните изпитвания се изготвят, провеждат и докладват, като се вземат предвид VICH и съответните насоки, публикувани от Агенцията. При оценката на заявление за разрешение за търговия могат да бъдат взети под внимание данни от клинични изпитвания, извършени извън Съюза, само ако данните са достатъчно представителни за ситуацията в Съюза.
- 2) Освен ако не е обосновано друго, експерименталните данни, като проучвателни/пилотни изпитвания или резултати от неекспериментални подходи, се потвърждават от данни, получени при нормални полеви условия.
- 3) Целта на клиничните изпитвания е да се проучат в полеви условия безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт за животното, за което е предназначен продуктът, при нормални условия на отглеждане на животните и/или като част от обичайната ветеринарна практика. Те доказват ефекта на ветеринарния лекарствен продукт след прилагането му върху вида животно, за което е предназначен продуктът, при предложенния режим на дозировка при предложенния(ните) начин(и) на приложение. Дизайнът на изпитването има за цел да потвърди показанията и да отчете всички противопоказания според вида, възрастта, породата и пола, указанията за употреба на ветеринарния лекарствен продукт, както и евентуалните нежелани реакции, предизвикани от него.
- 4) Всички ветеринарни клинични изпитвания се провеждат в съответствие с подробен протокол за изпитването. За лекарствени форми, предназначени за употреба във ветеринарни клинични изпитвания в Съюза, върху етикета ясно и незалично се поставя обозначението „само за употреба във ветеринарни клинични изпитвания.“

- 5) Освен ако е обосновано друго, клинични изпитвания се провеждат с контролни животни (контролирани клинични изпитвания). Получените резултати за ефикасността на новия продукт се сравняват с получените при видовете животни, за които е предназначен продуктът, които са приели разрешен в Съюза ветеринарен лекарствен продукт, който е показал приемливо ниво на ефикасност и е одобрен за предложеното(ите) показание(я) за употреба при същите видове животни, за които е предназначен продуктът, или които са получили плацебо или не са били третиранни. Докладват се всички получени резултати, независимо дали са положителни или отрицателни.
- б) При определяне на дизайна на протокола, анализа и оценката на клиничните изпитвания се използват установените статистически принципи в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки, освен ако не е обосновано друго.

Ша.4Б2. Документиране

Досието за ефикасността включва цялата предклинична и клинична документация, благоприятна или неблагоприятна за ветеринарните лекарствени продукти, за да се даде възможност за изготвяне на обективна цялостна оценка на съотношението полза/риск за продукта.

Ша.4Б2.1. Резултати от предклиничните изследвания

Когато е възможно, се предоставят данни за резултатите от:

- а) тестове, доказващи фармакологичното действие;
- б) тестове, доказващи фармакодинамичните механизми, които са в основата на терапевтичния ефект;
- в) тестове, доказващи основния фармакокинетичен профил;
- г) тестове, доказващи безопасността за вида животно, за който е предназначен продуктът;
- д) тестове за определяне и потвърждаване на дозата (включително интервал на дозиране, продължителност на лечението и интервал на повторно лечение);
- е) тестове и проучвания на резистентността, ако е приложимо.

В случай че по време на тестовете се получат непредвидени резултати, те се описват достатъчно подробно. Допълнително във всички доклади за предклиничните изследвания се предоставят следните данни:

- а) резюме;
- б) протокол от изследването;
- в) подробно описание на целите, дизайна и провеждането, в т.ч. методи, апаратура и материали, подробности като вид, възраст, тегло, пол, брой, порода или шам животно, идентификация на животните, доза, начин и схема на приложение;
- г) статистически анализ на резултатите;
- д) обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт и безопасността на животното, за което е предназначен продуктът.

Обосновава се невключването на които и да било от тези данни.

Ша.4Б2.2. Резултати от клиничните изпитвания

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

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

Клиничните наблюдения по отношение на всяко клинично изпитване се обобщават в резюме на изпитването и резултатите от него, като се отбелязва по-специално:

- а) брой контролни и тествани животни, третирани индивидуално или колективно, с разбивка по вид, порода или шам, възраст и пол;
- б) брой животни, отпаднали предварително от изпитванията и причините за това отпадане;

- в) в случай на контролни животни, дали:
 - i) изобщо не са били третираны;
 - ii) са получили плацебо;
 - iii) са приели друг разрешен в Съюза ветеринарен лекарствен продукт, който е показал приемливо ниво на ефикасност и е бил одобрен за предложеното(ите) показание(я) за употреба при същия вид животно, за което е предназначен продуктът; или
 - iv) са приели същото изследвано активно вещество в различна лекарствена форма или по различен начин;
- г) честотата на наблюдаваните нежелани реакции;
- д) наблюдения за ефекта върху производителността на животните, където това е целесъобразно;
- е) данни относно тествани животни, за които може да съществува повишен риск поради тяхната възраст, начин на отглеждане или хранене или целта, за която са предназначени, или животни, чието физиологично или патологично състояние изисква специално разглеждане;
- ж) статистическа оценка на резултатите.

Главният изследовател прави общи заключения относно ефикасността и безопасността на ветеринарния лекарствен продукт при предложените условия на употреба за животното, за което предназначени продуктът, с оглед на всякаква информация, свързана с показания и противопоказания, дозировка и средна продължителност на третиране и, при необходимост, всякакви наблюдавани взаимодействия с други ветеринарни лекарствени продукти или фуражни добавки, а също и всякакви специални предпазни мерки, които трябва да се вземат по време на третирането и клинични признаци на предозиране, когато се наблюдават такива.

РАЗДЕЛ IIIБ

ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

За имунологичните ветеринарни продукти по смисъла на член 4, параграф 5, с изключение на продуктите, определени другде в раздел IV, се прилагат следните изисквания:

IIIБ.1. **Част 1: Резюме на досието**

Вж. Раздел I.

IIIБ.2. **Част 2: Документация за качеството (физикохимична, биологична и микробиологична информация)**

IIIБ.2.A. **Описание на продукта**

IIIБ.2.A1. **Качествен и количествен състав**

- 1) Под „качествен състав“ на всички съставки на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт се разбира обозначаването или описанието на:
 - а) активното(ите) вещество(а);
 - б) съставките на адювантите;
 - в) съставката(ите) на другите помощни вещества, независимо от тяхното естество или използваното количество, включително консерванти, стабилизатори, оцветители, ароматизанти и ароматични вещества, маркери и други,
 - г) придружаващите разтворители.
- 2) Данните в точка 1 се допълват от съответни данни за първичната опаковка и за вторичната опаковка, ако има такава, и при необходимост за начина на запечатване, заедно с подробности за устройствата, с които се използва или прилага имунологичният ветеринарен лекарствен продукт, и които се доставят с лекарствения продукт. Ако устройството не е доставено заедно с имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, съответната информация за него се предоставя, когато това е необходимо за оценката на продукта.
- 3) Независимо от прилагането на другите разпоредби на член 8, „обичайната терминология“, която следва да се използва при описване на съставките на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, означава:

- a) по отношение на веществата, които са включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени — във фармакопеята на една от държавите членки, основното заглавие на въпросната монография, която е задължителна за всички такива вещества, с позоваване на съответната фармакопея;
 - b) по отношение на други вещества, INN, препоръчано от СЗО, което може да се придружава от друго непатентно наименование или при липса на посочените — точното научно наименование; вещества, които нямат международно непатентно наименование или точно научно наименование се описват, като се посочва по какъв начин и от какво са приготвени, като при необходимост тази информация се допълва от съответни подробности;
 - v) по отношение на оцветителите, обозначаване с определения за тях „Е“ код в Директива 2009/35/ЕО.
- 4) За да се посочи количественият състав на активните вещества на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, е необходимо да се определя, когато е възможно, броят на организмите, специфичното съдържание на белтъци, масата, броят на международните единици (IU) или единиците за биологична активност, по дозова единица или по обем, а по отношение на адюванта и на съставките на помощните вещества — масата или обема на всяко от тях, като надлежно се вземат под внимание данните, предоставени в част Пб.2Б.
- 5) Когато е определена международна единица за биологична активност, тя се използва.
- 6) Единиците за биологична активност, за които няма публикувани данни, се изразяват по такъв начин, че да предоставят недвусмислена информация за активността на съставките, например като се посочи количеството, определено с титруване, или с тест на силата на окончателния продукт.
- 7) Съставът се посочва с минимални количества и ако е уместно, с максимални количества.

Пб.2А2. **Разработване на продукта**

- 1) Предоставят се обяснения относно следното, като списъкът не е изчерпателен:
- a) изборът на състав и изборът на съставки, по-специално във връзка с предвидените им функции и съответните им концентрации;
 - b) обосновава се включването на консервант в състава;
 - v) първичната опаковка и пригодността на опаковката и нейната система за запечатване, използвана за съхранение и употреба на крайния продукт. Представя се изследване за взаимодействието между крайния продукт и първичната опаковка, когато съществува възможност за такова взаимодействие, особено ако това се отнася до инжекционни препарати.
 - г) евентуалната допълнителна опаковка и външна опаковка, ако има такава;
 - д) предложените размери на опаковката, свързани с предложения начин на приложение, дозировката и видовете, за които е предназначен продуктът;
 - e) всички излишъци в лекарствената форма, които гарантират минимална сила/съдържание на антигени в края на срока на годност, с обосновка;
 - ж) подборът на производствения процес на активното вещество и на крайния продукт;
 - з) обсъждат се разликите между производствения(те) процес(и) на партидите, използвани в клинични изпитвания, и процеса, описан в заявлението за разрешение за търговия;
 - и) когато с крайния продукт се препоръчва да се използва съпътстващ тест (напр. диагностичен тест), се предоставя и съответната информация за теста.
- 2) Това обяснение се подкрепя с научни данни за разработването на продукта.

III B.2B. Описание на метода на производство

- 1) Описанието на метода на производство, придружаващо заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8, се изготвя по такъв начин, че да дава достатъчно описание на естеството на използваните операции, включително определяне на ключовите етапи в производствения процес.
- 2) Описанието на процеса на производство съдържа най-малко:
 - a) различните етапи на производство (включително производство на антиген и процедури за пречистване), за да може да се направи оценка на възпроизводимостта на производствената процедура и на рисковете от неблагоприятни ефекти върху крайните продукти, като например микробиологично замърсяване;
 - b) в случай на непрекъснато производство, пълни данни относно предпазните мерки, взети за обезпечаване на хомогенността и повторемостта на всяка партида от крайния продукт, Предоставя се информация за начина на определяне на партидата и за предложения(ите) търговски размер(и) на партидата;
 - v) изброяване на всички вещества, с посочване на съответните етапи, в които са използвани, в това число веществата, които не могат да бъдат възстановени по време на производството;
 - г) подробно описание на смесването, с количествени данни за всички използвани вещества, включително с пример за представителна производствена партида;
 - д) списък на междинните проверки, в т.ч. етапът от производството, на който те се извършват;
 - e) за стерилни продукти, при които са използвани условия на стерилизация, които не отговарят на стандартите на фармакопеята — данни за процесите на стерилизация и/или използваните асептични процедури.
- 3) Валидирането на всички контролни методи, използвани в производствения процес, се описва, документира и се предоставят резултатите от него, освен ако не е обосновано друго. Доказва се валидирането на ключови етапи от производствения процес и валидирането на производствения процес като цяло, като се представят резултатите от три последователни партии, произведени по описания метод,

III B.2B. Производство и контрол на изходните материали

- 1) За целите на настоящата част „изходни материали“ означава всички компоненти, използвани в производството на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт.
- 2) Наличните на пазара готови за ползване системи адюванти, обозначени с търговско наименование, както и средите за култивиране, използвани в производството на активното вещество, състоящи се от няколко компонента, се разглеждат като един изходен материал. Независимо от това качественият и количественият състав се посочват до степента, до която органите смятат тази информация за съществена за качеството на крайния продукт и евентуалните рискове.
- 3) Ако за приготвянето на тези среди за култивиране или системи адюванти са използвани материали от животински произход, се включват животинският вид и използваната тъкан, като се доказва съответствие със свързаните монографии, включително общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея.
- 4) Заявителят представя документация, с която доказва съответствието на изходните материали, включително материали за посевка, посеви на клетки, партии серум и други материали с произход от животински видове от значение за предаването на ТСЕ и за производството на ветеринарния лекарствен продукт, с изискванията на „Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на агенти на спонгиформна енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“ и с изискванията на съответната монография от Европейската фармакопея. Сертификатите за съответствие, издадени от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от Европейската фармакопея, може да се използват за удостоверяване на съответствието.
- 5) Досието съдържа спецификациите, информацията относно тестовете, които трябва да бъдат проведени с оглед качествения контрол на всички партии с изходни материали, и резултатите за всички използвани компоненти в една партида, и се подава в съответствие с изискванията на настоящата част.

- 6) За да се докаже, че изходните материали съответстват на определената спецификация, се представя сертификат за анализ.
- 7) Оцветителят трябва винаги да отговаря на изискванията на Директива 2009/35/ЕО.
- 8) Използването на антибиотици в производството и консерванти в състава на крайния продукт трябва да се обоснове и да бъде в съответствие с Европейската фармакопея.
- 9) За новите помощни вещества, а именно помощните вещества, които се използват за първи път в Съюза във ветеринарен лекарствен продукт или се отличават с нов начин на приложение, се описват в пълни подробности производството, характеристиката и контролът с препратки към подкрепящите данни за безопасността — както клинични, така и неклинични. Декларациите за съответствие съгласно част II.2С2, точки 3 и 4 се смятат за достатъчни за оцветителите.

III.6.2B1. **Изходни материали, включени във фармакопеите**

- 1) Монографиите от Европейската фармакопея са приложими за всички изходни материали, посочени в нея, освен ако не е предоставена подходяща обосновка.
- 2) По отношение на другите вещества всяка държава членка може да изисква спазване на нейната собствена национална фармакопея за продуктите, произвеждани на нейна територия.
- 3) Описанието на аналитичните методи може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.
- 4) Рутинните тестове, провеждани върху всяка партида изходни материали, отговарят на посочените в заявлението за разрешение за търговия. Ако се използват тестове, различни от упоменатите във фармакопеята, трябва да се представи доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.
- 5) В случаите, когато спецификация или други разпоредби, съдържащи се в монография от Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава членка, са недостатъчни, за да гарантират качеството на веществото, компетентните органи могат да изискват от заявителя за разрешение за търговия по-подходящи спецификации. Предполагаемата недостатъчност се докладва на органите, отговорни за въпросната фармакопея.

III.6.2B2. **Изходни материали, които не са включени във фармакопея**

III.6.2B2.1. **Изходни материали от биологичен произход**

- 1) Описанието се дава под формата на монография.
- 2) Когато е възможно, производството на ваксини се основава на първична посявка и на установена посявка на клетки. За производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи серуми, се посочват произходът, общият здравен и имунологичен статус на произвеждащите ги животни, и се използват определени банки с изходни материали.
- 3) Произходът, в това число и географският район, и историята на изходните материали се описват и документират.
- 4) За генноинженерни изходни материали тази информация съдържа данни като описанието на изходните клетки или шамове, конструкцията на вектора за експресия (наименование, произход, функция на реплика, регулатори на промотора и други регулаторни елементи), контрола на действително вмъкната секвенция на ДНК или РНК, олигонуклеотидните секвенции на плазмиден вектор в клетките, плазмидът, използван за котрансфекция, добавените или изтритите гени, биологичните свойства на окончателния конструктор и на експресирания гени, броя на копията и генната стабилност.
- 5) При ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми (ГМО), частта за качеството в заявлението се придружава и от документите, изисквани в съответствие с Директива 2001/18/ЕО.

- 6) Материалите за посевка, включително посевки на клетки и изходен серум за производството на антисерум, се тестват за идентичност, а липсата на външни агенти се доказва в съответствие с Европейската фармакопея.
- 7) Предоставя се информация за всички използвани вещества от биологичен произход, използвани на всеки етап от производствената процедура. Информацията включва:
 - а) подробни данни за източника на материалите;
 - б) подробни данни за всяка приложена преработка, пречистване и инактивиране, с данни за валидирането на тези процеси и контролните мерки по време на производството;
 - в) подробни данни за всякакви тестове за замърсяване, проведени върху всяка партида от веществото.
- 8) Ако се открие или има съмнение за наличието на външни агенти, съответният материал се отстранява или преработва, за да се намали рискът от присъствие с валидирана обработка. Ако след обработката се открие или има съмнение за наличие, съответният материал се използва само когато допълнителната преработка на продукта гарантира елиминиране и/или инактивиране; доказва се елиминирането и/или инактивирането на такива външни агенти.
- 9) Когато се използват посевки на клетки, се показва, че характеристиките на клетките са останали непроменени до най-високото ниво на пасаж, използвано в производството.
- 10) За живи атенюирани ваксини се представя потвърждение за стабилността на атенюиращите характеристики на посевката. Освен ако с атенюираността е свързана конкретна характеристика (напр. генетичен маркер, температурна стабилност), това обикновено се постига чрез отсъствие на реверсия към вирулентността при видовете животни, за които е предназначен продуктът.
- 11) Когато се изисква, се предоставят проби от биологичния изходен материал или реагентите, използвани в процедурите за тестване, за да се подпомогне компетентният орган да организира извършването на тестове за проверка.

ШБ.2В2.2. Изходни материали от небиологичен произход

Описанието се дава във вид на монография със следните заглавия:

- а) наименованието на изходния материал, съответстващо на изискванията в част ШБ.2А1, точка 3, се допълва с търговски или научни синоними;
- б) описанието на изходния материал във форма, подобна на използваната в описателните точки в Европейската фармакопея;
- в) функцията на изходния материал;
- г) методи за идентификация;
- д) всякакви специални предпазни мерки, които може да са необходими по време на съхранението на изходния материал и, ако е необходимо, се посочва срокът на годност.

ШБ.2Г. Контролни тестове по време на производствения процес

- 1) Досието включва данни за контролните тестове, които се провеждат на междинни етапи от производството с оглед проверка на повторемостта на производствения процес и на крайния продукт. За всеки контролен тест се определя спецификация и се описват аналитичните методи. Представя се валидиране на контролните тестове за параметрите, смятани за критични за производствения процес, освен ако не е обосновано друго.
- 2) За инактивирани или подложени на детоксификация ваксини инактивирането или детоксификацията се изпитва по време на всяка производствена серия, възможно най-скоро след края на процеса на инактивиране или детоксификация и след неутрализация, ако такава настъпи, но преди следващия производствен етап.
- 3) В съответствие с разпоредбите на Директива 2010/63/ЕС и с Европейската конвенция за защита на гръбначните животни, използвани за експериментални и други научни цели, тестовете се провеждат така, че да използват минимален брой животни и да причиняват възможно най-малко болка, страдание, стрес или трайно увреждане. Ако е наличен, се използва алтернативен *in vitro* тест, ако това води до заместване или намаляване на използването на животни или намаляване на страданието им.

ШБ.2Д. Контролни тестове на крайния продукт

- 1) За всички тестове описанието на техниките за анализ на крайния продукт се определят достатъчно точно и подробно, за да може да се извърши оценка на качеството.
- 2) При наличие на подходящи монографии, ако се използват процедури за тестване и граници, различни от посочените в монографиите от Европейската фармакопея, или ако такива липсват, от фармакопеята на държава членка, трябва да се представи доказателство, че крайният продукт, ако се изпитва в съответствие с тези монографии, ще задоволи изискванията за качество на тази фармакопея за съответната фармацевтична форма. В заявлението за разрешение за търговия се изброяват тестовете, които се извършват върху представителни проби от всяка партида краен продукт. Посочва се честотата на тестовете, извършени върху окончателния насипен продукт на ваксините, вместо върху партидата или партидите, приготвени от него. Посочват се и се обосновават границите на освобождаване. Представя се валидиране на контролните тестове, провеждани върху крайния продукт.
- 3) Представя се информация относно създаването и замената на референтен материал. Ако се използва повече от един референтен стандарт, се представя история на квалифицирането, в която се описва как се поддържа връзката между различните стандарти.
- 4) Когато са налични, се използват справочни химични и биологични материали от Европейската фармакопея. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се определят и описват подробно.
- 5) В съответствие с разпоредбите на Директива 2010/63/ЕС и с Европейската конвенция за защита на гръбначните животни, използвани за експериментални и други научни цели, тестовете се провеждат така, че да използват минимален брой животни и да причиняват възможно най-малко болка, страдание, стрес или трайно увреждане. Ако е наличен, се използва алтернативен *in vitro* тест, ако това води до заместване или намаляване на използването на животни или намаляване на страданието им.
- 6) Общи характеристики на крайния продукт
Изпитванията на общите характеристики, когато е приложимо, се отнасят до външния вид и до физичните или химичните тестове, като например проводимост, рН, вискозитет и други. За всяка от тези характеристики заявителят установява спецификации с подходящите граници на приемане, за всеки отделен случай.
- 7) Идентификация на активното(ите) вещество(а)
Ако е необходимо, се провежда специално изпитване за идентификация. Когато е целесъобразно, изпитването за идентификация може да се комбинира с тест за титър или сила на партидата.
- 8) Титър или сила на партидата
Количественото определяне на активното вещество се извършва за всяка партида, за да се докаже, че всяка една притежава съответните сила или титър, за да осигури характерните за нея безопасност и ефикасност.
- 9) Идентификация и анализ на адювантите
Количеството и естеството на адюванта и неговите компоненти се проверява върху крайния продукт, освен ако не е обосновано друго.
- 10) Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество
Доколкото е необходимо, помощното(ите) вещество(а) подлежи(ат) поне на изпитвания за идентификация.
Изпитване за горна и долна граница е задължително за консервиращите агенти. Задължително е изпитване за горна граница за всички други компоненти на помощното вещество, които могат да предизвикат нежелана реакция.
- 11) Тест за стерилност и чистота
Доказва се отсъствието на външни агенти (бактерии, микоплазма, гъбички и бактериален ендотоксин, според случая) за парентерално прилагани продукти в съответствие с Европейската фармакопея. За нетечни, непарентерално прилагани продукти, при достатъчна обосновка, вместо тест за стерилност може да се допусне съответствие с максималната граница на микробен товар.

Подходящи изпитвания, които да докажат липсата на замърсяване с външни агенти или други вещества, се провеждат според естеството на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, метода и условията на производство. Използва се основан на риска подход за доказване на отсъствието на външни агенти съгласно описанието в Европейската фармакопея.

12) **Остатъчна влажност**

Всяка партида лиофилизиран продукт се изпитва за остатъчна влажност.

13) **Обем на пълнежа**

Провеждат се подходящи тестове за доказване на правилния обем на пълнежа.

ШБ.2Е. Повторяемост на партидите

За да се гарантира, че качеството на продукта е постоянно в различните партии и да се докаже съответствие със спецификациите, се представя пълен протокол, изготвен за три последователни партии, в които се излагат резултатите от всички извършени изпитвания по време на производството и върху крайния продукт. За производни продукти, съдържащи един или повече от същите компоненти, могат да се използват данните за повторяемостта, получени от комбинираните продукти.

ШБ.2Ж. Тестове за стабилност

1) Тестовите за стабилност обхващат стабилността на активното вещество и на крайния продукт, включително разтворителя(ите), ако е приложимо.

2) Описват се проведените тестове в подкрепа на срока на годност, препоръчаните условия на съхранение и спецификациите в края на срока на годност, предложени за активното вещество и за крайния продукт. Тези тестове винаги представляват изследвания в реално време.

Ако се съхраняват междинни продукти, получени на различни етапи от производствения процес, предвидените условия и продължителност на съхранението се обосновават достатъчно въз основа на наличните данни за стабилността.

3) Тестовите за стабилност се провеждат върху не по-малко от три представителни партии, произведени в съответствие с описания производствен процес и върху продукти, съхранявани в окончателната(ите) опаковка (и); тези тестове включват тестове за биологична и физикохимична стабилност, провеждани на равни интервали върху крайния продукт до 3 месеца след обявения край на срока на годност.

4) Заключениеята съдържат резултатите от анализите, обосноваващи предложения срок на годност при предложените условия за съхранение. Получените от теста за стабилност резултати се вземат предвид, когато се определя подходящата лекарствена форма и спецификациите за освобождаването, за да се осигури съответствие на продукта с обявения срок на годност.

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

6) Когато крайният продукт изисква разтваряне преди прилагането или се прилага с водата за пиене, се изисква подробна информация за предложения срок на годност на разтворения продукт, както е препоръчано. Подават се данни в подкрепа на предложения срок на годност на разтворения продукт.

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

8) При необходимост, в случай на опаковка, съдържаща многократна доза, се представят данни за стабилността с цел обосноваване на срока на годност на продукта след първото отваряне и се определя спецификация за срок на годност при употреба.

9) Доказва се ефикасността на всяка система за консерванти.

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

- 11) Ако активните вещества се съхраняват, предвидените условия и продължителност на съхранението се определят въз основа на данните за стабилността; тези данни могат да бъдат получени с тест на самите активни вещества или с подходящи тестове на крайния продукт.

Шб.23. Друга информация

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

Шб.3. Част 3: Документация за безопасност (тестове за безопасност и за остатъчни количества)

Шб.3А. Общи изисквания

- 1) Документацията за безопасност е достатъчна за оценката на:
- а) безопасността на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, когато се прилага на вида животно, за което е предназначен продуктът, и всякакви нежелани ефекти, които могат да възникнат при предложените условия на употреба; тези нежелани ефекти се оценяват във връзка с потенциалните ползи от продукта;
 - б) потенциалните вредни ефекти за човека на остатъчните вещества от ветеринарния лекарствен продукт или вещество в храни, получени от третираните животни;
 - в) потенциалните рискове, които могат да възникнат при експозицията на хора на ветеринарния лекарствен продукт, например по време неговото прилагане върху животното;
 - г) потенциалните рискове за околната среда в резултат от използването на ветеринарния лекарствен продукт.
- 2) Предклиничните изследвания се провеждат в съответствие с изискванията за добра лабораторна практика (ДЛП). Изследвания, които не са проведени в съответствие с ДЛП, могат да бъдат приети при изследвания на видове животни, за които не е предназначен продуктът, както при изследвания, оценяващи имунологичните, биологичните или генетичните свойства на ваксиналните щамове при достатъчно контролирани условия. Другите отклонения се обосновават.
- 3) Всички изпитвания за безопасност се правят в съответствие с изцяло обмислен подробен протокол, който се изготвя в писмен вид преди началото на изпитването. Хуманното отношение към животните в изпитването е предмет на ветеринарен контрол и се взема изцяло под внимание по време на съставянето на всеки протокол за изпитване и по време на провеждането на изпитването.
- 4) Изискват се предварително установени систематични писмени процедури за организацията, провеждането, събирането на данни, документирането и проверката на изпитванията за безопасност.
- 5) Клиничните изпитвания (полеви изпитвания) се провеждат в съответствие с установените принципи за добра клинична практика (ДКП). Отклоненията се обосновават.
- 6) Изследванията за безопасност отговарят на съответните изисквания на Европейската фармакопея. Отклоненията се обосновават.
- 7) Изследванията за безопасност се извършват с видовете животни, за които е предназначен продуктът. Дозата, която следва да се използва, е количеството продукт, препоръчано за използване, а партидата, използвана за теста за безопасност, се взема от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в част 2 на заявлението.
- 8) За лабораторните тестове, описани в раздели Б.1, Б.2 и Б.3, дозата на ветеринарния лекарствен продукт съдържа максимален титър, съдържание на антиген и сила. При необходимост, концентрацията на антигена може да бъде коригирана до нужната доза.
- 9) Безопасността на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт се доказва за всяка категория животински видове, за които е предназначен продуктът, за която е препоръчана употребата му, за всеки препоръчан начин и метод на приложение, като се използва предложената схема на прилагане. За начин и метод на приложение може да се използва най-лошият сценарий, ако е научно обоснован.

- 10) Ако ветеринарният лекарствен продукт се състои от живи организми, в Б.б са посочени специални изисквания.
- 11) Данните и документите, които придружават заявлението за разрешение за търговия, се подават в съответствие с изискванията за предклинични изследвания и клинични изпитвания, описани в част ШБ.4Б, точка 4, и част ШБ.4В, точка 3..

ШБ.3Б. Предклинични изследвания

- 1) Безопасност при прилагане на една доза

Имунологичният ветеринарен лекарствен продукт се прилага в препоръчителната доза и по всеки препоръчан начин и метод на приложение върху животни от всеки вид и всяка съответна категория (напр. минимална възраст, бременни животни, според случая), в която е предназначен за употреба.

Животните се наблюдават и прегледат ежедневно за признаци за системни и локални реакции, докато вече не могат да се очакват реакции, но при всички случаи най-малко 14 дни след прилагането. При необходимост тези изследвания включват подробни макроскопски и микроскопски прегледи на инжектираното място след смъртта на животното. Записват се други обективни критерии, като ректална температура и измервания на продуктивността на животните.

Това изследване може да бъде част от изследването с многократни дози, изисквано в точка 3, или да не бъде включено, ако резултатите от теста за свръхдоза, изискван в точка 2, не са показали признаци на системни или локални реакции. Ако то не бъде включено, за основа на описанието на безопасността на продукта в кратката характеристика на продукта се вземат системните или локалните реакции при теста за свръхдоза.

- 2) Безопасност при еднократно прилагане на свръхдоза

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

Свръхдоза от имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, обичайно състояща се от десет дози, се прилага по препоръчания(ите) начин(и) и методи на приложение при животни от най-чувствителната категория видове животни, за които е предназначен продуктът, освен ако не бъде обоснован изборът на най-чувствителния от няколко сходни начина на приложение. За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, прилагани чрез инжектиране, дозите и начинът(ите) и метод(ите) на приложение се избират с оглед на максималния обем, който може да бъде приложен на едно място за инжектиране.

Животните се наблюдават и прегледат ежедневно за признаци на системни и локални реакции, най-малко в продължение на 14 дни след прилагането. Записват се други критерии, като ректална температура и измервания на продуктивността на животните.

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

- 3) Безопасност при многократно прилагане на една доза

За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, които трябва да се прилагат повече от веднъж като част от основна схема за прилагане, може да е необходимо изследване с многократно прилагане на една доза с цел откриване на неблагоприятни реакции, предизвикани от такова прилагане.

Тестът се провежда с най-чувствителните категории видове животни, за които е предназначен продуктът (като някои породи, възрастови групи), като се използва всеки препоръчителен начин и метод на приложение.

Броят на приложенията не е по-малък от максималния препоръчан брой; за ваксините се взема предвид броят на приложенията за първична ваксинация и първата реваксинация.

Интервалът между приложенията може да бъде по-кратък от обявения в кратката характеристика на продукта. Избраният интервал се обосновава по отношение предложените условия на употреба.

Животните се наблюдават и прегледат ежедневно за признаци на системни и локални реакции най-малко в продължение на 14 дни след прилагането на продукта. Записват се други обективни критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните.

4) Изследване на репродуктивните способности

Изследването на репродуктивните способности се извършва, когато имунологичният ветеринарен продукт е предназначен или може да бъде използван при бременни животни или птици носачки, и когато данните сочат, че изходният материал, от който е получен продуктът, може да бъде потенциален рисков фактор.

Репродуктивните способности на мъжки и небременни и бременни женски се изследват с препоръчаните дози и по най-чувствителния начин и метод на приложение.

За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, които се препоръчват за употреба при бременни животни, изследването на репродуктивните способности включва безопасността на приложение по време на цялата бременност или по време на определен период от бременността, като се отчита предвидената употреба на продукта.

Периодът на наблюдение се удължава до раждането, за да се изследват евентуалните вредни ефекти върху потомството, включително тератогенни и причиняващи аборт ефекти.

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

5) Изследване на имунологичните функции

Когато имунологичният ветеринарен лекарствен продукт би могъл да повлияе неблагоприятно на имунната реакция на ваксинираното животно или на неговото потомство, се правят подходящи тестове за имунологичната функция.

6) Специални изисквания за живи ваксини

1) Разпространение на ваксиналния шам

Проучва се разпространението на ваксиналния шам от ваксинирани към неваксинирани видове животни, за които е предназначен продуктът, като се използва препоръчаният начин на приложение, който най-вероятно предизвиква разпространение. Освен това, може да е необходимо да се проучи разпространението към видовете животни, за които не е предназначен продуктът, които може да са изключително възприемчиви към живия ваксинален шам. Представя се оценка на броя на пасажите от животно на животно, които е вероятно да настъпят при нормални условия на употреба, както и потенциалните последици.

2) Дисеминиране във ваксинираното животно

Изпражнения, урина, мляко, яйца, устни, носни и други секрети се тестват за наличието на организма, според случая. Освен това могат да бъдат изискани изследвания за дисеминиране на ваксиналния шам в тялото, като се обърне специално внимание на предпочитаните места за възпроизвеждане на организма. В случай на живи ваксини за зоонози по смисъла на Директива 2003/99/ЕО на Европейския парламент и на Съвета, които се използват за животни, отглеждани за производство на храни, при тези изследвания се обърща особено внимание на устойчивостта на организма на мястото на инжектиране.

3) Увеличение на вирулентността

Увеличението или реверсията към вирулентността се изследват върху първичната посявка. Ако първичната посявка не е в достатъчно количество, се изследва използваната за производството посявка с най-малък брой пасажи. Ако се използва друго пасажирание, това се обосновава. Първоначалната ваксинация се извършва, като се използват начинът и методът на приложение, които са с най-голяма вероятност да причинят увеличение на вирулентността, което е показателно за реверсия към вирулентността. Извършва се серийно пасажирание в пет групи видове животни, за които е предназначен продуктът, освен ако не съществува причина за повече на брой пасажи или ако организъмът излезне от тестваните животни по-рано. Когато организъмът не се реплицира адекватно, във видовете животни, за които е предназначен продуктът, се осъществяват колкото е възможно повече пасажи.

4) Биологични свойства на ваксиналния шам

Могат да се необходими други тестове, за да се определят колкото е възможно по-точно присъщите биологични свойства на ваксиналния шам (например невротропизъм).

За ваксини, съдържащи жив(и) генетично модифициран(и) организъм(зи), при които продукт на чужд ген се внася в шама като структурен белтък, се взема предвид рискът от промяна на тропизма или вирулентността на шама и при необходимост се провеждат специфични тестове.

- 5) Рекомбинация или геномно пресортиране на шамове
- Оценява се вероятността от рекомбинация или геномно пресортиране с полеви или други шамове и се обсъждат последиците от такива събития.
- 7) Безопасност на потребителите
- Този раздел включва обсъждане на ефектите, установени в част Шб.3А — Шб.3Б, които свързват тези ефекти с вида и степента на експозицията на хора на продукта, с оглед формулирането на подходящи предупреждения за потребителите и други мерки за управление на риска.
- Разглежда се безопасността на потребителя в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки.
- 8) Взаимодействия
- Ако в кратката характеристика на продукта има твърдение относно съвместимостта с други ветеринарни лекарствени продукти, в такъв случай се разследва безопасността на взаимодействието. Отбелязва се всяко друго известно взаимодействие с ветеринарни лекарствени продукти.

Шб.3В. **Клинични изпитвания**

Освен ако не е обосновано друго, резултатите от предклиничните изследвания се допълват с данни от клиничните изпитвания, като се използват партидите, представителни за производствения процес, който е описан в заявлението за разрешение за търговия. В едни и същи клинични изпитвания могат да бъдат изследвани както безопасността, така и ефикасността.

Шб.3Г. **Оценка на риска за околната среда**

- 1) Провежда се оценка на риска за околната среда, за да се установят потенциалните вредни ефекти, които употребата на ветеринарния лекарствен продукт може да нанесе на околната среда, и за да се определи рискът от такива ефекти. В оценката се посочват всички предпазни мерки, които може да са необходими за намаляване на риска.
- 2) Оценката се състои от два етапа. Първият етап от оценката се провежда винаги. Представят се подробни данни за оценката в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки. Оценката показва потенциалната експозиция на околната среда на въздействието на продукта и нивото на свързания такава експозиция риск, като отчита по-специално следните аспекти:
- a) видовете животни, за които е предназначен продуктът, и предложения начин на употреба;
 - b) начина и метода на приложение, по-специално вероятната степен, до която продуктът ще влиза директно в системата на околната среда;
 - v) евентуална екскреция или секреция на продукта, неговите активни вещества в околната среда чрез третираните животни, устойчивост в такива екскрети или секрети;
 - г) унищожаването на неизползван или отпадъчен продукт.
- 3) При живи ваксинални шамове, които могат да бъдат зоонозни, се извършва оценка на риска за човека.
- 4) Когато заключенията от първия етап показват потенциална съществена експозиция на околната среда на продукта, заявителят продължава с втория етап и оценява потенциалния(ите) риск(ове), който(които) ветеринарният лекарствен продукт може да причини на околната среда. Когато е необходимо, се извършват допълнителни изследвания за въздействието на продукта (почва, вода, въздух, водни системи, видове организми, за които не е предназначен продуктът).
- 5) При ДНК ваксините съществува специфично опасение във връзка с безопасността — потенциалният риск от миграция на ДНК към тъканите на гонадите и потенциалният трансфер на ДНК към зародишните линии на ваксинираните мъжки и женски животни, и съответно потенциално предаване на потомството. Заявителят оценява и обсъжда потенциалния(те) риск(ове), който(които) представлява(т) такива имунологични ветеринарни лекарствени продукти за здравето на човека и околната среда (включително растения и животни). Ако се установят потенциални рискове, се извършват проучвания относно въздействието на ваксината, в зависимост от употребата ѝ при домашни любимци или при животни, отглеждани за производство на храни, за да се получи информация по този въпрос.

III Б.3Д. Оценка, изисквана за ветеринарните лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми

- 1) В случай на ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми (ГМО), заявлението се придружава и от документите, изисквани по силата на член 2 и част В от Директива 2001/18/ЕО и специфичните насоки във връзка с ГМО.
- 2) Потенциалните неблагоприятни ефекти върху здравето на човека и околната среда, които могат да възникнат чрез трансфер на гени от ГМО към други организми или от генетични модификации, се оценяват точно за всеки отделен случай. Целта на такава оценка на риска за околната среда е да определи и оцени потенциалните преки и косвени, непосредствени или забавени неблагоприятни ефекти на ГМО върху здравето на човека и околната среда (включително растения и животни) и се извършва в съответствие с принципите на приложение II към Директива 2001/18/ЕО.

III Б.3Е. Тестове за остатъчни количества, които се включват в предклиничните изследвания

- 1) За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти обикновено не е необходимо да се правят изследвания за остатъчни количества.
- 2) Когато в производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за животни, отглеждани за производство на храни, се използват антибиотици, адюванти, консерванти или други помощни вещества, или те се съдържат в окончателната лекарствена форма, се разглежда възможността за експозиция на потребителя на остатъчни количества в храни, получени от третирани животни, както и съответствието със законодателството за МДСОК. Разглежда се отражението върху безопасността на потребителите, породено от потенциалното им присъствие в крайния продукт.
- 3) В случай на живи ваксини за добре известни зоонози, в допълнение към изследванията на разпространението може да е необходимо да се определят остатъчни количества от организмите на ваксината на мястото на инжектиране. При необходимост се изследват ефектите от тези остатъчни количества.
- 4) Прави се предложение за карентен срок и се обсъжда неговата адекватност по отношение на всяко изследване за остатъчни количества, което е правено.

III Б.4. Част 4: Документация за ефикасност (предклинични изследвания и клинични изпитвания)

III Б.4А. Общи изисквания

- 1) Спазват се следните общи изисквания:
 - а) Изследванията за ефикасност отговарят на съответните изисквания на Европейската фармакопея; Отклоненията се обосновават.
 - б) Първичният параметър, на който се основава определянето на ефикасността, се определя от изследователя в момента на дизайна на изследването и не се променя след приключване на изследването;
 - в) В протоколите на изследването се описва подробно планираният статистически анализ;
 - г) Изборът на антигени или ваксинални щамове се обосновава въз основа на епизоологични данни;
 - д) Изпитванията за ефикасност, проведени в лаборатория, са контролни изпитвания, при които се използват нетретирани контролни животни, освен ако това не е обосновано заради хуманното отношение към животните и ефикасността може да бъде доказана по друг начин.
- 2) По принцип предклиничните изследвания се подкрепят от изпитвания, провеждани в полеви условия.

Когато предклиничните изследвания напълно подкрепят твърденията в кратката характеристика на продукта, не е необходимо да се провеждат изпитвания в полеви условия.

Освен ако не е обосновано друго, резултатите от предклиничните изследвания се допълват с данни от клиничните изпитвания, като се използват партидите, представителни за производствения процес, описан в заявлението за разрешение за търговия. В едни и същи клинични изпитвания могат да бъдат изследвани както безопасността, така и ефикасността.

- 3) Всички изпитвания се описват достатъчно подробно, за да могат да бъдат правилно оценени от компетентните органи. Доказва се валидността на всички техники, използвани в изпитването.
- 4) Докладват се всички получени резултати независимо дали са благоприятни или неблагоприятни:
 - а) Ефикасността на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт се доказва за всяка категория видове животни, за които е предназначен продуктът, за която е препоръчана употребата му, за всеки препоръчан начин и метод на приложение, като се използва предложената схема на приложение. Началото и продължителността на имунитета се установяват и подкрепят с данни от изпитванията, освен ако не е обосновано друго.
 - б) Ако е уместно, се оценява адекватно влиянието на пасивно придобитите антитела от майката върху ефикасността на ваксините, когато се прилагат върху животни на възраст, на която придобитият от майката имунитет все още е налице.
 - в) Доказва се ефикасността на всеки от компонентите на многовалентни и комбинирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти. Ако продуктът се препоръчва за приложение в комбинация или едновременно с друг ветеринарен лекарствен продукт, ефикасността на взаимодействието се доказва чрез подходящи изследвания. Отбелязва се всяко известно взаимодействие с други ветеринарни лекарствени продукти.
 - г) Когато продуктът представлява част от схема за ваксиниране, препоръчана от заявителя, се доказва първоначалният или усилващ ефект или приносът на ветеринарния имунологичен продукт за ефикасността на схемата като цяло.
 - д) Дозата, която следва да се използва, е количеството продукт, което следва да се препоръча за използване, а партидата, използвана за теста за ефикасност, се взема от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в част 2 на заявлението.
 - е) За диагностични имунологични ветеринарни лекарствени продукти, приложени на животни, заявителят отбелязва как трябва да се тълкуват реакциите на продукта.
 - ж) За ваксините, които имат за цел да разграничат ваксинираните от инфектираните животни (маркерни ваксини) и при които твърдението за ефикасността почива на диагностични тестове *in vitro*, се предоставят достатъчно данни за диагностичните тестове, което позволява да се направи адекватна оценка на твърдението във връзка с маркерните свойства.

ШБ.4Б. Предклинични изследвания

- 1) По принцип доказването на ефикасността се извършва в добре контролирани лабораторни условия чрез провокация след приложение на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт върху вида животно, за който е предназначен продуктът, при препоръчителните условия за употреба. Доколкото е възможно, условията, при които се извършва провокацията, отразяват естествените условия на инфекция. Предоставят се данни относно щам на провокацията и неговата значимост.
- 2) При живи ваксини продуктът, използван в тестовете за ефикасност, се взема от партида или партиди, съдържащи минимум титър или сила. За останалите продукти се използва продукт от партиди с минималното активно съдържание или сила, очаквани в края на срока на валидност, освен ако не е обосновано друго.
- 3) Ако е възможно, имунният механизъм (междуклетъчни/хуморални, локални/общи класове имуноглобулин), който започва след прилагането на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт върху видовете животни, за които е предназначен продуктът, по препоръчания начин на приложение, се определя и документира.
- 4) За всички предклинични изследвания се предоставя следното:
 - а) резюме;
 - б) декларация за съответствие с добрата лабораторна практика за предклиничните изследвания, когато е приложимо;
 - в) наименование на органа, извършил изследванията;

- г) подробен протокол за експеримента, с описание на използваните методи, апаратура и материали, данни като вид или порода на животните, категории животни, от къде са взети, тяхната идентификация и номер, условия, при които са гледани и хранени животните (посочване, *inter alia*, на това дали са свободни от определени патогени и/или определени антитела, естеството и количеството на добавките, съдържащи се във фуража), доза, начин, схема и дати на прилагане, описание и обосновка на използвания статистически метод;
- д) в случай на контролни животни, дали са получили плацебо, или не са били третираны;
- е) в случай на третирани животни, когато е уместно, дали са приели изпитвания продукт или друг продукт, разрешен в Съюза;
- ж) всички общи и индивидуални наблюдения и получени резултати (със средни стойности и стандартни отклонения), независимо от това дали са благоприятни или неблагоприятни. Данните се описват с достатъчно подробности, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора. Отделните данни са представени в табличен вид. За обяснение и илюстрация резултатите могат да са съпроводени от репродукции на записи, фотомикрографии и други;
- з) естество, честота и продължителност на наблюдаваните неблагоприятни реакции;
- и) брой животни, преждевременно отпаднали от изследването, и причините за това;
- й) статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за тестване, и отклонения в данните;
- к) поява и протичане на междувременно появили се болести;
- л) всички подробности, отнасящи се до ветеринарните лекарствени продукти (различни от продукта на изследване), прилагането на които е било необходимо по време на изследването;
- м) всички други наблюдения и отклонения от протокола, както и евентуалното им въздействие върху резултатите;
- н) обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността и ефикасността на продукта.

Шб.4В. Клинични изпитвания

- 1) Освен ако не е обосновано друго, резултатите от предклиничните изследвания се допълват с данни от полеви изпитвания, като се използват партидите, представителни за производствения процес, който е описан в заявлението за разрешение за търговия. Както безопасността, така и ефикасността могат да бъдат изследвани по време на едно и също полево изпитване.
- 2) Когато ефикасността не може да бъде подкрепена с предклинични изследвания, може да се приеме и само провеждане на полеви изпитвания.
- 3) Данните, отнасящи се до полевите изпитвания, са достатъчно подробни, за да позволят да се направи обективна оценка. Те включват следното:
 - а) резюме;
 - б) декларация за съответствие с добрата клинична практика;
 - в) име, адрес, функция и квалификация на отговорния изследовател;
 - г) място и дата на прилагане, идентификационен код, който може да бъде свързан с името и адреса на собственика на животното(ите);
 - д) данни от протокола от изпитването, описващи използваните методи, апаратура и материали, подробности като начин и метод на приложение, схема на прилагане, доза, категории животни, продължителност на наблюдението, серологичен отговор и други изследвания, направени на животните след прилагането;
 - е) в случай на контролни животни, дали са получили плацебо, конкурентен продукт, или не са били третирани;
 - ж) идентификация на третираните и контролните животни (колективно или индивидуално, според случая), като видове, породи или шамове, възраст, тегло, пол, физиологично състояние;

- з) кратко описание на метода на отглеждане и хранене, като се споменават естеството и количеството на всички добавки, съдържащи се във фуража;
- и) всички данни от наблюденията, представянето и резултатите (със средни стойности и стандартни отклонения); индивидуалните данни се отбелязват, когато се провеждат изпитвания и измервания на отделни индивиди;
- й) статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за тестване, и дисперсия в данните;
- к) всички наблюдения и резултати от изпитванията, благоприятни или неблагоприятни, с пълно описание на наблюденията и резултатите от обективните изпитвания на дейността, необходими за оценяването на продукта; посочват се използваните техники се обяснява значението на всяка разлика в резултатите;
- л) ефекти върху производителността на животните;
- м) брой животни, преждевременно отпаднали от изпитването, и причините за това;
- н) естество, честота и продължителност на наблюдаваните неблагоприятни реакции;
- о) поява и протичане на междуременно появили се болести;
- п) всички подробности относно ветеринарни лекарствени продукти (различни от изследвания продукт), които са приложени преди или успоредно с изследвания продукт или по време на периода на наблюдение; подробности за всички наблюдавани взаимодействия;
- р) всички други наблюдения и отклонения от протокола, както и евентуалното им въздействие върху резултатите;
- с) обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността и ефикасността на продукта.

РАЗДЕЛ IV

ИЗИСКВАНИЯ ЗА СПЕЦИФИЧНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ НА ТЪРГОВИЯ

IV.1. Заявления за генерични ветеринарни лекарствени продукти

IV.1.1. Заявленията, основани на член 18 (генерични ветеринарни лекарствени продукти) съдържат данните, посочени в части 1 и 2 на раздел II от настоящото приложение. Ако се изисква, се включва оценка на риска за околната среда съгласно член 18, параграф 7. Освен това досието съдържа данни, доказващи, че продуктът има същия качествен и количествен състав на активно(и) вещество(а) и същата фармацевтична форма като референтния лекарствен продукт; и данни, които показват биоеквивалентността на референтния лекарствен продукт или обосновка защо такива изследвания не са проведени, с позоваване на установените насоки. Всички перорални лекарствени форми с незабавно освобождаване се разглеждат като една и съща лекарствена форма.

За биологичните (включително имунологичните) ветеринарни лекарствени продукти стандартният генеричен подход по принцип не се смята за подходящ и се прилага хибриден подход (вж. част IV.2.).

IV.1.2. За генеричните ветеринарни лекарствени продукти критичните експертни доклади за безопасността и ефикасността отделят по-специално внимание на следните елементи:

- а) основанията за твърденията за биоеквивалентност;
- б) обобщение на примесите в партидите на активното(ите) вещество(а), както и на крайния лекарствен продукт (и, където е приложимо, на продуктите от разграждането, получени по време на съхранението), заедно с оценка на тези примеси;
- в) оценка на изследванията за биоеквивалентност или друга информация, която може да подкрепи твърдението за биоеквивалентност в съответствие със свързаните насоки, публикувани от Агенцията;
- г) допълнителни данни за доказване на еквивалентността на безопасното и ефективно действие на различните соли, естери или производни на дадено разрешено активно вещество;

- д) преглед на оценката на риска за безопасността на потребителите, с акцент върху разликите между генеричните и референтните ветеринарни лекарствени продукти (например състава на помощните вещества);
- е) преглед на оценката на риска за околната среда, когато е приложимо.

IV.1.3. В заявлението за генеричен ветеринарен лекарствен продукт, съдържащ антиминобно средство, се предоставя информация за нивото на резистентност, известно от библиографската справка.

IV.1.4. В заявлението за генеричен ветеринарен лекарствен продукт, съдържащ противопаразитно средство, се предоставя информация за нивото на резистентност, известно от библиографската справка.

IV.1.5. За генерични ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за интрамускулно, подкожно или трансдермално въвеждане, се предоставят следните допълнителни данни:

- а) доказателство за еквивалентно или различно изчерпване на остатъчните количества от мястото на прилагане, което може да бъде подкрепено от съответни изследвания за изчерпване на остатъчните количества;
- б) доказателство за поносимостта на вида животно, за който е предназначен продуктът, на мястото на прилагане, което може да бъде подкрепено от съответни изследвания за поносимост на вида животно, за което е предназначен продуктът.

IV.2. Заявления за хибридни ветеринарни лекарствени продукти

IV.2.1. Заявленията въз основа на член 19 (хибридни ветеринарни лекарствени продукти) се отнасят до ветеринарните лекарствени продукти, които са подобни на референтния ветеринарен лекарствен продукт, но не отговарят на условията в определението за генеричен лекарствен продукт

IV.2.2. В такива заявления се предоставя следната информация:

- а) всички данни, посочени в части 1 и 2 от раздел II или III, според случая, от настоящото приложение;
- б) за части 3 и 4 от досието хибридните заявления могат да разчитат отчасти на резултати от съответните изследвания за безопасност, остатъчни количества, предклинични изследвания и клинични изпитвания за вече разрешен референтен ветеринарен лекарствен продукт, и отчасти — на нови данни. Новите данни включват оценка на риска за безопасността на потребителите и оценка на риска за околната среда в съответствие с член 18, параграф 7, ако е приложимо. Освен това за съответните продукти (например антиминобни средства, противопаразитни средства) се разглежда рискът от развитие на резистентност, ако е приложимо.

IV.2.3. При биологичните (включително имунологичните) ветеринарни лекарствени продукти се предоставя изчерпателен сравнителен преглед, който обхваща качеството, безопасността и ефикасността.

IV.2.4. Когато се прави позоваване на данни с произход от друг разрешен ветеринарен лекарствен продукт, се представя обосновка за използването и значимостта на тези данни за новия продукт.

IV.2.5. Обхватът на новите данни, необходими за подкрепата на безопасността и ефикасността, зависи от специфичните характеристики на отделния нов продукт и неговите разлики с референтния ветеринарен лекарствен продукт, и се определя за всеки отделен случай. Новите предклинични и клинични данни за новия продукт се представят за всички аспекти, за които референтният ветеринарен лекарствен продукт не предоставя съответната подкрепа.

IV.2.6. Ако новите изследвания се провеждат с партиди от референтен ветеринарен лекарствен продукт, разрешен в трета държава, заявителят доказва, че референтният ветеринарен лекарствен продукт е разрешен в съответствие с изисквания, еквивалентни на установените в Съюза, които са толкова сходни, че могат да са взаимнозаменяеми в предклинични изследвания или клинични изпитвания.

IV.3. Заявления за комбинирани ветеринарни лекарствени продукти

IV.3.1. Съгласно член 20 се подава заявление за продукт с фиксирана комбинация с отделни активни вещества, които вече са били предмет на разрешение за търговия с ветеринарен лекарствен продукт в ЕИП.

Съгласно член 8 се представя продукт с фиксирана комбинация, съдържащ най-малко едно ново активно вещество, което още не е разрешено за ветеринарен лекарствен продукт в ЕИП.

IV.3.2. При заявления, подадени съгласно член 20, се представя пълно досие, съдържащо части 1, 2, 3 и 4.

IV.3.3. За комбинацията от активни вещества се представя сериозна научна обосновка въз основа на валидни терапевтични принципи, включваща клинични данни, която доказва необходимостта от всички активни вещества и техния принос към момента на лечението.

IV.3.4. По принцип за продукта с фиксирана комбинация се представят всички данни за безопасността и ефикасността, като не се изискват данни за безопасността и ефикасността за отделните активни вещества, освен за поясняване на техните индивидуални фармакологични свойства.

IV.3.5. Ако заявителят разполага с достатъчно подробни данни за безопасността и ефикасността на отделно известно активно вещество, тези данни могат да бъдат предоставени, за да се избегне необходимостта от някои изследвания с фиксираната комбинация, или да се предостави относима информация. В този случай се проучва и евентуалното взаимодействие между активните вещества.

IV.3.6. Върху продукта с фиксирана комбинация се провеждат оценка на безопасността за потребителите, оценка на риска за околната среда, изследвания за изчерпването на остатъчните количества и клинични изпитвания.

IV.3.7. С окончателната лекарствена форма се предоставя изследване за безопасността на животните за които е предназначен продуктът, освен ако невключването му не е обосновано.

IV.4. Заявления въз основа на информирано съгласие

IV.4.1. Заявленията въз основа на член 21 се отнасят до продукти със състав, фармацевтична форма и производствен процес (включително суровини и изходни материали, параметри на процеса и производствени обекти), идентични на вече разрешени ветеринарни лекарствени продукти.

IV.4.2. Досиетата на такива заявления включват само данни за част 1А и 1Б, както са описани в приложение I (точки 1—6.4), при условие че притежателят на разрешението за търговия на вече разрешения ветеринарен лекарствен продукт е дал на заявителя писменото си съгласие да се позовава на части 1В, 2, 3 и 4 от досието на посочения продукт. В такъв случай няма нужда да се подават критични експертни доклади за качеството, безопасността и ефикасността. Заявителят представя доказателства за писменото съгласие в своето заявление.

IV.5. Заявления въз основа на библиографска справка

IV.5.1. За ветеринарни лекарствени продукти, чието(ито) активно(и) вещество(а) има(т) „утвърдена ветеринарномедицинска употреба“, както е посочено в член 22, с призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност, се прилагат изложените по-долу специфични правила.

IV.5.2. Представя се пълно досие (съдържащо част 1, 2, 3 и 4). Заявителят представя части 1 и 2 така, както са описани в настоящото приложение. За части 3 и 4 по отношение на безопасността и ефикасността се представя подробна научна библиография, заедно с информация, която доказва подходяща връзка между библиографските справки и ветеринарния лекарствен продукт. Може да е необходимо библиографската справка да бъде допълнена с определена документация, специфична за продукта, например оценки на риска за безопасността на потребителите и оценки на риска за околната среда, или данни от изследването на остатъчните количества, с които да се обоснове(ат) предложени(те) карентен(ни) срок(ове).

IV.5.3. С цел да се докаже утвърдената ветеринарномедицинска употреба се прилагат специфичните правила, изложени в части IV.5.3.1—IV.5.3.12.

- IV.5.3.1. С цел установяване на утвърдена ветеринарномедицинска употреба на съставките на ветеринарни лекарствени продукти, се вземат предвид следните фактори:
- а) времето, през което активното вещество е редовно използвано при видовете животни, за които е предназначен продуктът, като се използват предложените начин на приложение и режим на дозировка;
 - б) количествените аспекти на употребата на активното(ите) вещество(а), като се взема предвид доколко веществото(ата) е (са) използвано(и) на практика и степента на употреба на географски принцип;
 - в) степента на научния интерес, предизвикан от употребата на активното(ите) вещество(а) (отразен в публикуваната научна литература);
 - г) еднозначността на научните оценки.
- IV.5.3.2. Възможно е да са необходими различни периоди от време за установяването на утвърдената ветеринарномедицинска употреба на различните активни вещества. Във всеки случай периодът от време, който се изисква за установяването на утвърдената ветеринарномедицинска употреба на съставка на даден лекарствен продукт, не може да бъде по-малък от десет години от първата системна и документирана употреба на това вещество като ветеринарен лекарствен продукт в Съюза.
- IV.5.3.3. Ветеринарномедицинска употреба не означава изключително употреба като разрешен ветеринарен лекарствен продукт. Утвърдената ветеринарномедицинска употреба се отнася за употреба за специфична терапевтична цел при видовете животни, за които е предназначен продуктът.
- IV.5.3.4. Ако дадено вещество с утвърдена ветеринарномедицинска употреба е предложено за изцяло нови терапевтични показания, не е възможно позоваване единствено на утвърдената ветеринарномедицинска употреба. Предоставят се допълнителни данни за новото терапевтично показание, заедно с подходящи тестове за безопасност и за остатъчни количества, както и предклинични и клинични данни, като в такъв случай не са възможни заявления въз основа на член 21.
- IV.5.3.5. Публикуваната документация, представена от заявителя, е свободно достъпна за обществеността и публикувана от реномиран източник, за предпочитане рецензирана.
- IV.5.3.6. Документацията е достатъчно подробна, за да позволи независима оценка.
- IV.5.3.7. Документацията съдържа всички аспекти на оценката на безопасността и/или ефикасността на продукта за предложеното показание при видовете животни, за които е предназначен продуктът, като се използват предложените начин на приложение и режим на дозировка. Тя съдържа или се позовава на относимата литература, като взема предвид изследванията, проведени преди и след пускането на пазара, както и научните публикации относно натрупания опит под формата на епидемиологични изследвания, и по-специално, на сравнителни епидемиологични изследвания.
- IV.5.3.8. Представя се цялата документация, както благоприятната, така и неблагоприятната. По отношение на разпоредбите във връзка с утвърдената ветеринарномедицинска употреба от особена важност е да се изясни, че библиографската справка, в която има препратки към други източници на доказателства (изследвания, проведени след пускане на даден лекарствен продукт на пазара, епидемиологични изследвания и т.н.), а не само данните, свързани с тестовете и изпитванията, може да служи като валидно доказателство за безопасността и ефикасността на даден продукт, ако заявителят по задоволителен начин обяснява и аргументира използването на тези източници на доказателства.
- IV.5.3.9. Не може да се смята, че публичните доклади за оценка или резюметата на свободата на информацията предоставят достатъчно информация, с изключение на доклада за оценка, публикуван от Агенцията след оценка на заявлението за установяване на максимално допустими стойности на остатъчни количества, който може да се използва по подходящ начин като публикация, особено за тестовете за безопасност.
- IV.5.3.10. Обръща се специално внимание на липсващата информация, като се обосновават причините, поради които доказателството за достатъчно ниво на безопасност и/или ефикасност може да се приеме въпреки липсата на някои сведения.
- IV.5.3.11. В критичните експертни доклади относно безопасността и ефикасността се обяснява значението на всички представени данни, имащи отношение към даден продукт, който се различава от продукта, предназначен за търговия. Преценява се дали изследваният в библиографията продукт може да се приеме за достатъчно или научно свързан с продукта, за който е подадено заявлението за разрешение за търговия, независимо от съществуващите различия.
- IV.5.3.12. Опитът, придобит след пускането на пазара на други продукти, които съдържат същите съставки, е от особено значение и заявителите обръщат специално внимание на този аспект.

IV.6. Заявления за ограничен пазар

- IV.6.1. Може да бъде издадено разрешение за търговия за ограничен пазар при липса на обстойни данни за безопасност и/или ефикасност, когато съгласно предвиденото в член 23 заявителят докаже, че продуктът е предназначен за употреба на ограничен пазар и че ползата от предоставянето на ветеринарния лекарствен продукт на пазара превишава риска, свързан с липсата на някои данни за безопасността или ефикасността, изисквания от настоящото приложение.
- IV.6.2. За такива заявления заявителят подава части 1 и 2, както са описани в настоящото приложение.
- IV.6.3. За части 3 и 4 някои от данните за безопасност или ефикасност, изисквани в настоящото приложение, могат да не бъдат включени. По отношение на обхвата на данните за безопасност и ефикасност, които могат да не бъдат включени, се вземат предвид съответните насоки, публикувани от Агенцията.

IV.7. Заявления при изключителни обстоятелства

- IV.7.1. При изключителни обстоятелства, свързани със здравето на животните или общественото здраве, може да бъде издадено разрешение за търговия с ветеринарен лекарствен продукт съгласно член 25, при определени специфични задължения, условия и/или ограничения.
- IV.7.2. В такива случаи заявителят представя част 1, както е описана в настоящото приложение, заедно с обосновка защо ползата от незабавното предоставяне на пазара на съответния ветеринарен лекарствен продукт надхвърля риска, свързан с липсата на определена документация за качеството, безопасността или ефикасността.
- IV.7.3. Някои данни за качеството, безопасността или ефикасността, изисквани от настоящото приложение, могат да не бъдат включени в части 2, 3 и 4, ако заявителят докаже, че тези данни не могат да бъдат предоставени към момента на подаване на заявлението. За определяне на основните изисквания за всички такива заявления се вземат предвид съответните насоки, публикувани от Агенцията.
- IV.7.4. Като част от условията за разрешение за търговия може да бъде изискано провеждането на изследвания след предоставяне на разрешението, които се проектират, провеждат, анализират и представят съобразно общите принципи на тестовете за качество, безопасност и ефикасност, изложени в настоящото приложение, и съответните документи с насоки, в зависимост от въпроса, който трябва да бъде разгледан в изследването.

РАЗДЕЛ V**ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ ЗА СПЕЦИАЛНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

В настоящия раздел са изложени специфичните изисквания по отношение на определени ветеринарни лекарствени продукти, свързани с естеството на съдържащите се в тях активни вещества.

V.1. Новаторски ветеринарни лекарствени продукти**V.1.1. Общи изисквания**

- V.1.1.1. В зависимост от активното вещество и начина на действие, новаторският ветеринарен лекарствен продукт може да спада към една от три категории продукти:
- ветеринарни лекарствени продукти, различни от биологичните ветеринарни лекарствени продукти;
 - биологични ветеринарни лекарствени продукти, различни от имунологичните ветеринарни лекарствени продукти;
 - имунологични ветеринарни лекарствени продукти.
- V.1.1.2. Като цяло заявленията за разрешение за търговия с новаторски ветеринарни лекарствени продукти по смисъла на член 4, точка 43 следват формата и изискванията за данни, описани в раздел II или III от настоящото приложение, в зависимост от категоризацията на новата терапия. Обичайно се предоставя пълно досие, съдържащо части 1, 2, 3 и 4, в съответствие с изискванията, описани в раздел II или III и съответните публикувани от Агенцията насоки. Възможни са отклонения от изискванията на настоящото приложение, ако са обосновани. При необходимост и като се отчита спецификата на новаторските продукти, за определени видове продукти може да са приложими допълнителни изисквания.

- V.1.1.3. Производствените процеси за новаторски ветеринарни лекарствени продукти отговарят на принципите на добрата производствена практика (ДПП), при необходимост адаптирани така, че да отразяват специфичния характер на тези продукти. За да се отрази надлежно специфичният характер на производствения им процес, се изготвят насоки, специфични за новаторските ветеринарни лекарствени продукти.
- V.1.1.4. Съобразно специфичния характер на новаторския продукт употребата на продукта може потенциално да носи специфични рискове. Тези рискове се определят посредством методика за профилиране на риска, с която се определят рисковете, присъщи на конкретния продукт и рисковите фактори, допринасящи за тези рискове. В този контекст рисковете са всички потенциално неблагоприятни ефекти, които могат да бъдат приписани на употребата на новаторския продукт и, които са от значение за целевата популация и/или ползвателя, потребителя и/или околната среда. Анализът на риска може да обхваща целия процес на разработка. Рисковите фактори, които могат да бъдат разгледани, включват произход на изходния материал (клетки и др.), начин на действие в животното (пролиферация, начало на имунната реакция, дълготрайност в организма и др.), ниво на клетъчната манипулация (например производственият процес), комбинация на активното вещество с биоактивни молекули или структурни материали, степента на способност за репликация на вирусите или микроорганизмите, използвани *in vivo*, ниво на интеграция на секвенции от нуклеинови киселини или гени в генома, дългосрочна функционалност, риск от онкогенност, извънцелеви ефекти и начин на приложение или употреба.
- V.1.1.5. Въз основа на оценката на информацията за идентифицираните рискове и рискови фактори, се установява специфичен профил за всеки отделен риск, свързан с конкретен продукт, който може да се използва да се определи и обоснове начинът, по който предоставените данни осигуряват необходимите гаранции за качество, безопасност и ефикасност, и представляват достатъчна обосновка за заявление за разрешение за търговия, особено за аспектите на новаторските продукти, които попадат извън обхвата на съвременните познания.
- V.1.1.6. С оглед справяне с непълнотите в данните или несигурността към момента на издаване на разрешението за търговия, за всеки отделен случай може да се обмисли провеждане на мерки или изследвания след предоставянето на разрешението. С оглед откриването на ранни или забавени сигнали за нежелани реакции, предотвратяването на клиничните последици от такива реакции и осигуряването на своевременно лечение и придобиването на информация за дългосрочната безопасност и ефикасност на новаторските ветеринарни лекарствени продукти се предвижда създаването на план за управление на риска, който съдържа подробни мерки за тези последващи действия.
- V.1.1.7. За всеки новаторски продукт, по-специално считаните за зараждаща се област във ветеринарната медицина, се препоръчва своевременно да се търси становището на Агенцията преди подаването на досието на разрешението за търговия, за да се класифицира продуктът, да се определи приложимата структура на досието и да се получи съответната информация за допълнителните данни, които може да са необходими за осигуряването на качество, безопасност и ефикасност.
- V.1.2. **Изисквания за качество**
- V.1.2.1. По принцип се предоставят описание на състава, метода на производството, повторемостта на производството, контрола върху изходните материали, контролните механизми в производствения процес, тестовете на крайния продукт, включително провеждане на тест за действието или количественото определяне на активното вещество и данните за стабилността.
- V.1.2.2. Изискванията за данните за производството и тестването на новаторските ветеринарни лекарствени продукти с биологичен произход, класифицирани като биологичен продукт или като имунологичен продукт, по принцип са в съответствие с тези за биологични или имунологични лекарствени продукти (както са описани в раздел III от настоящото приложение), включително необходимостта от подходящ тест за сила. Може да има случаи, при които са приложими допълнителни изисквания, например за клетъчни и векторни генни конструкции.
- V.1.2.3. За новаторските ветеринарни лекарствени продукти, конструирани чрез химичен синтез, по принцип са приложими изискванията за данните за ветеринарни лекарствени продукти, различни от биологични продукти (както са описани в раздел II от настоящото приложение). Може да има случаи, при които са приложими допълнителни изисквания, например съответен тест за сила.

V.1.3. Изисквания за безопасност

- V.1.3.1. В зависимост от естеството на продукта и неговата предвидена употреба, може да са необходими допълнителни данни за оценка на безопасността за вида животно, за което е предназначен продуктът, ползвателя, потребителя или околната среда, както е определено чрез анализ на риска според случая.
- V.1.3.2. Изискванията на Директива 2001/18/ЕО се вземат предвид, ако самото третирано животно може да стане генетично модифициран организъм. Когато Директива 2001/18/ЕО се прилага за крайни продукти, съдържащи генетично модифицирани организми, тя остава най-доброто техническо ръководство, което понастоящем е налично за изброяване на необходимите данни. По-специално, съществен проблем е степента на интегриране на ДНК в зародишни клетки (способни да бъдат предавани на потомството) или потенциалното предаване на генетично модифицираните клетки на потомството. Отбелязва се също така, че този проблем не е напълно същият, когато се разглеждат домашни любимци и животни, отглеждани за производство на храни (консумация от човека на продукти, съдържащи генетично модифицирани организми).
- V.1.3.3. За вещества, предназначени за интегриране в генома или за редактирането му, се извършват подходящи тестове за оценка на риска от извънцелев модификации и/или мутагенност вследствие на инсерция.

V.1.4. Изисквания за ефикасност

- V.1.4.1. Данните за ефикасност се различават главно в зависимост от предвидените показания за употреба при видовете, за които е предназначен продуктът. В зависимост от категоризацията на новаторския продукт и предвидената употреба при видовете животни, за които е предназначен продуктът, изискванията за ефикасност, изложени в раздел II или III, могат да са приложими за новаторския ветеринарен лекарствен продукт.
- V.1.4.2. Обявените показания са подкрепени от подходящи данни за видовете животни, за които е предназначен продуктът.

V.1.5. Специфични изисквания за данните за определени видове новаторски продукти**V.1.5.1. Принципи**

- V.1.5.1.1. Като се вземат предвид особеностите на новаторските продукти, могат да са приложими специфични изисквания в допълнение към стандартните изисквания за оценка на качеството, безопасността и ефикасността.
- V.1.5.1.2. Следващите раздели съдържат специфичните изисквания, които да се вземат предвид за конкретен тип новаторски продукти. Тези специфични изисквания, установени за конкретен тип новаторски продукт, представляват неизчерпателен списък с изисквания, които може да се наложи да бъдат адаптирани към съответния конкретен продукт за всеки отделен случай и въз основа на анализ на риска.
- V.1.5.1.3. Във всички случаи и особено за новите терапии, които се считат за нововъзникващи в областта на ветеринарната медицина, заявителите вземат предвид актуалното състояние на ветеринарномедицинските познания и научните насоки, публикувани от Агенцията и Комисията, в съответствие с раздел I от настоящото приложение.

V.1.5.2. Ветеринарни лекарствени продукти за генна терапия

- V.1.5.2.1. Продуктите за генна терапия са биологични ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи активно вещество, което съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина, използвана или прилагана върху животни с оглед на регулиране, поправка, заместване, добавяне или делеция на генетична секвенция. Техният терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект се свързва пряко със секвенцията на рекомбинантна нуклеинова киселина, която той съдържа, или с продукт на генетичната експресия на тази секвенция.
- V.1.5.2.2. В допълнение към изискванията за данни, изложени в раздел II или III се прилагат следните изисквания:
- Представя се информация за всички изходни материали, използвани за производството на активното вещество, включително за продуктите, необходими за генетичното модифициране на клетки и, ако е приложимо, за последващото култивиране и съхраняване на генетично модифицираните клетки, като се взема предвид евентуалното отсъствие на стъпки, свързани с пречистване;
 - При продуктите, съдържащи микроорганизъм или вирус, се представят данни за генетичната модификация, анализа на секвенцията, атенюирането на вирулентността, тропизма по отношение на конкретни видове тъкани и клетки, зависимостта на микроорганизма или вируса от клетъчния цикъл, патогенността и характеристиките на изходния шам;

- в) Свързаните с процеса замърсявания и тези, свързани с продукта, се описват в съответните раздели на досието, като по-специално се описват способните на репликация вирусни замърсители, ако векторът е разработен като неспособен на репликация;
- г) За плазмидите се прави количествено определение на различните плазмидни форми за целия срок на годност на продукта;
- д) За генетично модифицираните клетки се изследват характеристиките на клетките преди и след генетичната модификация, както преди и след евентуални процедури на замразяване/съхранение. За генетично модифицираните клетки се прилагат, в допълнение към специфичните изисквания за лекарствените продукти за генна терапия, изискванията за качество за лекарствените продукти за клетъчна терапия и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство;
- е) Необходимо е да се вземат предвид извънцелевите инсерции (водещи например до тумор/рак, дисфункция на метаболизма) и мутагенност вследствие на инсерция и генотоксичност (инсерция на генетични елементи и експресия на ДНК-модифициращи белтъци като медиатори на генотоксични странични ефекти) при видовете животни, за които е предназначен продуктът;
- ж) Освен ако не е обосновано друго, се предоставят изследвания на предаването на зародишната линия.

V.1.5.3. **Ветеринарни лекарствени продукти за регенеративна медицина, тъканно инженерство и клетъчна терапия**

V.1.5.3.1. Лекарствата за регенеративна медицина обхващат широка област от продукти и терапии с обща цел възстановяване на функциите. Тези лекарства включват клетъчни терапии, в които участват продукти на тъканното инженерство.

V.1.5.3.2. Ветеринарните лекарствени продукти за клетъчна терапия са биологични ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от клетки или тъкани, подложени на значителна манипулация като естество или функция, така че да се изменят биологичните характеристики, физиологичните функции или структурните свойства, свързани с предвидената клинична употреба, или от клетки или тъкани, които не са предназначени за употреба за същата(ите) основна(и) функция(и) в реципиента и донора. Те са представени като притежаващи свойства за третиране, предотвратяване или диагностициране на болест, или са използвани или прилагани на животни за тази цел, чрез фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на клетките или тъканите, или за регенериране, поправяне или заменяне на тъкан.

V.1.5.3.3. В допълнение към изискванията за данни, изложени в раздел II или III, се прилагат следните изисквания:

- а) предоставя се резюме на информацията за доставяне и тестване на животинските тъкани и клетки, използвани като изходни материали; ако като изходни материали са използвани клетки или тъкани, които не са здрави, употребата им се обосновава;
- б) при валидирането на производствения процес, при характеризирането на активното вещество и на крайния продукт, разработването на анализи, определянето на спецификациите и на стабилността се обръща внимание на потенциалната изменчивост, въведена чрез животинските тъкани и клетки;
- в) за генетичното модифициране на клетките се прилагат техническите изисквания, посочени за продуктите за генна терапия;
- г) представя се релевантната информация за характеризиране на популацията от клетки или на сместа от клетки по отношение на идентичност, чистота (напр. външни агенти и клетъчни замърсители), жизнеспособност, сила, кариология, туморогенност и пригодност за предвидената лекарствена употреба; демонстрира се генетичната стабилност на клетките;
- д) проучва се въздействието и взаимодействието на компонентите, които е вероятно да взаимодействат (пряко или в резултат на разграждане или метаболизъм) с активното вещество;
- е) когато триизмерната структура е част от предвидената функция, състоянието на диференциация, структурната и функционалната организация на клетките и, ако е приложимо, генерираната извънклетъчна матрица се дават като част от характеристиката на съответните продукти за клетъчна терапия.

V.1.5.4. Ветеринарен лекарствен продукт, специално предназначен за лечение с бактериофаги

- V.1.5.4.1. Бактериофагите са вируси, които зависят от бактериални гостоприемници за пролиферация и действат много специфично върху определени бактериални шамове. Лечението с бактериофаги може например да се използва като алтернатива на антибиотиците. Като цяло бактериофагите се състоят от геном, който е съставен от едноверижна или двойноверижна ДНК или РНК, обвита от капсиден белтък. Поради разнообразието на предвидените цели за третиране и специфичния характер на бактериофагите, ще е необходимо за всеки отделен случай да се избира подходящ шам от бактериофаги срещу причиняващия болестта бактериален шам за конкретното огнище на болестта.
- V.1.5.4.2. Количеството и качеството на бактериофагите в крайния продукт обикновено варират. Поради това фиксираният качествен и количествен състав на бактериофагите не е обичайната ситуация, тъй като е необходима непрекъсната адаптация на фагите. Поради това трябва да се създаде и поддържа запас от посевки на шамове на бактериофаги (сравними с многошамовия подход).
- V.1.5.4.3. За предпочитане е бактериофагите и бактериите гостоприемници/първични клетъчни банки за производство да се произвеждат въз основа на системата на първичната посевка. Предоставя се потвърждение, че използваният бактериофаг е литичен.
- V.1.5.4.4. При всички първични посеви се посочва липсата на ген(и) за резистентност и липсата на гени, кодиращи фактори за вирулентност.
- V.1.5.4.5. Показанието е за профилактично, метафилактично и/или терапевтично третиране на една или няколко специфични инфекции или инфекциозни болести. Ефикасността на третирането е свързана с литичното действие на фагите, което предава бактерицидното действие на бактериофагите със специфичност за съответния бактериален шам.
- V.1.5.4.6. За генетично модифицирани фаги се описва генетичната модификация.

V.1.5.5. Ветеринарни лекарствени продукти, произхождащи от нанотехнологии

- V.1.5.5.1. Нанотехнологиите се разглеждат преди всичко като технология, която генерира носители за химически синтезирани вещества, но те могат да бъдат и носители на биологични вещества. Използването на наночастици може да бъде начин за контрол на доставянето на вещества с ниска разтворимост или токсични съединения.
- V.1.5.5.2. „Нанотехнология“ съответства на проектирането, характеризирането и производството на наноматериали, като се контролира формата и размерът на наномашаба (до около 100 nm).
- V.1.5.5.3. „Наночастици“ са тези, за които се счита, че имат две или повече измерения в наномашаб.
- V.1.5.5.4. В областта на ветеринарната медицина наночастиците за система за лекарствено доставяне се наричат „продукти, произхождащи от нанотехнологии“: наночастиците са конюгират с вещества, за да изменят фармакокинетичните и/или фармакодинамичните свойства. Лекарствата с иРНК са предимно капсулирани в системи за доставяне с наночастици.
- V.1.5.5.5. В допълнение към изискванията за данни за качеството, изложени в раздел II или III, се прилагат следните изисквания:
- определя се разпределението на размера на частиците;
 - използва се подходящ тест *in vitro* за функцията им и евентуален капацитет за доставяне (ако се използват като система за лекарствено доставяне).
- V.1.5.5.6. По отношение на безопасността, тези опасности, възникващи от използването на наночастици за лекарствено доставяне, могат да надхвърлят конвенционалните опасности, произтичащи от химикалите в класическите матрици за въвеждане. Поради това се разглеждат следните аспекти по отношение на безопасността:
- Наночастиците за лекарствено доставяне могат да повлияят на токсичността на лекарствения продукт. Токсичността на активното вещество е от основно значение за продукта, но се разглежда и токсичността на наночастиците за лекарствено доставяне, тъй като те могат да въведат конкретни рискове (агломерати, цитотоксичност), могат да пренасят примеси чрез адсорбция, могат да генерират токсични материали чрез разграждане или разтваряне, или да бъдат прехвърлени през физиологична бариера (хематоенцефалична, плацентарна, клетъчни и ядрени мембрани, и т.н.). Във връзка с това:

- i) когато се преминават физиологични бариери, се изследва въздействието на наночастиците за лекарствено доставяне върху съответния(ите) орган(и);
 - ii) въздействието на агломератите се изследва в различни прицелни органи, като се обръща особено внимание на риска от емболия в по-малките кръвоносни съдове;
 - iii) проблемите с безопасността на наночастиците за лекарствено доставяне могат да бъдат свързани с кумулативен ефект, профил на разграждането или устойчивост в тялото, с отрицателни ефекти върху функциите на прицелните органи;
 - iv) проблемите с безопасността могат да се установят и на нивото на клетката. Клетките може да не успеят да елиминират наночастиците, пренасяни през клетъчната мембрана, което води до цитотоксичност, особено чрез индукция на оксидативен стрес. Извършваните токсикологични анализи са в състояние да направят оценка на цитотоксичността и свързаните с нея аспекти като генериране на токсични свободни радикали и биоустойчивост.
- б) Токсикологичният профил на активните вещества, съдържащи се в наночастиците за лекарствено доставяне, може да варира, тъй като те могат да бъдат разпределяни по различен начин в различните вътрешни органи (различна разтворимост в биологичните матрици), или пък могат непредвидено да преминат различни биологични бариери в организма, например мозъчната бариера.
- в) Страничните ефекти, свързани с активните вещества, могат да се изострят, когато веществата биват доставяни с наночастици.
- г) При нанолекарствата вече са установени проблеми с имунобезопасността, като например имунотоксичност (пряко увреждане на имунните клетки), имуностимулация, имуносупресия и имуномодулация (като активиране на комплемента, възпаление, активиране на вродения или адаптивния имунитет).
- д) Взема се предвид възможността наночастиците да предизвикат възпалителни или алергични реакции. Капацитетът да проникват в кръвния поток и да предизвикват възпалителни реакции може да доведе до дисеминирана вътресъдова коагулация или фибринолиза с допълнителни последици като например тромбоза. Поради това се проверява хемосъвместимостта на наночастиците.

V.1.5.6. **Продукти за антисенс РНК терапия и терапия с РНК интерференция**

- V.1.5.6.1. Продуктите за антисенс терапия и терапията с интерференция могат да се генерират чрез синтез или чрез рекомбинантни техники.
- V.1.5.6.2. Антисенс РНК е едноверижна РНК, която допълва кодиращата белтъци информационна РНК, с която се хибридира и така блокира превръщането ѝ в белтък.
- V.1.5.6.3. РНК интерференцията е биологичен процес, при който молекулите на РНК инхибират генната експресия или трансляция, като неутрализират прицелни молекули на иРНК.
- V.1.5.6.4. В допълнение към изискванията за данни, изложени в раздел II или III, се прилагат следните изисквания:
- а) необходимо е да се установи минималното количество РНК сегменти на единица обем, като част от контролните тестове на крайния продукт, както и потвърждение, че сегментите РНК образуват правилната последователност;
 - б) за някои продукти за антисенс терапия, спадещи към раздел II от настоящото приложение, при изпитването им за освобождаване може да е необходимо биологично изследване на силата;
 - в) изследванията на стабилността включват тест за наблюдение на скоростта на разграждане на РНК сегментите във времето;
 - г) при продукти за антисенс РНК терапия се разглеждат евентуалните вредни ефекти, дължащи се на целево или извънцелево свързване, както и евентуалните несвързани с антисенс вредни ефекти, дължащи се например на акумулиране, провъзпалителни реакции и аптамерно свързване;
 - д) при продукти за терапия с РНК интерференция се разглеждат евентуалните вредни ефекти на извънцелевата интерференция (дължащи се на положителна иРНК верига), както и възможността да бъде премината кръвно-мозъчната бариера и да бъдат причинени нарушения на централната нервна система;
 - е) при продукти за антисенс РНК терапия и терапия с РНК интерференция, предназначени за генна терапия, се вземат предвид изискванията за ветеринарните лекарствени продукти за генна терапия.

V.2. Основно досие на ваксинния антиген

За конкретни имунологични ветеринарни лекарствени продукти и чрез дерогация от раздел ШБ, част 2, се въвежда понятието за основно досие на ваксинния антиген.

V.2.1. Принципи

V.2.1.1. За целите на настоящото приложение „основно досие на ваксинния антиген“ означава отделна част от досието на заявлението за разрешение за търговия с ваксина, която съдържа цялата необходима информация относно качеството на всяко от активните вещества, които са част от този ветеринарен лекарствен продукт. Отделната част може да бъде обща за една или повече моновалентни и/или комбинирани ваксини, представени от един и същи заявител или притежател на разрешение за търговия.

V.2.1.2. Използването на основното досие на ваксинния антиген е по избор. За комбинирани ваксини се посочва(т) ваксинния(те) антиген(и), които се включват в основното(ите) досие(та) на ваксинния антиген, като за всяка от тях се изисква отделно основно досие на ваксинния антиген.

V.2.1.3. Подаването и одобрението на основното досие на ваксинния антиген отговаря на съответните насоки, публикувани от Агенцията.

V.2.2. Съдържание

Основното досие на ваксинния антиген съдържа информацията от части V.2.2.1 —V.2.3.3, извлечена от съответните раздели на част 1 (Резюме на досието) и част 2 (Документация за качеството), както е посочено в раздел ШБ от настоящото приложение:

V.2.2.1. Резюме на досието (Част 1)

Посочват се името и адресът на производителя(ите) и обектът(ите), където се извършват различните етапи от производството и контрола на активното вещество, придружени от копие на съответните разрешения за производство.

V.2.2.2. Качествени и количествени данни за съставките (част 2.А)

Посочва се пълното и точно наименование на активното вещество (например шам на вируса или бактерията, антиген), по същия начин, както е обозначено във всеки краен продукт. Предоставя се информация за разработката на продукта, свързана с активното вещество.

V.2.2.3. Описание на метода на производство (част 2.Б)

Представя се описание на метода на производство на активното вещество, включително валидиране на ключовите етапи от производството и, ако е уместно, обосновка на предложеното междинно съхранение. За инактивирани ваксини се предоставят данни от значение за инактивирането на активното вещество, включително валидиране на процеса на инактивиране.

V.2.2.4. Производство и контрол на изходните материали (част 2. В)

V.2.2.4.1. Прилагат се стандартните изисквания, описани в раздел ШБ.2В, и свързани с активното вещество.

V.2.2.4.2. Предоставя се информация за активното вещество (например шам на вируса/бактерията), субстрата(ите) (клетки, среда за култивиране) и всички суровини (фармакопейни или не, биологични или не), използвани в производството на активното вещество.

V.2.2.4.3. Досието съдържа спецификациите, информацията за изпълнените процеси и за тестовите, които се провеждат за контрол на качеството на всички партии от изходни материали, и резултатите за партида с всички използвани съставки.

V.2.2.4.4. Предоставя се оценка на риска за ТСЕ и външни агенти, когато е приложимо. Отбелязва се, че на оценка на риска от ТСЕ и външни агенти подлежат видовете животни, за които е предназначен продуктът, посочени в крайните продукти, които се позовават на основното досие на ваксинния антиген. На нивото на основното досие на ваксинния ген могат да се въведат предупреждения или ограничения за употребата, в зависимост от предоставената информация, които могат да бъдат смекчени по време на анализа на риска на нивото на крайния продукт.

V.2.2.4.5. Ако активното вещество е получено чрез рекомбинантни техники, се представят всички съответни данни за генетично модифицирания вирус/бактерия.

V.2.2.5. Контролни тестове по време на производствения процес (част 2.Г)

Стандартните изисквания, описани в раздел ШБ.2Г, се прилагат за междинните контролни тестове, провеждани по време на производството на активното вещество, включително валидиране на основните контролни тестове и, ако е уместно, предложеното междинно съхранение (преди смесването).

V.2.2.6. Повторяемост на партидите (част 2.Е)

Стандартните изисквания, описани в раздел ШБ.2Е, се прилагат за доказване на повторяемостта при производството на антигена.

V.2.2.7. Стабилност (част 2.Ж)

Прилагат се стандартните изисквания, описани в раздел ШБ.2Ж, за доказване на стабилността на антигена и, когато е уместно, междинното съхранение.

V.2.3. Оценка и сертифициране

V.2.3.1. За ваксини, съдържащи нов(и) ваксинен(ни) антиген(и), за които още не съществува основно досие на ваксинния антиген, заявителят подава до Агенцията пълно досие на заявлението за разрешение за търговия, съдържащо всички основни досиета на ваксинния антиген, съответстващи на всеки отделен ваксинен антиген, за който е предназначена употребата на основното досие на ваксинния антиген. Агенцията извършва научно-техническа оценка за всяко основно досие на ваксинния антиген. Ако оценката е положителна, за всяко основно досие на ваксинния антиген се издава сертификат за съответствие със законодателството на Съюза, който се придружава от доклад по оценката. Сертификатът е валиден на цялата територия на Съюза.

V.2.3.2. Част V.2.3.1 се прилага за всяка ваксина, която се състои от нова комбинация от ваксинни антигени, независимо дали един или повече от тези ваксинни антигени са част от вече разрешени в Съюза ваксини.

V.2.3.3. Измененията в съдържанието на основното досие на ваксинния антиген за разрешена в Съюза ваксина подлежат на научно-техническа оценка, извършена от Агенцията. Ако оценката е положителна, Агенцията издава за основното досие на ваксинния антиген сертификат за съответствие със законодателството на Съюза. Издаденият сертификат се прилага на цялата територия на Съюза.

V.3. Многощамови досиета

V.3.1. За някои имунологични ветеринарни лекарствени продукти и чрез дерогация от разпоредбите на раздел ШБ, част 2, се въвежда понятието на употреба на многощамово досие.

V.3.2. Многощамово досие означава досие, което съдържа данни за уникална и задълбочена научна оценка на различните варианти на щамове/комбинации от щамове, които позволяват разрешаването на инактивирана ваксина срещу антигенно изменчиви вируси или бактерии, за които е необходима бърза или честа промяна на състава на ваксините, за да се осигури ефикасност по отношение на епидемиологичната ситуация в областта. В зависимост от епидемиологичната ситуация, в която е предназначена за употреба ваксината, могат да бъдат избрани няколко щамове от включените в досието, за се приготви краен продукт.

V.3.3. Всяко многощамово досие се отнася само до един вид вирус, род бактерия или вектор за дадена болест; смесици от различни вируси, принадлежащи към различни семейства, родове, видове или бактерии, принадлежащи към различни семейства или родове не могат да бъдат одобрявани в контекста на многощамово досие.

V.3.4. За нови заявления за многощамови досиета на разрешения за търговия, за които още не съществува разрешена многощамова ваксина срещу определен вирус/бактерия/болест, преди подаването на заявлението Агенцията потвърждава дали многощамовото досие е допустимо.

V.3.5. Подаването на многощамовите досиета отговаря на съответните насоки, публикувани от Агенцията.

V.4. Технология на ваксинни платформи

V.4.1. Принципи

- V.4.1.1. Технологията на ваксинни платформи е сбор от технологии, които използват общ централен носител или вектор, който се модифицира с различен антиген или комплект от антигени за всяка ваксина, получена от платформата. Тук се включват, без да списъкът да е изчерпателен, базирани на белтъчни платформи (вирусоподобни частици), ДНК-ваксинни платформи, базирани на иРНК платформи, репликони (самовъзпроизвеждащи се РНК) и ваксини с вирусни и бактериални вектори.
- V.4.1.2. Заявленията за разрешения за търговия с имунологични ветеринарни лекарствени продукти, произведени въз основа на технологии на ваксинни платформи, се считат за допустими с намалени изисквания за данни. Изисква се пълно досие за първия продукт от производител, основан на конкретна технология на платформа, за конкретен вид животно, за което е предназначен продуктът. Към момента на подаване на първото (пълно) досие, основано на технологията на платформа, заявителят може да представи едновременно „основно досие на технологията на платформата“, съдържащо всички свързани с платформата данни, за които има разумна научна сигурност, че ще останат непроменени независимо от добавените към платформата антигени/гени, представляващи интерес. Естеството на данните, които се включват в основното досие на технологията на платформата, зависи от вида на платформата.
- V.4.1.3. След като бъде сертифицирано основното досие на технологията на платформата, сертификатът може да бъде използван да изпълни съответните изисквания за данни в последващи заявления за разрешение за търговия, основани на същата платформа и предназначени за същите видове животни, за които е предназначен продуктът.

V.4.2. Оценка и сертифициране

- V.4.2.1. Подаването на основното досие на технологията на платформата отговаря на съответните насоки, публикувани от Агенцията. Агенцията извършва научно-техническа оценка на основното досие на технологията на платформата. Ако оценката е положителна, на основното досие на технологията на платформата се издава сертификат за съответствие със законодателството на Съюза, който се придружава от доклад по оценката. Сертификатът е валиден на цялата територия на Съюза.
- V.4.2.2. Измененията в съдържанието на основното досие на технологията на платформата за разрешена в Съюза ваксина подлежат на научна-техническа оценка, извършена от Агенцията.
- V.4.2.3. Ако оценката е положителна, Агенцията издава сертификат за съответствие със законодателството на Съюза за всяко основно досие на технологията на платформата.

V.5. Разрешени хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти

V.5.1. Качество (Част 2)

По отношение на документите за разрешаване на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 85, параграф 2, се прилагат разпоредбите на раздел II.2., част 2, със следните изменения.

V.5.2. Терминология

Латинското наименование на хомеопатичния източник, описан в досието на заявлението за разрешение за търговия, съответства на латинското наименование в Европейската фармакопея или при липса на такова, в официална фармакопея на държава членка. Когато е подходящо, се представя(т) и традиционното(ите) наименование(я), използвано(и) в държавата членка.

V.5.3. Контрол на изходните материали

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

Общите изисквания по отношение на качеството се прилагат за всички изходни материали и суровини (както и за междинните етапи от производствения процес до крайното разреждане), предназначени за включване в състава на крайния хомеопатичен продукт. Ако е налице токсична съставка, при възможност тя се контролира по време на крайното разреждане. Ако това не е възможно поради високата степен на разреждане, токсичната съставка обикновено се подлага на контрол на по-ранен етап. Всеки етап на производствения процес се описва изцяло — от изходните материали до крайното разреждане, предназначено за включване в състава на крайния продукт.

Ако в производствения процес съществува етап разреждане, стъпките, включени в етапа на разреждане, се извършват в съответствие с хомеопатичните методи на производство, изложени в съответната монография от Европейската фармакопея или, при липса на такава, в официална фармакопея на държава членка.

V.5.4. Контролни тестове на крайния лекарствен продукт

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

Извършват се идентификация и анализ на всички съставки от значение за токсикологията. Ако могат да се представят аргументи, че не могат да се идентифицират и/или анализират всички съставки, които са от значение за токсикологията, например поради степента на разреждане в крайния лекарствен продукт, качеството се доказва посредством пълно валидиране на производствения процес и процеса на разреждане.

V.5.5. Тестове за стабилност

Доказва се стабилността на крайния продукт. Данните за стабилността, получени при изследването на хомеопатичните източници, обикновено могат да се отнесат и към разрежданията/потентизациите, получени от тях. Ако не може да се извърши идентификация или анализ на активното вещество, например поради степента на разреждане, могат да се вземат под внимание данните за стабилността на фармацевтичната форма.

V.5.6. Документация за безопасност (част 3)

Част 3 се прилага за хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 4, параграф 10 от настоящия регламент, със следната спецификация, без да се засягат разпоредбите на Регламент (ЕС) № 37/2010 на Комисията ⁽⁷⁾ относно фармакологичноактивните субстанции и тяхната класификация по отношение на максимално допустимите стойности на остатъчните количества в храните от животински произход.

Обосновава се всяка липсваща информация; така например се обосновават причините, поради които може да бъде подкрепено приемливо ниво на безопасност, дори когато някои изследвания липсват.“

⁽⁷⁾ Регламент (ЕС) № 37/2010 на Комисията от 22 декември 2009 г. относно фармакологичноактивните субстанции и тяхната класификация по отношение на максимално допустимите стойности на остатъчните количества в храните от животински произход (ОВ L 15, 20.1.2010 г., стр. 1).