

KOMISIJOS DELEGUOTASIS REGLAMENTAS (ES) 2021/805**2021 m. kovo 8 d.****kuriuo iš dalies keičiamas Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (ES) 2019/6 II priedas****(Tekstas svarbus EEE)**

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2018 m. gruodžio 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2019/6 dėl veterinarinių vaistų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/82/EB ⁽¹⁾, ypač į jo 146 straipsnio 2 dalį,

kadangi:

- (1) tikslinga iš esmės atnaujinti Reglamento (ES) 2019/6 II priede išdėstytus reikalavimus, kuriais buvo pakartoti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/82/EB ⁽²⁾ I priede nustatyti dokumentų rinkinio reikalavimai, nes tuo reglamentu tų dokumentų rinkinio reikalavimai tos direktyvos panaikinimo metu nebuvo atnaujinti. Direktyvos 2001/82/EB I priede išdėstyti dokumentų rinkinio reikalavimai paskutinį kartą buvo atnaujinti 2009 m. Todėl II priedas turėtų būti iš dalies pakeistas, kad juo būtų atsižvelgta į mokslo pažangą ir pokyčius nuo 2009 m., įskaitant Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo organizacijos (VICH), Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) tarptautines gaires ir Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos (EBPO) standartus;
- (2) taip pat tikslinga nustatyti biologinių veterinarinių vaistų ir naujos terapijos veterinarinių vaistų reikalavimus, kurie Reglamentu (ES) 2019/6 buvo nustatyti kaip naujos veterinarinių vaistų kategorijos. Tiems vaistams turėtų būti nustatyti konkretūs techniniai reikalavimai, kurie pateikiami teikiant paraišką dėl rinkodaros leidimo;
- (3) pripažįstant, kad atsparumas antimikrobiniais vaistams yra vis didėjanti sveikatos problema Sąjungoje ir visame pasaulyje, Reglamentu (ES) 2019/6 nustatytos konkrečios teisinės nuostatos, kuriomis siekiama sumažinti atsparumo antimikrobiniais vaistams vystymosi riziką. Todėl tikslinga nustatyti konkrečius antimikrobinų veterinarinių vaistų techninius reikalavimus;
- (4) šis reglamentas pagal Reglamento (ES) 2019/6 153 straipsnio 3 dalį turėtų būti taikomas nuo 2022 m. sausio 28 d.;
- (5) todėl Reglamentas (ES) 2019/6 turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeistas,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Reglamento (ES) 2019/6 II priedas pakeičiamas šio reglamento priedo tekstu.

*2 straipsnis*Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Jis taikomas nuo 2022 m. sausio 28 d.

⁽¹⁾ OL L 4, 2019 1 7, p. 43.⁽²⁾ 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/82/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio veterinarinius vaistus (OL L 311, 2001 11 28, p. 1).

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2021 m. kovo 8 d.

Komisijos vardu
Pirmininkė
Ursula VON DER LEYEN

PRIEDAS

„II PRIEDAS

8 STRAIPSNIO 1 DALIES B PUNKTE NURODYTI REIKALAVIMAI**Turinys**

I SKIRSNIS. BENDRIEJI PRINCIPAI IR REIKALAVIMAI	11
I.1. Bendrieji principai	11
I.2. Dokumentų rinkinio sudėties reikalavimai	11
I.2.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka	11
I.2.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)	12
I.2.3. 3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)	13
I.2.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)	13
I.2.5. Išsamūs įvairių tipų veterinarinių vaistų arba rinkodaros leidimų dokumentų reikalavimai	14
II SKIRSNIS. VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS BIOLOGINIUS, REIKALAVIMAI	11
II.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka	14
II.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)	14
II.2A. Produkto aprašymas	14
II.2A1. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis	14
II.2A2. Vaisto kūrimas	16
II.2B. Gamybos metodo aprašymas	16
II.2C. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė	16
II.2C1. Veikloji (-iosios) medžiaga (-os)	17
II.2C1.1. Farmakopėjose aprašytos veikliosios medžiagos	18
II.2C1.2. Farmakopėjoje neaprašytos veikliosios medžiagos	18
II.2C1.3. Fizikinės ir cheminės savybės, galinčios padaryti įtaką biologiniam įsisavinamumui	18
II.2C2. Pagalbinės medžiagos	19
II.2C3. Pakavimas (pakuotės ir uždarymo sistemos)	16
II.2C3.1. Veikloji medžiaga	16
II.2C3.2. Gatavas vaistas	17
II.2C4. Biologinės kilmės medžiagos	20
II.2D. Gamybos proceso metu atliekami izoliuotų tarpinių medžiagų kontroliniai tyrimai	20
II.2E. Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai	20
II.2E1. Bendrosios gatavo vaisto charakteristikos	21
II.2E2. Veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) identifikavimas ir analizė	21
II.2E3. Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė	21
II.2E4. Mikrobiologiniai patikrinimai	21
II.2E5. Partijų vienodumas	21
II.2E6. Kita kontrolės veikla	22

II.2F. Stabilumo tyrimas	22
II.2F1. Veiklioji (-iosios) medžiaga (-os)	22
II.2F2. Gatavas vaistas	22
II.2G. Kita informacija	23
II.3. 3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)	23
II.3A. Saugumo tyrimai	23
II.3A1. Tikslus vaisto ir jo veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas	24
II.3A2. Farmakologija	24
II.3A2.1. Farmakodinamika	24
II.3A2.2. Farmakokinetika	25
II.3A3. Toksikologija	25
II.3A4. Kiti reikalavimai	24
II.3A.4.1. Specialūs tyrimai	24
II.3A.4.2. Poveikio žmonėms stebėjimai	24
II.3A.4.3. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika žmonėms	25
II.3A5. Naudotojo saugumas	27
II.3A6. Rizikos aplinkai vertinimas	27
II.3B. Liekanų tyrimai	28
II.3B1. Vaisto identifikavimas	28
II.3B2. Liekanų pašalinimas (metabolizmas ir liekanų kinetika)	28
II.3B3. Liekanų tyrimo analitinis metodas	29
II.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)	29
II.4A. Ikiklinikiniai tyrimai	29
II.4A1. Farmakologija	29
II.4A.1.1. Farmakodinamika	29
II.4A.1.2. Farmakokinetika	29
II.4A2. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika gyvūnams	30
II.4A3. Dozės nustatymas ir patvirtinimas	30
II.4A4. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas	30
II.4B. Klinikiniai tyrimai	31
II.4B1. Bendrieji principai	31
II.4B2. Dokumentai	31
II.4AB2.1. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai	31
II.4AB2.2. Klinikinių tyrimų rezultatai	32

III SKIRSNIS. BIOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI	31
IIIa SKIRSNIS. BIOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS IMUNOLOGINIUS VETERINARINIUS VAISTUS, REIKALAVIMAI	31
IIIa.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka	33
IIIa.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)	33
IIIa.2A. Produkto aprašymas	33
IIIa.2A1. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis	33
IIIa.2A2. Vaisto kūrimas	34
IIIa.2A3. Charakterizavimas	34
IIIa.2A3.1. Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas	34
IIIa.2A3.2. Priemaišos	35
IIIa.2B. Gamybos metodo aprašymas	35
IIIa.2C. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė	35
IIIa.2C1. Į farmakopėjas įrašytos pradinės medžiagos	36
IIIa.2C2. Į farmakopėją neįrašytos pradinės medžiagos	36
IIIa.2C2.1. Biologinės kilmės pradinės medžiagos	36
IIIa.2C2.2. Nebiologinės kilmės pradinės medžiagos	37
IIIa.2D. Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai	37
IIIa.2E. Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai	38
IIIa.2E1. Gatavo vaisto specifikacija	38
IIIa.2E2. Metodų aprašymai ir išleidžiamos partijos tyrimų patvirtinimas	38
IIIa.2E3. Pamatiniai etalonai arba medžiagos	39
IIIa.2F. Partijų vienodumas	39
IIIa.2F1. Veiklioji medžiaga	39
IIIa.2F2. Gatavas vaistas	39
IIIa.2G. Stabilumo tyrimai	39
IIIa.2H. Kita informacija	40
IIIa.3. 3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)	40
IIIa.3A. Saugumo tyrimai	41
IIIa.3A1. Tikslus vaisto ir jo veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) identifikavimas:	41
IIIa.3A2. Farmakologija	41
IIIa.3A2.1. Farmakodinamika	42
IIIa.3A2.2. Farmakokinetika	42
IIIa.3A3. Toksikologija	42
IIIa.3A3.1. Vienos dozės toksiškumas	42
IIIa.3A3.2. Kartotinių dozių toksiškumas	42

IIIa.3A3.3. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas	43
IIIa.3A3.4. Reprodukcinis toksiškumas, įskaitant toksinį poveikį vystymuisi	43
IIIa.3A3.5. Genotoksiškumas	43
IIIa.3A3.6. Kancerogeniškumas	43
IIIa.3A3.7. Išimtys	43
IIIa.3A4. Kiti reikalavimai	44
IIIa.3A4.1. Specialūs tyrimai	44
IIIa.3A4.2. Poveikio žmonėms stebėjimai	44
IIIa.3A4.3. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika žmonėms	44
IIIa.3A5. Naudotojo saugumas	45
IIIa.3A6. Rizikos aplinkai vertinimas	45
IIIa.3A6.1. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje nėra arba kurie nesudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas	45
IIIa.3A6.2. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas	45
IIIa.3B. Liekanų tyrimai	46
IIIa.3B1. Vaisto identifikavimas	46
IIIa.3B2. Liekanų pašalinimas	46
IIIa.3B3. Liekanų tyrimo analitinis metodas	46
IIIa.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)	47
IIIa.4A. Ikiklinikiniai tyrimai	47
IIIa.4A1. Farmakologija	47
IIIa.4A1.1. Farmakodinamika	47
IIIa.4A1.2. Farmakokinetika	47
IIIa.4A2. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika gyvūnams	48
IIIa.4A3. Dozės nustatymas ir patvirtinimas	48
IIIa.4A4. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas	48
IIIa.4B. Klinikiniai tyrimai	48
IIIa.4B1. Bendrieji principai	48
IIIa.4B2. Dokumentai	49
IIIa.4B2.1. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai	49
IIIa.4B2.2. Klinikinių tyrimų rezultatai	49

IIIb SKIRSNIS	IMUNOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI	50
IIIb.1.	1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka	50
IIIb.2.	2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai bei mikrobiologiniai duomenys)	50
IIIb.2.A.	Produkto aprašymas	50
IIIb.2.A1.	Kokybinė ir kiekybinė sudėtis	50
IIIb.2.A2.	Vaisto kūrimas	51
IIIb.2.B.	Gamybos metodo aprašymas	52
IIIb.2.C.	Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė	52
IIIb.2.C1.	Į farmakopėjas įrašytos pradinės medžiagos	53
IIIb.2.C2.	Į farmakopėją neįrašytos pradinės medžiagos	53
IIIb.2.C2.1.	Biologinės kilmės pradinės medžiagos	53
IIIb.2.C2.2.	Nebiologinės kilmės pradinės medžiagos	54
IIIb.2.D.	Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai	54
IIIb.2.E.	Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai	55
IIIb.2.F.	Partijų vienodumas	56
IIIb.2.G.	Stabilumo tyrimai	56
IIIb.2.H.	Kita informacija	57
IIIb.3.	3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)	57
IIIb.3.A.	Bendrieji reikalavimai	57
IIIb.3.B.	Ikiklinikiniai tyrimai	58
IIIb.3.C.	Klinikiniai tyrimai	60
IIIb.3.D.	Rizikos aplinkai vertinimas	60
IIIb.3.E.	Reikalaujamas veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, vertinimas	61
IIIb.3.F.	Liekanų tyrimai, įtraukiami į ikiklinikinius tyrimus	62
IIIb.4.	4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)	61
IIIb.4.A.	Bendrieji reikalavimai	61
IIIb.4.B.	Ikiklinikiniai tyrimai	62
IIIb.4.C.	Klinikiniai tyrimai	63
IV SKIRSNIS	SPECIALIŲ PARAIŠKŲ GAUTI RINKODAROS LEIDIMĄ REIKALAVIMAI	66
IV.1.	Generinių veterinarinių vaistų paraiškos	64
IV.2.	Mišriųjų veterinarinių vaistų paraiškos	65
IV.3.	Sudėtinių veterinarinių vaistų paraiškos	66
IV.4.	Informuoto asmens sutikimu grindžiamos paraiškos	66
IV.5.	Bibliografiniais duomenimis grindžiamos paraiškos	66
IV.6.	Paraiškos, susijusios su ribota rinka	68
IV.7.	Išimtinėmis aplinkybėmis teikiamos paraiškos	68

V SKIRSNIS. PARAIŠKŲ GAUTI TAM TIKRŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ RINKODAROS LEIDIMUS REIKALAVIMAI	70
V.1. Naujos terapijos veterinariniai vaistai	68
V.1.1. Bendrieji reikalavimai	68
V.1.2. Kokybės reikalavimai	69
V.1.3. Saugos reikalavimai	70
V.1.4. Veiksmingumo reikalavimai	70
V.1.5. Specialūs tam tikrų tipų naujos terapijos vaistų duomenų reikalavimai	70
V.1.5.1. Principai	70
V.1.5.2. Genų terapijos veterinariniai vaistai	70
V.1.5.3. Regeneracinė medicina, audinių inžinerija ir ląstelių terapijos veterinariniai vaistai	71
V.1.5.4. Veterinarinis vaistas, specialiai sukurtas fagoterapijai	72
V.1.5.5. Veterinarinis vaistas, pagamintas panaudojant nanotechnologijas	72
V.1.5.6. Antiprasminių RNR terapijos ir RNR interferencijos terapijos vaistai	73
V.2. Vakcinų antigenų pagrindinė byla	74
V.3. Kaičiosios vakcinų dokumentų rinkinys	75
V.4. Vakcinų platformos technologija	75
V.5. Leidžiami homeopatiniai veterinariniai vaistai	76

I SKIRSNIS

BENDRIEJI PRINCIPAI IR REIKALAVIMAI**I.1. Bendrieji principai**

- I.1.1. Dokumentai, pridedami prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą pagal 8 ir 18–25 straipsnius, pateikiami laikantis šiame priede nustatytų reikalavimų ir juose atsižvelgiama į Komisijos paskelbtus rekomendacinius dokumentus ir Agentūros paskelbtus elektroninio formato reikalavimus.
- I.1.2. Rinkdami paraiškos gauti rinkodaros leidimą dokumentus pareiškėjai taip pat atsižvelgia į naujausias veterinarijos mokslo žinias ir Agentūros paskelbtas veterinarinių vaistų kokybės, saugumo ir veiksmingumo mokslines rekomendacijas.
- I.1.3. Atitinkamoms veterinarinių vaistų dokumentų rinkinio dalims taikomi visi susiję Europos farmakopėjos straipsniai, įskaitant bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius.
- I.1.4. Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) ir gatavo vaisto gamybos procesai turi atitikti geros gamybos praktikos (GGP) reikalavimus.
- I.1.5. Visa informacija, svarbi vertinant konkretų veterinarinį vaistą, įtraukiama į paraišką, nepaisant to, ar ji tam vaistui palanki, ar ne. Ypač svarbu, kad būtų pateikti su veterinariniu vaistu susiję esminiai duomenys apie nevisiškai atliktus arba nutrauktus testus ar tyrimus.
- I.1.6. Farmakologiniai, toksikologiniai, liekanų ir ikiklinikiniai tyrimai atliekami laikantis Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2004/10/EB ⁽¹⁾ ir 2004/9/EB ⁽²⁾ nustatytų geros laboratorinės praktikos (GLP) nuostatų.
- I.1.7. Visi eksperimentai su gyvūnais atliekami laikantis Direktyvoje 2010/63/ES nustatytų principų, neatsižvelgiant į eksperimentų atlikimo vietą.
- I.1.8. Dokumentų rinkinyje kaip atskiras dokumentas pateikiamas rizikos aplinkai dėl veterinarinių vaistų, kurie sudaryti arba kurių sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO), kaip nurodyta Direktyvos 2001/18/EB 2 straipsnyje, vertinimas. Informacija pateikiama pagal Direktyvos 2001/18/EB nuostatas, atsižvelgiant į Komisijos paskelbtas rekomendacijas.
- I.1.9. Paraiškos gauti rinkodaros leidimą dokumentų rinkinio 1 dalyje pareiškėjas patvirtina, kad visiems pateiktiems duomenims, susijusiems su veterinarinio vaisto kokybe, saugumu ir veiksmingumu, įskaitant viešai prieinamus duomenis, netaikoma techninių dokumentų apsauga.

I.2. Dokumentų rinkinio sudėties reikalavimai

Visus paraiškos gauti veterinarinio vaisto rinkodaros leidimą dokumentų rinkinius sudaro šios dalys:

I.2.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka

1 dalyje pateikiama tokia I priede nurodyta administracinė informacija:

- a) 1A dalis: 1–4 ir 6.1–6.4 punktai;
- b) 1B dalis: 5 punktas;
- c) 1C dalis: 6.5 punktas.

⁽¹⁾ 2004 m. vasario 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/10/EB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu ir jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikra, suderinimo (OL L 50, 2004 2 20, p. 44).

⁽²⁾ 2004 m. vasario 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/9/EB dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) tikrinimo ir patikros (OL L 50, 2004 2 20, p. 28).

Dėl 1B dalies 5.1 punkto, susijusio su 35 straipsnio 1 dalies 1 punktu, pažymėtina, kad į paraišką, kurioje siūloma veterinarinį vaistą klasifikuoti kaip tokį, „kuriam nereikalaujamas veterinarinis receptas“, įtraukiama kritinė vaisto charakteristikų peržiūra, siekiant pagrįsti tokios klasifikacijos tinkamumą, atsižvelgiant į tikslinių ir netikslinių gyvūnų saugą, visuomenės sveikatą, taip pat aplinkos saugą, kaip nurodyta 34 straipsnio 3 dalies a–g punktuose pateiktuose kriterijuose.

Kiekviena kritinė ekspertų ataskaita parengiama, atsižvelgiant į mokslo ir technikos žinias pateikiant paraišką. Joje pateikiamas įvairių testų ir tyrimų, kurie aprašyti rinkodaros leidimo dokumentų rinkinyje, vertinimas ir nagrinėjami visi svarbūs veterinarinio vaisto kokybės, saugumo ir veiksmingumo vertinimo klausimai. Joje pateikiami išsamūs pateiktų testų ir tyrimų rezultatai ir tikslios bibliografinės nuorodos. Pateikiamos cituotos literatūros kopijos.

Kritinių ekspertų ataskaitų autorius jas pasirašo ir nurodo jų datą, taip pat prideda informaciją apie autoriaus išsilavinimą, tobulinimąsi ir profesinę patirtį. Turi būti paskelbtos profesinės autoriaus ir pareiškėjo sąsajos.

Kritinėse ekspertų ataskaitose bei priedėliuose pateikiamos tikslios ir aiškios nuorodos į techniniuose dokumentuose esančią informaciją.

Jeigu 2 dalis pateikiama naudojant Bendrojo techninio dokumento (BTD) formą, kritinėje ekspertų ataskaitoje apie kokybę naudojama bendra kokybės santrauka (angl. QOS).

3 ir 4 dalyse į kritinę ekspertų ataskaitą taip pat įtraukiama visų pateiktų techninių dokumentų ir atitinkamų duomenų lentelė.

1.2.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)

- 1) Pateikiami farmacinės kokybės (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai) duomenys – informacija apie veikliąją (-ąsias) medžiagą (-as) ir gatavą vaistą: gamybos procesas, apibūdinimas ir ypatybės, kokybės kontrolės procedūros ir reikalavimai, stabilumas taip pat sudėties aprašymas, vaisto kūrimas ir pateiktis.
- 2) Visi straipsniai, įskaitant Europos farmakopėjos specialiuosius straipsnius, bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius, yra taikomi. Imunologiniams veterinariniams vaistams taikomi visi straipsniai, įskaitant Europos farmakopėjos specialiuosius straipsnius, bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip. Nesant Europos farmakopėjos straipsnio, galima taikyti valstybės narės farmakopėjos straipsnį. Jei medžiaga neapibūdinta nei Europos farmakopėje, nei valstybės narės farmakopėje, galima sutikti, kad būtų pripažįstamas trečiosios šalies farmakopėjos straipsnio reikalavimų laikymasis, jeigu įrodytas jos tinkamumas; tokiais atvejais pareiškėjas pateikia straipsnio kopiją, prirėikus kartu su vertimu. Pateikiami duomenys, kuriais įrodoma, kad farmakopėjos straipsnio reikalavimai leidžia pakankamai gerai kontroliuoti medžiagos kokybę.
- 3) Jeigu atliekami kiti tyrimai, nenurodyti farmakopėje, tokių tyrimų naudojimas pagrindžiamas pateikiant įrodymus, kad medžiagos, jei jų tyrimai buvo atlikti pagal farmakopėjos reikalavimus, atitiktų atitinkamo farmakopėjos straipsnio kokybės reikalavimus.
- 4) Atliekant analizės ir kokybės kontrolės tyrimų procedūras, atsižvelgiama į nustatytas gaires ir reikalavimus. Pateikiami tinkamumo patvirtinimo tyrimų rezultatai. Tyrimo procedūra (-os) aprašoma (-os) pakankamai išsamiai, kad ją (-as) būtų galima pakartoti vykdant kontrolinius tyrimus, atliekamus kompetentingos institucijos prašymu, ir kad kompetentinga institucija galėtų ją (-as) tinkamai įvertinti. Kiekvienas savitas prietaisas ir įranga, kurie gali būti naudojami, yra tinkamai apibūdinami ir, jei reikia, pridedama jų schema. Jei būtina, pateikiama laboratorinių reagentų sudėtis, papildyta jų ruošimo metodų aprašymu. Kai atliekamas tyrimas yra įtrauktas į Europos farmakopę arba valstybės narės farmakopę, ši apibūdinimą galima pakeisti išsamia nuoroda į atitinkamą farmakopę.

- 5) Jei įmanoma, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė Europos farmakopėjos medžiaga. Jei naudojami kiti pamatiniai preparatai ar etalonai, jie identifikuojami ir išsamiai apibūdinami.
- 6) Veikliosios medžiagos ir (arba) gatavo vaisto farmacinės kokybės (fizikocheminės, biologinės ar mikrobiologinės) duomenys gali būti įtraukti į dokumentų rinkinį Bendrojo techninio dokumento (BTD) forma.
- 7) Biologinių veterinarinių vaistų, įskaitant imunologinius vaistus, atveju į dokumentų rinkinį įtraukiama informacija apie tirpiklius, reikalingus gatavo vaisto preparatui paruošti. Biologinis veterinarinis vaistas laikomas vienu produktu, net jeigu reikia ir kelių tirpiklių, todėl gali būti pagaminti keli gatavo vaisto preparatai, kurie gali būti įvedami į organizmą skirtingais būdais ar formomis. Su biologiniais veterinariniais vaistais pateikiami tirpikliai gali būti pakuojami kartu su veikliosios medžiagos buteliukais arba atskirai.
- 8) Pagal Direktyvą 2010/63/ES ir Europos konvenciją dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos tyrimai atliekami naudojant kuo mažiau gyvūnų ir sukiant kuo mažiau skausmo, kančios, streso ar ilgalaikio sužalojimo. Jeigu įmanoma, atliekamas alternatyvus *in vitro* tyrimas, jei taip pakeičiamas gyvūnų naudojimas, sumažinamas jų naudojimo mastas arba sumažinamos jų kančios.

I.2.3. **3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)**

- 1) Saugumo tyrimų dokumentuose yra šie duomenys:
 - a) pagal šią dalį atliktų tyrimų apibendrinimas, pateikiant išsamias nuorodas į paskelbtą literatūrą, kurioje objektyviai aptarti visi gauti rezultatai. Nurodomas ir aptariamas bet kokių išvardytų testų ar tyrimų neatlikimas ir alternatyvių tipų tyrimų įtraukimas;
 - b) atitikties ikiklinikinių tyrimų gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia, kartu aptariant galimą bet kokio ne pagal GLP atlikto tyrimo indėlį į bendrą rizikos vertinimą ir ne GLP būsenos pagrindimą.
- 2) Su dokumentais pateikiama:
 - a) visų dokumentų rinkinyje pateiktų testų ar tyrimų rodyklė;
 - b) bet kokio tipo testų ir tyrimų neatlikimo pagrindimas;
 - c) alternatyvių tipų testų ar tyrimų įtraukimo paaiškinimas;
 - d) galimo bet kokio ne pagal GLP atlikto testo ar tyrimo indėlio į bendrą rizikos vertinimą ir ne GLP būsenos pagrindimo aptarimas.

I.2.4. **4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)**

- 1) Veiksmingumo dokumentų rinkinyje pateikiami visi veterinarinių vaistų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų dokumentai, palankūs ir nepalankūs, siekiant atlikti objektyvų bendrą vaisto naudos ir rizikos santykio vertinimą.
- 2) Veiksmingumo tyrimų dokumentuose yra šie duomenys:
 - a) pagal šią dalį atliktų tyrimų apibendrinimas, pateikiant išsamias nuorodas į paskelbtą literatūrą, kurioje objektyviai aptarti visi gauti rezultatai. Nurodomas ir aptariamas bet kokių išvardytų testų ar tyrimų neatlikimas ir alternatyvių tipų tyrimų įtraukimas;
 - b) atitikties ikiklinikinių tyrimų gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia, kartu aptariant galimą bet kokio ne pagal GLP atlikto tyrimo indėlį į bendrą rizikos vertinimą ir ne GLP būsenos pagrindimą.
- 3) Su dokumentais pateikiama:
 - a) visų dokumentų rinkinyje pateiktų tyrimų rodyklė;
 - b) bet kokio tipo tyrimų neatlikimo pagrindimas;
 - c) alternatyvių tipų tyrimų įtraukimo paaiškinimas.

- 4) Tyrimų, aprašytų šioje dalyje, tikslas – įrodyti veterinarinio vaisto veiksmingumą. Visi pareiškėjo pateikti duomenys apie imunologinio veterinarinio vaisto savybes, poveikį ir naudojimą turi būti patvirtinti konkrečių tyrimų rezultatais, o pastarieji pateikiami kartu su paraiška gauti rinkodaros leidimą.
- 5) Visi veiksmingumo tyrimai atliekami pagal išsamų, gerai apgalvotą ir raštu dar iki tyrimų pradžios išdėstytą tyrimų protokolą. Sudarant tyrimų protokolą ir atliekant tyrimus, turi būti užtikrinama tiriamųjų gyvūnų gerovė ir jos veterinarinė priežiūra.
- 6) Klinikiniai tyrimai (lauko tyrimai) atliekami laikantis nustatytų geros klinikinės praktikos principų, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip.
- 7) Prieš atliekant bet kokią lauko tyrimą, turi būti gautas dokumentu patvirtintas per tyrimą naudotinių gyvūnų informuoto savininko sutikimas. Ypač svarbu raštu informuoti gyvūnų savininką apie dalyvavimo tyrime pasekmes, jei gali tecti sunaikinti tyrime dalyvavusius gyvūnus ar imti jų produktus.

I.2.5. **Išsamūs įvairių tipų veterinarinių vaistų arba rinkodaros leidimų dokumentų reikalavimai**

- 1) Išsamūs skirtingų tipų veterinarinių vaistų arba konkrečių tipų rinkodaros leidimų dokumentų rinkinio reikalavimai išdėstyti tolesniuose šio priedo skirsniuose:
 - a) II skirsnyje aprašomi standartizuoti veterinarinių vaistų, išskyrus biologinius veterinarinius vaistus, paraiškų reikalavimai;
 - b) III skirsnyje aprašomi standartizuoti biologinių veterinarinių vaistų paraiškų reikalavimai:
 - i) IIIa skirsnyje aprašomi standartizuoti biologinių veterinarinių vaistų, išskyrus imunologinius veterinarinius vaistus, paraiškų reikalavimai;
 - ii) IIIb skirsnyje aprašomi standartizuoti imunologinių veterinarinių vaistų paraiškų reikalavimai;
 - c) IV skirsnyje aprašomi konkrečių tipų rinkodaros leidimų dokumentų rinkiniams taikomi dokumentų rinkinio reikalavimai;
 - d) V skirsnyje aprašomi tam tikrų tipų veterinarinių vaistų dokumentų rinkinio reikalavimai.

II SKIRSNIS

VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS BIOLOGINIUS, REIKALAVIMAI

Veterinariniams vaistams, išskyrus biologinius, taikomi šie išsamūs reikalavimai, išskyrus nustatytuosius IV skirsnyje.

II.1. **1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka**

Žr. I skirsnį.

II.2. **2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)**

II.2A. **Produkto aprašymas**

II.2A1. **Kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

- 1) Vaisto visų sudedamųjų dalių kokybinė sudėtis – tai pavadinimas arba aprašymas:
 - a) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų);

- b) pagalbinių medžiagų, pagalbinių medžiagų sudedamųjų dalių, nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, įskaitant dažiklius, konservantus, adjuvantus, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas;
 - c) kitų išorinio apvalkalo, dengiančio veterinarinius vaistus, pvz., kapsules, želatinos kapsules, priemonės atrajojantiems gyvūnams, bei patenkančio į gyvūno organizmą vaistą praryjant ar kitaip įvedant, sudedamųjų dalių;
 - d) visų svarbių duomenų, apibūdinančių pirmines pakuotes ir, jei reikia, išorines pakuotes, bei prireikus jų uždarymo būdą, kartu su išsamiu aprašymu tų prietaisų, kurie padės tą veterinarinį vaistą naudoti ar įvesti ir kurie bus tiekiami kartu su vaistais.
- 2) Įprastinė terminija, vartojama veterinarinių vaistų sudedamosioms dalims aprašyti, nepaisant kitų 8 straipsnio nuostatų taikymo – tai:
- a) medžiagos, kurios aprašytos Europos farmakopėjoje arba, jei taip nėra, vienos iš valstybių narių nacionalinėje farmakopėjoje, apibūdinamos pagal pagrindinį pavadinimą atitinkamame straipsnyje su nuoroda į atitinkamą farmakopėją;
 - b) kai aprašomos kitos medžiagos – tarptautinis nepatentinis pavadinimas, rekomenduotas Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO); prie šio pavadinimo gali būti pridėtas kitas nepatentinis pavadinimas arba, tokių nesant, tikslus mokslinis pavadinimas;
 - c) sudedamosioms dalims, neturinčioms tarptautinio nepatentinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją;
 - d) kai aprašomi dažikliai – „E“ kodas, priskirtas pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2009/35/EB.
- 3) Pateikiant visų veterinarinio vaisto veikliųjų medžiagų ir pagalbinių medžiagų kiekybinę sudėtį, priklausomai nuo farmacinės formos, būtina nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos ir pagalbinės medžiagos masę arba biologinio aktyvumo vienetų skaičių dozuotėje arba masės ar tūrio vienetu.
- 4) Biologinio aktyvumo vienetų skaičius naudojamas medžiagoms, kurių negalima apibūdinti chemiškai. Esant nustatytam tarptautiniam biologinio aktyvumo vienetui, būtina jį taikyti. Jeigu tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra nustatytas, biologinio aktyvumo sutartiniai vienetai išreiškiami taip, kad teikiama informacija būtų vienareikšmė ir apibūdintų medžiagų veiklumą; kur įmanoma, naudojami Europos farmakopėjos vienetai.
- 5) Kiekybinė sudėtis papildoma:
- a) vienadoziams preparatams: kiekvienos veikliosios medžiagos, esančios vieneto pakuotėje, masė arba biologinio aktyvumo vienetais, atsižvelgiant į vaisto naudojamą tūrį, jį, kai galima, atskiedus;
 - b) veterinariniams vaistams, kurie duodami lašais: kiekvienos veikliosios medžiagos masė arba biologinio aktyvumo vienetais, esančiais viename laše arba tame lašų skaičiuje, kuris atitinka 1 ml arba 1 g preparato;
 - c) farmacinėms formoms, skiriamoms matuojamais kiekiais: kiekvienos veikliosios medžiagos masė ar biologinio aktyvumo vienetais matuojamame kiekyje.
- 6) Veikliųjų medžiagų, esančių junginiuose ar derivatuose, kiekybinė sudėtis turi būti išreikšta jų bendra mase ir, jei būtina ar tinkama – molekulės veikliosios dalelės (ar dalelių) mase.
- 7) Jeigu veterinarinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos, pirmą kartą Sąjungoje yra paraiškos gauti rinkodaros leidimą objektas, jo veikliosios medžiagos, kuri yra druska arba hidratas, kiekybinė sudėtis paprastai išreiškiama molekulės veikliosios dalelės (ar dalelių) mase. Visų veterinarinių vaistų, kuriems vėliau valstybėse narėse suteiktas leidimas, kiekybinė sudėtis išreiškiama tuo pačiu būdu tai pačiai veikliajai medžiagai.

II.2A2. Vaisto kūrimas

- 1) Pateikiamas paaiškinimas, kodėl pasirinkta tokia gatavo vaisto sudėtis, sudedamosios dalys, pakuotė, numatoma gatavo vaisto pagalbinių medžiagų funkcija ir gamybos metodas, įskaitant tokio metodo pasirinkimo pagrindimą ir išsamią informaciją apie naudojamus gatavo vaisto sterilizavimo procesus ir (arba) aseptines procedūras. Paaiškinimas grindžiamas farmacijos raidos moksliniais duomenimis. Nurodomas ir pagrindžiamas bet koks perteklius. Įrodoma, kad mikrobiologinės charakteristikos (mikrobiologinis grynumas ir antimikrobinis aktyvumas) ir naudojimo instrukcijos yra tinkamos pagal numatomą veterinarinio vaisto naudojimo paskirtį, nurodytą paraiškos gauti rinkodaros leidimą dokumentų rinkinyje.
- 2) Pateikiami duomenys apie gatavo vaisto ir pirminės pakuotės sąveiką visais atvejais, kai tokio pobūdžio riziką galima numatyti, ypač jei kalbama apie injekcinius preparatus.
- 3) Siūlomi pakuočių dydžiai pagrindžiami atsižvelgiant į siūlomą įvedimo į organizmą būdą, dozavimą ir tikslines rūšis, ypač kai naudojamos antimikrobinės (veikliosios) medžiagos.
- 4) Kai dozavimo prietaisas pateikiamas kartu su gatavu vaistu, įrodomas dozės (-ių) tikslumas.
- 5) Kai skiriant gatavą vaistą rekomenduojama atlikti papildomą tyrimą (pvz., diagnostinį tyrimą), pateikiama atitinkama informacija apie tyrimą.
- 6) Informacija apie veterinarinius vaistus, numatomus dėti į pašarus, apima jų dėjimo kiekį, dėjimo į pašarus instrukcijas, homogeniškumą pašaruose ir suderinamumą (tinkamumą) pašarams.

II.2B. Gamybos metodo aprašymas

- 1) Gamybos metodo aprašymas, pridedamas prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą, vadovaujantis 8 straipsniu, turi būti toks, kad suteiktų pakankamai informacijos apie atliktas operacijas.
- 2) Todėl aprašyme pateikiama bent tokia informacija:
 - a) tikroji siūlomo (-ų) komercinio (-ių) partijos dydžio (-ių) gamybos formulė, nurodant visų naudojamų medžiagų kiekybinę sudėtį. Nurodomos gamybos proceso metu galinčios išnykti medžiagos; nurodomas bet koks perteklius;
 - b) skirtingų gamybos etapų aprašymas, pateikiant aprašomąją informaciją apie proceso veikimo sąlygas ir pridedant proceso eigos schemą;
 - c) visa išsami informacija apie atsargumo priemones, kurių imtasi norint užtikrinti gatavo vaisto homogeniškumą, jei jis gaminamas nenutrūkstamu procesu. Pateikiama informacija apie tai, kaip apibrėžiama partija (pvz., išreiškiama laikotarpiu arba vaisto kiekiu ir gali būti išreiškiama intervalais);
 - d) proceso kontrolės priemonių sąrašas, įskaitant gamybos etapą, kuriame jos taikomos, ir priimtumo kriterijus;
 - e) eksperimentiniai tyrimai, kuriais patvirtinamas gamybos proceso tinkamumas ir, jei reikia, proceso tinkamumo tvirtinimo schema gamybinės apimties partijoms;
 - f) dėl sterilių produktų, kai naudojamos ne farmakopėjos sterilizacijos sąlygos, išsamus taikomų sterilizacijos procesų ir (arba) aseptinių procedūrų aprašymas.

II.2C. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė

- 1) Šiame punkte pradinės medžiagos – tai veikliosios medžiagos, pagalbinės medžiagos ir pakuotės (pirminės pakuotės su uždarymo sistema ir, jei taikoma, išorinės pakuotės ir bet koks dozavimo prietaisas, tiekiamas kartu su veterinariniu vaistu).
- 2) Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos ir informacija apie tyrimus, kuriuos reikia atlikti kontroliuojant visų pradinių medžiagų partijų kokybę.
- 3) Pradinių medžiagų įprasti tyrimai atliekami taip pat, kaip nurodyta dokumentų rinkinyje.

- 4) Jeigu Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato sertifikatas išduotas pradinei medžiagai, veikliajai ar pagalbinei medžiagai, tas sertifikatas yra nuoroda į atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį.
- 5) Jeigu tinkamumo sertifikate nurodyta, gamintojas raštu pateikia pareiškėjui garantiją, kad gamybos procesas nebuvo keičiamas Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktoratu išdavus tinkamumo sertifikatą. Jeigu sertifikato laukelis „prieigos langelis“ yra užpildytas ir pasirašytas, šis reikalavimas laikomas įvykdytu be papildomo patikinimo.
- 6) Norint įrodyti atitiktį nurodytai specifikacijai pateikiami pradinių medžiagų analizės sertifikatai.

II.2C1. **Veiklioji (-iosios) medžiaga (-os)**

- 1) Reikalingi duomenys pateikiami vienu iš trijų būdų, kaip nurodyta 2–4 punktuose.
- 2) Pateikiama tokia informacija:
 - a) pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos tapatumą, struktūrą ir veikliosios medžiagos fizikinių ir cheminių savybių bei kitų susijusių savybių, visų pirma fizikinių ir cheminių savybių, kurios gali turėti įtakos veikliosios medžiagos saugumui ir veiksmingumui, sąrašas. Kai reikia, molekulinės struktūros įrodymai apima aminorūgščių sekos schemą ir santykinę molekulinę masę;
 - b) informacija apie gamybos procesą apima veikliosios medžiagos gamybos proceso aprašymą, kuris parodo pareiškėjo išpareigojimą gaminti veikliąją medžiagą. Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia veikliosios medžiagos gamybai, ir nurodoma, koku proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Pateikiama informacija, įrodanti, kad šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų numatomą paskirtį;
 - c) informacija apie kokybės kontrolę apima informaciją apie tyrimus (įskaitant priimtumo kriterijus), atliktus kiekvienu kritiniu etapu, informaciją apie tarpinių junginių kokybę ir kontrolę ir proceso tinkamumo patvirtinimo ir (arba) įvertinimo tyrimus. Ji taip pat apima veikliajai medžiagai taikomų analizės metodų tinkamumo patvirtinimo duomenis, jei taikoma;
 - d) informacija apie priemaišas apima numatomas priemaišas kartu nurodant stebėtų priemaišų kiekius ir pobūdį. Taip pat pririnkus pateikiama informacija apie tų priemaišų saugumą.

3) Pagrindinė veikliosios medžiagos byla

Nebiologinės veikliosios medžiagos atveju pareiškėjas 2 punkte nurodytą informaciją apie veikliąją medžiagą gali pateikti tiesiogiai kompetentingoms institucijoms – kaip veikliosios medžiagos gamintojo pateiktą veikliosios medžiagos pagrindinę bylą. Šiuo atveju veikliosios medžiagos gamintojas pateikia pareiškėjui visus duomenis (veikliosios medžiagos pagrindinės bylos pareiškėjo dalį), kurių šiam galėtų prireikti prisiimant atsakomybę už veterinarinį vaistą. Veikliosios medžiagos gamintojo pareiškėjui pateiktų duomenų kopija įtraukiama į vaistų dokumentų rinkinį. Veikliosios medžiagos gamintojas raštu išpareigoja pareiškėjui garantuoti ir išlaikyti gamybos partijų vienodumą ir nekeisti gamybos būdo ar specifikacijų, neinformavęs pareiškėjo.

4) Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato išduotas tinkamumo sertifikatas

Pateikiamas tinkamumo sertifikatas ir visi papildomi duomenys, susiję su dozavimo forma, kurie neįtraukti į tinkamumo sertifikatą.

II.2C1.1. Farmakopėjose aprašytos veikliosios medžiagos

- 1) Laikoma, kad veikliosios medžiagos, atitinkančios Europos farmakopėjos arba, nesant straipsnio Europos farmakopėje, vienos iš valstybių narių farmakopėjos reikalavimus, visiškai atitinka 8 straipsnio nuostatas. Šiuo atveju analizės metodų ir procedūrų aprašas kiekviename atitinkamame skirsnyje pakeičiamas tinkama nuoroda į atitinkamą farmakopėją.
- 2) Tais atvejais, kai Europos farmakopėje ar valstybės narės nacionalinėje farmakopėje esanti specifikacija nėra pakankama medžiagos kokybei užtikrinti, kompetentinga institucija gali pareikalauti, kad pareiškėjas pateiktų tinkamesnes specifikacijas, įskaitant konkrečių priemaišų priimtumo kriterijus kartu su patvirtintomis tyrimų procedūromis.
- 3) Apie tokį atvejį kompetentingos institucijos informuoja už atitinkamą farmakopėją atsakingas institucijas. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikia tos farmakopėjos institucijoms išsamius tariamo netinkamumo įrodymus ir taikomas papildomas specifikacijas.

II.2C1.2. Farmakopėje neaprašytos veikliosios medžiagos

- 1) Veikliosios medžiagos, kurių aprašymo nėra farmakopėje, aprašomos tokio turinio straipsniu:
 - a) sudedamosios dalies pavadinimas pagal II.2A1 dalies 2 punkto reikalavimus, kartu pateikiant prekybinio arba mokslinio pavadinimo sinonimus;
 - b) medžiagos apibrėžtis, sudaryta taip, kaip Europos farmakopėje esančios apibrėžtys, kartu pridedant būtiną pagrįstą paaiškinimą, pirmiausia – dėl molekulinės sandaros. Tais atvejais, kai medžiagos gali būti aprašytos jų gamybos būdu, aprašymas turi būti pakankamai išsamus, kad apibūdintų medžiagą, kuri yra stabilė savo sudėtimi ir savo poveikiu;
 - c) identifikavimo metodus galima apibūdinti aprašant visą medžiagos gamybos technologiją ir aprašant tyrimus, kuriuos reikėtų atlikti įprastais metodais;
 - d) grynumo tyrimai turi būti aprašyti įvertinant kiekvienos iš numanomų priemaišų dalį, ypač tų, kurios gali turėti žalingą poveikį, ir, jei būtina, tų, kurios būdamos paraiškoje minimų medžiagų derinyje gali padaryti neigiamą poveikį vaisto stabilumui arba iškreipti analizės rezultatus;
 - e) svarbių gatavo vaisto kontrolės parametrų, kaip antai sterilumo, testai ir priimtumo kriterijai aprašomi ir prireikus metodai patvirtinami;
 - f) esant sudėtinėms gyvūninės ir augalinės kilmės medžiagoms, išskiriami atvejai, kai, siekiant nustatyti farmakologinius poveikius, reikia atlikti cheminę, fizikinę ir biologinę pagrindinių sudedamųjų dalių kontrolę, ir atvejai, kai sudedamosiose dalyse yra viena ar kelios panašaus aktyvumo elementų grupės, dėl kurių gali būti priimtinas visuminės analizės būdas.
- 2) Šie duomenys rodo, kad pasiūlyta tyrimų procedūrų sistema yra pakankama žinomos kilmės veikliosios medžiagos kokybės kontrolei.

II.2C1.3. Fizikinės ir cheminės savybės, galinčios padaryti įtaką biologiniam įsisavinamumui

Jeigu veterinarinio vaisto biologinis įsisavinamumas priklauso nuo veikliųjų medžiagų, tokiais atvejais apie jas turi būti pateikta tokia informacija:

- a) kristalinė forma ir tirpumas;
- b) dalelių dydis;
- c) hidratacija;

- d) pasiskirstymo riebaluose (vandenyje) koeficientas;
- e) pK/pH vertės.

a–c punktų nuostatos netaikomos medžiagoms, naudojamoms tirpalo pavidalu.

II.2C2. Pagalbinės medžiagos

- 1) Laikoma, kad pagalbinės medžiagos, atitinkančios Europos farmakopėjos arba, nesant straipsnio Europos farmakopėje, vienos iš valstybių narių farmakopėjos reikalavimus, visiškai atitinka 8 straipsnio nuostatas. Tuo atveju analizės metodų ir procedūrų aprašas kiekviename atitinkamame skirsnyje pakeičiamas tinkama nuoroda į atitinkamą farmakopėją. Prireikus straipsnio reikalavimai papildomi reikalavimais dėl kontrolės parametrų, kaip antai dalelių dydžio, sterilumo ir (arba) tirpiklių liekanų, papildomų tyrimų.
- 2) Nesant straipsnio farmakopėje, siūloma pagrįsta specifikacija. Turi būti laikomasi veikliosios medžiagos specifikacijų reikalavimų, kaip nustatyta II.2C1.2 dalies 1 punkto a–e papunkčiuose. Pateikiami pasiūlyti metodai ir juos pagrindžiantys tinkamumo patvirtinimo duomenys.
- 3) Pateikiama deklaracija, kuria patvirtinama, kad dažikliai, skirti naudoti veterinariniuose vaistuose, atitinka Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2009/35/EB (*) reikalavimus, išskyrus atvejus, kai paraiška gauti rinkodaros leidimą yra susijusi su tam tikrais paviršiniam naudojimui skirtais veterinariniais vaistais, pavyzdžiui, gydomosiomis apykaklėmis ir ausies įsagais.
- 4) Pateikiama deklaracija, kuria patvirtinama, kad naudojami dažikliai atitinka Komisijos reglamente (ES) Nr. 231/2012 (*) nustatytus grynumo kriterijus.
- 5) Naujų pagalbinių medžiagų, t. y. Sąjungoje pirmą kartą veterinarinio vaisto gamybai arba naujam įvedimo į organizmą būdai naudojamos (-ų) pagalbinės (-ių) vaistų sudarančios (-ių) medžiagos (-ų), gamybos, apibūdinimo ir kontrolės duomenys pateikiami kartu su nuorodomis į pagalbinius saugumo duomenis, tiek ikiklinikinius, tiek ir klinikinius. Jeigu tai dažikliai, laikoma, kad pakanka 3 ir 4 punktuose nurodytų atitikties deklaracijų.

II.2C3. Pakavimas (pakuotės ir uždarymo sistemos)

II.2C3.1. Veiklioji medžiaga

- 1) Pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos pakuotės ir jos uždarymo sistemą, įskaitant kiekvienos pirminės pakuotės medžiagos tapatumą ir jų specifikacijas. Reikiamos informacijos lygį lemia veikliosios medžiagos fizinė būklė (skysta, kieta).
- 2) Jeigu pateikiamas siūlomos kilmės veikliosios medžiagos tinkamumo sertifikatas, kuriame nurodoma pakuotė ir jos uždarymo sistema, išsami informacija apie jas, skirta tos kilmės veikliajai medžiagai, gali būti pakeista nuoroda į galiojantį tinkamumo sertifikatą.
- 3) Jeigu pateikiama siūlomos kilmės pagrindinė veikliosios medžiagos byla, kurioje nurodoma pakuotė ir jos uždarymo sistema, išsami informacija apie jas, skirta tos kilmės veikliajai medžiagai, gali būti pakeista nuoroda į pagrindinę veikliosios medžiagos bylą.

II.2C3.2. Gatavas vaistas

- 1) Pateikiama informacija apie gatavo vaisto pakuotę ir jos uždarymo sistemą ir bet koki prietaisą, įskaitant kiekvienos pirminės pakuotės medžiagos tapatumą ir jų specifikacijas. Reikiamos informacijos lygį lemia veterinarinio vaisto įvedimo būdas ir dozuojamos vaisto formos fizinė būklė (skysta, kieta).

(*) 2009 m. balandžio 23 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2009/35/EB dėl dažiklių, kuriuos galima dėti į vaistus (OL L 109, 2009 4 30, p. 10).

(*) 2012 m. kovo 9 d. Komisijos reglamentas (ES) Nr. 231/2012, kuriuo nustatomos Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1333/2008 II ir III prieduose išvardytų maisto priedų specifikacijos (OL L 83, 2012 3 22, p. 1).

- 2) Nesant straipsnio farmakopėjoje, siūloma pagrįsta pakuotės medžiagos specifikacija.
- 3) Pateikiama informacija apie Sąjungoje pirmą kartą naudojamų pakavimo medžiagų, kurios liečiasi su vaistu, sudėtį, gamybą ir saugumą.

II.2C4. **Biologinės kilmės medžiagos**

- 1) Pagal atitinkamas gaires pateikiama informacija apie visų biologinės kilmės (žmogaus, gyvūninės, žolelių ar mikroorganizmų) medžiagų, naudojamų veterinariniams vaistams gaminti, kilmę, perdirbimą, apibūdinimą ir kontrolę, įskaitant virusinio saugumo duomenis.
- 2) Pateikiami dokumentai, kuriais įrodoma, kad medžiagos, gautos iš tų rūšių gyvūnų, kurie gali perduoti užkrečiamąsias spongiformines encefalopatijas (USE), atitinka „Rekomendacijas dėl gyvūnų spongiforminių encefalopatijų sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ar veterinarinius vaistus rizikos mažinimo“ ir atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį. Atitikčiai įrodyti gali būti naudojami Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato išduoti tinkamumo sertifikatai su nuoroda į atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį.

II.2D. **Gamybos proceso metu atliekami izoliuotų tarpinių medžiagų kontroliniai tyrimai**

- 1) Šiame skirsnyje izoliuota tarpinė medžiaga – iš dalies perdirbta medžiaga, kurią galima saugoti nustatytą laiką ir kuri toliau apdorojama prieš jai tampant gatavu vaistu.
- 2) Kiekvienai tarpinei medžiagai nustatoma specifikacija, o analizės metodai aprašomi ir patvirtinami, jei taikoma.
- 3) Ant tarpinio vaisto pirminės pakuotės informacija, jei ji skiriasi nuo gatavo vaisto pakuotės.
- 4) Tarpinio vaisto tinkamumo vartoti terminas ir laikymo sąlygos nustatomos remiantis stabilumo tyrimų duomenimis.

II.2E. **Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai**

- 1) Gatavo vaisto patikrai naudojama gatavo vaisto partija – tai visų farmacinių formų vienetai, pagaminti iš tokio pat pradinio medžiagos kiekio, ir praėję tas pačias gamybos ir (arba) sterilizavimo operacijas. Kai gaminama nenutrūkstamu procesu, partija gali būti išreiškiama laikotarpiu arba vaisto kiekiu ir gali būti išreiškiama intervalais.
- 2) Nurodomi gatavo vaisto tyrimai. Siūloma specifikacija pagrindžiama. Nurodomas ir pagrindžiamas ne nuolat atliekamų tyrimų dažnumas. Nurodomi išleidimo priimtumo kriterijai.
- 3) Dokumentuose pateikiami su išleidžiamo gatavo vaisto kontroliniais tyrimais ir jų patvirtinimu susiję duomenys. Aprašymas turi būti parengtas pagal toliau nurodytus reikalavimus.
- 4) Jei naudojamos kitokios nei Europos farmakopėjos arba, jos nesant, valstybės narės nacionalinės farmakopėjos atitinkamuose straipsniuose ir bendruosiuose skyriuose minėtos procedūros ir priimtumo kriterijai, tos procedūros ir priimtumo kriterijai pagrindžiami pateikiant įrodymus, kad pagal šiuos straipsnius patikrintas gatavas vaistas atitiks atitinkamos farmacinės formos kokybės reikalavimus, nustatytus toje farmakopėjoje.

II.2E1. Bendrosios gatavo vaisto charakteristikos

- 1) Į gatavo vaisto patikrinimų sąrašą visada turi būti įtraukti bendrųjų vaisto charakteristikų tyrimai. Jei reikia, tokie tyrimai apima vidutinės masės (tūrio) kontrolę ir maksimalius nuokrypius, mechaninius, fizikinius tyrimus, išorinį vaizdą, fizikines charakteristikas, pvz., pH arba dalelių dydį. Pareiškėjas nurodo kiekvienos iš minėtų charakteristikų standartus ir priimtumo kriterijus.
- 2) Tyrimų sąlygos, o tam tikrais atvejais – naudota įranga ir (arba) prietaisai bei standartai pakankamai išsamiai apibūdinami, jei jų nėra Europos farmakopėjoje arba valstybės narės farmakopėjoje; tokios taisyklės galioja ir tada, kai šiose farmakopėjose aprašyti metodai nėra taikomi.

II.2E2. Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas ir analizė

- 1) Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas ir analizė turi būti atlikti arba paėmus reprezentatyvų mėginį iš gaminių partijos, arba atskirai analizuojant kelias dozuotes.
- 2) Maksimalus priimtinas veikliosios medžiagos kiekio nukrypimas gatavame vaiste gamybos metu neviršija $\pm 5\%$, išskyrus atvejus, kai tai tinkamai pagrindžiama.
- 3) Tam tikrais ypač sudėtingų mišinių atvejais, kai veikliųjų medžiagų yra labai daug ar jų kiekiai yra labai maži, ir dėl to sunku atlikti būtiną kiekvienos vaistų partijos tyrimą, gatavo vaisto veikliosios medžiagos ar veikliųjų medžiagų analizė gali būti neatliekama su sąlyga, jei tokia kiekybinė analizė bus atlikta gamybos proceso metu. To supaprastinto metodo negalima taikyti apibūdinant konkrečias medžiagas. Šis būdas papildomas kiekybinio vertinimo metodu, leidžiančiu kompetentingai institucijai pasiekti, kad vaistas po to, kai jis jau yra pateiktas į rinką, atitiktų patvirtintą specifikaciją.
- 4) Biologinis tyrimas *in vivo* arba *in vitro* yra privalomas, kai fizikiniais ir cheminiais metodais neįmanoma pateikti pakankamai informacijos apie vaisto kokybę. Jei įmanoma, tokiame tyrime turi būti nurodyti šaltiniai ir statistinės analizės pasiklovimo ribų skaičiavimo būdai. Kai tokių gatavo vaisto tyrimų atlikti neįmanoma, juos galima atlikti kuo vėlesniu gamybos proceso etapu.
- 5) Nurodomas didžiausias leistinas atskirų irimo produktų ir bendras jų kiekis iš karto po gamybos proceso. Pateikiamas irimo produktų įtraukimo arba neįtraukimo į specifikaciją pagrindimas.

II.2E3. Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė

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

II.2E4. Mikrobiologiniai patikrinimai

Išsami informacija apie mikrobiologinius tyrimus, pvz., sterilumą ir bakterinius endotoksinus, įtraukiama į analizės duomenis, kai tokie tyrimai atliekami įprasta tvarka, siekiant patikrinti vaisto kokybę.

II.2E5. Partijų vienodumas

Siekiant užtikrinti, kad kiekvienos produkto partijos kokybė būtų vienoda, ir įrodyti atitiktį specifikacijai, pateikiami partijos duomenys, kuriuose yra apskritai visų tyrimų, atliktų su [3] partijomis, pagamintomis siūlomoje (-ose) gamybos vietoje (-ose) pagal aprašytą gamybos procesą, rezultatai.

II.2E6. Kita kontrolės veikla

Visi kiti tyrimai, kurie laikomi būtinais vaisto kokybei patvirtinti, yra kontroliuojami.

II.2F. Stabilumo tyrimas**II.2F1. Veiklioji (-iosios) medžiaga (-os)**

- 1) Nurodomos veikliosios medžiagos pakartotinio tikrinimo laikotarpis ir laikymo sąlygos, išskyrus kai gatavo vaisto gamintojas pakartotinai ištiria veikliąją medžiagą prieš naudodamas ją gatavam vaistui gaminti.
- 2) Stabilumo duomenys pateikiami siekiant parodyti, kaip veikliosios medžiagos kokybė ilgainiui kinta, ją veikiant įvairiems aplinkos veiksniams, ir siekiant pagrįsti nustatytą pakartotinio tyrimo laikotarpį ir, jei taikoma, laikymo sąlygas. Kartu su išsamiais tyrimų rezultatais pateikiamas atliktų stabilumo tyrimų tipas, naudoti protokolai, taikytos analizės procedūros ir jų tinkamumo patvirtinimas.
- 3) Jeigu yra išduotas pasiūlytos kilmės veikliosios medžiagos tinkamumo sertifikatas ir jame nurodytos pakartotinio tikrinimo laikotarpis bei laikymo sąlygos, tos kilmės veikliosios medžiagos stabilumo duomenys gali būti pakeisti nuoroda į galiojantį tinkamumo sertifikatą.
- 4) Jeigu pateikiama siūlomos kilmės pagrindinė veikliosios medžiagos byla, kurioje nurodomi stabilumo duomenys, išsami informacija apie veikliosios medžiagos stabilumą gali būti pakeista nuoroda į pagrindinę veikliosios medžiagos bylą.

II.2F2. Gatavas vaistas

- 1) Aprašomi tyrimai, pagal kuriuos buvo nustatytas vaisto galiojimo laikas, rekomenduojamos laikymo sąlygos ir pareiškėjo siūlomos specifikacijos pasibaigus galiojimo laikui.
- 2) Kartu su išsamiais tyrimų rezultatais pateikiamas atliktų stabilumo tyrimų tipas, naudoti protokolai, taikytos analizės procedūros ir jų tinkamumo patvirtinimas.
- 3) Tais atvejais, kai prieš vartojant reikia ištirpinti arba atskiesti gatavą vaistą, būtina nurodyti ištirpinto (praskiesto) vaisto galiojimo laiką ir specifikaciją, patvirtinant juos tinkamais stabilumo duomenimis.
- 4) Daugiadozių talpyklių atvejais, jeigu reikia, pateikiami stabilumo duomenys, kuriais pagrindžiamas vaisto galiojimo laikas pirmą kartą atkimšus arba atidarius, ir apibūdinama naudojimo specifikacija.
- 5) Jeigu gatavas vaistas gali suirti, pareiškėjas nurodo šiuos irimo produktus ir pateikia identifikavimo metodus ir analizės procedūras.
- 6) Jei stabilumo duomenys rodo, kad veikliosios medžiagos kiekis mažėja laikymo metu, jei reikia, į gatavo vaisto kontrolinių tyrimų aprašymą įtraukiami cheminių ir, jei būtina, toksikologinių bei farmakologinių šios medžiagos pokyčių tyrimai bei irimo produktų apibūdinimas ir (arba) analizė.
- 7) Nurodomas ir pagrindžiamas didžiausias leistinas atskirų irimo produktų ir bendras jų kiekis galiojimo laikotarpio pabaigoje.
- 8) Remiantis stabilumo tyrimo rezultatais, nurodomi ir pagrindžiami gatavo vaisto tyrimai, kurie atliekami per visą jo galiojimo laiką, ir jų priimtumo kriterijai.
- 9) Apibendrinime pateikiami analizės duomenys, kuriais pagrindžiamas siūlomas galiojimo laikas ir, jei taikoma, naudojamo vaisto galiojimo laikas laikant rekomenduojamomis sąlygomis.

- 10) Be to, pateikiama informacija apie veterinarinių vaistų, skirtų dėti į pašarus, stabilumą ir siūlomą galiojimo laiką juos įmaišius į pašarus. Taip pat pateikiama vaistinių pašarų, pagamintų naudojant tuos vaistus pagal rekomenduojamas naudojimo instrukcijas, specifikacija.

II.2.G. **Kita informacija**

Į dokumentus įtraukiama su veterinarinio vaisto kokybe susijusi informacija, neaprašyta kitoje šios dalies vietoje.

II.3. **3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)**

- 1) Kiekvienoje tyrimo ataskaitoje yra:
- a) tyrimo plano kopija (protokolas);
 - b) atitikties gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia;
 - c) naudotų metodų, įrangos ir medžiagų aprašymas;
 - d) tyrimų sistemos aprašymas ir pagrindimas;
 - e) gautų rezultatų aprašymas, pakankamai išsamus, kad rezultatus būtų galima kritiškai vertinti nepriklausomai nuo autoriaus paaiškinimų;
 - f) jei reikia, statistinių skaičiavimų duomenys;
 - g) rezultatų aptarimas, įskaitant pastabas dėl stebėto ir nestebėto poveikio lygių ir dėl bet kurių neįprastų duomenų;
 - h) laboratorijos pavadinimas;
 - i) tyrimo direktoriaus vardas ir pavardė;
 - j) parašas ir data;
 - k) tyrimo atlikimo vieta ir laikotarpis;
 - l) santrumpos ir kodai, neatsižvelgiant į tai, ar jie priimti tarptautiniu mastu, ar ne;
 - m) matematinių ir statistinių procedūrų aprašymas.
- 2) Paskelbti tyrimai gali būti priimti, jei juose yra pakankamai duomenų ir pakankamai išsamios informacijos, kad būtų galima atlikti nepriklausomą vertinimą. Eksperimentiniai metodai aprašomi pakankamai išsamiai, kad juos būtų galima pakartoti, o tyrėjas patvirtina jų tinkamumą. Tyrimų, apie kuriuos išsamiai ataskaitų nėra, santraukos nelaikomos galiojančiais dokumentais. Jeigu medžiaga anksčiau buvo įvertinta dėl didžiausio leistino liekanų kiekio (toliau – DLK) nustatymo, kad būtų atsižvelgta į tam tikrus saugos reikalavimus, gali būti daroma nuoroda į Europos viešas DLK vertinimo ataskaitas (toliau – EPMAR). Kai daroma nuoroda į EPMAR, tyrimų, kurie jau įvertinti atliekant DLK vertinimą, pateikti nereikia; pateikiami tik nauji tyrimai, kuriems negalima atlikti DLK vertinimo. Jei poveikio būdas (pvz., naudotojui) nėra tapatus pagal Komisijos reglamentą (ES) 2018/782 ⁽⁵⁾ naudojamam būdai, gali prireikti atlikti naujus tyrimus.

II.3.A. **Saugumo tyrimai**

- 1) Saugos dokumentai turi būti tinkami, kad būtų galima įvertinti:
- a) galimą veterinarinio vaisto toksiškumą ir jo pavojingą ar nepageidaujamą poveikį tikslinėms gyvūnų rūšims, galinčius atsirasti numatytomis naudojimo sąlygomis;

⁽⁵⁾ 2018 m. gegužės 29 d. Komisijos reglamentas (ES) 2018/782 dėl Reglamente (EB) Nr. 470/2009 nurodytų rizikos vertinimo ir rizikos valdymo rekomendacijų metodinių principų nustatymo (OL L 132, 2018 5 30, p. 5).

- b) galimą riziką dėl žmogaus sąlyčio su veterinariniu vaistu, pavyzdžiui, duodant veterinarinį vaistą gyvūnui;
- c) galimą pavojų aplinkai, susijusį su veterinarinio vaisto naudojimu.

- 2) Kai kuriais atvejais gali prireikti ištirti pirminio junginio metabolitus, jei tai yra susirūpinimą keliančios liekanos
- 3) Pagalbinė medžiaga, pirmą kartą naudojama veterinariniame vaiste arba naudojama kitu įvedimo būdu, apdorojama taip pat kaip ir veiklioji medžiaga.

II.3A1. **Tikslus vaisto ir jo veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas**

- a) Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN);
- b) Tarptautinės teorinės ir taikomosios chemijos sąjungos pavadinimas (IUPAC);
- c) „Chemical Abstract Service“ (CAS) registro numeris;
- d) terapinė, farmakologinė ir cheminė klasifikacija;
- e) sinonimai ir santrumpos;
- f) struktūrinė formulė;
- g) molekulinė formulė;
- h) molekulinė masė;
- i) grynumo laipsnis;
- j) priemaišų kokybinė ir kiekybinė sudėtis;
- k) fizikinių savybių aprašymas:
 - i) lydymosi temperatūra;
 - ii) virimo temperatūra;
 - iii) garų slėgis;
 - iv) tirpumas vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, išreikštas g/l, nurodant temperatūrą;
 - v) tankis;
 - vi) šviesos refrakcija, optinė rotacija ir kt.;
- l) vaisto formuluotė.

II.3A2. **Farmakologija**

- 1) Farmakologiniai tyrimai yra ypač svarbūs aiškinant veterinarinio vaisto terapinio poveikio mechanizmą, todėl turi būti įtraukti farmakologiniai tyrimai, atliekami su eksperimentinių ir tikslinių rūšių gyvūnais. Prireikus galima pateikti kryžminę nuorodą į dokumentų rinkinio 4 dalyje pateiktus tyrimus.
- 2) Vertinant veterinarinio vaisto saugumą naudotojui, atsižvelgiama į vaisto farmakologinį poveikį, kuris pasireiškia nesukeldamas toksišų reakcijų arba mažesnėmis dozėmis nei tos, kurios sukelia toksines reakcijas.
- 3) Vaisto saugumo dokumentuose pirmiausia pateikiama išsami informacija apie atliktus farmakologinius tyrimus su laboratoriniais gyvūnais ir visa kita svarbi informacija, užfiksuota klinikinių tyrimų su tiksliniu gyvūnu metu.

II.3A2.1. **Farmakodinamika**

Siekiant geriau suprasti bet kokią nepageidaujamą poveikį atliekant tyrimus su gyvūnais, pateikiama informacija apie veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) veikimo mechanizmą kartu su informacija apie pirminį ir antrinį farmakodinaminį poveikį. Išsami informacija apie farmakodinamines savybes, susijusias su terapiniu poveikiu, pateikiama dokumentų rinkinio 4A dalyje.

II.3A2.2. Farmakokinetika

Pateikiami duomenys apie tai, kas atsitinka su veikliąja medžiaga ir jos metabolitais laboratoriniuose gyvūnuose – apie absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir ekskreciją. Siekiant nustatyti adekvatų poveikį, duomenys siejami su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų dozės ir poveikio sąryšio duomenimis.

II.3A3. Toksikologija

1) Su toksikologija susiję dokumentai turi atitikti Agentūros paskelbtus nurodymus dėl bendro požiūrio į tyrimus ir specialias tyrimų gaires. Apskritai toksiškumo tyrimai atliekami su veikliąja (-iosiomis) medžiaga (-omis), o ne su pagamintu vaistu, išskyrus atvejus, kai konkrečiai reikalaujama elgtis kitaip.

2) Tyrimai su gyvūnais atliekami naudojant žinomas laboratorinių gyvūnų padermes, apie kuriuose (pageidautina) turimi istoriniai duomenys.

3) Vienos dozės toksiškumas

Vienos dozės toksiškumo tyrimai gali būti atliekami, siekiant numatyti:

- a) galimą ūminio perdozavimo poveikį tikslinėms rūšims;
- b) galimą poveikį atsitiktinai davus žmogui;
- c) kartotinių dozių tyrimams galimai naudingas dozes.

Vienos dozės toksiškumo tyrimai atskleidžia stipraus medžiagos toksinį poveikį, jo pradžios ir remisijos laiką.

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

4) Kartotinių dozių toksiškumas

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

Paprastai pakanka kartotinės dozės toksiškumo tyrimo su vienos rūšies eksperimentiniais gyvūnais. Šiuos tyrimus galima pakeisti tyrimais, atliekamais su tiksliniu gyvūnu. Vaistų naudojimo dažnumas ir įvedimo būdas bei tyrimų trukmė pasirenkami, atsižvelgiant į siūlomas klinikinio naudojimo ir (arba) poveikio naudotojui sąlygas. Pareiškėjas pagrindžia tyrimų trukmę ir pasirinktas dozes.

5) Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas

Pateikiama bet kokių netoleravimo požymių, stebėtų atliekant tikslinių rūšių gyvūnų tyrimus, paprastai su galutinės formuliuotės vaistu, pagal II.4A4 dalies (Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas) reikalavimus, suvestinė. Identifikuojami tyrimai ir dozės, kada ir kokioms veislėms bei rūšims pasireiškė netoleravimas. Be to, pateikiami išsamūs duomenys apie netikėtus fiziologinius pokyčius. Visos tų tyrimų ataskaitos įtraukiamos į dokumentų rinkinio 4 dalį.

6) Reprodukcinis toksiškumas, įskaitant toksinį poveikį vystymuisi

Poveikio reprodukcijai tyrimai

Jeigu produktai skirti naudoti veisliniams gyvūnams, pateikiami reprodukcinės saugos tyrimai pagal VICH GL43. Vertinant poveikį naudotojui nenumatoma atlikti toksiškumo reprodukcijai tyrimų su laboratoriniais gyvūnais.

7) Toksiškumo vystymuisi tyrimai

Vertinant poveikį tikslinių rūšių gyvūnams, nereikalaujama atlikti toksiškumo vystymuisi tyrimų su vaistais, skirtais naudoti tik neveisliniams gyvūnams. Kitų vaistų toksiškumo vystymuisi tyrimas atliekamas su bent viena gyvūnų rūšimi, kuri gali būti tikslinė rūšis. Jei tyrimas atliekamas su tiksline rūšimi, čia pateikiama santrauka, o išsami tyrimo ataskaita įtraukiama į dokumentų rinkinio 4 dalį.

Siekiant įvertinti saugumą naudotojui, visais atvejais, kai galima tikėtis reikšmingo poveikio naudotojui, atliekami standartiniai toksiškumo vystymuisi tyrimai pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytais gairėmis (įskaitant VICH GL32 ir EBPO tyrimus).

8) Genotoksiškumas

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

Su veikliąja (-iosiomis) medžiaga (-omis) atliekami standartiniai genotoksiškumo tyrimai pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytais gairėmis (įskaitant VICH GL23 ir EBPO tyrimus).

9) Kancerogeniškumas

Sprendžiant dėl kancerogeniškumo tyrimų reikalingumo atsižvelgiama į genotoksiškumo tyrimų rezultatus, struktūros ir aktyvumo ryšį ir pakartotinio toksiškumo tyrimų duomenis, iš kurių galėtų matytis hiperplastinių/neoplastinių pokyčių galimybė.

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

Kancerogeniškumo tyrimai atliekami pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytais gairėmis (įskaitant VICH GL28 ir EBPO tyrimus).

10) Išimtys

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

- a) pagal numatomas naudojimo sąlygas numatyta, kad veterinarinis vaistas į gyvūno organizmą gali patekti ir oraliniu būdu;
- b) pagal numatomas naudojimo sąlygas numatoma, kad veterinarinis vaistas į naudotojo organizmą pateks per burną.

II.3A.4. **Kiti reikalavimai**

II.3A.4.1. **Specialūs tyrimai**

Tam tikroms medžiagų grupėms arba, kai atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus stebimas poveikis apima matomus pokyčius, pavyzdžiui, imunotoksiškumą, neurotoksiškumą arba endokrininius sutrikimus, atliekami kiti tyrimai, pavyzdžiui, įjautrinimo tyrimai arba uždelsto neurotoksiškumo tyrimai. Priklausomai nuo vaisto pobūdžio gali reikėti atlikti papildomus tyrimus toksinį poveikį ar galimą dirginimą sukeliančiam mechanizmui nustatyti.

Pateikiami produktų, kurie gali turėti sąlytį su oda ir akimis, dirginimo ir įjautrinimo tyrimai. Tokie tyrimai atliekami su galutinės formulotės vaistu.

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

II.3A.4.2. **Poveikio žmonėms stebėjimai**

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

II.3A.4.3. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika žmonėms

Šiame punkte aprašyti duomenų reikalavimai yra susiję su antibakterinėmis medžiagomis ir gali būti nevisiškai taikomi kitų rūšių antimikrobinėms medžiagoms (t. y. antivirusiniams vaistams, vaistams nuo grybelio ir vaistams nuo pirmuonių), nors iš esmės, kai reikia, reikalavimų gali būti laikomasi.

Šių vaistų atveju reikalingi duomenys apie galimą atsparių organizmų atsiradimą arba apie su veterinariniais vaistais susijusius žmogaus sveikatai svarbius atsparumo veiksnius. Šiuo požiūriu ypač svarbus tokio atsparumo vystymosi ir selekcijos mechanizmas. Kai reikia, pareiškėjas siūlo atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemones.

Atsparumo vaistui naudojant jį tiksliniams gyvūnams klinikiškai paskirtimi duomenys nagrinėjami pagal II.4A2 dalį. Prireikus pateikiama nuoroda į II.4A2 dalyje nurodytus duomenis.

- 1) Maistinių gyvūnų rizikos vertinimas apima:
 - a) atsparių bakterijų arba atsparumo veiksnių, kurie gali būti siejami su žmonių ligomis (zoonotinėmis ir (arba) simbiotinėmis bakterijomis) ir kurie pasirenkami naudojant antimikrobinį veterinarinį vaistą tiksliniams gyvūnams gydyti, identifikavimą (pavojaus identifikavimą);
 - b) tikimybę, kad naudojant nagrinėjamą veterinarinį vaistą iš tikslinių rūšių gyvūnų į aplinką pateks (-os) pavojinga (-os) medžiaga (-os);
 - c) vėlesnio žmogaus sąlyčio su nustatyta (-omis) pavojinga (-omis) medžiaga (-omis) per maistą arba tiesioginio kontakto metu tikimybę ir su tuo susijusias pasekmes (neigiamą poveikį sveikatai) žmonių sveikatai. Gaires galima rasti VICH GL27 ir ES GL.
- 2) Gyvūnų augintinių rizikos žmonių ar visuomenės sveikatai nagrinėjimas apima:
 - a) atsparių bakterijų arba atsparumo veiksnių, kurie gali būti siejami su žmonių ligomis ir kurie pasirenkami naudojant antimikrobinį veterinarinį vaistą tiksliniams gyvūnams gydyti, identifikavimą;
 - b) zoonotinių ir simbiotinių bakterijų poveikio tikslinėms gyvūnų rūšims įvertinimą remiantis nagrinėjamo veterinarinio vaisto naudojimo sąlygomis;
 - c) vėlesnio atsparumo antimikrobinėms medžiagoms poveikio žmonėms ir su tuo susijusių pasekmių žmonių sveikatai nagrinėjimą.
- 3) Atsižvelgiama į aplinkos atsparumą.

II.3A5. Naudotojo saugumas

Šiame skirsnyje pateikiamas II.3A–II.3A4 dalyse nustatyto poveikio vertinimas ir jis susiejamas su vaisto poveikio žmonėms pobūdžiu ir mastu, siekiant pateikti atitinkamus perspėjimus naudotojui ir kitas rizikos mažinimo priemones.

Naudotojų saugos klausimas sprendžiamas vadovaujantis Veterinarinių vaistų komiteto (CVMP) gairėmis.

II.3A6. Rizikos aplinkai vertinimas

- 1) Rizikos aplinkai vertinimas atliekamas siekiant įvertinti galimą kenksmingą poveikį, kurį aplinkai gali turėti veterinarinio vaisto naudojimas, ir nustatyti tokio poveikio riziką. Šio vertinimo metu taip pat nustatomos visos atsargumo priemonės, kurių gali reikėti mažinant tokią riziką.
- 2) Šį vertinimą sudaro du etapai. Pirmasis etapas yra privalomas visais atvejais. Išsami informacija apie vertinimą pateikiama pagal Agentūros paskelbtas gaires. Jame nurodomas galimas vaisto poveikis aplinkai ir su tokiais poveikiu susijęs rizikos lygis, pirmiausia atsižvelgiant į šiuos aspektus:
 - a) tikslines gyvūnų rūšis ir pasiūlytas naudojimo ypatybes;
 - b) įvedimo į organizmą būdą, ypač jei yra galimybė imunologiniam veterinariniam vaistui patekti tiesiai į ekosistemas;

- c) galimą vaisto, jo veikliųjų medžiagų ar metabolitų ekskreciją į aplinką per tuos gyvūnus, kuriems buvo duoti vaistai; apie jų kaupimąsi tokiuose ekskretuose;
- d) nepanaudoto veterinarinio vaisto ar kitų atliekų naikinimą.

- 3) Antruoju etapu atliekami tolesni specialūs tyrimai dėl to, kas vyksta su vaistu, ir dėl jo poveikio, visų pirma ekosistemoms, laikantis Agentūros paskelbtų gairių. Atsižvelgiama į vaisto poveikio aplinkai mastą ir turimą informaciją apie atitinkamos (-ų) medžiagos (-ų), įskaitant metabolitus, kurios (-ių) keliama rizika yra nustatyta, fizikines ir chemines, farmakologines ir (arba) toksikologines savybes, kuri buvo gauta atliekant kitus pagal šį reglamentą reikalingus testus ir tyrimus.
- 4) Vaisto, skirto maistinių gyvūnų rūšims, patvarios, bioakumuliacinės ir toksiškos (PBT) arba labai patvarios ir didelės bioakumuliacijos (vPvB) medžiagos klasifikuojamos pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1907/2006 ⁽⁶⁾ (REACH reglamento) XIII priedo kriterijus ir įvertinamos pagal Agentūros paskelbtas PBT ir vPvB medžiagų veterinariniuose vaistuose vertinimo gaires.

II.3B. Liekanų tyrimai

- 1) Šiame punkte taikomos Reglamento (EB) Nr. 470/2009 apibrėžtys.
- 2) Liekanų iš valgomų audinių ar kiaušinių, pieno ir medaus (vaško, jei taikoma), gautų iš gydytų gyvūnų, pašalinimo tyrimo tikslas yra nustatyti kokiomis sąlygomis ir koku mastu liekanos gali išlikti iš šių gyvūnų pagamintuose maisto produktuose. Be to, tyrimais turi būti įmanoma nustatyti išlauką.
- 3) Tais atvejais, kai veterinarinis vaistas numatytas maistiniams gyvūnams, liekanoms skirtuose dokumentuose turi būti nurodyta:
 - a) koku mastu ir kaip ilgai veterinarinio vaisto ar jo metabolitų liekanų išlieka gydytų gyvūnų valgomuose audiniuose ar iš jų gautuose piene, kiaušiniuose ir (arba) meduje (vaške, jei taikoma);
 - b) kad, siekiant išvengti pavojaus, kuris kiltų vartojant iš gydyto gyvūno pagamintus maisto produktus, įmanoma nustatyti realią vaisto išlauką, kurios galima laikytis įprastomis ūkininkavimo sąlygomis;
 - c) kad analitiniai metodai, kuriais buvo tiriamas liekanų pašalinimas, yra patvirtinti kaip pakankami būtinai garantijai, kad pateikti duomenys apie liekanas yra tinkami išlaukai apskaičiuoti, suteikti.

II.3B1. Vaisto identifikavimas

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

- a) sudėtį;
- b) atitinkamos (-ų) partijos (-ų) fizikinių ir cheminių tyrimų (potencijos ir grynumo) rezultatus;
- c) partijos identifikaciją.

II.3B2. Liekanų pašalinimas (metabolizmas ir liekanų kinetika)

- 1) Šių tyrimų, kuriais matuojamas liekanų kiekis tiksliniame gyvūne po paskutinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, tikslas – nustatyti išlauką, būtiną siekiant užtikrinti, kad maisto produktuose, pagamintuose iš gydytų gyvūnų, nebūtų liekanų, galinčių kelti pavojų vartotojams.

⁽⁶⁾ 2006 m. gruodžio 18 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1907/2006 dėl cheminių medžiagų registracijos, įvertinimo, autorizacijos ir apribojimų (REACH), įsteigiantis Europos cheminių medžiagų agentūrą, iš dalies keičiantis Direktyvą 1999/45/EB bei panaikinantį Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 793/93, Komisijos reglamentą (EB) Nr. 1488/94, Tarybos direktyvą 76/769/EEB ir Komisijos direktyvas 91/155/EEB, 93/67/EEB, 93/105/EB bei 2000/21/EB (OL L 396, 2006 12 30, p. 1).

- 2) Pranešama apie esamą veterinarinio vaisto sudedamųjų dalių DLK atitinkamose tikslinėse gyvūnų rūšyse.
- 3) Liekanų kiekiai nustatomi pakankamu laiko momentų skaičiumi po to, kai tiriama gyvūnai gauna galutinę veterinarinio vaisto dozę. Tyrimai su žinduoliais ir paukščiais atliekami pagal VICH GL48 ir kitas atitinkamas gaires. Liekanų meduje tyrimai atliekami pagal VICH GL56, o liekanų pasišalinimo tyrimai su vandens gyvūnų rūšimis atliekami pagal VICH GL57.
- 4) Remiantis vertinimu, išnagrinėjamas siūlomos išlaukos pagrindimas.

II.3B3. **Liekanų tyrimo analitinis metodas**

Liekanų pasišalinimo tyrimas (tyrimai), analitinis (-iai) metodas (-ai) ir jo (-ų) tinkamumo patvirtinimas atliekami pagal VICH GL49.

Siūlomu analitiniu metodu atsižvelgiama į mokslo ir technikos žinių lygį paraiškos pateikimo metu.

II.4. **4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)**

II.4A. **Ikiklinikiniai tyrimai**

Ikiklinikiniais tyrimais siekiama iširti tikslinių gyvūnų saugumą ir vaisto veiksmingumą, jie taip pat reikalingi vaisto farmakologiniam aktyvumui, farmakokinetinėms savybėms, dozei ir intervalams tarp dozių, atsparumui (jei taikoma) ir tikslinių gyvūnų vaisto toleravimui nustatyti.

II.4A1. **Farmakologija**

II.4A.1.1. **Farmakodinamika**

- 1) Apibūdinamas veterinariniame vaiste esančios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) farmakodinaminis poveikis.
- 2) Tinkamai aprašomas veikimo būdas ir farmakologinis poveikis, kuriais grindžiamas rekomenduojamas praktinis taikymas, įskaitant antrinį poveikį (jei toks yra). Paprastai ištiriamas poveikis pagrindinėms organizmo funkcijoms. Rezultatai išreiškiami kiekybiškai (pavyzdžiui, naudojant dozės ir poveikio kreives ir (arba) laiko ir poveikio kreives), o, kai įmanoma, palyginami su duomenimis apie medžiagą, kurios aktyvumas gerai žinomas (nustačius, kad veiklioji medžiaga yra aktyvesnė, turi būti įrodytas skirtumas ir pateiktas statistinis patikimumo vertinimas).
- 3) Tiriamas bet koks kitų vaisto charakteristikų, kaip antai įvedimo į organizmą būdo ar formuluotės, poveikis veikliosios medžiagos farmakologiniam aktyvumui.
- 4) Tyrimų eksperimentiniai metodai, jei jie nėra standartiniai, aprašomi taip, kad juos būtų galima pakartoti ir įrodyti jų patikimumą. Eksperimentų rezultatai išdėstomi aiškiai ir pateikiami visų statistinių palyginimų rezultatai.
- 5) Turi būti aprašytas bet koks kiekybinis poveikio pasikeitimas dėl pakartotinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, išskyrus atvejus, kai pateikiama pagrįstų priežasčių to nedaryti.

II.4A.1.2. **Farmakokinetika**

- 1) Pagrindiniai farmakokinetiniai duomenys apie veikliąją medžiagą reikalingi vertinant tikslinių gyvūnų saugumą ir veterinarinio vaisto veiksmingumą tikslinėms rūšims, ypač jei tai nauja medžiaga ar formuluotė.
- 2) Farmakokinetikos tyrimų su tikslinių rūšių gyvūnais tikslai gali būti skirstomi į keturias pagrindines grupes:

- a) į formuluotę įeinančios veikliosios medžiagos pagrindinių farmakokinetinių savybių (t. y. absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir ekskrecijos) apibūdinimas;
 - b) šių pagrindinių farmakokinetinių savybių naudojimas tiriant ryšį tarp veterinarinio vaisto dozavimo, koncentracijos plazmoje ir audiniuose laikui bėgant ir farmakologinio, terapinio ar toksinio poveikio;
 - c) jei būtina, atskirų tikslinių rūšių gyvūnų farmakokinetinių parametrų palyginimas ir galimų skirtumų tarp rūšių, kurie turi poveikį tikslinio gyvūno saugumui ir veterinarinio vaisto veiksmingumui, nagrinėjimas;
 - d) jei būtina, biologinio įsisavinamumo palyginimas, kad būtų galima susieti įvairių vaistų, farmacinių formų, stiprumo ar įvedimo į organizmą būdų saugumo ir veiksmingumo informaciją, arba gamybos ar sudėties pokyčių poveikio palyginimas.
- 3) Farmakokinetikos tyrimai su tikslinių rūšių gyvūnais paprastai reikalingi kaip papildomi tyrimai greta farmakodinaminių tyrimų siekiant nustatyti saugų ir veiksmingą dozavimo būdą (įvedimo į organizmą būdas ir vieta, dozė, dozavimo intervalas, įvedimų į organizmą skaičius ir kt.). Gali būti reikalingi papildomi farmakokinetikos tyrimai dozavimui pagal populiacijos kintamus rodiklius nustatyti.
 - 4) Jeigu farmakokinetikos tyrimų duomenys pateikiami pagal dokumentų rinkinio 3 dalį, į tokius tyrimų duomenis gali būti daroma nuoroda. Dėl fiksuotų derinių žr. IV skirsnį.

II.4A2. **Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika gyvūnams**

- 1) Pateikiama atitinkamų veterinarinių vaistų (pavyzdžiui, antimikrobinių vaistų, antiparazitinių vaistų) esamo atsparumo (jei taikoma) ir klinikinę svarbą turinčio galimo atsparumo atsiradimo, susijusio su nurodyta tikslinių gyvūnų rūšių indikacija, informacija. Jei įmanoma, pateikiama informacija apie atsparumo mechanizmą (-us), molekulinį genetinį atsparumo pagrindą ir atsparumo veiksnį perdavimo spartą. Kai reikia, pateikiama informacija apie susietąjį ir kryžminį atsparumą. Pareiškėjas siūlo klinikinės svarbos organizmų atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemones.
- 2) Atsparumas, susijęs su pavojumi žmonėms, nagrinėjamas pagal II.3A4 dalies 3 punktą. Prireikus pateikiama nuoroda į II.3A4 dalies 3 punkte nurodytus duomenis.

II.4A3. **Dozės nustatymas ir patvirtinimas**

Pateikiami atitinkami duomenys siūlomai dozei, dozavimo intervalui, gydymo trukmei ir bet kokiam laiko intervalui iki pakartotinio gydymo pagrįsti.

Lauko sąlygomis atliekamų tyrimų atveju pateikiama atitinkama informacija, kaip nurodyta II.4B dalyje, išskyrus tinkami pagrįstus atvejus.

II.4A4. **Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas**

Su tikslinių rūšių gyvūnais tiriamas veterinarinio vaisto vietinis ir sisteminis toleravimas. Tikslinių gyvūnų saugumo tyrimų tikslas yra apibūdinti netoleravimo požymius ir nustatyti tinkamą saugumo atsargą naudojant rekomenduojamą (-us) įvedimo į organizmą būdą (-us). Tai gali būti pasiekta didinant dozę ir (arba) ilginant gydymo trukmę. Tyrimo ataskaitoje (-ose) pateikiama išsami informacija apie numatomą farmakologinį poveikį ir visas nepageidaujamas reakcijas. Tikslinių gyvūnų saugumo tyrimai atliekami laikantis Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (toliau – VICH) grupės tarptautinių gairių ir Agentūros paskelbtų atitinkamų gairių. Kiti ikiklinikiniai tyrimai, įskaitant 3 dalyje nurodytus tyrimus, ir klinikiniai tyrimai kartu su atitinkama paskelbtos literatūros informacija taip pat gali suteikti informacijos apie tikslinių rūšių saugumą. Čia įtraukiami tikslinių gyvūnų rūšių toksiškumo vystymuisi tyrimai, o jų santrauka pateikiama dokumentų rinkinio 3 dalyje.

II.4B. Klinikiniai tyrimai**II.4B1. Bendrieji principai**

- 1) Klinikiniai tyrimai rengiami, atliekami ir apie juos pranešama tinkamai atsižvelgiant į VICH tarptautines geras klinikinės praktikos gaires ir atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires. Į klinikinių tyrimų, atliktų už Sąjungos ribų, duomenis vertinant paraišką gauti rinkodaros leidimą gali būti atsižvelgiama tik tuo atveju, jei tie duomenys pakankamai tipiškai Sąjungos padėčiai.
- 2) Eksperimentiniai duomenys, pvz., tiriamieji ir (arba) bandomieji tyrimai, arba ne eksperimentinių metodų rezultatai patvirtinami klinikiniais tyrimais, nebent būtų pagrįsta kitaip.
- 3) Klinikinių tyrimų tikslas – lauko sąlygomis ištirti veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą tiksliniams gyvūnams įprastomis gyvulininkystės sąlygomis ir (arba) vykdant gerą veterinarijos praktiką. Jais įrodomas veterinarinio vaisto poveikis, jį panaudojus numatyta tikslinei gyvūnų rūšiai, taikant siūlomą dozavimo režimą ir siūlomą (-us) įvedimo būdą (-us). Tyrimo planu siekiama pagrįsti indikacijas ir atsižvelgti į kontraindikacijas pagal gyvūnų rūšį, amžių, veislę ir lytį, veterinarinio vaisto naudojimo instrukcijas ir galimas nepageidaujamas reakcijas.
- 4) Visi veterinarinių vaistų klinikiniai tyrimai atliekami pagal išsamų tyrimų protokolą.
- 5) Jei preparatus numatoma naudoti Sąjungos veterinariniuose klinikiniuose tyrimuose, etiketėje aiškiai ir nenutrinamai užrašoma: „Tik veterinariniams klinikiniams tyrimams“.
- 6) Klinikiniai tyrimai atliekami naudojant kontrolinius gyvūnus (kontroliuojami klinikiniai tyrimai), nebent būtų pagrįsta kitaip. Su nauju vaistu gauti veiksmingumo tyrimo rezultatai lyginami su tokiais pat tikslinių rūšių gyvūnų, kurie gavo veterinarinį vaistą, kuriam Sąjungoje suteiktas leidimas, kurio veiksmingumas yra priimtinas ir kurio siūloma (-os) indikacija (-os) yra patvirtinta (-os) naudoti tos pačios tikslinės rūšies gyvūnams gydyti, tyrimų, placebo arba neskiriant gydymo tyrimų duomenimis. Pateikiami visi gauti teigiami ar neigiami rezultatai.
- 7) Klinikinių tyrimų planavimo, analizės ir vertinimo protokoluose naudojami pagal atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires nustatyti statistikos principai, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip.

II.4B2. Dokumentai**II.4B2.1. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai**

Pagal galimybes reikia pateikti duomenis apie šių tyrimų rezultatus:

- 1) įrodančių farmakologinį aktyvumą, įskaitant tyrimus, įrodančius farmakodinaminis mechanizmus, sukeliančius terapinį efektą, ir tyrimus, parodančius pagrindinius farmakokinetikos duomenis;
- 2) atsparumo testų ir tyrimų, jei taikoma;
- 3) parodančių tikslinių gyvūnų saugumą;
- 4) nustatančių ir patvirtinančių dozę (įskaitant dozės intervalą, gydymo trukmę ir bet kokį laiko intervalą iki pakartotinio gydymo).

Jei atliekant testus gaunami netikėti rezultatai, tie rezultatai išsamiai aprašomi. Bet koks duomenų praleidimas pagrindžiamas. Visas ikiklinikinių tyrimų ataskaitas sudaro šios dalys:

- a) santrauka;
- b) tyrimo protokolas;
- c) išsamus tikslų, plano ir atlikimo aprašymas, įtraukiant taikytus metodus, naudotą įrangą ir medžiagas, gyvūnų rūšį, amžių, svorį, lytį, skaičių, veislę ar padermę, gyvūnų identifikavimą, dozę, įvedimo į organizmą būdą ir laiką;

- d) statistinė rezultatų analizė, jeigu taikoma;
- e) objektyvus gautų tyrimų rezultatų aptarimas, pagal kurį galima spręsti apie veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą tiksliniam gyvūnui.

II.4B2.2. **Klinikinių tyrimų rezultatai**

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

Rinkodaros leidimo turėtojas turi imtis visų būtinų priemonių, kad originalūs pirminiai dokumentai, kurie yra pateiktų duomenų pagrindas, būtų saugomi mažiausiai penkerius metus po to, kai veterinarinio vaisto leidimas daugiau nebeišduodamas.

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

- a) kontrolinių ir tiriamų gyvūnų skaičius, individualiai ar grupėmis gydytų gyvūnų skaičius, pasiskirstymas pagal rūšį, veislę ar padermę, amžių ir lytį;
- b) skaičius gyvūnų, su kuriais tyrimas buvo nutrauktas prieš laiką, taip pat šio nutraukimo priežastys;
- c) patikslinimas, ar kontroliniai gyvūnai:
 - i) nebuvo gydomi;
 - ii) gavo placebą arba
 - iii) gavo kitą veterinarinį vaistą, kuriam Sąjungoje suteiktas leidimas, kurio veiksmingumas yra priimtinas ir kurio siūloma (-os) indikacija (-os) yra patvirtinta (-os) naudoti tos pačios tikslinės rūšies gyvūnams gydyti;
 - iv) gavo tą pačią tiriamą veikliąją medžiagą, kuri yra kitos formuluotės vaiste, arba įvesta į organizmą kitu būdu;
- d) nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnumas;
- e) poveikio gyvūnų produktyvumui stebėjimai, jeigu reikia;
- f) duomenys apie tiriamus gyvūnus, kuriems dėl amžiaus, auginimo, šėrimo metodo ar jų paskirties gali padidėti rizika arba kurie dėl fiziologinės būklės ar patologijos reikalauja ypatingo dėmesio;
- g) statistinis rezultatų vertinimas.

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

III SKIRSNIS

BIOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI

Nepažeidžiant Sąjungos teisės aktuose nustatytų konkrečių infekcinių gyvūnų ligų kontrolės ir likvidavimo specialiųjų reikalavimų, biologiniams veterinariniams vaistams taikomi šie reikalavimai, išskyrus atvejus, kai vaistai skirti naudoti kai kurių rūšių gyvūnams ar pagal specifines indikacijas, kaip nurodyta IV ir V skirsniuose ir atitinkamose gairėse.

IIIa SKIRSNIS

BIOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS IMUNOLOGINIUS VETERINARINIUS VAISTUS, REIKALAVIMAI

Toliau nurodyti reikalavimai taikomi 4 straipsnio 6 dalyje apibrėžtiems biologiniams veterinariniams vaistams, išskyrus 4 straipsnio 5 dalyje apibrėžtus vaistus arba atvejus, kai IV skirsnyje nustatyta kitaip.

Šiame skirsnyje nustatytų reikalavimų leidžiama laikytis lanksčiai, tačiau bet kokie nukrypimai nuo šio priedo reikalavimų turi būti mokslškai pateisinti ir pagrįsti konkrečiomis biologinio vaisto savybėmis. Atsižvelgiant į vaisto pobūdį, be išvardytos informacijos, kurią reikalaujama pateikti šiame skirsnyje, gali pririnkti ir konkrečių medžiagų saugumo duomenų.

IIIa.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka

Žr. I skirsnį.

IIIa.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)**IIIa.2A. Produkto aprašymas****IIIa.2A1. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

- 1) Nurodoma biologinio veterinarinio vaisto kokybinė ir kiekybinė sudėtis. Šiame skirsnyje pateikiama informacija apie:
 - a) veikliąją (-ąsias) medžiagą (-as);
 - b) pagalbinių medžiagų, nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, sudedamąją (-ąsias) dalį (-is), įskaitant adjuvantus, konservantus, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, dažiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas, žymenis ir kt.;
 - c) sudėtį, t. y. visų dozės sudedamųjų dalių sąrašą ir jų kiekį mato vienetu (įskaitant perteklių, jei yra), sudedamųjų dalių funkciją ir nuorodą į jų kokybės standartus (pavyzdžiui, kompendinius straipsnius arba gamintojo specifikacijas);
 - d) pridedamą (-us) tirpiklį (-ius) tirpinimui;
 - e) dozei ir pridedamiems tirpikliams bei prietaisams naudojamos talpyklės ir jos dangtelio tipą, jei taikoma. Jeigu prietaisas nėra tiekiamas kartu su biologiniu veterinariniu vaistu, pateikiama atitinkama informacija apie prietaisą.
- 2) Pateikiant visų veterinarinio vaisto veikliųjų medžiagų ir pagalbinių medžiagų kiekybinę sudėtį, priklausomai nuo farmacinės formos, būtina nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos ir pagalbinės medžiagos masę arba biologinio aktyvumo vienetų skaičių dozuotėje arba masės ar tūrio vienetu.
- 3) Kai įmanoma, nurodomas biologinis aktyvumas vienetais masės ar tūrio vienetu. Esant nustatytam tarptautiniam biologinio aktyvumo vienetui, būtina jį taikyti, nebent pagrįsta elgtis kitaip. Jeigu tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra nustatytas, biologinio aktyvumo sutartiniai vienetai išreiškiami taip, kad teikiama informacija būtų vienareikšmė ir apibūdintų medžiagų veiklumą; kur įmanoma, naudojami Europos farmakopėjos vienetai.
- 4) „Iprastinė terminija“, vartojama aprašant sudedamąsias biologinio veterinarinio vaisto dalis, neatsižvelgiant į kitų 8 straipsnio nuostatų taikymą, yra:
 - a) aprašant medžiagas, nurodytas Europos farmakopėje, ar, jei jos nėra, vienos iš valstybių narių farmakopėje – pagrindinis straipsnio pavadinimas, kuris yra privalomas aprašant visas šias medžiagas, ir nuorodos į atitinkamą farmakopėją;

- b) kai aprašomos kitos medžiagos – INN, rekomenduotas PSO; prie šio pavadinimo gali būti pridėtas kitas nepatentuotas pavadinimas arba, tokių nesant, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagoms, neturinčioms tarptautinio nepatentinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją;
- c) aprašant dažiklius – „E“ kodas, priskirtas pagal Direktyvą 2009/35/EB.

IIIa.2A2. Vaisto kūrimas

Pateikiamas paaiškinimas, nurodant ne mažiau išsamią informaciją nei:

- a) sudėties pasirinkimas ir sudedamųjų dalių pasirinkimas, ypač atsižvelgiant į jų numatomas funkcijas ir atitinkamas koncentracijas;
- b) pagrindžiamas konservanto įtraukimas į sudėtį;
- c) pirminės pakuotės ir talpyklės bei jos uždarymo sistemos, naudojamos gatavam vaistui laikyti ir naudoti, tinkamumas. Pateikiami duomenys apie gatavo vaisto ir pirminės pakuotės sąveiką visais atvejais, kai tokio pobūdžio riziką galima numatyti, ypač jei kalbama apie injekcinius preparatus;
- d) mikrobiologinės savybės (mikrobiologinis grynumas ir antimikrobinis aktyvumas) ir naudojimo instrukcijos;
- e) galima tolesnė pakuotė, išorinė pakuotė, jei reikia;
- f) siūlomi pakuočių dydžiai, susiję su siūlomu įvedimo į organizmą būdu, dozavimas ir tikslinės rūšys;
- g) bet koks perteklius formuluotėje, kad galiojimo laiko pabaigoje būtų užtikrinta minimali potencija, pateikiant pagrindimą;
- h) veikliosios medžiagos ir gatavo produkto gamybos proceso pasirinkimas;
- i) aptariami gamybos proceso (-ų), naudojamo (-ų) klinikiniuose tyrimuose naudojamoms partijoms gaminti, ir paraiškoje gauti rinkodaros leidimą aprašyto proceso skirtumai;
- j) kai dozavimo prietaisas pateikiamas kartu su gatavu vaistu, įrodomas dozės (-ių) tikslumas;
- k) kai skiriant gatavą vaistą rekomenduojama atlikti papildomą tyrimą (pvz., diagnostinį tyrimą), pateikiama atitinkama informacija apie tyrimą.
- l) Šis paaiškinimas grindžiamas vaisto kūrimo moksliniais duomenimis.

IIIa.2A3. Charakterizavimas

IIIa.2A3.1. Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

- 1) Biotechnologinės ar biologinės medžiagos charakterizavimas (įskaitant fizikinių ir cheminių savybių, biologinio aktyvumo, imunocheminių savybių, grynumo ir priemaišų nustatymą) naudojant tinkamus metodus yra būtinas, kad būtų galima nustatyti tinkamą specifikaciją. Nuoroda tik į literatūroje pateiktus duomenis yra nepriimtina, išskyrus atvejus, kai tai pagrindžiama ankstesnėmis panašių molekulių žiniomis apie pakeitimus, kurie nekelia pavojaus saugumui. Tinkamas charakterizavimas atliekamas kūrimo etape ir, jei reikia, įvykus reikšmingiems proceso pokyčiams.
- 2) Pateikiama visa turima svarbi informacija apie pirminę, antrinę ir aukštesnės eilės struktūrą, įskaitant potransliacinius (pavyzdžiui, glikoformų) pakeitimus ir kitus veikliosios medžiagos pakeitimus.
- 3) Pateikiama išsami informacija apie biologinį aktyvumą (t. y. konkretų vaisto gebėjimą ar pajėgumą pasiekti apibrėžtą biologinį poveikį). Paprastai biologinis aktyvumas nustatomas arba įvertinamas taikant atitinkamą, patikimą ir tinkamą metodą. Tokios analizės nebuvimas pagrindžiamas. Pripažįstama, kad charakterizavimo duomenų apimtis kūrimo metu didės.

- 4) Pateikiamas charakterizavimo metu naudotų metodų pasirinkimo pagrindimas ir pagrindžiamas jų tinkamumas.

IIIa.2A3.2. **Priemaišos**

- 1) Nagrinėjamos su procesu susijusios priemaišos (pavyzdžiui, priimančiųjų ląstelių baltymai, priimančiųjų ląstelių DNR, terpės liekanos, kolonėlės išplovos) ir su vaistu susijusios priemaišos (pavyzdžiui, prekursoriai, skilusios formos, skilimo produktai, agregatai). Pateikiama kiekybinė informacija apie priemaišas, įskaitant didžiausią dozės kiekį. Tam tikrų su procesu susijusių priemaišų (pavyzdžiui, priešpučių) atveju gali būti pagrįstas klirenso įvertinimas.
- 2) Jeigu apie tam tikras priemaišas pateikiami tik kokybiniai duomenys, tai pagrindžiama.

IIIa.2B. **Gamybos metodo aprašymas**

- 1) Gamybos metodo aprašymas, pridedamas prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą, vadovaujantis 8 straipsniu, turi būti toks, kad suteiktų pakankamai informacijos apie atliktas operacijas.
- 2) Pateikiamas (-i) kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas (-ai), adresas (-ai) ir atsakomybės sritys, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi partijos gamybai, tyrimams ir išleidimui.
- 3) Gamybos proceso aprašyme nurodyta bent tokia informacija:
 - a) įvairūs gamybos etapai, įskaitant veikliosios medžiagos gamybą ir gryninimo etapų aprašymą;
 - b) pateikiama visų nuoseklių etapų proceso schema, kad būtų galima spręsti apie galimybę tiksliai pakartoti gamybos procedūrą ir gatavo vaisto keliamą riziką ar žalingą poveikį, pvz., mikrobiologinį užterštumą;
 - c) gaminant nenutrūkstamai – tokia informacija, iš kurios galima spręsti apie visų gatavo vaisto partijų vienodumą ir homogeniškumą. Pateikiama informacija apie tai, kaip apibrėžiama partija, ir apie komercinį (-ius) partijos (-ų) dydį (-ius);
 - d) visų atitinkamuose etapuose naudotų medžiagų sąrašas, įskaitant tas, kurių negalima dar kartą panaudoti gamybos procese;
 - e) išsami informacija apie kiekybinį visų maišomų medžiagų santykį, įskaitant tipinį gamybos partijos pavyzdį;
 - f) proceso kontrolės priemonių sąrašas, įskaitant gamybos etapą, kuriame jos taikomos, ir priimtumo kriterijus;
 - g) dėl sterilių produktų, kai naudojamos ne farmakopėjos sterilizacijos sąlygos, išsamus taikomų sterilizacijos procesų ir (arba) aseptinių procedūrų aprašymas.
- 4) Pateikiamas svarbiausių etapų ir svarbiausių analizės rezultatų, naudotų gamybos procese (pavyzdžiui, sterilizavimo proceso arba aseptinio apdoravimo ar užpildymo patvirtinimo), apibūdinimas, dokumentacija ir patvirtinimo ir (arba) vertinimo tyrimų rezultatai, o viso gamybos proceso patvirtinimas įrodomas pateikiant trijų iš eilės einančių partijų, pagamintų taikant aprašytą metodą, rezultatus.

IIIa.2C. **Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė**

- 1) Šiame punkte pradinėmis medžiagomis vadinami visi komponentai, įskaitant veikliąsias medžiagas, naudojamas imunologiniam veterinariniam vaistui gaminti. Auginimo terpė, naudojama veikliosioms medžiagoms gaminti, laikoma viena pradine medžiaga.
- 2) Informacija apie kokybinę ir kiekybinę sudėtį pateikiama, jeigu valdžios institucijos mano, kad tokia informacija yra susijusi su gatavo vaisto kokybe arba bet koku galimu jo keliamu pavojumi.

- 3) Jei toms auginimo terpėms ruošti naudojamos gyvūninės kilmės medžiagos, turi būti įtrauktos naudotos gyvūnų rūšys ir audiniai ir įrodoma atitiktis atitinkamiems Europos farmakopėjos straipsniams, įskaitant bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius.
- 4) Pareiškėjas pateikia dokumentus, kuriais įrodoma, kad pradinės medžiagos, įskaitant sėjines medžiagas, darbinės ląstelių kultūras, serumo partijas ir kitas medžiagas, gautas iš tų rūšių gyvūnų, kurios yra susijusios su USE perdavimu ir veterinarinio vaisto gamyba, atitinka „Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminių encefalopatijų sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ar veterinarinius vaistus rizikos mažinimo“ reikalavimus ir atitinkamo Europos farmakopėjos straipsnio reikalavimus.
- 5) Atitiktčiai įrodyti gali būti naudojami Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato išduoti tinkamumo sertifikatai su nuoroda į atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį.
- 6) Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos, informacija apie visų pradinių medžiagų partijų kokybės kontrolei reikalingus atlikti tyrimus ir visų naudotų sudedamųjų dalių partijos tyrimo rezultatus, laikantis šių nuostatų.
- 7) Norint įrodyti atitiktį nurodytai specifikacijai pateikiami pradinių medžiagų analizės sertifikatai.
- 8) Dažikliai visais atvejais atitinka Tarybos direktyvos 2009/35/EB nuostatas.
- 9) Antibiotikai gamybos metu ir konservantai naudojami laikantis Europos farmakopėjos reikalavimų.
- 10) Naujų pagalbinių medžiagų, t. y. Sąjungoje pirmą kartą veterinarinio vaisto gamybai arba naujam įvedimo būdui naudojamos (-ų) pagalbinės (-ių) vaistą sudarančios (-ių) medžiagos (-ų), gamybos, charakterizavimo ir kontrolės duomenys pateikiami kartu su nuorodomis į pagalbinius saugumo duomenis, tiek ikiklinikinius, tiek ir klinikinius. Jeigu tai dažikliai, atitiktis deklaracijos laikomos pakankamomis, kaip nurodyta II.2C2 dalies 3 ir 4 punktuose.

IIIa.2C1. Į farmakopėjas įrašytos pradinės medžiagos

- 1) Taikomi visų pradinių medžiagų straipsniai, esantys Europos farmakopėje, nebent pateikiamas tinkamas pagrindimas.
- 2) Jeigu pradinių medžiagų Europos farmakopėje nėra, kiekviena valstybė narė, jei vaistai gaminami jos teritorijoje, gali reikalauti laikytis tos valstybės narės nacionalinės farmakopėjos.
- 3) Analizės metodų aprašyti nereikia, pakanka tik pateikti tikslią nuorodą į farmakopėjos straipsnį.
- 4) Kiekvienos pradinių medžiagų gamybinės partijos įprasti tyrimai turėtų būti tokie, kaip nurodyta paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Jei atliekami kiti tyrimai, nenurodyti farmakopėje, pateikiami įrodymai, kad pradinės medžiagos atitinka farmakopėje nurodytus reikalavimus.
- 5) Kai Europos farmakopėjos ar valstybės narės farmakopėjos straipsnio specifikacijos ar kitų nuostatų nepakanka medžiagos kokybei garantuoti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš asmens, pateikusio prašymą dėl rinkodaros leidimo, pateikti išsamesnių duomenų. Apie manomus nepakankamus duomenis informuojamos už atitinkamą farmakopėją atsakingos institucijos.

IIIa.2C2. Į farmakopėją neįrašytos pradinės medžiagos

IIIa.2C2.1. Biologinės kilmės pradinės medžiagos

- 1) Kai veterinariniams vaistams gaminti naudojamos pradinės medžiagos, gautos iš mikroorganizmų, augalinės ar gyvūninės kilmės audinių, žmonių ar gyvūnų ląstelių ar skysčių (įskaitant kraują), biotechnologinių ląstelių darinių, turi būti aprašyta ir dokumentuota pradinių medžiagų kilmė, įskaitant geografinį regioną, ir istorija. Nurodoma gamybai naudojamų gyvūnų kilmė, bendra sveikatos būklė ir imunologinė būklė ir naudojami apibūrinti pradinių medžiagų mišiniai.

- 2) Pašalinių patogenų (bakterijų, mikoplazmos, grybų ir virusų) nebuvimas įrodomas laikantis Europos farmakopėjos reikalavimų dėl sėjinių medžiagų, įskaitant darbinės ląstelių kultūras ir serumų fondus, ir, jei įmanoma, pradines medžiagas, iš kurių gaunami minėti produktai.
- 3) Apie visas biologinės kilmės medžiagas, naudojamas bet kuriame gamybos proceso etape, pateikiama informacija. Informacija apima gamybos strategiją, gryninimo ir inaktyvinimo procedūras kartu su jų patvirtinimu ir viso proceso metu taikomas kontrolės procedūras, skirtas užtikrinti gatavo vaisto kokybę, saugumą ir partijų nuoseklumą, taip pat išsamų visų kiekvienos medžiagos partijos užterštumo tyrimų aprašą. Pateikiami visi specialūs išpėjimai dėl pradinės medžiagos laikymo sąlygų ir, jei reikia, saugojimo laiko.
- 4) Naudojant gyvūninės arba žmogaus audinių kilmės pradines medžiagas, apibūdinamos priemonės, užtikrinančios, kad vaistuose bus išvengta pašalinių patogenų. Jei aptinkama arba įtariama, kad yra pašalinių patogenų, atitinkama medžiaga pašalinama arba perdirbama, siekiant sumažinti jų buvimo riziką taikant patvirtintą apdorojimą. Jeigu po apdorojimo nustatomas ar įtariamas pašalinių medžiagų buvimas, tokia medžiaga naudojama tik jeigu papildomas medžiagos apdorojimas užtikrina pašalinių medžiagų pašalinimą ir (arba) inaktyvinimą; tokių pašalinių patogenų pašalinimas ir (arba) inaktyvinimas įrodomas.
- 5) Jei naudojamos darbinės ląstelių kultūros, turi būti įrodyta, kad ląstelių savybės nepakito iki didžiausio persėjimų skaičiaus, naudojamo gamybai.
- 6) Turi būti pakankamai išsamiai aprašytos pradinės medžiagų, gautų genų inžinerijos būdu, pradinės ląstelės ar padermės, raiškos vektorius konstrukcija (pavadinimas, kilmė, replikacijos funkcija, skatintojo reguliatorius (-iai) ir kiti reguliavimo elementai), realiai įterptų DNR ar RNR sekų kontrolė, oligonukleotidų intraląstelinio plazmidinio vektoriaus sekos, plazmidės, naudotos kotransfekcijai, pridėti ar panaikinti genai, galutinio konstrukto biologinės savybės ir išreikšti genai, kopijų skaičius ir genetinis stabilumas.
- 7) Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų (GMO) atveju prie paraiškos dalies, skirtos kokybei, pridedami dokumentai, kurių reikalaujama pagal Direktyvą 2001/18/EB.
- 8) Pareikalavus pateikiami biologinės pradinės medžiagos ir reagentų pavyzdžiai, naudojami atliekant tyrimų procedūras, kad kompetentingai institucijai būtų galima atlikti kontrolinius tyrimus.

IIIa.2C2.2. **Nebiologinės kilmės pradinės medžiagos**

- 1) Aprašymas pateikiamas straipsniuose, kuriuose turi būti:
 - a) nurodytas pradinės medžiagos pavadinimas, atitinkantis IIIa.2A1 dalies 4 punkto reikalavimus, papildytas prekybiniais ar moksliniais sinonimais;
 - b) pateiktas pradinės medžiagos aprašas tokia pat forma, kuri naudojama Europos farmakopėjos aprašomajame punkte;
 - c) nurodyta pradinės medžiagos funkcija;
 - d) nurodyti identifikavimo metodai;
 - e) pateikti visi specialūs išpėjimai dėl pradinės medžiagos laikymo sąlygų ir, jei reikia, saugojimo laiko.

IIIa.2D. **Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai**

- 1) Dokumentų rinkinyje pateikiami duomenys, susiję su gamybos proceso metu atliekamais kontroliniais tyrimais, atliekamais tarpiniuose gamybos etapuose, siekiant patikrinti gamybos proceso nuoseklumą ir gatavą vaistą. Kiekvienam kontroliniam tyrimui nustatomos specifikacijos, o analizės metodai aprašomi. Pateikiamas kontrolinių tyrimų patvirtinimas, nebent pagrįsta elgtis kitaip.

- 2) Veikliosios medžiagos partijos (-ų) specifikacijoje apibrėžiami priimtumo kriterijai kartu su tyrimais, atliktais siekiant pakankamai kontroliuoti veikliosios medžiagos kokybę. Jei nepagrindžiama elgtis kitaip, įtraukiamas biologinio aktyvumo tyrimas. Atsižvelgiant į saugos aspektus, nustatomos viršutinės priemaišų ribos. Nurodoma veikliosios medžiagos mikrobiologinė kokybė. Pagal Europos farmakopėją įrodoma, kad nėra pašalinių patogenų (bakterijų, mikoplazmos, grybų ir virusų).
- 3) Pagal Direktyvą 2010/63/ES ir Europos konvenciją dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos tyrimai atliekami naudojant kuo mažiau gyvūnų ir sukeliant kuo mažiau skausmo, kančios, streso ar ilgalaikio sužalojimo. Jeigu įmanoma, atliekamas alternatyvus *in vitro* tyrimas, jei taip pakeičiamas gyvūnų naudojimas, sumažinamas jų naudojimo mastas arba sumažinamos jų kančios.

IIIa.2E. **Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai**

IIIa.2E1. **Gatavo vaisto specifikacija**

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

Kai yra atitinkami farmakopėjų straipsniai ir kai taikomi kiti kontrolės metodai ir ribos, nei nurodytieji Europos farmakopėje ar, jei jos nėra, valstybės narės farmakopėje, reikia pateikti įrodymų, kad gatavas vaistas, ištyrus jį pagal šiuos straipsnius, atitinka farmakopėjos kokybės reikalavimus atitinkamai farmacinei formai. Paraiškoje gauti rinkodaros leidimą pateikiamas tyrimų, atliktų su reprezentatyviais kiekvienos gatavo vaisto partijos mėginiais, sąrašas. Jei reikia, nurodomas viso gatavo vaisto, o ne jo partijos (-ų) tyrimų dažnumas. Pagrindžiami ne nuolat atliekami patikrinimai ir jų dažnumas. Nurodomi ir pagrindžiami išleidimo priimtumo kriterijai. Pateikiamas su gatavu vaistu atliktų kontrolinių tyrimų patvirtinimas.

Atsižvelgiant į saugos aspektus, nustatomos viršutinės priemaišų ribos.

IIIa.2E2. **Metodų aprašymai ir išleidžiamos partijos tyrimų patvirtinimas**

1) Bendrosios charakteristikos

Bendrųjų charakteristikų tyrimai, kai taikoma, yra susiję su gatavo vaisto išvaizda ir fizikiniais ar cheminiais tyrimais, pvz., pH, osmoliariškumo ir pan. Pareiškėjas kiekvienu konkrečiu atveju nustato kiekvienos iš šių charakteristikų specifikacijas su atitinkamomis pasiklivimo ribomis.

2) Identifikavimo ir potencijos tyrimas

Jeigu būtina, atliekami specifiniai veikliosios medžiagos identifikavimo tyrimai. Prireikus identifikavimo tyrimas gali būti derinamas su potencijos tyrimu.

Atliekamas potencijos tyrimas arba veikliosios medžiagos kiekybinio nustatymo tyrimas arba su atitinkamomis biologinėmis savybėmis susijęs funkcionalumo (biologinio aktyvumo arba funkcinio poveikio) kiekybinio matavimo tyrimas, siekiant parodyti, kad kiekvienos partijos potencija bus tinkama jos saugumui ir veiksmingumui užtikrinti.

Bioanalizė privaloma, kai fizikiniais ir cheminiais metodais nepateikiama pakankamai informacijos apie vaistų kokybę. Jei įmanoma, tokioje analizėje turi būti nurodyti šaltiniai ir statistinės analizės pasiklivimo ribų skaičiavimo būdai. Kai tokių gatavo vaisto tyrimų atlikti negalima, juos galima atlikti tarpiniame etape, kuo vėlesnėje gamybos proceso stadijoje.

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

3) Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė

Pagal poreikį turi būti atliekami pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų) bent identifikavimo tyrimai. Turi būti atliekami privalomi tyrimai mažiausiam ir didžiausiam konservuojamųjų medžiagų kiekiui nustatyti. Taip pat nustatomas bet kurios pagalbinės medžiagos, galinčios sukelti nepageidaujamą reakciją, didžiausias kiekis. Jeigu taikoma, patikrinamas adjuvantų pobūdis, kiekis ir jų sudedamosios dalys gatavame vaiste, nebent pagrįsta elgtis kitaip.

4) Sterilumo ir grynumo tyrimai

Laikantis Europos farmakopėjos, įrodoma, kad nėra pašalinių patogenų (bakterijų, mikoplazmos, grybų ir, jei reikia, bakterinio endotoksino). Atsižvelgiant į biologinio veterinarinio vaisto rūšį ir gamybos metodą bei sąlygas, atliekami atitinkami tyrimai, įrodantys kitų medžiagų nebuvimą. Jeigu su kiekviena partija paprastai atliekama mažiau tyrimų negu reikalaujama pagal atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį, atlikti tyrimai yra labai svarbūs vertinant atitiktį straipsnio reikalavimams. Pateikiami įrodymai, kad biologinis veterinarinis vaistas atitiktų reikalavimus, jeigu būtų atlikti visi pagal straipsnį reikalaujami tyrimai.

5) Liekamasis drėgnis

Atliekamas kiekvienos liofilizuoto produkto ar tabletės partijos liekamojo drėgnio tyrimas.

6) Pripildymo tūris

Siekiant įrodyti tinkamą pripildymo tūrį, atliekami atitinkami tyrimai.

IIIa.2E3. **Pamatiniai etalonai arba medžiagos**

Pateikiama informacija apie gamybos procesą, taikytą pamatinei medžiagai nustatyti. Jei kuriant vaistą konkrečiam tyrimui buvo naudojamas daugiau kaip vienas pamatinis etalonas, pateikiama vertinimo istorija, kurioje aprašoma, kaip buvo išlaikytas skirtingų etalonų ryšys.

Jei naudojami kiti pamatiniai preparatai ar etalonai, nei nurodytieji Europos farmakopėje, jie identifikuojami ir išsamiai apibūdinami.

IIIa.2F. **Partijų vienodumas**IIIa.2F1. **Veiklioji medžiaga**

Siekiant užtikrinti, kad veikliosios medžiagos kokybė kiekvienoje partijoje yra tokia pati, ir įrodyti atitiktį specifikacijoms, pateikiami tipinių partijų duomenys.

IIIa.2F2. **Gatavas vaistas**

Siekiant užtikrinti, kad kiekvienos serijos vaisto kokybė yra tokia pati, ir įrodyti atitiktį specifikacijoms, pateikiamas visas trijų iš eilės paimtų partijų, būdingų įprastai gamybai, protokolas.

IIIa.2G. **Stabilumo tyrimai**

1) Stabilumo tyrimai apima veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto, įskaitant tirpiklį (-ius), jei reikia, stabilumą. Jei veiklioji (-iosios) medžiaga (-os) yra sandėliuojama (-os), numatomos laikymo sąlygos ir trukmė nustatomos remiantis stabilumo duomenimis; juos galima gauti ištyrus pačias veikliąsias medžiagas arba atliekant atitinkamus gatavo vaisto tyrimus.

2) Aprašomi tyrimai, atlikti siekiant pagrįsti vaisto galiojimo laiką, rekomenduojamas laikymo sąlygas ir pareiškėjo siūlomas specifikacijas pasibaigus galiojimo laikui. Šie tyrimai visada atliekami realiu laiku; jie atliekami su ne mažiau kaip trimis tipinėmis partijomis, pagamintomis pagal aprašytą gamybos procesą, ir galutinėje (-se) pakuotėje (-se) supakuotais vaistais; šie tyrimai apima biologinius bei fizikinius ir cheminius stabilumo tyrimus, kurie atliekami reguliariais intervalais su gatavu vaistu iki deklaruojamo galiojimo laiko pabaigos.

- 3) Apibendrinime turi būti pateikti tyrimų duomenys, kuriais patvirtinamas siūlomas galiojimo laikas laikant rekomenduojamomis sąlygomis. Į stabilumo tyrimo rezultatus atsižvelgiama nustatant atitinkamas formuluotės ir išleidimo specifikacijas, kad būtų užtikrinta produkto atitiktis nurodytam galiojimo laikotarpiui.
- 4) Kai vaistas duodamas su pašaru, reikia pateikti reikiamų duomenų apie jo galiojimo laiką įvairiuose maišymo etapuose įprastomis naudojimo sąlygomis, kai maišoma pagal rekomenduojamas instrukcijas.
- 5) Jei prieš duodant gatavą vaistą jį reikia atskiesti arba jis duodamas su geriamu vandeniu, būtina pateikti siūlomą atskiesto pagal rekomendacijas vaisto galiojimo laiką. Būtina nurodyti atitinkamus tokio vaisto galiojimo laiką patvirtinančius duomenis.
- 6) Daugiadozių talpyklių atvejais, jeigu reikia, pateikiami stabilumo duomenys, kuriais pagrindžiamas vaisto galiojimo laikas pirmą kartą atkimšus arba atidarius, ir apibūdinama naudojimo specifikacija.
- 7) Jeigu gatavas vaistas gali suirti, pareiškėjas nurodo šiuos irimo produktus ir pateikia identifikavimo metodus ir analizės procedūras.
- 8) Gauti kombinuotų vaistų stabilumo duomenys gali būti naudojami, kai tinkamai pagrįsta, vaisto derivatams, kurių sudėtyje yra vienas ar keli tie patys komponentai.
- 9) Taip pat nurodomas visų konservantų veiksmingumas. Gali pakakti informacijos apie konservantų veiksmingumą kituose panašiuose biologiniuose veterinariniuose vaistuose.

IIIa.2H. **Kita informacija**

Į dokumentus gali būti įtraukta su biologinio veterinarinio vaisto kokybe susijusi informacija, neaprašyta IIIa.2–IIIa.2G dalyse.

IIIa.3. **3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)**

- 1) Kiekvienoje tyrimo ataskaitoje yra:
 - a) tyrimo plano kopija (protokolas);
 - b) atitiktis gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia;
 - c) naudotų metodų, įrangos ir medžiagų aprašymas;
 - d) tyrimų sistemos aprašymas ir pagrindimas;
 - e) gautų rezultatų aprašymas, pakankamai išsamus, kad rezultatus būtų galima kritiškai vertinti nepriklausomai nuo autoriaus paaiškinimų;
 - f) jei reikia, statistinių skaičiavimų duomenys;
 - g) rezultatų aptarimas, įskaitant pastabas dėl stebėto ir nestebėto poveikio lygių ir dėl bet kurių neįprastų duomenų;
 - h) laboratorijos pavadinimas;
 - i) tyrimo direktoriaus vardas ir pavardė;
 - j) parašas ir data;
 - k) tyrimo atlikimo vieta ir laikotarpis;
 - l) santrumpos ir kodai, neatsižvelgiant į tai, ar jie priimti tarptautiniu mastu, ar ne;
 - m) matematinių ir statistinių procedūrų aprašymas.

- 2) Paskelbti tyrimai gali būti priimti, jei juose yra pakankamai duomenų ir pakankamai išsamios informacijos, kad būtų galima atlikti nepriklausomą vertinimą. Eksperimentiniai metodai aprašomi pakankamai išsamiai, kad juos būtų galima pakartoti, o tyrėjas patvirtina jų tinkamumą. Tyrimų, apie kuriuos išsamių ataskaitų nėra, santraukos nelaikomos galiojančiais dokumentais. Siekiant atsižvelgti į tam tikrus saugos reikalavimus, gali būti daroma nuoroda į EPMAR, kai medžiaga anksčiau buvo įvertinta nustatant DLK. Kai daroma nuoroda į EPMAR, tyrimų, kurie jau įvertinti atliekant DLK vertinimą, pateikti nereikia; pateikiami tik nauji tyrimai, kuriems negalima atlikti DLK vertinimo. Jei poveikio būdas (pvz., naudotojui) nėra tapatus pagal Reglamentą (ES) 2018/782 naudojamam būdui, gali prireikti atlikti naujus tyrimus.

IIIa.3A. Saugumo tyrimai

- 1) Saugos dokumentai turi būti tinkami, kad būtų galima įvertinti:
- galimą veterinarinio vaisto toksiškumą ir jo pavojingą ar nepageidaujamą poveikį tikslinėms gyvūnų rūšims, galinčius atsirasti numatytomis naudojimo sąlygomis;
 - galimą riziką dėl žmogaus sąlyčio su veterinariniu vaistu, pavyzdžiui, duodant veterinarinį vaistą gyvūnui;
 - galimą pavojų aplinkai, susijusį su veterinarinio vaisto naudojimu.
- 2) Kai kuriais atvejais gali prireikti ištirti pirminio junginio metabolitus, jei tai yra susirūpinimą keliančios liekanos.
- 3) Pagalbinė medžiaga, pirmą kartą naudojama veterinariniame vaiste arba naudojama naujais įvedimo būdais, apdorojama taip pat kaip ir veiklioji medžiaga.
- 4) Atsižvelgiama į visus IIIa.3A dalyje išvardytus skirsnius. Atsižvelgiant į vaisto pobūdį, tam tikri skirsniai gali būti neaktualūs ir pagrįstais atvejais tyrimų galima neatlikti.

IIIa.3A1. Tikslus vaisto ir jo veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas:

- tarptautinis nepatentinis pavadinimas (INN);
- Tarptautinės teorinės ir taikomosios chemijos sąjungos pavadinimas (IUPAC);
- „Chemical Abstract Service“ (CAS) registro numeris;
- terapinė, farmakologinė ir cheminė klasifikacija;
- sinonimai ir santrumpos;
- struktūrinė formulė;
- molekulinė formulė;
- molekulinė masė;
- grynumo laipsnis;
- priemaišų kokybinė ir kiekybinė sudėtis;
- fizikinių savybių aprašymas;
- tirpumas vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, išreikštas g/l, nurodant temperatūrą;
- šviesos refrakcija, optinė rotacija ir kt.;
- vaisto formuluotė.

IIIa.3A2. Farmakologija

- 1) Farmakologiniai tyrimai yra ypač svarbūs aiškinant veterinarinio vaisto terapinio poveikio mechanizmus, todėl įtraukiami farmakologiniai tyrimai, atliekami su tikslinių rūšių gyvūnais ir, kai reikia, su netikslinių rūšių gyvūnais. Prireikus galima pateikti kryžminę nuorodą į dokumentų rinkinio 4 dalyje pateiktus tyrimus.

- 2) Be to, farmakologiniai tyrimai gali padėti suprasti toksikologinius reiškinius. Vertinant veterinarinio vaisto saugumą naudotojui, atsižvelgiama į vaisto farmakologinį poveikį, kuris pasireiškia nesukeldamas toksinių reakcijų arba mažesnėmis dozėmis nei tos, kurios sukelia toksines reakcijas.
- 3) Vaisto saugumo dokumentuose pirmiausia pateikiama išsami informacija apie atliktus farmakologinius tyrimus su laboratoriniais gyvūnais ir visa kita svarbi informacija, užfiksuota klinikinių tyrimų su tiksliniu gyvūnu metu.

IIIa.3A2.1. Farmakodinamika

Siekiant geriau suprasti bet kokį nepageidaujamą poveikį atliekant tyrimus su gyvūnais, pateikiama informacija apie veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) veikimo mechanizmą kartu su informacija apie pirminį ir antrinį farmakodinaminį poveikį. Išsami informacija apie farmakodinamines savybes, susijusias su terapiniu poveikiu, pateikiama dokumentų rinkinio 4A dalyje.

IIIa.3A2.2. Farmakokinetika

Pateikiami duomenys apie tai, kas atsitinka su veikliąja medžiaga ir jos metabolitais laboratoriniuose gyvūnuose – apie absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir ekskreciją. Siekiant nustatyti adekvatų poveikį, duomenys siejami su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų dozės ir poveikio sąryšio duomenimis.

IIIa.3A3. Toksikologija

- 1) Su toksikologija susiję dokumentai turi atitikti Agentūros paskelbtus nurodymus dėl bendro požiūrio į tyrimus ir specialias tyrimų gaires. Šie nurodymai apima toksikologinius duomenis, kurių reikia naudotojų saugai nustatyti, ir nepageidaujamo poveikio tiksliniams gyvūnams ir aplinkai vertinimą.
- 2) Toksiškumo tyrimai atliekami su veikliąja (-iosiomis) medžiaga (-omis), o ne su pagamintu vaistu, išskyrus atvejus, kai konkrečiai reikalaujama elgtis kitaip.
- 3) Tyrimai su gyvūnais atliekami naudojant žinomas laboratorinių gyvūnų padermes, apie kuriuose (pageidautina) turimi istoriniai duomenys.

IIIa.3A3.1. Vienos dozės toksiškumas

Vienos dozės toksiškumo tyrimai gali būti atliekami, siekiant numatyti:

- a) galimą ūminio perdozavimo poveikį tikslinėms rūšims;
- b) galimą poveikį atsitiktinai davus žmogui;
- c) kartotinių dozių tyrimams galimai naudingas dozes.

Vienos dozės toksiškumo tyrimai atskleidžia stipraus medžiagos toksinį poveikį, jo pradžios ir remisijos laiką.

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

IIIa.3A3.2. Kartotinių dozių toksiškumas

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

Paprastai pakanka kartotinės dozės toksiškumo tyrimo su vienos rūšies eksperimentiniais gyvūnais. Šiuos tyrimus galima pakeisti tyrimais, atliekamais su tiksliniu gyvūnu. Vaistų naudojimo dažnumas ir įvedimo būdas bei tyrimų trukmė pasirenkami, atsižvelgiant į siūlomas klinikinio naudojimo ir (arba) poveikio naudotojui sąlygas. Pareiškėjas pagrindžia tyrimų trukmę ir pasirinktas dozes.

IIIa.3A3.3. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas

Pateikiama bet kokių netoleravimo požymių, stebėtų atliekant tikslinių rūšių gyvūnų tyrimus, paprastai su galutinės formuluotės vaistu, pagal IIIa.4A4 dalies (tikslinių gyvūnų saugumo) reikalavimus, suvestinė. Identifikuojami tyrimai ir dozės, kada ir kokioms veislėms bei rūšims pasireiškė netoleravimas. Be to, pateikiami išsamūs duomenys apie netikėtus fiziologinius pokyčius. Visos tų tyrimų ataskaitos įtraukiamos į dokumentų rinkinio 4 dalį.

IIIa.3A3.4. Reprodukcinis toksiškumas, įskaitant toksinį poveikį vystymuisi

1) Poveikio reprodukcijai tyrimas

Jeigu produktai skirti naudoti veisliniams gyvūnams, pateikiami reprodukcinės saugos tyrimai pagal VICH GL43. Vertinant poveikį naudotojui nenumatoma atlikti toksiškumo reprodukcijai tyrimų su laboratoriniais gyvūnais.

2) Toksiškumo vystymuisi tyrimai

Vertinant poveikį tikslinių rūšių gyvūnams, nereikalaujama atlikti toksiškumo vystymuisi tyrimų su vaistais, skirtais naudoti tik neveisliniams gyvūnams. Kitų vaistų toksiškumo vystymuisi tyrimas atliekamas su bent viena gyvūnų rūšimi, kuri gali būti tikslinė rūšis.

Siekiant įvertinti saugumą naudotojui, visais atvejais, kai galima tikėtis reikšmingo poveikio naudotojui, atliekami standartiniai toksiškumo vystymuisi tyrimai pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytais gairėmis (įskaitant VICH GL32 ir EBPO tyrimus).

IIIa.3A3.5. Genotoksiškumas

Genotoksinio potencialo tyrimai atliekami, nebent pagrįsta elgtis kitaip, siekiant nustatyti ląstelių genetinės medžiagos pokyčius, kurias medžiaga gali sukelti. Bet kokia medžiaga, numatoma įtraukti į veterinarinį vaistą pirmą kartą, įvertinama dėl genotoksinių savybių.

Su veikliąja (-iosiomis) medžiaga (-omis) paprastai atliekami standartiniai genotoksiškumo tyrimai pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytais gairėmis (įskaitant VICH GL23 ir EBPO tyrimus).

IIIa.3A3.6. Kancerogeniškumas

Sprendžiant dėl kancerogeniškumo tyrimų reikalingumo atsižvelgiama į genotoksiškumo tyrimų rezultatus, struktūros ir aktyvumo ryšį ir pakartotinio toksiškumo tyrimų duomenis, iš kurių galėtų matytis hiperplastinių (neoplastinių) pokyčių galimybė.

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

Kancerogeniškumo tyrimai atliekami pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytais gairėmis (įskaitant VICH GL28 ir EBPO tyrimus).

IIIa.3A3.7. Išimtys

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

- a) pagal numatomas naudojimo sąlygas numatyta, kad veterinarinis vaistas į gyvūno organizmą gali patekti ir oraliniu būdu;
- b) pagal numatomas naudojimo sąlygas numatoma, kad veterinarinis vaistas į naudotojo organizmą pateks per burną.

IIIa.3A4. **Kiti reikalavimai**

IIIa.3A4.1. **Specialūs tyrimai**

Tam tikroms medžiagų grupėms arba, kai atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus stebimas poveikis apima matomus pokyčius, pavyzdžiui, imunogeniškumą, imunitoksiškumą, neurotoksiškumą arba endokrininius sutrikimus, reikia atlikti kitus tyrimus, pavyzdžiui, įjautrinimo tyrimus arba uždelsto neurotoksiškumo tyrimus. Priklausomai nuo vaisto pobūdžio gali reikėti atlikti papildomus tyrimus toksinį poveikį ar galimą dirginimą sukeliančiam mechanizmui nustatyti.

Pateikiami produktų, kurie gali turėti sąlytį su oda ir akimis, dirginimo ir įjautrinimo tyrimai. Šie tyrimai paprastai atliekami su galutinės formuliuotės vaistu.

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

IIIa.3A4.2. **Poveikio žmonėms stebėjimai**

Turi būti pateikiama informacija, ar veterinarinio vaisto farmakologiškai aktyvios medžiagos yra vartojamos kaip vaistai žmonių gydymui; jei taip yra, remiantis paskelbtais visų pastebėto poveikio žmonėms (įskaitant nepageidaujamas reakcijas) ir jo priežasčių tyrimais, parengiamas rinkinys, kiek tie tyrimai gali būti svarbūs vertinant veterinarinio vaisto saugumą, kai pačios veterinarinio vaisto sudedamosios dalys nenaudojamos arba saugumo sumetimais nebenaudojamos kaip vaistai žmonėms; jos nurodomos, jei yra viešai prieinamos.

IIIa.3A4.3. **Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika žmonėms**

Šiame punkte paminėti duomenų reikalavimai yra susiję su antibakterinėmis medžiagomis ir gali būti netaikomi kitų rūšių antimikrobinėms medžiagoms (t. y. antivirusiniams vaistams, vaistams nuo grybelio ir vaistams nuo pirmuonių); medžiagoms, išskyrus antibakterines, kurių atsparumas antimikrobinėms medžiagoms yra aiškiai nustatytas tie patys reikalavimai gali būti taikomi, kai reikia.

Reikalingi duomenys apie galimą atsparių bakterijų atsiradimą arba su veterinariniais vaistais susijusius žmogaus sveikatai svarbius atsparumo veiksnius. Šiuo požiūriu ypač svarbus tokio atsparumo vystymosi ir selekcijos mechanizmas. Jei būtina, siūlomos atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemonės.

Atsparumo vaistui naudojant jį tiksliniams gyvūnams klinikiškai paskirtimi duomenys nagrinėjami pagal IIIa.4A2 dalį. Prireikus pateikiama kryžminė nuoroda į IIIa.4A2 dalyje nurodytus duomenis.

1) Maistinių gyvūnų rizikos vertinimas apima:

- a) atsparių bakterijų arba atsparumo veiksnių, kurie gali būti siejami su žmonių ligomis (zoonotinėmis ir (arba) simbiotinėmis bakterijomis) ir kurie pasirenkami naudojant antimikrobinį veterinarinį vaistą tiksliniams gyvūnams gydyti, identifikavimą (pavojaus identifikavimą);
- b) tikimybę, kad naudojant nagrinėjamą veterinarinį vaistą iš tikslinių rūšių gyvūnų į aplinką pateks (-os) pavojinga (-os) medžiaga (-os);
- c) vėlesnio žmogaus sąlyčio su nustatyta (-omis) pavojinga (-omis) medžiaga (-omis) per maistą arba tiesioginio kontakto metu tikimybę ir su tuo susijusias pasekmes (neigiamą poveikį sveikatai) žmonių sveikatai. Gaires galima rasti VICH GL27 ir ES GL.

2) Gyvūnų augintinių rizikos žmonių ar visuomenės sveikatai nagrinėjimas apima:

- a) atsparių bakterijų arba atsparumo veiksnių, kurie gali būti siejami su žmonių ligomis ir kurie pasirenkami naudojant antimikrobinį veterinarinį vaistą tiksliniams gyvūnams gydyti, identifikavimą;
- b) zoonotinių ir simbiotinių bakterijų poveikio tikslinėms gyvūnų rūšims įvertinimą remiantis nagrinėjamo veterinarinio vaisto naudojimo sąlygomis;

- c) vėlesnio atsparumo antimikrobinėms medžiagoms poveikio žmonėms ir su tuo susijusių pasekmių žmonių sveikatai nagrinėjimą.

3) Atsižvelgiama į aplinkos atsparumą.

IIIa.3A5. Naudotojo saugumas

Skirsnyje, skirtame naudotojo saugumui, pateikiamas IIIa.3A–IIIa.3A4 dalyse nustatyto poveikio vertinimas, siejamas su vaisto poveikio žmonėms pobūdžiu ir mastu, siekiant pateikti atitinkamus perspėjimus naudotojui ir kitas rizikos mažinimo priemones.

Į naudotojų saugą atsižvelgiama vadovaujantis CVMP gairėmis.

IIIa.3A6. Rizikos aplinkai vertinimas

IIIa.3A6.1. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje nėra arba kurie nesudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas

- 1) Rizikos aplinkai vertinimas atliekamas siekiant įvertinti galimą kenksmingą poveikį, kurį aplinkai gali turėti veterinarinio vaisto naudojimas, ir nustatyti tokio poveikio riziką. Šio vertinimo metu taip pat nustatomos visos atsargumo priemonės, kurių gali reikėti mažinant tokią riziką.
- 2) Šį vertinimą sudaro du etapai. Pirmasis etapas yra privalomas visais atvejais. Išsami informacija apie vertinimą pateikiama pagal Agentūros paskelbtas gaires. Jame nurodomas galimas vaisto poveikis aplinkai ir su tokiu poveikiu susijęs rizikos lygis, pirmiausia atsižvelgiant į šiuos aspektus:
 - a) tikslines gyvūnų rūšis ir pasiūlytas naudojimo ypatybes;
 - b) įvedimo į organizmą būdą, ypač jei yra galimybė imunologiniam veterinariniam vaistui patekti tiesiai į ekosistemas;
 - c) galimą vaisto, jo veikliųjų medžiagų ar metabolitų ekskreciją į aplinką per tuos gyvūnus, kuriems buvo duoti vaistai; apie jų kaupimąsi tokiuose ekskretuose;
 - d) nepanaudoto veterinarinio vaisto ar kitų atliekų naikinimą.
- 3) Antruoju etapu atliekami tolesni specialūs tyrimai dėl to, kas vyksta su vaistu, ir dėl jo poveikio, visų pirma ekosistemoms, laikantis Agentūros paskelbtų gairių. Atsižvelgiama į vaisto poveikio aplinkai mastą ir turimą informaciją apie atitinkamos (-ų) medžiagos (-ų), įskaitant metabolitus, kurios (-ių) keliama rizika yra nustatyta, fizikines ir chemines, farmakologines ir (arba) toksikologines savybes, kuri buvo gauta atliekant kitus pagal šį reglamentą reikalingus testus ir tyrimus.

Vaisto, skirto maistingų gyvūnų rūšims, patvarios, bioakumuliacinės ir toksiškos (PBT) arba labai patvarios ir didelės bioakumuliacijos (vPvB) medžiagos klasifikuojamos REACH reglamento XIII priedo kriterijus ir įvertinamos pagal Agentūros paskelbtas PBT ir vPvB medžiagų veterinariniuose vaistuose vertinimo gaires.

IIIa.3A6.2. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas

- 1) Jeigu veterinarinio vaisto sudėtyje yra arba jis sudarytas iš genetiškai modifikuotų organizmų, prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą pridedami pagal Direktyvos 2001/18/EB 2 straipsnį ir C dalį reikalaujami dokumentai.
- 2) Kiekvienu konkrečiu atveju tiksliai įvertinamas galimas neigiamas poveikis žmonių sveikatai ir aplinkai, kuris gali atsirasti dėl genų perkėlimo iš GMO į kitus organizmus arba genetinių modifikacijų. Tokio rizikos aplinkai vertinimo tikslas – nustatyti ir įvertinti galimą tiesioginį ir netiesioginį, staigų arba uždelstą neigiamą GMO poveikį žmonių sveikatai ir aplinkai (įskaitant augalus ir gyvūnus) ir šis vertinimas atliekamas pagal Direktyvos 2001/18/EB II priedo principus.

IIIa.3B. Liekanų tyrimai

- 1) Šiame punkte taikomos Reglamento (EB) Nr. 470/2009 apibrėžtys.
- 2) Liekanų iš valgomų audinių ar kiaušinių, pieno ir medaus (vaško, jei taikoma), gautų iš gydytų gyvūnų, pasišalinimo tyrimo tikslas yra nustatyti kokiomis sąlygomis ir koku mastu liekanos gali išlikti iš šių gyvūnų pagamintuose maisto produktuose. Be to, tyrimais turi būti įmanoma nustatyti išlauką.
- 3) Tais atvejais, kai veterinarinis vaistas numatytas maistiniams gyvūnams, liekanoms skirtuose dokumentuose turi būti nurodyta:
 - a) koku mastu ir kaip ilgai veterinarinio vaisto ar jo metabolitų liekanos išlieka gydytų gyvūnų valgomuose audiniuose ar iš jų gautuose piene, kiaušiniuose ir (arba) meduje (vaške, jei taikoma);
 - b) kad, siekiant išvengti pavojaus, kuris kiltų vartojant iš gydyto gyvūno pagamintus maisto produktus, įmanoma nustatyti realią vaisto išlauką, kurios galima laikytis įprastomis ūkininkavimo sąlygomis;
 - c) kad analitiniai metodai, kuriais buvo tiriamas liekanų pasišalinimas, yra patvirtinti kaip pakankami būtinai garantijai, kad pateikti duomenys apie liekanas yra tinkami išlaukai apskaičiuoti, suteikti.

IIIa.3B1. Vaisto identifikavimas

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

- a) sudėtį;
- b) atitinkamos (-ų) partijos (-ų) fizikinių ir cheminių tyrimų (potencijos ir grynumo) rezultatus;
- c) partijos identifikaciją.

IIIa.3B2. Liekanų pasišalinimas

- 1) Šių tyrimų, kuriais matuojama liekanų pasišalinimo sparta tiksliniame gyvūne po paskutinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, tikslas – nustatyti išlauką, būtiną siekiant užtikrinti, kad maisto produktuose, pagamintuose iš gydytų gyvūnų, nebūtų liekanų, galinčių kelti pavojų vartotojams.
- 2) Pranešama apie esamą veterinarinio vaisto sudedamųjų dalių didžiausią leistiną liekanų kiekį atitinkamose tikslinėse gyvūnų rūšyse.
- 3) Liekanų kiekiai nustatomi pakankamu laiko momentų skaičiumi po to, kai tiriami gyvūnai gauna galutinę veterinarinio vaisto dozę. Tyrimai su žinduoliais ir paukščiais atliekami pagal VICH GL48 ir kitas atitinkamas gaires. Liekanų meduje tyrimai atliekami pagal VICH GL56, o liekanų pasišalinimo tyrimai su vandens gyvūnų rūšimis atliekami pagal VICH GL57.
- 4) Remiantis vertinimu, išnagrinėjamas siūlomos išlaukos pagrindimas.

IIIa.3B3. Liekanų tyrimo analitinis metodas

- 1) Liekanų pasišalinimo tyrimas (tyrimai), analitinis (-iai) metodas (-ai) ir jo (-ų) tinkamumo patvirtinimas atliekami pagal VICH GL49.
- 2) Siūlomo analitinio būdo tinkamumas įvertinamas atsižvelgiant į mokslo ir technikos žinių lygį paraiškos pateikimo metu.

IIIa.4. **4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)**

IIIa.4A. **Ikiklinikiniai tyrimai**

Ikiklinikiniais tyrimais siekiama iširti tikslinių gyvūnų saugumą ir vaisto veiksmingumą, jie taip pat reikalingi vaisto farmakologiniam aktyvumui, farmakokinetinėms savybėms, dozei ir intervalams tarp dozių, atsparumui (jei taikoma) ir tikslinių gyvūnų vaisto toleravimui nustatyti.

IIIa.4A1. **Farmakologija**

IIIa.4A1.1. **Farmakodinamika**

- 1) Apibūdinamas veterinariniame vaiste esančios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) farmakodinaminis poveikis.
- 2) Tinkamai aprašomas veikimo būdas ir farmakologinis poveikis, kuriais grindžiamas rekomenduojamas praktinis taikymas, įskaitant antrinį poveikį (jei toks yra). Paprastai ištiriamas poveikis pagrindinėms organizmo funkcijoms. Rezultatai išreiškiami kiekybiškai, pavyzdžiui, naudojant dozės ir poveikio kreives, laiko ir poveikio kreives ir pan., o ten, kur įmanoma, palyginami su duomenimis apie medžiagą, kurios aktyvumas žinomas. Nustačius, kad veiklioji medžiaga yra aktyvesnė, įrodomas skirtumas ir pateikiamas statistinis patikimumo vertinimas.
- 3) Tiriamas bet koks kitų vaisto charakteristikų, kaip antai įvedimo į organizmą būdo ar formuluotės, poveikis veikliosios medžiagos farmakologiniam aktyvumui.
- 4) Tyrimų eksperimentiniai metodai, jei jie nėra standartiniai, aprašomi taip, kad juos būtų galima pakartoti ir įrodyti jų patikimumą. Eksperimentų rezultatai išdėstomi aiškiai ir pateikiami visų statistinių palyginimų rezultatai.
- 5) Turi būti aprašytas bet koks kiekybinis poveikio pasikeitimas dėl pakartotinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, išskyrus atvejus, kai pateikiama pagrįstų priežasčių to nedaryti.

IIIa.4A1.2. **Farmakokinetika**

- 1) Pagrindiniai farmakokinetiniai duomenys apie veikliąją medžiagą reikalingi vertinant tikslinių gyvūnų saugumą ir veterinarinio vaisto veiksmingumą tikslinėms rūšims, ypač jei tai nauja medžiaga ar formuluotė.
- 2) Farmakokinetikos tyrimų su tikslinių rūšių gyvūnais tikslai gali būti skirstomi į keturias pagrindines grupes:
 - a) į formuluotę įeinančios veikliosios medžiagos pagrindinių farmakokinetinių savybių (t. y. absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir ekskrecijos) apibūdinimas;
 - b) ryšio tarp veterinarinio vaisto dozavimo, koncentracijos plazmoje ir audiniuose laikui bėgant ir farmakologinio, terapinio ar toksinio poveikio tyrimas;
 - c) jei būtina, atskirų tikslinių rūšių gyvūnų farmakokinetinių parametrų palyginimas ir galimų skirtumų tarp rūšių, kurie turi poveikį tikslinio gyvūno saugumui ir veterinarinio vaisto veiksmingumui, nagrinėjimas;
 - d) jei būtina, biologinio įsisavinamumo palyginimas, kad būtų galima susieti įvairių vaistų, farmacinių formų, stiprumo ar skyrimo būdų saugumo ir veiksmingumo informaciją, arba gamybos ar sudėties pokyčių poveikio palyginimas, įskaitant bandomąją ir galutinę formuluotę.
- 3) Farmakokinetikos tyrimai su tikslinių rūšių gyvūnais paprastai reikalingi kaip papildomi tyrimai greta farmakodinaminių tyrimų siekiant nustatyti saugų ir veiksmingą dozavimo būdą (įvedimo į organizmą būdas ir vieta, dozė, dozavimo intervalas, įvedimų į organizmą skaičius ir kt.). Gali būti reikalingi papildomi farmakokinetikos tyrimai dozavimui pagal populiacijos kintamus rodiklius nustatyti.

- 4) Jeigu farmakokinetikos tyrimų duomenys pateikiami pagal dokumentų rinkinio 3 dalį, į tokius tyrimų duomenis gali būti daroma nuoroda.
- 5) Dėl fiksuotų derinių žr. IV skirsnį.

IIIa.4A2. **Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika gyvūnams**

- 1) Pateikiama atitinkamų biologinių veterinarinių vaistų (pavyzdžiui, medžiagų, pasižyminčių antimikrobinu ir antiparazitiniu aktyvumu) esamo atsparumo (jei taikoma) ir klinikinę svarbą turinčio galimo atsparumo atsiradimo, susijusio su nurodyta tikslinių gyvūnų rūšių indikacija, informacija. Jei įmanoma, pateikiama informacija apie atsparumo mechanizmą (-us), molekulinį genetinį atsparumo pagrindą ir atsparumo veiksnių perdavimo spartą. Kai reikia, pateikiama informacija apie susietąjį ir kryžminį atsparumą. Pareiškėjas siūlo klinikinės svarbos organizmų atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemones.
- 2) Atsparumas, susijęs su pavojumi žmonėms, nagrinėjamas pagal dokumentų rinkinio 3 dalį. Prireikus pateikiama nuoroda į dokumentų rinkinio 3 dalyje nurodytus duomenis.

IIIa.4A3. **Dozės nustatymas ir patvirtinimas**

- 1) Pateikiami atitinkami duomenys siūlomai dozei, dozavimo intervalui, gydymo trukmei ir bet kokiam laiko intervalui iki pakartotinio gydymo pagrįsti.
- 2) Lauko sąlygomis atliekamų tyrimų atveju pateikiama atitinkama informacija, kaip nurodyta dalyje, skirtoje klinikiniam tyrimams.

IIIa.4A4. **Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas**

- 1) Su tikslinių rūšių gyvūnais tiriamas veterinarinio vaisto vietinis ir sisteminis toleravimas. Tikslinių gyvūnų saugumo tyrimų tikslas yra apibūdinti netoleravimo požymius ir nustatyti tinkamą saugumo atsargą naudojant rekomenduojamą (-us) įvedimo į organizmą būdą (-us). Tai gali būti pasiekta didinant dozę ir (arba) ilginant gydymo trukmę.
- 2) Tyrimo ataskaitoje (-ose) pateikiama išsami informacija apie numatomą farmakologinį poveikį ir visas nepageidaujamas reakcijas. Tikslinių gyvūnų saugos tyrimai atliekami laikantis VICH ir Agentūros paskelbtų atitinkamų gairių. Kiti ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai kartu su atitinkama paskelbtos literatūros informacija taip pat gali suteikti informacijos apie tikslinių rūšių saugumą.

IIIa.4B. **Klinikiniai tyrimai**

IIIa.4B1. **Bendrieji principai**

- 1) Klinikiniai tyrimai rengiami, atliekami ir apie juos pranešama tinkamai atsižvelgiant į VICH ir atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires. Į klinikinių tyrimų, atliktų už Sąjungos ribų, duomenis vertinant paraišką gauti rinkodaros leidimą gali būti atsižvelgiama tik tuo atveju, jei tie duomenys pakankamai tipiški Sąjungos padėčiai.
- 2) Eksperimentiniai duomenys, pvz., tiriamieji ir (arba) bandomieji tyrimai, arba ne eksperimentinių metodų rezultatai patvirtinami įprastomis lauko sąlygomis, nebent būtų pagrįsta kitaip.
- 3) Klinikinių tyrimų tikslas – lauko sąlygomis ištirti veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą tiksliniams gyvūnams įprastomis gyvulininkystės sąlygomis ir (arba) vykdant gerą veterinarijos praktiką. Jais įrodomas veterinarinio vaisto poveikis, jį panaudojus numatytai tikslinei gyvūnų rūšiai, taikant siūlomą dozavimo režimą ir siūlomą (-us) įvedimo būdą (-us). Tyrimo planu siekiama pagrįsti indikacijas ir atsižvelgti į kontraindikacijas pagal gyvūnų rūšį, amžių, veislę ir lytį, veterinarinio vaisto naudojimo instrukcijas ir galimas nepageidaujamas reakcijas.
- 4) Visi veterinarinių vaistų klinikiniai tyrimai atliekami pagal išsamų tyrimų protokolą. Jei preparatus numatoma naudoti Sąjungos veterinariniuose klinikinuose tyrimuose, etiketėje aiškiai ir nenutrūnami užrašoma: „Tik veterinariniams klinikiniam tyrimams“.

- 5) Klinikiniai tyrimai atliekami naudojant kontrolinius gyvūnus (kontroliuojami klinikiniai tyrimai), nebent būtų pagrįsta kitaip. Su nauju vaistu gauti veiksmingumo tyrimo rezultatai lyginami su tokiais pat tikslinių rūšių gyvūnų, kurie gavo veterinarinį vaistą, kuriam Sąjungoje suteiktas leidimas, kurio veiksmingumas yra priimtinas ir kurio siūloma (-os) indikacija (-os) yra patvirtinta (-os) naudoti tos pačios tikslinės rūšies gyvūnams gydyti, tyrimų, placebo arba neskiriant gydymo tyrimų duomenimis. Pateikiami visi gauti teigiami ar neigiami rezultatai.
- 6) Klinikinių tyrimų planavimo, analizės ir vertinimo protokoluose naudojami pagal atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires nustatyti statistikos principai, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip.

IIIa.4B2. Dokumentai

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

IIIa.4B2.1. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai

Pagal galimybes reikia pateikti duomenis apie šių tyrimų rezultatus:

- a) įrodančių farmakologinį aktyvumą;
- b) įrodančių farmakodinaminius mechanizmus, sukeliančius terapinį efektą;
- c) parodančių pagrindinius farmakokinetikos duomenis;
- d) parodančių tikslinių gyvūnų saugumą;
- e) nustatančių ir patvirtinančių dozę (įskaitant dozės intervalą, gydymo trukmę ir bet kokį laiko intervalą iki pakartotinio gydymo);
- f) atsparumo testų ir tyrimų, jei taikoma.

Tokiu atveju, kai atliekant testus gaunami netikėti rezultatai, tie rezultatai pakankamai išsamiai aprašomi. Be to, visas ikiklinikinių tyrimų ataskaitas sudaro šios dalys:

- a) santrauka;
- b) tyrimo protokolas;
- c) išsamus tikslų, plano ir atlikimo aprašymas, įtraukiant taikytus metodus, naudotą įrangą ir medžiagas, gyvūnų rūšį, amžių, svorį, lytį, skaičių, veislę ar padermę, gyvūnų identifikavimą, dozę, įvedimo į organizmą būdą ir laiką;
- d) statistinė rezultatų analizė;
- e) objektyvus gautų tyrimų rezultatų aptarimas, pagal kurį galima spręsti apie veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą tiksliniam gyvūnui.

Bet koks duomenų praleidimas pagrindžiamas.

IIIa.4B2.2. Klinikinių tyrimų rezultatai

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

Rinkodaros leidimo turėtojas turi imtis visų būtinų priemonių, kad originalūs pirminiai dokumentai, kurie yra pateiktų duomenų pagrindas, būtų saugomi mažiausiai penkerius metus po to, kai veterinarinio vaisto leidimas daugiau nebeišduodamas.

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

- a) kontrolinių ir tiriamų gyvūnų skaičius, individualiai ar grupėmis gydytų gyvūnų skaičius, pasiskirstymas pagal rūšį, veislę ar padermę, amžių ir lytį;
- b) skaičius gyvūnų, su kuriais tyrimas buvo nutrauktas prieš laiką, taip pat šio nutraukimo priežastys;

- c) patikslinimas, ar kontroliniai gyvūnai:
 - i) nebuvo gydomi;
 - ii) gavo placebo;
 - iii) gavo kitą veterinarinį vaistą, kuriam Sąjungoje suteiktas leidimas, kurio veiksmingumas yra priimtinas ir kurio siūloma (-os) indikacija (-os) yra patvirtinta (-os) naudoti tos pačios tikslinės rūšies gyvūnams gydyti, arba
 - iv) gavo tą pačią tiriamą veikliąją medžiagą, kuri yra kitos formuluotės vaiste, arba įvesta į organizmą kitu būdu;
- d) nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnumas;
- e) poveikio gyvūnų produktyvumui stebėjimai, jeigu reikia;
- f) duomenys apie tiriamus gyvūnus, kuriems dėl amžiaus, auginimo, šėrimo metodo ar jų paskirties gali padidėti rizika arba kurie dėl fiziologinės būklės ar patologijos reikalauja ypatingo dėmesio;
- g) statistinis rezultatų vertinimas.

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

IIIb SKIRSNIS

IMUNOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI

Toliau nurodyti reikalavimai taikomi 4 straipsnio 5 dalyje apibrėžtiems imunologiniams veterinariniams vaistams, išskyrus, kai IV skirsnyje nustatyta kitaip.

IIIb.1. **1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka**

Žr. I skirsnį.

IIIb.2. **2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai bei mikrobiologiniai duomenys)**

IIIb.2.A. **Produkto aprašymas**

IIIb.2A1. **Kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

- 1) Vaisto visų sudedamųjų dalių kokybinė sudėtis – tai pavadinimas arba aprašymas:
 - a) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų);
 - b) adjuvantų sudėties;
 - c) kitų pagalbinių medžiagų, nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, sudedamoji (-osios) dalis (-ys), įskaitant konservantus, stabilizatorius, dažiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas, žymenis ir kt.;
 - d) pridedamus tirpiklius tirpinimui.
- 2) Šie 1 punkte pateikti duomenys papildomi visais svarbiais duomenimis, apibūdinančiais pirmines pakuotes ir, jei reikia, išorines pakuotes, bei prireikus jų uždarymo būdą, kartu su išsamiu aprašymu tų prietaisų, kurie padės tą imunologinį veterinarinį vaistą naudoti ar įvesti ir kurie bus pateikiami kartu su vaistais. Jeigu prietaisas nėra pateikiamas kartu su imunologiniu veterinariniu vaistu, nurodoma atitinkama informacija apie prietaisą, jei to reikia vaisto vertinimui.
- 3) Įprastinė terminija, vartojama aprašant sudedamąsias imunologinio veterinarinio vaisto dalis, nepažeidžiant kitų 8 straipsnio nuostatų, yra:

- a) aprašant medžiagas, nurodytas Europos farmakopėjoje, ar, jei jos nėra, vienos iš valstybių narių farmakopėjoje – pagrindinis straipsnio pavadinimas, kuris yra privalomas aprašant visas šias medžiagas, ir nuorodos į atitinkamą farmakopėją;
 - b) kai aprašomos kitos medžiagos – INN, rekomenduotas PSO; prie šio pavadinimo gali būti pridėtas kitas nepatentuotas pavadinimas arba, tokių nesant, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagoms, neturinčioms tarptautinio nepatentinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją;
 - c) aprašant dažiklius – „E“ kodas, priskirtas pagal Direktyvą 2009/35/EB.
- 4) Pateikiant imunologinio veterinarinio vaisto veikliųjų medžiagų kiekybinę sudėtį, kiekvienai jų reikia nurodyti, jei įmanoma, organizmų skaičių, specifinių baltymų kiekį, svorį, tarptautinių vienetų (TV) ar biologinių vienetų skaičių dozuotėje arba tūrio vienetu, o adjuvantui ir pagalbinėms medžiagoms – kiekvieno svorį ar tūrį, deramai atsižvelgiant į pagal IIb.2B dalį pateikiamus duomenis.
 - 5) Esant nustatytam tarptautiniam biologinio aktyvumo vienetui, būtina jį taikyti.
 - 6) Kai paskelbtų duomenų apie biologinio aktyvumo vienetus nėra, ingredientų biologinis aktyvumas apibrėžiamas nedviprasmiškai, pavyzdžiui, nurodant kiekį, nustatytą atliekant gatavo vaisto titravimą arba potencijos tyrimą.
 - 7) Sudėtis pateikiama nurodant mažiausius kiekius ir, jei reikia, didžiausius kiekius.

IIIb.2A2. **Vaisto kūrimas**

- 1) Pateikiamas paaiškinimas, nurodant ne mažiau išsamią informaciją nei:
 - a) sudėties pasirinkimas ir sudedamųjų dalių pasirinkimas, ypač atsižvelgiant į jų numatomas funkcijas ir atitinkamas koncentracijas;
 - b) pagrindžiamas konservanto įtraukimas į sudėtį;
 - c) pirminės pakuotės ir talpyklės bei jos uždarymo sistemos, naudojamos gatavam vaistui laikyti ir naudoti, tinkamumas. Pateikiami duomenys apie gatavo vaisto ir pirminės pakuotės sąveiką visais atvejais, kai tokio pobūdžio riziką galima numatyti, ypač jei kalbama apie injekcinius preparatus;
 - d) galima tolesnė pakuotė, išorinė pakuotė, jei reikia;
 - e) siūlomi pakuočių dydžiai, susiję su siūlomu įvedimo į organizmą būdu, dozavimas ir tikslinės rūšys;
 - f) bet koks perteklius formuluotėje, kad galiojimo laiko pabaigoje būtų užtikrinta minimali potencija ir (arba) antigeno kiekis, pateikiant pagrindimą;
 - g) veikliosios medžiagos ir gatavo produkto gamybos proceso pasirinkimas;
 - h) aptariami gamybos proceso (-ų), naudojamo (-ų) klinikiniuose tyrimuose naudojamoms partijoms gaminti, ir paraiškoje gauti rinkodaros leidimą aprašyto proceso skirtumai;
 - i) kai skiriant gatavą vaistą rekomenduojama atlikti papildomą tyrimą (pvz., diagnostinį tyrimą), pateikiama atitinkama informacija apie tyrimą.
- 2) Šis paaiškinimas grindžiamas vaisto kūrimo moksliniais duomenimis.

IIIb.2B. Gamybos metodo aprašymas

- 1) Gamybos metodo aprašymas, pridedamas prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą, vadovaujantis 8 straipsniu, turi būti toks, kad suteiktų pakankamai informacijos apie atliktas operacijas, įskaitant pagrindinių gamybos proceso etapų nustatymą.
- 2) Gamybos proceso aprašyme nurodyta bent tokia informacija:
 - a) įvairių gamybos etapų (įskaitant antigeno gamybą ir gryninimo procedūras) aprašas, prie kurio pridedama proceso schema, kad būtų galima spręsti apie galimybę tiksliai pakartoti gamybos procedūrą ir gatavo vaisto keliamą riziką ar žalingą poveikį, pvz., mikrobiologinį užterštumą;
 - b) gaminant nenutrūkstamai – tokia informacija, iš kurios galima spręsti apie visų gatavo vaisto partijų vienodumą ir homogeniškumą. Pateikiama informacija apie tai, kaip apibrėžiama partija, ir apie komercinį (-ius) partijos (-ų) dydį (-ius);
 - c) visų atitinkamuose etapuose naudotų medžiagų sąrašas, įskaitant tas, kurių negalima dar kartą panaudoti gamybos procese;
 - d) išsami informacija apie kiekybinį visų maišomų medžiagų santykį, įskaitant tipinį gamybos partijos pavyzdį;
 - e) proceso kontrolės priemonių sąrašas, įskaitant gamybos etapą, kuriame jos taikomos;
 - f) dėl sterilių produktų, kai naudojamos ne farmakopėjos sterilizacijos sąlygos, išsamus taikomų sterilizacijos procesų ir (arba) aseptinių procedūrų aprašymas.
- 3) Visų gamybos procese taikytų kontrolės metodų patvirtinimas aprašomas, dokumentuojamas ir pateikiami rezultatai, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip. Pagrindinių gamybos proceso etapų patvirtinimas įrodomas, o viso gamybos proceso patvirtinimas įrodomas pateikiant trijų iš eilės partijų, pagamintų taikant aprašytą metodą, rezultatus.

IIIb.2C. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė

- 1) Šioje dalyje pradinėmis medžiagomis vadinami visi komponentai, naudojami imunologiniam veterinariniam vaistui gaminti.
- 2) Prekyboje esančios paruoštos naudoti adjuvantinės sistemos, pažymėtos prekės ženklu, ir auginimo terpės, kurios naudojamos veikliajai medžiagai gaminti, sudarytos iš kelių veikliajai medžiagai gaminti naudojamų komponentų, laikomos viena pradine medžiaga. Nepaisant to, informacija apie kokybinę ir kiekybinę sudėtį pateikiama, jeigu valdžios institucijos mano, kad tokia informacija yra susijusi su gatavo vaisto kokybe arba bet koku galimu jo keliamu pavojumi.
- 3) Jei toms auginimo terpėms ar adjuvantinėms sistemoms ruošti naudojamos gyvūninės kilmės medžiagos, turi būti ištrauktos naudotos gyvūnų rūšys ir audiniai ir įrodoma atitiktis atitinkamiems Europos farmakopėjos sistemos straipsniams, įskaitant bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius.
- 4) Pareiškėjas pateikia dokumentus, kuriais įrodoma, kad pradinės medžiagos, įskaitant sėjines medžiagas, darbinės ląstelių kultūras, serumo partijas ir kitas medžiagas, gautas iš tų rūšių gyvūnų, kurios yra susijusios su USE perdavimu ir veterinarinio vaisto gamyba, atitinka „Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminių encefalopatijų sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ar veterinarinius vaistus rizikos mažinimo“ reikalavimus ir atitinkamo Europos farmakopėjos straipsnio reikalavimus. Atitiktis įrodyti gali būti naudojami Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato išduoti tinkamumo sertifikatai su nuoroda į atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį.
- 5) Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos, informacija apie visų pradinių medžiagų partijų kokybės kontrolei reikalingus atlikti tyrimus ir partijos tyrimo rezultatus pagal visus naudotus komponentus, laikantis šios dalies reikalavimų.

- 6) Norint įrodyti atitiktį nurodytai specifikacijai pateikiami pradinių medžiagų analizės sertifikatai.
- 7) Dažikliai visais atvejais atitinka Tarybos direktyvos 2009/35/EB reikalavimus.
- 8) Antibiotikų naudojimas gamybos metu ir konservantų įtraukimas į gatavo produkto sudėtį turi būti pagrįstas ir atitikti Europos farmakopėjos reikalavimus.
- 9) Naujų pagalbinių medžiagų, t. y. Sąjungoje pirmą kartą veterinarinio vaisto gamybai arba naujam įvedimo būdui naudojamos (-ų) pagalbinės (-ių) vaistą sudarančios (-ių) medžiagos (-ų), gamybos, charakterizavimo ir kontrolės duomenys pateikiami kartu su nuorodomis į pagalbinius saugumo duomenis, tiek ikiklinikinius, tiek ir klinikinius. Jeigu tai dažikliai, atitikties deklaracijos laikomos pakankamomis, kaip nurodyta II.2C2 dalies 3 ir 4 punktuose.

IIIb.2C1. **Į farmakopėjas įrašytos pradinės medžiagos**

- 1) Taikomi visų pradinių medžiagų straipsniai, esantys Europos farmakopėje, nebent pateikiamas tinkamas pagrindimas.
- 2) Jeigu pradinių medžiagų Europos farmakopėje nėra, kiekviena valstybė narė, jei vaistai gaminami jos teritorijoje, gali reikalauti laikytis tos valstybės narės nacionalinės farmakopėjos.
- 3) Analizės metodų aprašyti nereikia, pakanka tik pateikti tikslią nuorodą į farmakopėjos straipsnį.
- 4) Kiekvienos pradinių medžiagų gamybinės partijos įprasti tyrimai turėtų būti tokie, kaip nurodyta paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Jei atliekami kiti tyrimai, nenurodyti farmakopėje, pateikiami įrodymai, kad pradinės medžiagos atitinka farmakopėje nurodytus reikalavimus.
- 5) Jei Europos farmakopėjos ar valstybės narės farmakopėjos straipsnio specifikacijos ar kitų nuostatų nepakanka medžiagos kokybei garantuoti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš asmens, pateikusio prašymą dėl rinkodaros leidimo, pateikti išsamesnių duomenų. Apie manomus nepakankamus duomenis informuojamos už atitinkamą farmakopėją atsakingos institucijos.

IIIb.2C2. **Į farmakopėją neįrašytos pradinės medžiagos**

IIIb.2C2.1. **Biologinės kilmės pradinės medžiagos**

- 1) Aprašymas pateikiamas straipsniuose.
- 2) Kai įmanoma, vakcina gaminama remiantis ląstelių kultūrų sistema ir su žinomomis darbinėmis ląstelių kultūromis. Gaminant imunologinių veterinarinių vaistų serumą, reikia nurodyti naudojamų gyvūnų kilmę, bendrąją sveikatos ir imunologinę būklę, naudotų pradinių medžiagų mišinius.
- 3) Apibūdinama pradinių medžiagų kilmė, įskaitant geografinį regioną, bei istorija ir pateikiami atitinkami dokumentai.
- 4) Turi būti pakankamai išsamiai aprašytos pradinių medžiagų, gautų genų inžinerijos būdu, pradinės ląstelės ar padermės, raiškos vektoriaus konstrukcija (pavadinimas, kilmė, replikacijos funkcija, skatintojo reguliatorius (-iai) ir kiti reguliavimo elementai), realiai įterptų DNR ar RNR sekų kontrolė, oligonukleotidų intraląstelinio plazmidinio vektoriaus sekos, plazmidės, naudotos kotransfekcijai, pridėti ar panaikinti genai, galutinės konstrukcijos biologinės savybės ir išreikšti genai, kopijų skaičius ir genetinis stabilumas.
- 5) Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų (GMO) atveju prie paraiškos dalies, skirtos kokybei, pridedami dokumentai, kurių reikalaujama pagal Direktyvą 2001/18/EB.

- 6) Sėjinės medžiagos, įskaitant darbinės ląstelių kultūras, ir gauti žaliaviniai serumai, skirti antiserumams gaminti, tiriami dėl identiško, o pašalinių patogenų nebuvimas įrodomas pagal Europos farmakopėją.
- 7) Apie visas biologinės kilmės medžiagas, naudojamas bet kuriame gamybos proceso etape, pateikiama informacija. Teiktina ši informacija:
 - a) išsamus medžiagų kilmės aprašas;
 - b) išsamus taikyto apdorojimo, gryninimo ir inaktyvinimo bei gamybos metu naudotų šių procesų ir kontrolės priemonių tinkamumo patvirtinimo aprašas;
 - c) išsamus visų kiekvienos medžiagos serijos užterštumo tyrimų aprašas.
- 8) Jei aptinkama arba įtariama, kad yra pašalinių patogenų, atitinkama medžiaga pašalinama arba perdirbama, siekiant sumažinti jų buvimo riziką taikant patvirtintą apdorojimą. Jeigu po apdorojimo nustatomas ar įtariamas pašalinių medžiagų buvimas, tokia medžiaga naudojama tik jeigu papildomas medžiagos apdorojimas užtikrina pašalinių medžiagų pašalinimą ir (arba) inaktyvinimą; tokių pašalinių patogenų pašalinimas ir (arba) inaktyvinimas įrodomas.
- 9) Jei naudojamos darbinės ląstelių kultūros, turi būti įrodyta, kad ląstelių savybės nepakito iki didžiausio persėjimų skaičiaus, naudojamo gamybai.
- 10) Gyvų susilpnintų vakcinų atveju turi būti patvirtintas darbinės ląstelių kultūros susilpninimo charakteristikų stabilumas. Išskyrus atvejus, kai tam tikra savybė yra susijusi su susilpninimu (pvz., genas žymeklis, šiluminis stabilumas), tai paprastai pasiekama be virulentiškumo atsistatymo tikslinių rūšių gyvūnuose.
- 11) Pareikalavus pateikiami biologinės pradinės medžiagos ar reagentų, naudojamų atliekant tyrimų procedūras, mėginiai, kad kompetentingai institucijai būtų galima atlikti kontrolinius tyrimus.

IIIb.2C2.2. **Nebiologinės kilmės pradinės medžiagos**

Aprašymas pateikiamas straipsniuose, kuriuose turi būti:

- a) nurodytas pradinės medžiagos pavadinimas, atitinkantis IIIb.2A1 dalies 3 punkto reikalavimus, papildytas moksliniais ar komerciniais sinonimais;
- b) pateiktas pradinės medžiagos aprašas tokia pat forma, kuri naudojama Europos farmakopėjos aprašomajame punkte;
- c) nurodyta pradinės medžiagos funkcija;
- d) nurodyti identifikavimo metodai;
- e) pateikti visi specialūs įspėjimai dėl pradinės medžiagos laikymo sąlygų ir, jei reikia, saugojimo laiko.

IIIb.2D. **Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai**

- 1) Dokumentų rinkinyje pateikiami duomenys, susiję su kontroliniais tyrimais, atliekamais tarpiniuose gamybos etapuose, siekiant patikrinti gamybos proceso nuoseklumą ir gatavą vaistą. Kiekvienam kontroliniam tyrimui nustatomos specifikacijos, o analizės metodai aprašomi. Pateikiami parametrai, laikomų labai svarbiais gamybos procesui, kontroliniai tyrimai, nebent pagrįsta elgtis kitaip.
- 2) Inaktyvintos ar toksoidinės vakcinos, inaktyvinimas ar detoksikacija tikrinama kiekviename gamybos etape kaip galima greičiau po inaktyvinimo ar detoksikacijos pabaigos ir po neutralizacijos, jeigu ji atliekama, bet dar iki kito gamybos etapo.
- 3) Pagal Direktyvos 2010/63/ES nuostatas ir Europos konvenciją dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos tyrimai atliekami naudojant kuo mažiau gyvūnų ir sukelti kuo mažiau skausmo, kančios, streso ar ilgalaikio sužalojimo. Jeigu įmanoma, atliekamas alternatyvus *in vitro* tyrimas, jei taip pakeičiamas gyvūnų naudojimas, sumažinamas jų naudojimo mastas arba sumažinamos jų kančios.

IIIb.2E. Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai

- 1) Tiriant gatavą vaistą, visada pakankamai išsamiai aprašomi gatavo vaisto analizės metodai, kad būtų galima vertinti kokybę.
- 2) Kai yra atitinkami farmakopėjų straipsniai ir kai taikomi kiti kontrolės metodai ir ribos, nei nurodytieji Europos farmakopėjoje ar, jei jos nėra, valstybės narės farmakopėjoje, pateikiama įrodymų, kad gatavas vaistas, ištyrus jį pagal šiuos straipsnius, atitinka farmakopėjos kokybės reikalavimus atitinkamai farmacinei formai. Paraiškoje gauti rinkodaros leidimą pateikiamas tyrimų, atliktų su reprezentatyviais kiekvienos gatavo vaisto partijos mėginiais, sąrašas. Nurodomas visos galutinės vakcinos, o ne jos partijos (-ų) tyrimų dažnumas. Nurodomos ir pagrindžiamos bet kokios išleidimo ribos. Pateikiamas su gatavu vaistu atliktų kontrolinių tyrimų patvirtinimas.
- 3) Pateikiama informacija apie pamatinės medžiagos nustatymą ir pakeitimą. Jei buvo naudojamas daugiau kaip vienas pamatinis etalonas, pateikiama vertinimo istorija, kurioje aprašoma, kaip buvo išlaikytas skirtingų etalonų ryšys.
- 4) Jei įmanoma, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė Europos farmakopėjos medžiaga. Jei naudojami kiti pamatiniai preparatai ar etalonai, jie identifikuojami ir išsamiai apibūdinami.
- 5) Pagal Direktyvos 2010/63/ES nuostatas ir Europos konvenciją dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos tyrimai atliekami naudojant kuo mažiau gyvūnų ir sukelti kuo mažiau skausmo, kančios, streso ar ilgalaikio sužalojimo. Jeigu įmanoma, atliekamas alternatyvus *in vitro* tyrimas, jei taip pakeičiamas gyvūnų naudojimas, sumažinamas jų naudojimo mastas arba sumažinamos jų kančios.
- 6) Bendrosios gatavo vaisto charakteristikos
Bendrųjų charakteristikų tyrimai, kai taikoma, yra susiję su išvaizda ir fizikiniais ar cheminiais tyrimais, pvz., laidumo, pH, klampumo ir pan. Pareiškėjas nustato kiekvienos iš šių charakteristikų specifikacijas su atitinkamomis priimtiniomis ribinėmis vertėmis.
- 7) Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas
Jeigu būtina, atliekami specifiniai identifikavimo tyrimai. Prireikus identifikavimo tyrimas gali būti derinamas su partijos titro arba potencijos tyrimu.
- 8) Partijos titras ar potencija
Atliekamas kiekvienos partijos veikliosios medžiagos kiekybinis tyrimas siekiant įrodyti, kad kiekviena partija turi atitinkamą potenciją ar titrą jos saugumui ir veiksmingumui užtikrinti.
- 9) Adjuvantų identifikavimas ir analizė
Patikrinamas adjuvantų pobūdis, kiekis ir jų sudedamosios dalys gatavame vaiste, nebent pagrįsta elgtis kitaip.
- 10) Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė
Pagal poreikį turi būti atliekami pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų) bent identifikavimo tyrimai.
Turi būti atliekami privalomi tyrimai mažiausiam ir didžiausiam konservuojamųjų medžiagų kiekiui nustatyti. Taip pat nustatomas bet kurios pagalbinės medžiagos, galinčios sukelti nepageidaujamą reakciją, didžiausias kiekis.
- 11) Sterilumo ir grynumo tyrimas
Laikantis Europos farmakopėjos, įrodoma, kad parenteriniu būdu duodamuose vaistuose nėra pašalinių patogenų (bakterijų, mikoplazmos, grybų ir, jei reikia, bakterinio endotoksino). Ne skystų, neparenteriniu būdu duodamų vaistų atveju, kai tai tinkamai pagrįsta, vietoj sterilumo tyrimo gali būti priimtina laikytis didžiausios biologinio užkrėtimo ribos.

Atsižvelgiant į imunologinio veterinarinio vaisto rūšį ir gamybos metodą bei sąlygas, atliekami atitinkami tyrimai, įrodantys pašalinių patogenų ar kitų medžiagų nebuvimą. Siekiant įrodyti, kad nėra pašalinių patogenų, taikomas rizika pagrįstas metodas, kaip aprašyta Europos farmakopėjoje.

12) Liekamasis drėgnis

Atliekamas kiekvienos liofilizuoto produkto partijos liekamojo drėgnio tyrimas.

13) Pripildymo tūris

Siekiant įrodyti tinkamą pripildymo tūrį, atliekami atitinkami tyrimai.

IIIb.2F. **Partijų vienodumas**

Siekiant užtikrinti, kad kiekvienos partijos vaisto kokybė yra tokia pati, ir įrodyti atitiktį įprastai gamybai būdingų trijų iš eilės paimtų partijų viso protokolo specifikacijoms, pateikiami visų gamybos metu atliktų ir gatavo vaisto tyrimų rezultatai. Gauti kombinuotų vaistų vienodumo duomenys gali būti naudojami vaisto derivatams, kurių sudėtyje yra vienas ar keli tie patys komponentai.

IIIb.2G. **Stabilumo tyrimai**

1) Stabilumo tyrimai apima veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto, įskaitant tirpiklį (-ius), jei reikia, stabilumą.

2) Aprašomi tyrimai, atlikti siekiant pagrįsti galiojimo laiką, rekomenduojamas laikymo sąlygas ir pareiškėjo siūlomas veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto specifikacijas pasibaigus galiojimo laikui. Šie tyrimai visada atliekami realiu laiku.

Jei tarpiniai produktai, gauti įvairiais gamybos proceso etapais, yra sandėliuojami, numatomos laikymo sąlygos ir trukmė turi būti tinkamai pagrįstos turimais stabilumo duomenimis.

3) Gatavo vaisto stabilumo tyrimai atliekami su ne mažiau kaip trimis tipinėmis partijomis, pagamintomis pagal aprašytą gamybos procesą, ir galutinėje (-se) pakuotėje (-se) supakuotais vaistais; šie tyrimai apima biologinius bei fizikinius ir cheminius stabilumo tyrimus, kurie atliekami reguliariais intervalais su gatavu vaistu iki 3 mėnesių po deklaruojamo galiojimo laiko pabaigos.

4) Apibendrinime turi būti pateikti tyrimų duomenys, kuriais patvirtinamas siūlomas galiojimo laikas laikant rekomenduojamomis sąlygomis. Į stabilumo tyrimo rezultatus atsižvelgiama nustatant atitinkamas formuluotės ir išleidimo specifikacijas, kad būtų užtikrinta produkto atitiktis nurodytam galiojimo laikotarpiui.

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

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

7) Gauti kombinuotų vaistų stabilumo duomenys gali būti naudojami, kai tinkamai pagrįsta, vaisto derivatams, kurių sudėtyje yra vienas ar keli tie patys komponentai.

8) Daugiadozių talpyklių atvejais, jeigu reikia, pateikiami stabilumo duomenys, kuriais pagrindžiamas vaisto galiojimo laikas pirmą kartą atkimšus arba atidarius, ir apibūdinama galiojimo laiko pradėjus naudoti specifikacija.

9) Taip pat nurodomas visų konservantų veiksmingumas.

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

- 11) Jei veikliosios medžiagos yra sandėliuojamos, numatomos laikymo sąlygos ir trukmė nustatomos remiantis stabilumo duomenimis. Šiuos duomenis galima gauti ištyrus pačias veikliąsias medžiagas arba atliekant atitinkamus gatavo vaisto tyrimus.

IIIb.2H. **Kita informacija**

Į dokumentus gali būti įtraukta su imunologinio veterinarinio vaisto kokybe susijusi informacija, neaprašyta šiame skirsnyje.

IIIb.3. **3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)**

IIIb.3A. **Bendrieji reikalavimai**

- 1) Saugos dokumentai turi būti tinkami, kad būtų galima įvertinti:
 - a) imunologinio veterinarinio vaisto, kai jis skiriamas tikslinėms rūšims, saugumą ir bet kokią nepageidaujamą poveikį, kuris gali pasireikšti siūlomomis naudojimo sąlygomis; šis nepageidaujamas poveikis turi būti įvertintas, lyginant duomenis su vaisto teikiama nauda;
 - b) galimą žalingą veterinarinio vaisto ar medžiagos liekanų iš gydytų gyvūnų pagamintuose maisto produktuose poveikį žmogui;
 - c) galimą riziką dėl žmogaus sąlyčio su veterinariniu vaistu, pavyzdžiui, duodant veterinarinį vaistą gyvūnui;
 - d) galimą pavojų aplinkai, susijusį su veterinarinio vaisto naudojimu.
- 2) Ikiklinikiniai tyrimai atliekami laikantis geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimų.

Ne pagal GLP atliekami netikslinių rūšių tyrimai, taip pat tyrimai, kurių metu vertinamos imunologinės, biologinės ir genetinės vakcinų savybės tinkamai kontroliuojamomis sąlygomis, gali būti priimtini. Kiti nukrypimai pagrindžiami.
- 3) Visi saugumo tyrimai atliekami pagal išsamų, gerai apgalvotą ir raštu dar iki tyrimų pradžios išdėstytą tyrimų protokolą. Sudarant tyrimų protokolą ir atliekant tyrimus, turi būti užtikrinama tiriamųjų gyvūnų gerovė ir jos veterinarinė priežiūra.
- 4) Saugumo tyrimai organizuojami, vykdomi, duomenys renkami, pateikiami ir patvirtinami pagal iš anksto raštu pateiktas metodikas.
- 5) Klinikiniai tyrimai (lauko tyrimai) atliekami laikantis nustatytų geros klinikinės praktikos (GKP) principų. Nukrypimai pagrindžiami;
- 6) Saugumo tyrimai atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus. Nukrypimai pagrindžiami;
- 7) Saugumo tyrimai turi būti atliekami su tomis gyvūnų rūšimis, kurioms yra skirti vaistai. Naudotina dozė turi būti rekomenduojamas naudoti vaisto kiekis, o partijos saugumo tyrimams atlikti atrenkamos iš partijos ar partijų, pagamintų pagal paraiškos 2 dalyje aprašytą gamybos procesą.
- 8) B.1, B.2 ir B.3 skirsniuose aprašytuose laboratoriniuose tyrimuose naudotinoje veterinarinio vaisto dozėje turi būti maksimalus titras, antigeno kiekis arba potencija. Jeigu būtina, antigeno koncentracija gali būti pakeista, kad būtų pasiekta reikalaujama dozė.
- 9) Imunologinio veterinarinio vaisto saugumas turi būti įrodytas kiekvienai iš tikslinės gyvūnų rūšies kategorijų, kurioms jis rekomenduojamas, naudojant vaistą kiekvienu iš rekomenduojamų būdų bei metodų ir laikantis siūlomo įvedimo į organizmą laiko. Jei mokslškai pagrįsta, gali būti taikomas blogiausias įvedimo į organizmą būdo ir metodo scenarijus.

- 10) Į B.6 skirsnį įtraukti specialūs reikalavimai, skirti imunologiniams veterinariniams vaistams, kuriuose sudaro gyvi organizmai.
- 11) Išsami informacija ir dokumentai, kurie pridedami prie paraiškos dėl rinkodaros leidimo, pateikiami laikantis IIIb.4B dalies 4 punkte ir IIIb.4C dalies 3 punkte apibūdintų ikiklinikinių tyrimų ir klinikinių tyrimų reikalavimų..

IIIb.3B. **Ikiklinikiniai tyrimai**

- 1) Vienkartinės dozės įvedimo į organizmą saugumas

Imunologinis veterinarinis vaistas skiriamas rekomenduojama doze ir visais iš rekomenduojamų įvedimo būdų ir metodų visų tikslinių rūšių ir kiekvienos atitinkamos kategorijos (pvz., atitinkamai mažiausio leistino amžiaus, palikuonių besilaukiančių patelių) gyvūnams, kuriems numatoma jį skirti.

Gyvūnai stebimi ir kasdien tiriami, ar nėra sisteminių ir vietinių reakcijų požymių tol, kol nebesitikima naujos reakcijos, tačiau bet kuriuo atveju stebėti ir tirti reikia ne trumpiau kaip 14 dienų nuo imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą. Prireikus atliekama išsami makroskopinė ir mikroskopinė injekcijos vietos analizė po skerdimo. Stebimi kiti objektyvūs kriterijai – rektalinė temperatūra, zootechniniai rezultatai.

Šis tyrimas gali būti kartotinių dozių tyrimo, reikalaujamo pagal 3 punktą, dalis arba gali būti neatliekamas, jeigu pagal 2 punktą reikalaujami perdozavimo tyrimo rezultatai neparodė jokių reikšmingų sisteminių ar vietinių reakcijų požymių. Jeigu tyrimas neatliekamas, perdozavimo tyrimo metu pastebėtomis sisteminėmis arba vietinėmis reakcijomis turi būti remiamasi vaisto apraše apibūdinant vaisto saugumą.

- 2) Vienkartinio perdozavimo saugumas

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

Imunologinis veterinarinis vaistas, paprastai susidedantis iš dešimt dozių, skiriamas per didelę doze ir visais iš rekomenduojamų įvedimo į organizmą būdų ir metodų tikslinių rūšių jautriausių kategorijų gyvūnams, išskyrus tuos atvejus, kai yra pagrįstų motyvų taikyti kelis panašius įvedimo į organizmą būdus tik pačios jautriausios kategorijos gyvūnams. Jeigu imunologiniai veterinariniai vaistai švirksčiami, dozės ir įvedimo į organizmą būdas (-ai) ir metodas (-ai) parenkami atsižvelgiant į didžiausią tūrį, kuris gali būti suleistas vienu išvirksčimu.

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

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

- 3) Kartotinių vienkartinių dozių įvedimo į organizmą saugumas

Jeigu imunologinis veterinarinis vaistas įvedamas į organizmą daugiau nei vieną kartą, kaip pagrindinės įvedimo į organizmą schemos dalis, kartotinių dozių įvedimo į organizmą tyrimas reikalingas siekiant nustatyti bet kokią nepageidaujamą poveikį, kurį sukelia toks įvedimo į organizmą.

Šis tyrimas atliekamas su jautriausių tikslinių rūšių kategorijų (pavyzdžiui, tam tikros veislės, amžiaus grupės) gyvūnais, įvedant į organizmą imunologinį veterinarinį vaistą kiekvienu rekomenduojamu įvedimo į organizmą būdu ir metodu.

Įvedimų į organizmą skaičius neturi būti mažesnis už didžiausią rekomenduojamą skaičių; jeigu tai vakcinosis, atsižvelgiama į pirminės vakcinacijos ir pirmosios revakcinacijos injekcijų skaičių.

Intervalas tarp įvedimų į organizmą gali būti trumpesnis nei nurodytasis vaisto apraše. Pasirinktas intervalas pagrindžiamas atsižvelgiant į siūlomas naudojimo sąlygas.

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

4) Reprodukcinės funkcijos tyrimas

Reprodukcinės funkcijos tyrimas atliekamas, kai imunologinis veterinarinis vaistas yra skirtas arba gali būti naudojamas vaikingoms patelėms arba dedeklėms ir kai duomenys rodo, kad pradinė medžiaga, iš kurios gautas produktas, gali kelti riziką.

Reprodukcinė patinų, nevaikingų ir vaikingų patelių funkcija tiriama skyrus imunologinio veterinarinio vaisto rekomenduojamą dozę jautriausiu įvedimo į organizmą būdu ir metodu.

Imunologinių veterinarinių vaistų, kuriuos rekomenduojama naudoti vaikingoms patelėms, reprodukcinės funkcijos tyrimas apima įvedimo į organizmą saugumą per visą nėštumo laikotarpį arba per konkretų nėštumo laikotarpį, atsižvelgiant į numatomą vaisto naudojimo paskirtį.

Stebėjimo laikotarpis pratęsiamas iki jauniklių atsivedimo, kad būtų galima iširti galimą žalingą poveikį palikuoniams, įskaitant teratogeninį ir abortą sukeltantį poveikį.

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

5) Imunologinių funkcijų tyrimas

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

6) Specialieji reikalavimai gyvosioms vakcinoms.

1) Vakcininės padermės išplitimas

Reikia iširti vakcininės padermės perdavimo galimybes nuo vakcinuoto gyvūno nevakcinuotiems tiksliniams gyvūnams, skiriant ją tokiu būdu, kuriuo perdavimo rizika yra didžiausia. Be to, gali pririekti iširti, kaip ta padermė gali būti perduota tiems kitos rūšies gyvūnams, kuriems imunologinis veterinarinis vaistas nėra skirtas, bet kurie gali būti labai imlūs gyvai vakcininei padermei. Turi būti pateiktas gyvūnų persėjimų gyvūnams, kurie gali įvykti įprastomis naudojimo sąlygomis, skaičiaus ir galimų pasekmių įvertinimas.

2) Išplitimas vakcinuotame gyvūne

Reikia iširti organizmo išplitimą išmatose, šlapime, piene, kiaušiniuose, burnos, nosies ir kituose sekretuose. Gali pririekti nustatyti, kaip vakcininės padermės plinta gyvūnuose, atkreipiant ypatingą dėmesį į tuos organus, kur jos gali replikuotis. Jeigu gyvos vakcinės nuo zoonozų, kaip apibrėžta Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2003/99/EB, būtų naudojamos maistiniams gyvūnams, šie tyrimai atliekami atsižvelgiant, visų pirma, į organizmo išlikimą injekcijos vietoje.

3) Virulentiškumo padidėjimas

Virulentiškumo padidėjimas arba atsistatymas tiriamas su pirminiu pasėliu. Jeigu nėra pakankamo pirminio pasėlio kultūros kiekio, naudojama mažiausio persėjimų skaičiaus darbinė ląstelių kultūra. Kitokių persėjimo galimybių taikymas turi būti pagrįstas. Pirmą kartą turi būti vakcinuojama tokiu įvedimo į organizmą būdu ir metodu, kai yra didžiausia virulentiškumo padidėjimo, kuris yra vakcinės virtimo virulentiška požymis, tikimybė. Tiriant tikslinius gyvūnus atliekami serijiniai persėjimai naudojant penkias gyvūnų grupes, išskyrus tuos atvejus, kai pagrįstas didesnis persėjimų skaičius arba organizmas iš tiriamų gyvūnų išiskiria greičiau. Jeigu organizmo replikacija nėra adekvati, su tikslinių rūšių gyvūnais atliekama tiek persėjimų, kiek įmanoma.

4) Vakcininės padermės biologinės savybės

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

Vakcinų, kurių sudėtyje yra gyvas (-ų) genetiškai modifikuotas (-ų) organizmas (-ų), atveju, kai svetimo geno produktas yra įterptas į padermę kaip struktūrinis baltymas, atsižvelgiama į padermės tropizmo ar virulentiškumo pasikeitimo riziką ir pririekiama atliekami specialūs tyrimai.

- 5) Genominė padermių rekombinacija arba pasikeitimas
- Reikia įvertinti genominės rekombinacijos ar pasikeitimo galimybę su lauko ar kitomis mikroorganizmų padermėmis ir aptarti tokių įvykių pasekmes.
- 7) Naudotojo saugumas
- Šiame skirsnyje aptariamas IIIb.3A–IIIb.3B dalyse nustatytas poveikis, siejamas su vaisto poveikio žmonėms pobūdžiu ir mastu, siekiant pateikti atitinkamus perspėjimus naudotojui ir kitas rizikos mažinimo priemonės.
- Naudotojų saugos klausimas sprendžiamas vadovaujantis atitinkamomis Agentūros paskelbtomis gairėmis.
- 8) Sąveikos
- Jeigu vaisto apraše yra suderinamumo su kitais veterinariniais vaistais patvirtinimas, tiriamas šio derinio saugumas. Turi būti aprašytos visos žinomos sąveikos su kitais vaistais.

IIIb.3C. **Klinikiniai tyrimai**

Jeigu nėra pagrįsta kitaip, ikiklinikinių tyrimų rezultatai papildomi klinikinių tyrimų duomenimis, tiriant partijas, atitinkančias gamybos procesą, aprašytą paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Tuose pačiuose klinikiniuose tyrimuose gali būti tiriami ir saugumas, ir veiksmingumas.

IIIb.3D. **Rizikos aplinkai vertinimas**

- 1) Rizikos aplinkai vertinimas atliekamas siekiant įvertinti galimą kenksmingą poveikį, kurį aplinkai gali turėti veterinarinio vaisto naudojimas, ir nustatyti tokio poveikio riziką. Šio vertinimo metu taip pat nustatomos visos atsargumo priemonės, kurių gali reikėti mažinant tokią riziką.
- 2) Šį vertinimą sudaro du etapai. Pirmasis etapas yra privalomas visais atvejais. Išsami informacija apie vertinimą pateikiama pagal Agentūros paskelbtas gaires. Jame nurodomas galimas vaisto poveikis aplinkai ir su tokio poveikiu susijęs rizikos lygis, pirmiausia atsižvelgiant į šiuos aspektus:
- tikslines gyvūnų rūšis ir pasiūlytas naudojimo ypatybes;
 - įvedimo į organizmą būdą ir metodą, ypač jei yra galimybė vaistui patekti tiesiai į ekosistemas;
 - galimą vaisto, jo veikliųjų medžiagų ekskreciją ar sekreciją iš gydytų gyvūnų į aplinką ir jų patvarumą tokiuose ekskretuose ar sekretuose;
 - nepanaudoto ar išsipylusio vaisto sunaikinimą.
- 3) Jeigu naudojamos gyvū vakcinų padermės, kurios gali sukelti zoonozes, vertinama rizika žmonėms.
- 4) Jeigu po pirmo etapo paaiškėja, kad vaistas gali kelti riziką aplinkai, būtina atlikti antrąjį etapą – įvertinti atitinkamą (-us) potencialų (-ius) veterinarinio vaisto pavojų (-us) aplinkai. Prireikus atliekami kiti vaisto poveikio aplinkai tyrimai (dirvožemiui, vandeniui, orui, vandens sistemoms, netiksliniams organizmams).
- 5) DNR vakcinų atveju ypatingą susirūpinimą kelia galimas DNR migracijos į lytinių liaukų audinius pavojus ir galimas DNR pernešimas į vakcinuotų patinų ir patelių germinacinės linijos ląsteles, taigi ir galimas jų perdavimas palikuoniams. Pareiškėjas įvertina ir aptaria galimą riziką (-as), kurią (-ias) tokie imunologiniai veterinariniai vaistai gali kelti žmonių sveikatai ir aplinkai (įskaitant augalus ir gyvūnus). Nustačius galimą (-as) riziką (-as), atliekami vakcinų poveikio tyrimai, atsižvelgiant į vakcinų naudojimą gyvūnams augintiniams arba maistiniams gyvūnams, siekiant suteikti informacijos šiuo klausimu.

IIIb.3E. Reikalaujamas veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, vertinimas

- 1) Jeigu veterinarinių vaistų sudėtyje yra arba jie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų (GMO), prie paraiškos pridedami pagal Direktyvos 2001/18/EB 2 straipsnį ir C dalį bei su GMO susijusias konkrečias gaires reikalingi dokumentai.
- 2) Kiekvienu konkrečiu atveju tiksliai įvertinamas galimas neigiamas poveikis žmonių sveikatai ir aplinkai, kuris gali atsirasti dėl genų perkėlimo iš GMO į kitus organizmus arba genetinių modifikacijų. Tokio rizikos aplinkai vertinimo tikslas – nustatyti ir įvertinti galimą tiesioginį ir netiesioginį, staigų arba uždelstą neigiamą GMO poveikį žmonių sveikatai ir aplinkai (įskaitant augalus ir gyvūnus) ir šis vertinimas atliekamas pagal Direktyvos 2001/18/EB II priedo principus.

IIIb.3F. Liekanų tyrimai, įtraukiami į ikiklinikinius tyrimus

- 1) Imunologinių veterinarinių vaistų liekanų tyrimų paprastai atlikti nereikia.
- 2) Jei gaminant maistiniams gyvūnams skirtus imunologinius veterinarinius vaistus naudojami antibiotikai, adjuvantai, konservantai ar bet kuri kita pagalbinė medžiaga ir (arba) jie yra įtraukti į galutinę formuluotę, atsižvelgiama į liekanų, esančių maisto produktuose, gautuose iš gydytų gyvūnų, poveikį vartotojams ir atitiktį DLK teisės aktams. Atsižvelgiama į poveikį vartotojų saugai, atsirandantį dėl galimo liekanų buvimo gatavame vaiste.
- 3) Gyvų vakcinų nuo gerai žinomų zoonozinių ligų atveju gali būti reikalaujama ne tik atlikti plitimo tyrimus, bet ir nustatyti vakcinos organizmų liekanų injekcijos vietoje. Prireikus tiriamas tokių liekanų poveikis.
- 4) Remiantis atliktais liekanų tyrimais, turi būti siūloma išlauka ir aptariamas jos tinkamumas.

IIIb.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)**IIIb.4A. Bendrieji reikalavimai**

- 1) Turi būti laikomasi šių bendrųjų formos reikalavimų:
 - a) veiksmingumo tyrimai atitinka bendruosius Europos farmakopėjos reikalavimus; nukrypimai pagrindžiami;
 - b) pagrindinį parametą, kuriuo grindžiamas veiksmingumo nustatymas, turi apibrėžti tyrėjas tyrimo plano rengimo metu ir jis neturi būti keičiamas užbaigus tyrimą;
 - c) planuojama statistinė analizė išsamiai aprašoma tyrimų protokoluose;
 - d) antigenai ar vakcinos padermės pasirenkami remiantis epizootiniais duomenimis;
 - e) laboratoriniai veiksmingumo tyrimai turi būti kontroliuojami tyrimai, įskaitant negydytus kontrolinius gyvūnus, nebent tai nebūtų pagrįsta gyvūnų gerovės požiūriu, o veiksmingumą galima įrodyti kitaip.

- 2) Paprastai ikiklinikiniai tyrimai pagrindžiami lauko sąlygomis atliekamais tyrimais.

Kai ikiklinikiniai tyrimai visiškai pagrindžia vaisto apraše pateiktus teiginius, lauko sąlygomis atliekamų tyrimų atlikti nereikia.

Jeigu nėra pagrįsta kitaip, ikiklinikinių tyrimų rezultatai papildomi klinikinių tyrimų duomenimis, tiriant partijas, atitinkančias gamybos procesą, aprašytą paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Tuose pačiuose klinikiniuose tyrimuose gali būti tiriami ir saugumas, ir veiksmingumas.

- 3) Visi tyrimai aprašomi pakankamai išsamiai, kad kompetentingos institucijos galėtų juos tinkamai įvertinti. Turi būti įrodytas visų tyrime taikytų metodų pagrįstumas.
- 4) Pateikiami ne tik palankūs, bet ir nepalankūs rezultatai:
 - a) imunologinio veterinarinio vaisto veiksmingumas turi būti įrodytas kiekvienai iš tikslinės gyvūnų rūšies kategorijų, kurioms jis rekomenduojamas, naudojant vaistą kiekvienu iš rekomenduojamų būdų bei metodų ir laikantis siūlomo įvedimo į organizmą laiko. Jeigu nėra pagrįsta elgtis kitaip, nustatoma imunizacijos pradžia ir jo trukmė, paremta tyrimų duomenimis.
 - b) Jei reikia, tinkamai įvertinama pasyviai įgytų arba motininių antikūnų įtaka vakcinų veiksmingumui, kai vaistas duodamas gyvūnams, sulaukusiems tokio amžiaus, kai jie vis dar turi per motiną įgytą imunitetą.
 - c) Polivalentinių arba kombinuotų imunologinių veterinarinių vaistų atveju įrodomas kiekvieno komponento veiksmingumas. Jeigu vaistą rekomenduojama naudoti kartu su kitu veterinariniu vaistu arba tuo pačiu metu abu, tokio derinio veiksmingumas įrodomas atitinkamais tyrimais. Aprašomos visos žinomos sąveikos su kitais veterinariniais vaistais.
 - d) Kai vaistas yra pareiškėjo rekomenduojamosios vakcinacijos schemos dalis, reikia įrodyti, kad jis veikia kaip veterinarinio imuninio vaisto poveikio stimulatorius, modifikatorius arba daro įtaką visai vakcinacijos schemai.
 - e) Naudotina dozė turi būti rekomenduojamas naudoti vaisto kiekis, o partijos veiksmingumo tyrimams atlikti atrenkamos iš partijos ar partijų, pagamintų pagal paraiškos 2 dalyje aprašytą gamybos procesą.
 - f) Diagnostinių imunologinių veterinarinių vaistų, duodamų gyvūnams, atveju pareiškėjas nurodo, kaip interpretuoti reakcijų į vaistą duomenis.
 - g) Dėl vakcinų, numatomų naudoti vakcinuotiems ir užkrėstiems gyvūnams atskirti (žymėtosios vakcinos), kai veiksmingumas grindžiamas diagnostikos *in vitro* tyrimais, pateikiami pakankami duomenys apie diagnostinius tyrimus, kad būtų galima adekvačiai vertinti teiginius apie žymenų savybes.

IIIb.4B. **Ikiklinikiniai tyrimai**

- 1) Tyrimai veiksmingumui įrodyti paprastai atliekami gerai kontroliuojamomis laboratorinėmis sąlygomis, užkrečiant tikslinį gyvūną po to, kai jis gavo imunologinį veterinarinį vaistą rekomenduojamomis naudojimo sąlygomis. Jeigu įmanoma, sąlygos, kuriomis atliekamas užkrėtimas, turi būti atitikti natūralios infekcijos sąlygas. Pateikiama išsami informacija apie užkrato padermę ir jos tinkamumą.
- 2) Gyvūnų vakcinų atveju veiksmingumo tyrimams naudojamas vaistas paimamas iš partijos (-ų), kurios (-ių) titras arba potencija yra minimali. Jeigu tai kiti vaistai – tiriami vaistai iš partijų, kurių tikėtinas titras arba potencija galiojimo laiko pabaigoje yra minimalūs, nebent būtų pagrįsta kitaip.
- 3) Dokumentuose, jeigu įmanoma, reikia nurodyti imunologinio veterinarinio vaisto, panaudoto rekomenduojamu įvedimo į organizmą būdu, sukeltą tiksliniam gyvūnui imuninės reakcijos tipą (ląstelinis ir (arba) humoralinis, vietinės ir (arba) generalizuotos imunoglobulinų klasės).
- 4) Būtina pateikti šiuos visų ikiklinikinių tyrimų duomenis:
 - a) santrauką;
 - b) atitikties ikiklinikinių tyrimų gerai laboratorinei praktikai patvirtinimą, jei reikia;
 - c) įstaigos, atlikusios tyrimą, pavadinimą;

- d) išsamų tyrimo protokolą, kuriame aprašyti taikyti metodai, naudotos medžiagos ir įranga, gyvūnų rūšis, veislė, kategorija, kilmė, identifikacija ir skaičius, taikytos laikymo ir šėrimo sąlygos (nurodyti, be kita ko, ar gyvūnai buvo be specifinių patogenų ir (arba) specifinių antikūnų, kiek ir kokių priedų buvo dedama į pašarą), imunologinio veterinarinio vaisto dozė, įvedimo į organizmą būdas, laikas ir įvedimo į organizmą datos bei taikyti statistiniai metodai ir jų pagrindimas;
- e) kontrolinių gyvūnų duomenis, ar jie gavo placebo, ar visai nebuvo gydyti;
- f) gydytų gyvūnų atveju, jei tinka – ar jie gavo tiriamą vaistą ar kitą Sąjungoje leidžiamą vaistą;
- g) aprašytus visus bendrus ir atskirus stebėjimo duomenis, gautus palankius ir nepalankius rezultatus, nurodant vidutinius dydžius ir nuokrypius. Duomenys turi būti pakankamai išsamiai aprašyti, kad būtų galima juos kritiškai vertinti nepriklausomai nuo autoriaus interpretacijos. Individualūs duomenys turėtų būti pateikti lentelėse. Siekiant paaiškinti ar iliustruoti rezultatus gali būti pateikiamos ir įrašų kopijos, mikrofotografijos ir kt.;
- h) stebėtų nepageidaujamų reakcijų kilmę, dažnumą ir trukmę;
- i) gyvūnų skaičių, su kuriais tyrimai buvo nutraukti anksčiau, ir priežastis, kodėl taip įvyko;
- j) statistinę rezultatų analizę, kai tai buvo numatyta tyrimų programoje, ir duomenų variantiškumą;
- k) duomenis apie pasireiškusias interkurentines ligas ir jų tolesnę eigą;
- l) visus duomenis apie veterinarinius vaistus (kitus nei tiriamieji), kuriuos teko taikyti tyrimo metu;
- m) visas kitas pastabas ir nukrypimus nuo protokolo ir galimą poveikį rezultatams;
- n) objektyvų gautų tyrimų rezultatų aptarimą, pagal kurį galima spręsti apie vaisto saugumą ir veiksmingumą.

IIIb.4C. **Klinikiniai tyrimai**

- 1) Jeigu nėra pagrįsta kitaip, ikiklinikinių tyrimų rezultatai papildomi lauko tyrimų duomenimis, tiriant partijas, atitinkančias gamybos procesą, aprašytą paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Tame pačiame lauko tyrime gali būti tiriami ir saugumas, ir veiksmingumas.
- 2) Kai ikiklinikiniais tyrimais nepavyksta įrodyti imunologinio veterinarinio vaisto veiksmingumo, galima pateikti tik lauko tyrimų rezultatus.
- 3) Duomenys apie lauko tyrimus turi būti pakankamai išsamūs, kad juos būtų galima objektyviai vertinti. Būtina pateikti:
 - a) santrauką;
 - b) atitikties gerai klinikinei praktikai patvirtinimą;
 - c) už tyrimus atsakingo asmens vardą, pavardę, pareigas ir kvalifikaciją;
 - d) imunologinio veterinarinio vaisto naudojimo vietą, datą ir tapatybės kodą, kuris gali būti susijęs su gyvūno (-ų) savininko pavarde bei adresu;
 - e) išsamų tyrimo protokolą, kuriame aprašyti metodai, naudotos medžiagos ir įranga, imunologinių veterinarinių vaistų įvedimo į organizmą būdas ir metodas, įvedimo į organizmą laikas, dozė, gyvūnų kategorijos, stebėjimų trukmė, serologinės reakcijos ir kitokie gyvūnų tyrimai, atlikti po imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą;
 - f) kontrolinių gyvūnų duomenis, ar jie gavo placebo, konkuruojantį vaistą, ar visai nebuvo gydyti;
 - g) identifikacinius duomenis apie kontrolinius ir gydytus gyvūnus (grupiniu būdu ar individualiai), nurodant rūšį, veislę, amžių, svorį, lytį ir fiziologinę būklę;

- h) trumpą auginimo būdo ir šėrimo aprašymą, patikslinant visų pašarų priedų pobūdį ir kiekius;
- i) visus stebėjimų, atlikimo duomenis ir rezultatus (kartu su vidurkais ir standartiniais nuokrypiais); nurodomi individualūs duomenys, jeigu buvo atlikti tyrimai ir matavimai su individualiais;
- j) statistinę rezultatų analizę, kai tai buvo numatyta tyrimų programoje, ir duomenų variantiškumą;
- k) visus stebėjimų duomenis ir tyrimų rezultatus, palankius ir nepalankius, nurodant visus stebėjimus ir objektyvių aktyvumo tyrimų rezultatus, reikalingus vaistui vertinti; nurodomi taikyti tyrimo metodai ir paaiškinti visi reikšmingi rezultatų svyravimai;
- l) poveikį gyvūno zootechniniams rodikliams;
- m) gyvūnų skaičių, su kuriais tyrimai buvo nutraukti anksčiau, ir priežastis, kodėl taip įvyko;
- n) stebėtų nepageidaujamų reakcijų kilmę, dažnumą ir trukmę;
- o) duomenis apie pasireiškusias interkurentines ligas ir jų tolesnę eigą;
- p) visus duomenis apie veterinarinius vaistus (kitus nei tiriamieji), taikytus prieš tyrimą, tyrimo metu arba per stebėjimo laikotarpį; pastebėtą jų sąveiką;
- q) visas kitas pastabas ir nukrypimus nuo protokolo ir galimą poveikį rezultatams;
- r) objektyvų gautų tyrimų rezultatų aptarimą, pagal kurį galima spręsti apie vaisto saugumą ir veiksmingumą.

IV SKIRSNIS

SPECIALIŲ PARAIŠKŲ GAUTI RINKODAROS LEIDIMĄ REIKALAVIMAI

IV.1. Generinių veterinarinių vaistų paraiškos

IV.1.1. Paraiškose, pagrįstose 18 straipsniu („Generiniai veterinariniai vaistai“), pateikiami šio priedo II skirsnio 1 ir 2 dalyse nurodyti duomenys. Prireikus pagal 18 straipsnio 7 dalį įtraukiamas rizikos aplinkai vertinimas. Be to, dokumentų rinkinyje pateikiami duomenys, įrodantys, kad vaisto kokybinė ir kiekybinė veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) sudėtis ir farmacinė forma yra tokia pati kaip referencinio vaisto; ir duomenys, rodantys biologinį ekvivalentiškumą referenciniam vaistui arba pagrindimą, kodėl tokie tyrimai nebuvo atlikti remiantis nustatytais gairėmis. Visos greito atpalaidavimo oralinės farmacinės formos yra laikomos ta pačia farmacine forma.

Biologinių (įskaitant imunologinius) veterinarinių vaistų atveju standartinis bendrasis metodas iš esmės laikomas netinkamu ir taikomas mišrusis metodas (žr. IV.2 dalį).

IV.1.2. Generinių veterinarinių vaistų kritinėse saugumo ir veiksmingumo ekspertų ataskaitose pateikiama visų pirma:

- a) teiginio apie bioekvivalentiškumą pagrindas;
- b) veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto partijose (ir, kai reikia, skaidymosi produktuose, susidarančiuose sandėliuojant) esančių priemaišų santrauka bei šių priemaišų įvertinimas;
- c) bioekvivalentiškumo tyrimų vertinimas arba kita informacija, kuri gali pagrįsti teiginį apie bioekvivalentiškumą pagal atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires;
- d) papildomi duomenys, įrodantys įvairių druskų, esterių arba derivatų, esančių leidžiamoje veikliojoje medžiagoje, saugumo ir veiksmingumo ypatybių lygiavertiškumą;

- e) vartotojų saugos rizikos vertinimo peržiūra, daugiausia dėmesio skiriant generinių ir referencinių veterinarinių vaistų (pavyzdžiui, pagalbinių medžiagų sudėties) skirtumams;
- f) rizikos aplinkai vertinimo peržiūra, jei reikia.

IV.1.3. Generinio veterinarinio vaisto, kurio sudėtyje yra antimikrobinės medžiagos, paraiškoje pateikiama informacija apie atsparumo lygį, kaip žinoma iš bibliografinių duomenų.

IV.1.4. Jeigu tai generinis veterinarinis vaistas, kurio sudėtyje yra antiparazitinės medžiagos, pateikiama informacija apie atsparumo lygį, kaip žinoma iš bibliografinių duomenų.

IV.1.5. Pateikiami šie generinių veterinarinių vaistų, numatomų skirti švirkščiant į raumenis, po oda ar transderminiu būdu, papildomi duomenys:

- a) lygiaverčio arba skirtingo liekanų pasiūalinimo iš įvedimo į organizmą vietos įrodymai, kurie gali būti grindžiami atitinkamų liekanų pasiūalinimo tyrimais;
- b) tikslinio gyvūno vaisto toleravimo įvedimo į organizmą vietoje įrodymai, kurie gali būti grindžiami atitinkamais tikslinių gyvūnų vaistų toleravimo tyrimais.

IV.2. **Mišriųjų veterinarinių vaistų paraiškos**

IV.2.1. Paraiškos, pagrįstos 19 straipsniu („Mišrieji veterinariniai vaistai“), yra susijusios su veterinariniais vaistais, kurie yra panašūs į referencinius veterinarinius vaistus, tačiau neatitinka generinio veterinarinio vaisto apibrėžties sąlygų.

IV.2.2. Tokių paraiškų atveju pateikiama ši informacija:

- a) visi duomenys, nurodyti atitinkamai šio priedo II arba III skirsnių 1 ir 2 dalyse;
- b) dokumentų rinkinio 3 ir 4 dalyse mišriosios paraiškos gali būti iš dalies grindžiamos atitinkamų saugumo, liekanų, ikiklinikinių tyrimų ir klinikinių tyrimų rezultatais, susijusiais su jau leidžiamu referenciniu veterinariniu vaistu, ir iš dalies naujais duomenimis. Nauji duomenys apima naudotojo saugumo rizikos vertinimą ir rizikos aplinkai vertinimą pagal 18 straipsnio 7 dalį, jei taikoma. Be to, prirėkus atsižvelgiama į atitinkamų vaistų (pavyzdžiui, antimikrobinių vaistų, antiparazitinių vaistų) atsparumo išsivystymo riziką.

IV.2.3. Biologinių (įskaitant imunologinius) veterinarinių vaistų atveju pateikiama išsami lyginamoji apžvalga, apimanti kokybės, saugumo ir veiksmingumo aspektus.

IV.2.4. Kai daroma nuoroda į kito leidžiamo veterinarinio vaisto duomenis, pateikiamas šių duomenų naudojimo ir aktualumo naujam vaistui pagrindimas.

IV.2.5. Naujų duomenų, reikalingų saugumui ir veiksmingumui pagrįsti, apimtis priklausys nuo konkrečių naujo individualaus vaisto savybių ir jo skirtumų, palyginti su referenciniu veterinariniu vaistu, ir bus nustatoma kiekvienu konkrečiu atveju. Visais atvejais, kai referencinio veterinarinio vaisto duomenimis nepagrindžiami tam tikri aspektai, pateikiami nauji naujojo vaisto ikiklinikiniai ir klinikiniai duomenys.

IV.2.6. Jei nauji tyrimai, atliekami su referencinio veterinarinio vaisto, kuriam leidimas išduotas trečiojoje šalyje, partijomis, pareiškėjas įrodo, kad referencinio veterinarinio vaisto rinkodaros leidimas išduotas pagal reikalavimus, lygiaverčius Sąjungoje nustatytiems reikalavimams, ir kad jie yra tokie panašūs, kad gali vienas kitą pakeisti atliekant ikiklinikinius ar klinikinius tyrimus.

IV.3. Sudėtinių veterinarinių vaistų paraiškos

- IV.3.1. Pastovaus derinio vaisto, kurio sudėtyje yra atskirų veikliųjų medžiagų, dėl kurių jau buvo pateikta paraiška veterinarinio vaisto rinkodaros leidimui EEE gauti, paraiška pateikiama pagal 20 straipsnį.
- Pastovaus derinio vaistas, kurio sudėtyje yra bent viena nauja veiklioji medžiaga, kuriai nebuvo išduotas veterinarinio vaisto rinkodaros leidimas EEE, pateikiamas pagal 8 straipsnį.
- IV.3.2. Paraiškų, pateiktų pagal 20 straipsnį, atveju pateikiamas visas dokumentų rinkinys, kurį sudaro 1, 2, 3 ir 4 dalys.
- IV.3.3. Pateikiamas pagrįstas mokslinis įrodymas, paremtas galiojančiais veikliųjų medžiagų derinio terapiniais principais, įskaitant klinikinius duomenis, kuris patvirtina visų veikliųjų medžiagų poreikį ir indėlį gydymo metu.
- IV.3.4. Paprastai pateikiami visi su pastovaus derinio vaistu susiję saugumo ir veiksmingumo duomenys, o atskirų veikliųjų medžiagų saugumo ir veiksmingumo duomenų nereikalaujama, išskyrus atvejus, kai reikia patikslinti jų atskiras farmakologines savybes.
- IV.3.5. Jei pareiškėjas turi pakankamai išsamių duomenų apie atskiros žinomos veikliosios medžiagos saugumą ir veiksmingumą, tie duomenys galėtų būti pateikti siekiant išvengti poreikio atlikti kai kuriuos tyrimus su pastovaus derinio vaistu arba taip suteikiant svarbios informacijos. Tokiu atveju taip pat tiriama galima veikliųjų medžiagų sąveika.
- IV.3.6. Naudotojo saugumo vertinimas, rizikos aplinkai vertinimas, liekanų pasišalinimo tyrimai ir klinikiniai tyrimai atliekami su pastovaus derinio vaistu.
- IV.3.7. Pateikiamas tikslinių gyvūnų saugos tyrimas su galutinės formuliuotės vaistu, nebent būtų pagrįsta tokių tyrimų neatlikti.

IV.4. Informuoto asmens sutikimu grindžiamos paraiškos

- IV.4.1. Paraiškos, pagrįstos 21 straipsniu, yra susijusios su vaistais, kurių sudėtis, farmacinė forma ir gamybos procesas (įskaitant žaliavas ir pradines medžiagas, proceso parametrus ir gamybos vietas) yra tokia pati kaip ir veterinarinių vaistų, kuriems jau išduotas leidimas.
- IV.4.2. Į tokių paraiškų dokumentų rinkinį įtraukiami tik 1A ir 1B dalyse nurodyti duomenys, kaip aprašyta I priede (1–6.4 punktuose), su sąlyga, kad jau leidžiamo veterinarinio vaisto rinkodaros leidimo turėtojas davė pareiškėjui raštišką sutikimą dokumento rinkinio 1C, 2, 3 ir 4 dalyse pateikti nuorodą į tą vaistą. Tokiu atveju taip pat nereikia kritinių kokybės, saugumo ir veiksmingumo ekspertų ataskaitų. Pareiškėjas kartu su prašymu pateikia raštiško sutikimo patvirtinimą.

IV.5. Bibliografiniais duomenimis grindžiamos paraiškos

- IV.5.1. Veterinariniams vaistams, kurių veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) naudojimas veterinarijoje yra nusistovėjęs, kaip tai apibrėžta 22 straipsnyje, yra pripažintas jo veiksmingumas ir pakankamas saugumas, taikomos toliau išvardytos konkrečios taisyklės.
- IV.5.2. Pateikiamas visas dokumentų rinkinys (kurį sudaro 1, 2, 3 ir 4 dalys). Pareiškėjas pateikia 1 ir 2 dalis, kaip nurodyta šiame priede. Dokumentų rinkinio 3 ir 4 dalyse pateikiama išsami mokslinė bibliografija kartu su informacija, įrodančia tinkamą bibliografinių nuorodų ir veterinarinio vaisto sąsają, siekiant atsižvelgti į saugumą ir veiksmingumą. Bibliografinius duomenis gali reikėti papildyti tam tikrais su vaistu susijusiais dokumentais, pavyzdžiui, naudotojo saugumo ir rizikos aplinkai vertinimais arba liekanų tyrimų duomenimis, kad būtų galima pagrįsti siūlomą (-as) išlauką (-as).
- IV.5.3. Siekiant įrodyti, kad vaisto naudojimas veterinarijoje yra nusistovėjęs, taikomos IV.5.3.1–IV.5.3.12 dalyse nustatytos konkrečios taisyklės.

- IV.5.3.1. Siekiant nustatyti vaisto sudedamųjų dalių nusistovėjusį naudojimą veterinarijoje, reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius:
- laiką, per kurį veiklioji medžiaga buvo reguliariai naudojama tikslinėms rūšims, taikant siūlomą įvedimo į organizmą būdą ir dozavimą;
 - kiekybinius veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) naudojimo aspektus, atsižvelgiant į tai, kiek medžiaga (-os) buvo praktiškai naudojama (-os), ir į naudojimo mastą geografiniu pagrindu;
 - mokslinio susidomėjimo veikliosios medžiagos naudojimu mastą (atspindimą paskelbtoje mokslinėje literatūroje);
 - mokslinių vertinimų nuoseklumą.
- IV.5.3.2. Įvairių veikliųjų medžiagų nusistovėjusiam naudojimui nustatyti gali reikėti skirtingos trukmės laikotarpių. Laikotarpis, kurio reikia vaisto sudedamosios dalies nusistovėjusiam veterinariniam naudojimui nustatyti, neturi būti trumpesnis nei 10 metų nuo sistemingo ir dokumentais patvirtinto medžiagos (kaip veterinarinio vaisto) naudojimo Sąjungoje pradžios.
- IV.5.3.3. Naudojimas veterinarijoje nereiškia tik veterinarinio vaisto, kuriam suteiktas leidimas, naudojimo. Nusistovėjęs naudojimas veterinarijoje reiškia naudojimą tikslinėms rūšims konkrečiais gydymo tikslais.
- IV.5.3.4. Jei nusistovėjusio naudojimo medžiagą siūloma naudoti pagal visiškai naujas terapines indikacijas, negalima remtis vien nusistovėjusiu naudojimu veterinarijoje. Pateikiami papildomi duomenys apie naują terapinę indikaciją, taip pat atitinkami saugumo ir liekanų tyrimai bei ikiklinikiniai ir klinikiniai duomenys, ir tokiu atveju neįmanoma teikti 21 straipsniu pagrįstų paraiškų.
- IV.5.3.5. Paskelbti ir pareiškėjo pateikti dokumentai turi būti laisvai prieinami visuomenei ir skelbiami patikimo šaltinio, kuris, pageidautina, būtų patikrintas pagal tarpusavio vertinimo procedūrą.
- IV.5.3.6. Dokumentuose pateikiama pakankamai išsamios informacijos, kad būtų galima atlikti nepriklausomą vertinimą.
- IV.5.3.7. Dokumentuose nurodoma informacija apie visus vaisto, skiriamo tikslinių rūšių gyvūnams pagal pasiūlytą indikaciją pasiūlytu įvedimo į organizmą būdu ir doze, saugumo ir (arba) veiksmingumo vertinimo aspektus. Juose turi būti atitinkamos literatūros apžvalga arba nuoroda į ją, atsižvelgiant į tyrimų prieš pateikiant į rinką ir jau pateikus duomenis ir paskelbtą mokslinę literatūrą dėl epidemiologinių tyrimų, ypač lyginamųjų epidemiologinių tyrimų, patirties.
- IV.5.3.8. Turi būti pateikti visi tiek vaistui palankūs, tiek nepalankūs dokumentai. Atsižvelgiant į pripažinto veterinarinio veikimo reikalavimus, ypač svarbu paaiškinti, kad bibliografinės nuorodos į kitus informacijos šaltinius (laikotarpio po pateikimo į rinką tyrimus, epidemiologinius tyrimus ir t. t.), o ne tik duomenys, susiję su testais ir tyrimais, gali būti laikomos svariu vaisto saugumo ir veiksmingumo įrodymu, jei pareiškėjas pakankamai gerai paaiškina ir pagrindžia naudotos informacijos šaltinius.
- IV.5.3.9. Viešo įvertinimo ataskaitos arba viešosios informacijos santraukos negali būti laikomos pakankamai informacijos šaltiniais, išskyrus vertinimo ataskaitą, kurią Agentūra paskelbė įvertinusi paraišką dėl didžiausio leistino liekanų kiekių nustatymo, kuri gali būti tinkamai naudojama kaip literatūra, ypač atliekant saugumo tyrimus.
- IV.5.3.10. Ypatingas dėmesys atkreipiamas į bet kokią trūkstantį informaciją, taigi pagrindžiama, kodėl, net ir nesant kai kurios informacijos, gali būti užtikrintas pakankamas saugumo ir (arba) veiksmingumo lygis.
- IV.5.3.11. Kritinėse ekspertų ataskaitose dėl saugumo ir veiksmingumo paaiškinama bet kokių duomenų, pateiktų apie vaistą, kuris skiriasi nuo planuojamo tiekti rinkai vaisto, svarba. Įvertinama, ar pagal bibliografiją tirtas vaistas laikytinas pakankamai arba moksliskai susijusiu su vaistu, dėl kurio, nepaisant esamų skirtumų, pateikta paraiška gauti rinkodaros leidimą, ar taip nėra.
- IV.5.3.12. Ypatingą reikšmę turi laikotarpio po pateikimo į rinką patirtis, susijusi su kitais vaistais, sudarytais iš tų pačių sudedamųjų dalių, todėl pareiškėjai turi skirti šiam klausimui ypatingą dėmesį.

IV.6. Paraiškos, susijusios su ribota rinka

- IV.6.1. Kai nėra išsamių saugumo ir (arba) veiksmingumo duomenų, rinkodaros leidimas gali būti suteiktas ribotai rinkai, jei, kaip numatyta 23 straipsnyje, pareiškėjas įrodo, kad vaistas skirtas naudoti ribotoje rinkoje ir kad naujo vaisto prieinamumo nauda yra didesnė nei rizika, susijusi su kai kurių pagal šį priedą reikalaujamų saugumo ar veiksmingumo duomenų nepateikimu.
- IV.6.2. Tokių paraiškų atveju pareiškėjas pateikia 1 ir 2 dalis, kaip nurodyta šiame priede.
- IV.6.3. 3 ir 4 dalyse kai kurių saugumo ar veiksmingumo duomenų, kurių reikalaujama pagal šį priedą, galima nepateikti. Kiek tai susiję su saugumo ir veiksmingumo duomenų, kurių galima nepateikti, apimtimi, atsižvelgiama į atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires.

IV.7. Išimtinėmis aplinkybėmis teikiamos paraiškos

- IV.7.1. Išimtinėmis aplinkybėmis, susijusiomis su gyvūnų ar visuomenės sveikata, rinkodaros leidimas veterinariniam vaistui gali būti suteiktas pagal 25 straipsnį, esant tam tikriems konkrečioms išipareigojimams, sąlygoms ir (arba) apribojimams.
- IV.7.2. Tokių paraiškų atveju pareiškėjas pateikia 1 dalį, kaip aprašyta šiame priede, kartu su pagrindimu, kodėl nauda, kuri yra suteikiama iškart pradėdant prekiauti rinkoje atitinkamu veterinariniu vaistu, yra didesnė nei rizika, susijusi su tuo, kad nebuvo pateikti tam tikri kokybės, saugumo ar veiksmingumo dokumentai.
- IV.7.3. 2, 3 ir 4 dalyse tam tikrų šiame priede reikalaujamų kokybės, saugumo ar veiksmingumo duomenų galima nepateikti, jei pareiškėjas pagrindžia, kad šių duomenų paraiškos pateikimo metu neįmanoma pateikti. Identifikuojant visų tokių paraiškų esminius reikalavimus, atsižvelgiama į atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires.
- IV.7.4. Gali būti prašoma atlikti poregistracinius tyrimus, kurie yra sąlygų rinkodaros leidimui gauti dalis, ir jie turi būti planuojami, atliekami, analizuojami ir pateikiami pagal šiame priede išdėstytus bendruosius kokybės, saugumo ir veiksmingumo tyrimų principus ir atitinkamus rekomendacinius dokumentus, atsižvelgiant į tai, kuris klausimas bus nagrinėjamas tyrime.

V SKIRSNIS**PARAIŠKŲ GAUTI TAM TIKRŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ RINKODAROS LEIDIMUS REIKALAVIMAI**

Šiame skirsnyje nustatyti specialūs reikalavimai, susiję su žinomų veterinarinių vaistų sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų pobūdžiu.

V.1. Naujos terapijos veterinariniai vaistai**V.1.1. Bendrieji reikalavimai**

- V.1.1.1. Atsižvelgiant į veikliąją medžiagą ir veikimo būdą, naujos terapijos veterinarinis vaistas galėtų būti priskiriamas bet kuriai iš trijų vaistų kategorijų:
- veterinarinių vaistų, išskyrus biologinius;
 - biologinių veterinarinių vaistų, išskyrus imunologinius;
 - imunologinių veterinarinių vaistų.
- V.1.1.2. Paprastai paraiškos gauti naujos terapijos veterinarinių vaistų rinkodaros leidimą, kaip apibrėžta 4 straipsnio 43 dalyje, turi atitikti šio priedo II arba III skirsnyje aprašytą formą ir duomenų reikalavimus, atsižvelgiant į tai, kaip naujoviški gydymo būdai skirstomi į kategorijas. Visas dokumentų rinkinys, kuriame yra 1, 2, 3 ir 4 dalys, paprastai pateikiamas pagal II arba III skirsnyje aprašytus reikalavimus ir visas atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires. Pagrįstais atvejais gali būti leidžiama nukrypti nuo šio priedo reikalavimų. Tam tikrais atvejais, atsižvelgiant į naujos terapijos vaistų ypatumus, tam tikrų rūšių vaistams gali būti taikomi papildomi reikalavimai.

- V.1.1.3. Naujos terapijos veterinarinių vaistų gamybos procesai turi atitikti geros gamybos praktikos (GGP) principus, prireikus pritaikytus, siekiant atsižvelgti į konkretų tų vaistų pobūdį. Siekiant tinkamai atsižvelgti į konkretų naujos terapijos veterinarinių vaistų gamybos proceso pobūdį, parengiamos specialios jiems skirtos gairės.
- V.1.1.4. Atsižvelgiant į naujos terapijos vaisto konkretų pobūdį, vaisto naudojimas gali būti siejamas su konkrečia rizika. Ta rizika nustatoma taikant rizikos profilio nustatymo metodiką, kad būtų galima nustatyti konkrečiam vaistui būdingą riziką ir tą riziką didinančius rizikos veiksnius. Šiomis aplinkybėmis rizika būtų bet koks galimas nepalankus poveikis, susijęs su naujos terapijos vaisto naudojimu, kuris kelia susirūpinimą tikslinei populiacijai ir (arba) naudotojams, vartotojams ir (arba) aplinkai. Rizikos analizė gali apimti visą kūrime etapą. Rizikos veiksniai, į kuriuos gali būti atsižvelgiama, yra pradinės medžiagos kilmė (ląstelės ir kt.), veikimo gyvūno organizme būdas (prolifracija, imuninio atsako sukėlimas, išlikimas organizme ir t. t.), manipuliavimo ląstelėmis lygis (pavyzdžiui, gamybos procesas), veikliosios medžiagos ir bioaktyviųjų molekulių ar struktūrinių medžiagų darinys, *in vivo* naudojamų virusų arba mikroorganizmų gebėjimo replikuotis lygis, nukleorūgščių sekų arba genų įterpimo į genomą lygis, ilgalaikis funkcionalumas, onkogeniškumo rizika, pašalinis poveikis ir įvedimo į organizmą ar naudojimo metodas.
- V.1.1.5. Remiantis informacijos apie nustatytą riziką ir rizikos veiksnius vertinimu, nustatomas konkretus kiekvienos atskiros rizikos, susijusios su konkrečiu vaistu, profilis, kuris gali būti naudojamas siekiant nustatyti ir pagrįsti, kaip pateiktas duomenų rinkinys suteikia reikiamas kokybės, saugumo ir veiksmingumo garantijas ir yra tinkamas paraiškai gauti rinkodaros leidimą pagrįsti, ypač tų naujos terapijos vaistų aspektų, apie kuriuos šiuo metu nėra žinoma, atveju.
- V.1.1.6. Siekiant pašalinti duomenų spragas arba neaiškumus vaisto rinkodaros leidimo suteikimo metu, kiekvienu konkrečiu atveju gali būti svarstoma vykdyti poregistracines užduotis ar tyrimus. Siekiant nustatyti ankstyvus ar uždelstus nepageidaujamų reakcijų signalus, užkirsti kelią tokių reakcijų klinikiškiems padariniams, užtikrinti, kad gydymas būtų suteiktas laiku, ir gauti informacijos apie naujos terapijos veterinarinių vaistų ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą, rizikos valdymo plane išsamiai išdėstomos priemonės, numatytos šio pobūdžio tolesniems veiksams užtikrinti.
- V.1.1.7. Dėl bet kokio naujos terapijos, ypač laikomos besiformuojančia veterinarijos sritimi, veterinarinio vaisto, į Agentūrą rekomenduojama kreiptis laiku, prieš pateikiant rinkodaros leidimo dokumentų rinkinį, kad būtų galima klasifikuoti vaistą, nustatyti taikytiną dokumentų struktūrą ir gauti atitinkamą informaciją apie papildomus duomenis, kurių gali prireikti kokybei, saugumui ir veiksmingumui pagrįsti.

V.1.2. **Kokybės reikalavimai**

- V.1.2.1. Paprastai pateikiamas sudėties, gamybos metodo, gamybos nuoseklumo, pradinių medžiagų kontrolės, gamybos proceso metu taikytų kontrolės priemonių, gatavų vaistų tyrimų, įskaitant aktyvumo tyrimo atlikimą arba veikliosios medžiagos kiekybinį įvertinimą, ir stabilumo duomenų aprašymas.
- V.1.2.2. Naujos terapijos biologinės kilmės veterinarinių vaistų, priskiriamų biologiniams arba imunologiniams vaistams, gamybos ir tyrimų duomenų reikalavimai iš esmės turi atitikti biologinių arba imunologinių vaistų gamybos ir tyrimų duomenų reikalavimus (kaip aprašyta šio priedo III skirsnyje), įskaitant poreikį atlikti atitinkamą potencijos tyrimą. Gali būti atvejų, kai taikomi papildomi reikalavimai, pavyzdžiui, ląstelių ir vektorių genų konstruktai.
- V.1.2.3. Naujos terapijos veterinariniams vaistams, pagamintiems cheminės sintezės būdu, paprastai taikomi veterinarinių vaistų, išskyrus biologinius, duomenų reikalavimai (kaip aprašyta šio priedo II skirsnyje). Gali būti atvejų, kai taikomi papildomi reikalavimai, pavyzdžiui, atitinkamas potencijos tyrimas.

V.1.3. Saugos reikalavimai

- V.1.3.1. Atsižvelgiant į vaisto pobūdį ir numatomą jo naudojimą, kaip nustatyta kiekvienu atveju atlikus rizikos analizę, gali būti svarbūs papildomi duomenys, skirti tikslinio gyvūno, naudotojų, vartotojų ar aplinkos saugai įvertinti.
- V.1.3.2. Kai gydomas gyvūnas gali tapti genetiškai modifikuotu organizmu, atsižvelgiama į Direktyvos 2001/18/EB reikalavimus. Nors Direktyva 2001/18/EB taikoma gataviems vaistams, kurių sudėtyje yra genetinių modifikuotų organizmų, ji tebėra geriausias šiuo metu turimas techninis vadovas, kuriuo galima naudotis išdėstant būtiniausius duomenis. Visų pirma pagrindinė problema yra DNR integravimosi į germinacines ląsteles (taigi ir perduodamo palikuoniams) lygis arba galimas genetiškai modifikuotų ląstelių perdavimas palikuoniams. Taip pat pažymėtina, kad ši problema nėra visiškai tokia pati, kai kalbama apie gyvūnus augintinius ir maistingus gyvūnus (žmonių maistui skirtų produktų, kurių sudėtyje yra genetinių modifikuotų organizmų, vartojimą).
- V.1.3.3. Jei tai medžiagos, skirtos integravimui į genomą arba genomo keitimui, atliekami atitinkami tyrimai, siekiant įvertinti pašalinių mutacijų ir (arba) įterpiamosios mutagenozės riziką.

V.1.4. Veiksmingumo reikalavimai

- V.1.4.1. Veiksmingumo duomenų reikalavimai visų pirma skiriasi atsižvelgiant į numatytas naudojimo indikacijas tikslinėms gyvūnų rūšims. Atsižvelgiant į naujos terapijos vaisto kategoriją ir numatomą naudojimą tikslinėms gyvūnų rūšims, naujos terapijos veterinariniam vaistui gali būti taikomi II arba III skirsniuose nustatyti veiksmingumo reikalavimai.
- V.1.4.2. Nurodytos indikacijos pagrindžiamos atitinkamais duomenimis apie tikslines rūšis.

V.1.5. Specialūs tam tikrų tipų naujos terapijos vaistų duomenų reikalavimai**V.1.5.1. Principai**

- V.1.5.1.1. Atsižvelgiant į naujos terapijos vaistų ypatumus, be standartinių kokybės, saugumo ir veiksmingumo vertinimo reikalavimų, gali būti tikslinga nustatyti specialius reikalavimus.
- V.1.5.1.2. Tolesniuose skirsniuose pabrėžiami konkretūs reikalavimai, į kuriuos reikia atsižvelgti tam tikro tipo naujos terapijos vaistų atveju. Šie konkretūs reikalavimai, nustatyti tam tikro tipo naujos terapijos vaistui, yra nebaigtinis reikalavimų, kuriuos gali reikėti pritaikyti konkrečiam vaistui kiekvienu konkrečiu atveju ir pagrįsti rizikos analize, sąrašas.
- V.1.5.1.3. Visais atvejais, ypač naujoviškų gydymo būdų, kurie laikomi besiformuojančia veterinarijos sritimi, atveju pareiškėjai turės atsižvelgti į dabartines veterinarinių vaistų žinias ir Agentūros bei Komisijos paskelbtas mokslines rekomendacijas pagal šio priedo I skirsnį.

V.1.5.2. Genų terapijos veterinariniai vaistai

- V.1.5.2.1. Genų terapijos vaistai yra biologiniai veterinariniai vaistai, kuriuose yra veikliosios medžiagos, kurios sudėtyje yra rekombinantinės nukleorūgšties, naudojamos arba duodamos gyvūnams, siekiant reguliuoti, pataisyti, pakeisti, papildyti ar pašalinti genetinę seką, arba kuri yra iš jos sudaryta. Jų terapinis, profilaktinis arba diagnostinis poveikis tiesiogiai susijęs su juose esančia rekombinantinės nukleorūgšties seka arba su šios sekos genų ekspresijos produktu.
- V.1.5.2.2. Be II arba III skirsniuose nustatytų duomenų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai:
- pateikiama informacija apie visas pradines medžiagas, naudojamas gaminti veikliajai medžiagai, įskaitant medžiagas, reikalingas ląstelėms genetiškai modifikuoti ir vėliau, tam tikrais atvejais, genetiškai modifikuotų ląstelių kultūrai inicijuoti ir palaikyti, atsižvelgiant į tai, kad gali nebūti gryninimo etapų;
 - jeigu tai vaistai, sudaryti iš mikroorganizmo ar viruso, pateikiama informacija apie genetinę modifikaciją, sekų analizę, virulentškumo sumažėjimą, tropizmą atskiriems audiniams ir ląstelių rūšims, ląstelės ciklo priklausomumą nuo mikroorganizmo arba viruso, pradinės padermės patogeniškumą ir savybes;

- c) atitinkamuose dokumentų skirsniuose aprašomos su procesu susijusios priemonės ir su vaistu susijusios priemonės, o svarbiausia – galintys replikuotis pašaliniai virusai, jeigu vektorius negali replikuotis;
- d) jeigu tai plazmidės, įvairios plazmidžių formos vertinamos kiekybiškai visą vaisto galiojimo laikotarpį;
- e) jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, turi būti ištirtos ląstelių savybės prieš atliekant genetinę modifikaciją ir ją atlikus, taip pat prieš vėliau atliekant bet kokias užšaldymo arba saugojimo procedūras ir po jų. Be specialiųjų genų terapijos vaistams nustatytų reikalavimų, genetiškai modifikuotoms ląstelėms taikomi ir ląstelių terapijos vaistams bei audinių inžinerijos preparatams nustatyti kokybės reikalavimai;
- f) reikia apsvarstyti pašalinius intarpus (dėl kurių atsiranda, pavyzdžiui, augliai/vėžys, medžiagų apykaitos sutrikimai) ir įterpiamą mutagenę bei genotoksiškumą (genetinių elementų įterpimą ir DNR modifikuojančių baltymų, kaip genotoksinio šalutinio poveikio mediatorių, išraišką) tikslinių rūšių gyvūnams;
- g) atliekami perdavimo germinacine linija tyrimai, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip.

V.1.5.3. Regeneracinė medicina, audinių inžinerija ir ląstelių terapijos veterinariniai vaistai

V.1.5.3.1. Manoma, kad regeneraciniai vaistai apima plačią vaistų ir terapijų, kurie skirti organizmo funkcijoms atkurti, sritį. Šie vaistai apima ląstelių terapiją, kurioje naudojami audinių inžinerijos preparatai.

V.1.5.3.2. Ląstelių terapijos veterinariniai vaistai – tai biologiniai veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra arba kurie susideda iš ląstelių arba audinių, su kurių pobūdžiu ar funkcijomis buvo atliktos esminės manipuliacijos ir dėl to pasikeitė biologinės savybės, fiziologinės funkcijos ar struktūrinės ypatybės, susijusios su numatoma klinikinio naudojimo paskirtimi, arba juose yra ar juos sudaro ląstelės arba audiniai, kurie neskirti naudoti tai (-oms) pačiai (-ioms) esminei (-ėms) funkcijai (-oms) recipiento ir donoro organizme atlikti. Jie pateikiami kaip turintys savybių arba yra naudojami gyvūnams ar duodami jiems, siekiant gydyti, apsaugoti nuo ligos arba diagnozuoti ligą farmakologiniu, imunologiniu ar metaboliniu jų ląstelių ar audinių poveikiu arba regeneruoti, atstatyti ar pakeisti audinius.

V.1.5.3.3. Be II arba III skirsniuose nustatytų duomenų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai:

- a) pateikiama informacijos apie gyvūnų audinių ir ląstelių, naudojamų kaip pradinės medžiagos, paėmimą ir tyrimą santrauka. Jeigu kaip pradinės medžiagos naudojamos nesveikos ląstelės arba audiniai, jų naudojimas pagrindžiamas;
- b) į galimą variantiškumą, atsiradusį dėl gyvūnų ląstelių ir audinių, atsižvelgiama patvirtinant gamybos procesą, nustatant veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto savybes, nustatant tyrimo būdus, specifikacijas ir stabilumo lygį;
- c) ląstelių genetinei modifikacijai taikomi genų terapijos vaistams nustatyti techniniai reikalavimai;
- d) pateikiama reikiama informacija apie šias ląstelių populiacijos ar ląstelių mišinio ypatybes: tapatumą, grynumą (pavyzdžiui, pašalinius patogenus ir ląstelių priemaišas), gyvybingumą, potenciją, kariologines ypatybes, tumorigeniškumą ir tinkamumą naudoti pagal numatytą medicininę paskirtį. Įrodoma, kad ląstelės yra genetiškai stabilios;
- e) tiriama bet kurių sudedamųjų dalių, kurios gali sąveikauti (tiesiogiai arba dėl skilimo ar metabolizmo) su veikliosiomis medžiagomis, poveikis ir sąveika;
- f) jeigu trimatė struktūra atlieka dalį numatytos funkcijos, apibūdinant tų ląstelių pagrindo vaistų savybes, pateikiama informacija ir apie diferenciacijos lygį, ląstelių struktūrinę bei funkcinę sandarą ir, jeigu taikoma, sukurtą tarpląstelinę matricą.

V.1.5.4. Veterinarinis vaistas, specialiai sukurtas fagoterapijai

- V.1.5.4.1. Bakteriofagai yra virusai, kurių proliferacija priklauso nuo bakterijų nešiotojų ir kurie labai konkrečiai veikia tam tikrų bakterijų padermes. Fagoterapiją galima naudoti, pavyzdžiui, kaip alternatyvą antibiotikams. Paprastai bakteriofagus sudaro genomas, kurį sudaro vienagrandė arba dvigrandė DNR arba RNR, apgaubta baltymo kapside. Atsižvelgiant į numatomų gydymo tikslų įvairovę ir bakteriofagų specifiskumą, kiekvienu atskiru ligos protrūkio atveju reikės pasirinkti tinkamą bakteriofago padermę prieš ligą sukeliančią bakterinę padermę.
- V.1.5.4.2. Gatavame vaiste naudojamų bakteriofagų kokybė ir kiekis paprastai skiriasi. Todėl fiksuota kokybinė ir kiekybinė bakteriofagų sudėtis nebus įprastas atvejis, nes fagus reikia nuolat koreguoti. Atsižvelgiant į tai, reikia nustatyti ir išlaikyti bakteriofagų padermių motininį kamieną (palyginti su kelių padermių metodu).
- V.1.5.4.3. Pageidautina, kad gamybai skirti bakteriofagai ir bakterijos šeimininkės / pagrindinių ląstelių bankai būtų gaminami remiantis pirminio pasėlio sistema. Pateikiamas patvirtinimas, kad naudojamas bakteriofagas yra litinis.
- V.1.5.4.4. Atsparumo geno (-ų) nebuvimas ir genų, koduojančių virulentiškumo veiksnius, nebuvimas įrodomi visuose pirminiuose pasėliuose.
- V.1.5.4.5. Nurodoma vienos ar kelių konkrečių infekcijų arba infekcinių ligų profilaktika, masinė profilaktika ir (arba) terapinis gydymas. Gydymo veiksmingumas yra susijęs su fagų litiniu aktyvumu, kuris sukelia tų bakteriofagų baktericidinį aktyvumą, kurie yra būdingi atitinkamai bakterinei padermei.

V.1.5.4.6. Aprašoma genetiškai modifikuotų fagų genetinė modifikacija.

V.1.5.5. Veterinarinis vaistas, pagamintas panaudojant nanotechnologijas

- V.1.5.5.1. Nanotechnologijos visų pirma laikomos cheminės sintezės medžiagų pernešimo generavimo technologija, tačiau jos taip pat gali būti biologinių medžiagų nešiotojai. Nanodalelių naudojimas gali padėti kontroliuoti mažo tirpumo medžiagų arba toksiškų junginių išnešiojimą.
- V.1.5.5.2. Nanotechnologijos – tai nanomedžiagų projektavimas, charakterizavimas ir gamyba kontroliuojant jų formą ir dydį pagal nanoskalę (iki maždaug 100 nm).
- V.1.5.5.3. Laikoma, kad nanodalelėms būdingi du arba trys matmenys, priskiriami nanoskalei.
- V.1.5.5.4. Veterinarijos srityje nanodalelės vaisto išnešiojimo sistemai yra svarbios kaip vaistai, pagaminti panaudojant nanotechnologijas: nanodalelės konjuguojamos su medžiagomis, siekiant pakeisti farmakokinetines ir (arba) farmakodinamines savybes. Nanodalelių išnešiojimo sistemų atveju mRNR vaistai yra kapsulės pavidalo.
- V.1.5.5.5. Be II arba III skirsniuose nustatytų kokybės duomenų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai:
- nustatomas dalelių dydžio pasiskirstymas;
 - atliekamas tinkamas jų veikimo ir galimos išnešiojimo gebos *in vitro* tyrimas (jeigu jos naudojamos kaip vaistų išnešiojimo organizme sistema).
- V.1.5.5.6. Dėl saugos pažymėtina, kad pavojus, atsirandantis naudojant nanodaleles vaistams išnešioti, gali būti didesnis už įprastus pavojus, kuriuos sukelia cheminės medžiagos įprastose išnešiojimo matricose. Todėl atsižvelgiama į šiuos saugos aspektus:
- vaistams išnešioti skirtos nanodalelės gali turėti įtakos vaisto toksiškumui. Veikliosios medžiagos toksiškumas yra itin svarbus vaistui, tačiau taip pat reikėtų atsižvelgti į nanodalelės, skirtos vaistams išnešioti, toksiškumą, nes dėl jų gali kilti specifinė rizika (aglomeratų, citotoksiškumo), adsorbcijos būdu gali būti pernešamos priemonės, skaidymo ar tirpinimo metu gali susidaryti toksinės medžiagos, arba jos gali būti pernešamos per fiziologinį barjerą (hematoencefalinį, placentos, ląstelių ir branduolio membranų ir t. t.). Tokiu atveju:

- i) kai fiziologiniai barjerai yra peržengti, tiriamas nanodalelių, skirtų pernešti vaistą, poveikis atitinkamam (-iems) organui (-ams);
 - ii) aglomeratų poveikis tiriamas skirtinguose tiksliniuose organuose, ypatingą dėmesį skiriant embolijos rizikai mažesnėse kraujagyslėse;
 - iii) nanodalelių, skirtų išnešioti vaistus, saugumo problemos gali būti susijusios su suminiu poveikiu, skaidymo pobūdžiu arba kaupimusi organizme, turinčiu neigiamą poveikį tikslinių organų funkcijoms;
 - iv) saugumo problemos taip pat gali būti suvokiamos ląstelės lygmeniu. Ląstelės ne visada gali pašalinti per ląstelių membraną pernešamas nanodaleles, dėl to gali pasireikšti citotoksiškumas, ypač sukeltas oksidacinį stresą. Atliekant toksikologines analizes turėtų būti įmanoma įvertinti šį citotoksiškumą ir susijusius aspektus, pvz., toksinių laisvųjų radikalų susiformavimą ir biologinį tvarumą.
- b) Vaistams išnešioti skirtose nanodalelėse esančių veikliųjų medžiagų toksikologinis profilis gali skirtis, nes jos gali būti skirtingai pasiskirstytos į įvairius vidaus organus (skirtingas tirpumas biologinėse matricose) arba dėl to, kad jos netikėtai gali kirsti įvairius organizmo biologinius barjerus, pvz., smegenų barjerą.
 - c) Šalutinis poveikis, susijęs su veikliosiomis medžiagomis, gali paaštrėti, kai jos išnešiojamos nanodalelėmis.
 - d) Jau nustatytos tokios nanovaistams būdingos imunosaugos problemos kaip imunotoksiškumas (tiesioginis imuninių ląstelių pažeidimas), imunostimuliacija, imunosupresija ir imunomoduliacija (pvz., komplemento aktyvinimas, uždegimas, natūralaus ir įgyto imuniteto aktyvinimas).
 - e) Atsižvelgiama į nanodalelių pajėgumą sukelti uždegimines arba alergines reakcijas. Dėl gebėjimo prasiskverbti į kraujotaką ir sukelti uždegimines reakcijas gali pasireikšti diseminuota intravaskulinė koaguliacija arba fibrinolizė, sukeliančios tolesnes pasekmes, pvz., trombozę. Todėl turi būti patikrintas nanodalelių hemosuderinamumas.

V.1.5.6. Antiprasminių RNR terapijos ir RNR interferencijos terapijos vaistai

- V.1.5.6.1. Antiprasminių RNR terapijos ir interferencijos terapijos vaistai gali būti gaminami sintezės būdu arba taikant rekombinantinius metodus.
- V.1.5.6.2. Antiprasminė RNR yra vienagrandė RNR, papildanti baltymus koduojančią informacinę RNR, prie kurios ji prisijungia, ir taip blokuoja jos vartimą baltymu.
- V.1.5.6.3. RNR interferencija yra biologinis procesas, kurio metu RNR molekulės slopina genų ekspresiją arba transliaciją neutralizuojant tikslines mRNR molekules.
- V.1.5.6.4. Be II arba III skirsniuose nustatytų duomenų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai:
 - a) atliekant gatavo vaisto kontrolinius tyrimus ir patvirtinant, kad RNR segmentų seka yra teisinga, turi būti nustatytas mažiausias RNR segmentų kiekis tūrio vienetai;
 - b) atliekant tam tikrų antiprasminių RNR terapijos vaistų, kuriems taikomas šio priedo II skirsnis, išleidžiamų partijų tyrimus, gali reikėti atlikti potencijos bioanalizę;
 - c) stabilumo tyrimai apima tyrimą, skirtą RNR segmentų skaidymo greičiui laikui bėgant stebėti;
 - d) antiprasminių RNR terapijos vaistų atveju atsižvelgiama į galimą žalingą poveikį, atsirandantį dėl tikslinio ar netikslinio prisijungimo, taip pat galimą neantiprasminį žalingą poveikį, atsirandantį dėl, pavyzdžiui, kaupimosi, uždegimą sukeliančio atsako ir aptamerų prisijungimo;
 - e) RNRi terapijos vaistų atveju atsižvelgiama į galimą pašalinės interferencijos (dėl teigiamos RNRi grandinės) žalingą poveikį, taip pat galimybę kirsti kraujo ir smegenų barjerą ir sukelti centrinės nervų sistemos sutrikimus;
 - f) antiprasminių RNR terapijos ir RNR interferencijos terapijos vaistų, skirtų genų terapijai, atveju atsižvelgiama į genų terapijos veterinarinio vaisto reikalavimus.

V.2. Vakcinos antigenų pagrindinė byla

Nukrypstant nuo 2 dalies IIIb skirsnio, tam tikriems imunologiniams veterinariniams vaistams taikoma vakcinos antigenų pagrindinės bylos koncepcija.

V.2.1. Principai

V.2.1.1. Šiame priede pagrindinė vakcinos antigenų byla – tai savarankiškas dokumentas, įtrauktas į paraiškos gauti vakcinos rinkodaros leidimą dokumentų rinkinį, pateikiant visą rūpimą informaciją apie visų veikliųjų medžiagų, kurios yra vaisto dalis, kokybę. Šis savarankiškas dokumentas, gali būti bendras vienai arba kelioms monovalentėms ir (arba) kombinuotoms vakcinoms, kurias pateikia tas pats pareiškėjas arba rinkodaros leidimo turėtojas.

V.2.1.2. Vakcinos antigenų pagrindinių bylų naudoti neprivaloma. Kombinuotų vakcinų atveju nurodomas (-i) vakcinos antigenas (-ai), įtraukiamas (-i) į vakcinos antigenų pagrindinę (-es) bylą (-as), ir kiekvienam iš jų turi būti pateikta atskira vakcinos antigenų pagrindinė byla.

V.2.1.3. Pateikiant ir patvirtinant vakcinos antigenų pagrindinę bylą laikomasi atitinkamų Agentūros paskelbtų gairių.

V.2.2. Turinys

Vakcinos antigenų pagrindinės bylos dokumentų rinkinyje pateikiama V.2.2.1–V.2.3.3 dalyse nurodyta informacija, gauta iš atitinkamų 1 dalies („Dokumentų rinkinio santrauka“) ir 2 dalies („Kokybės dokumentai“) skirsnių, kaip nustatyta šio priedo IIIb skirsnyje:

V.2.2.1. Dokumentų rinkinio santrauka (1 dalis)

Nurodomas gamintojo (-ų), dalyvaujančio (-ių) įvairiuose veikliosios medžiagos gamybos ir kontrolės etapuose, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai) bei atitinkamų gamybos leidimų kopijos.

V.2.2.2. Išsami informacija apie sudedamųjų dalių kiekybę ir kokybę (2.A dalis)

Visas ir tikslus veikliosios medžiagos (pvz., viruso ar bakterijų padermės, antigeno) pavadinimas pateikiamas taip pat, kaip nurodyta bet kurio gatavo vaisto sudėtyje. Pateikiama informacija apie vaisto, susijusio su veikliąja medžiaga, kūrimą.

V.2.2.3. Gamybos metodo aprašymas (2.B dalis)

Pateikiamas veikliosios medžiagos gamybos metodo aprašymas, įskaitant pagrindinių gamybos etapų patvirtinimą ir, jei reikia, bet kokio pasiūlyto tarpinio sandėliavimo pagrindimą. Jei tai inaktyvintos vakcinos, pateikiami duomenys, susiję su veikliosios medžiagos inaktyvinimu, įskaitant inaktyvinimo proceso patvirtinimą.

V.2.2.4. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė (2.C dalis)

V.2.2.4.1. Taikomi IIIb.2C skirsnyje aprašyti ir su veikliąja medžiaga susiję standartiniai reikalavimai.

V.2.2.4.2. Pateikiama informacija apie veikliąją medžiagą (pavyzdžiui, viruso arba bakterijų padermę), substratą (-us) (ląsteles, auginimo terpę) ir visas veikliąjai medžiagai gaminti naudotas žaliavas (farmakopėjos arba nefarmakopėjos, biologines arba nebiologines).

V.2.2.4.3. Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos, informacija apie įgyvendintus procesus ir visų pradinių medžiagų partijų kokybės kontrolei reikalingus atlikti tyrimus ir partijos tyrimo rezultatus pagal visus naudotus komponentus.

V.2.2.4.4. Prireikus pateikiamas USE ir pašalinių patogenų rizikos vertinimas. Pažymėtina, kad atliekant USE ir pašalinių patogenų rizikos vertinimą atsižvelgiama į laikomas tikslines rūšis, kurioms skirti gatavi vaistai, darant nuorodą į vakcinos antigenų pagrindinę bylą. Vakcinos antigenų pagrindinės bylos lygmeniu, atsižvelgiant į pateiktą informaciją, gali būti nustatyti išpėjimai arba naudojimo apribojimai, kurie gali būti sušvelninti atliekant rizikos analizę gatavo vaisto lygmeniu.

V.2.2.4.5. Jei veiklioji medžiaga gaunama taikant rekombinantinius metodus, pateikiami visi atitinkami susiję duomenys apie genetiškai modifikuotą virusą arba bakterijas.

V.2.2.5. Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai (2.D dalis)

IIIb.2D skirsnyje aprašyti standartiniai reikalavimai taikomi gamybos proceso metu vykdomiems kontroliniams tyrimams, atliekamiems gaminant veikliąją medžiagą, įskaitant pagrindinių kontrolinių tyrimų patvirtinimą ir, jei taikoma, bet kokią siūlomą tarpinį sandėliavimą (prieš maišymą).

V.2.2.6. Partijų vienodumas (2.F dalis)

Antigeno gamybos nuoseklumui įrodyti taikomi IIIb.2F skirsnyje aprašyti standartiniai reikalavimai.

V.2.2.7. Stabilumas (2.G dalis)

Antigeno stabilumui ir, jei taikoma, bet kokiam tarpiniam sandėliavimui įrodyti taikomi IIIb.2G skirsnyje aprašyti standartiniai reikalavimai.

V.2.3. Vertinimas ir sertifikavimas

V.2.3.1. Jei tai vakcinos, kurių sudėtyje yra naujo (-ų) vakcinos antigeno (-ų) ir vakcinos antigenų pagrindinės bylos nėra, pareiškėjas pateikia Agentūrai išsamų paraišką gauti rinkodaros leidimą dokumentų rinkinį, į kurį įtraukiamos visos vakcinos antigenų pagrindinės bylos, skirtos kiekvienam konkrečiam vakcinos antigenui, kuriam numatoma naudoti vakcinos antigenų pagrindinę bylą. Vakcinos antigenų pagrindinės bylos mokslinį ir techninį vertinimą atlieka Agentūra. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Sąjungos įstatymams dėl vakcinos antigenų pagrindinės bylos sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Sąjungoje.

V.2.3.2. V.2.3.1 dalis taip pat taikoma kiekvienai vakcinai, kurią sudaro naujas vakcinos antigenų derinys, neatsižvelgiant į tai, ar vienas ar daugiau tų vakcinų antigenų yra vakcinų, kurioms Sąjungoje jau suteiktas leidimas, dalis.

V.2.3.3. Agentūra atlieka mokslinį ir techninį vakcinos antigenų pagrindinės bylos, skirtos vakcinai, kuriai Sąjungoje suteiktas leidimas, turinio pakeitimų vertinimą. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Sąjungos įstatymams dėl vakcinos antigenų pagrindinės bylos sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Sąjungoje.

V.3. **Kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinys**

V.3.1. Nukrypstant nuo 2 dalies IIIb skirsnio nuostatų, tam tikriems imunologiniams veterinariniams vaistams taikoma kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinio koncepcija.

V.3.2. Kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinys yra vienas dokumentų rinkinys, kuriame yra reikiami unikalaus ir nuodugnaus skirtingų padermių (padermių derinių) kombinacijų vertinimo duomenys, kuriais remiantis galima išduoti leidimus inaktyvintoms vakcinoms nuo kintamo antigeno virusų ar bakterijų, kurių atveju reikalingi greiti ir dažni vakcinų formuluotės pakeitimai, kad būtų užtikrintas veiksmingumas atsižvelgiant į epidemiologinę padėtį toje srityje. Atsižvelgiant į epidemiologinę padėtį, kurioje ketinama naudoti vakciną, iš dokumentų rinkinyje nurodytų padermių galima pasirinkti tam tikrą jų skaičių galutiniam produktui paruošti.

V.3.3. Kiekvienas kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinys taikomas tik vienai konkrečiai ligos viruso rūšiai, bakterijų genčiai ar užkrato pernešėjui; įvairių virusų, priklausančių skirtingoms šeimoms, gentims, rūšims ar bakterijų, priklausančių skirtingoms šeimoms arba gentims, mišiniai negali būti tvirtinami pagal kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinį.

V.3.4. Prieš pateikiant paraišką, Agentūra patvirtina naujų paraiškų gauti kaičiųjų vakcinų dokumentų rinkinių rinkodaros leidimus, kai leidžiamos prekiauti kaičiosios vakcinos, skirtos konkrečiam virusui, bakterijai arba ligai, nėra, atitiktį kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinio metodui.

V.3.5. Teikiant kaičiųjų vakcinų dokumentų rinkinius laikomasi atitinkamų Agentūros paskelbtų gairių.

V.4. **Vakcinos platformos technologija**

V.4.1. Principai

- V.4.1.1. Vakcinos platformos technologija – tai technologijų, kurias taikant būdinga naudoti pagrindinį pernešėją arba vektorių, kuris modifikuojamas naudojant skirtingus kiekvienos iš platformos gautos vakcinos antigenus ar jų rinkinius, rinkinys. Tai, be kita ko, baltyminės platformos (į virusą panašios dalelės), DNR vakcinos platformos, mRNR pagrįstos platformos, replikonai (atsikuriančios RNR) ir virusinės bei bakterinės vektorinės vakcinos.
- V.4.1.2. Laikoma, kad imunologinių veterinarinių vaistų, pagamintų naudojant vakcinų platformų technologijas, paraiškoms gauti rinkodaros leidimus galima taikyti mažesnius duomenų reikalavimus. Reikalaujama, kad gamintojas, remdamasis konkrečia platformos technologija, pateiktų visą pirmojo produkto dokumentų rinkinį, skirtą konkrečiai tikslinei gyvūnų rūšiai. Tuo metu, kai pateikiamas pirmasis (visas) dokumentų rinkinys, grindžiamas platformos technologija, pareiškėjas gali tuo pačiu metu pateikti platformos technologijos pagrindinę bylą, kurioje būtų pateikti visi su platforma susiję duomenys, kurių mokslinis patikimumas išliks nepakitęs, neatsižvelgiant į dominantį (-čius) antigeną (-us) arba geną (-us), pridėtą (-us) prie platformos. Į platformos technologijos pagrindinę bylą įtraukiamų duomenų pobūdis priklausys nuo platformos tipo.
- V.4.1.3. Kai platformos technologijos pagrindinė byla yra sertifikuota, sertifikatas gali būti naudojamas siekiant įvykdyti atitinkamus duomenų reikalavimus teikiant vėlesnes paraiškas gauti rinkodaros leidimus, grindžiamų ta pačia platforma ir skirtų tai pačiai tikslinei gyvūnų rūšiai.

V.4.2. Vertinimas ir sertifikavimas

- V.4.2.1. Teikiant platformos technologijos pagrindinę bylą laikomasi atitinkamų Agentūros paskelbtų gairių. Platformos technologijos pagrindinės bylos mokslinį ir techninį įvertinimą atlieka Agentūra. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Sąjungos įstatymams dėl platformos technologijos pagrindinės bylos sertifikatu, prie kurio pridedama įvertinimo ataskaita. Išduotas sertifikatas galioja visoje Sąjungoje.
- V.4.2.2. Agentūra atlieka mokslinį ir techninį platformos technologijos pagrindinės bylos, skirtos vakcinai, kuriai Sąjungoje suteiktas leidimas, turinio pakeitimų vertinimą.
- V.4.2.3. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Sąjungos įstatymams dėl platformos technologijos pagrindinės bylos sertifikatu.

V.5. **Leidžiami homeopatiniai veterinariniai vaistai**

V.5.1. **Kokybė (2 dalis)**

II.2 skirsnio nuostatos. 2 dalis taikoma 85 straipsnio 2 dalyje nurodytiems homeopatinėms veterinarinėms vaistų rinkodaros leidimo dokumentams su toliau pateiktais pakeitimais.

V.5.2. **Terminija**

Lotyniškas homeopatinės žaliavos pavadinimas, aprašytas paraiškos gauti rinkodaros leidimą dokumentų rinkinyje, turi atitikti lotynišką pavadinimą pagal Europos farmakopėją arba, jei tokio nėra, pagal oficialią valstybės narės farmakopėją. Prireikus pateikiamas (-i) kiekvienoje valstybėje narėje vartojamas (-i) tradicinis (-iai) vaisto pavadinimas (-ai).

V.5.3. **Pradinių medžiagų kontrolė**

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

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

Jei naudojami skiedikliai, tie skiedimo etapai vykdomi laikantis homeopatinių gamybos metodų, nustatytų atitinkamame Europos farmakopėjos straipsnyje arba, jei tokios nėra, oficialioje valstybės narės farmakopėje.

V.5.4. **Gatavo vaisto kontroliniai tyrimai**

Gataviems homeopatiniams vaistams taikomi bendrieji kokybės reikalavimai. Pareiškėjas tinkamai pagrindžia visas išimtis.

Atliekama visų toksikologiniu požiūriu svarbių komponentų identifikacija ir analizė. Jeigu įrodoma, kad visų toksikologiniu požiūriu svarbių komponentų identifikacija ir (arba) analizė neįmanoma, pavyzdžiui, dėl jų atskiedimo gatavame vaiste, kokybė įrodoma visiškai patvirtinus gamybos ir skiedimo procesus.

V.5.5. **Stabilumo tyrimai**

Įrodomas gatavo vaisto stabilumas. Iš homeopatinių žaliavų gautų skiediklių ar potencijavimo darinių stabilumo duomenys paprastai yra tokie patys, kaip homeopatinių žaliavų. Jeigu veikliosios medžiagos identifikacijos ar analizės atlikti neįmanoma dėl atskiedimo laipsnio, gali būti panaudoti farmacinės formos stabilumo duomenys.

V.5.6. **Saugos dokumentai (3 dalis)**

3 dalis šio reglamento 4 straipsnio 10 dalyje nurodytiems homeopatiniams veterinariniams vaistams taikoma pagal šias specifikacijas, nepažeidžiant Komisijos reglamento (ES) Nr. 37/2010 ⁽⁷⁾ dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų, jų klasifikacijos ir didžiausios leidžiamosios koncentracijos gyvūniniuose maisto produktuose nuostatoms.

Paiškinama, kodėl kokia nors informacija nepateikta, pavyzdžiui, pagrindžiama, kodėl galima teigti, kad saugumo lygio įrodymas yra priimtinas, nors trūksta kai kurių tyrimų.“

⁽⁷⁾ 2009 m. gruodžio 22 d. Komisijos reglamentas (ES) Nr. 37/2010 dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų, jų klasifikacijos ir didžiausios leidžiamosios koncentracijos gyvūniniuose maisto produktuose (OL L 15, 2010 1 20, p. 1).