



**Наредба № 60 от 9 май 2006 г. за изискванията към данните, които съдържа документацията за издаване на лиценз за употреба на ветеринарномедицински продукти**

**МИНИСТЕРСТВО НА ЗЕМЕДЕЛИЕТО И ГОРИТЕ**

**НАРЕДБА № 60 от 9 май 2006 г.**

**за изискванията към данните, които съдържа документацията за издаване на лиценз за употреба на ветеринарномедицински продукти**

**Чл. 1.** (1) С тази наредба се определят изискванията към данните, които съдържа документацията за издаване на лиценз за употреба на лекарствени ветеринарномедицински продукти (ЛВМП), имунологични ветеринарномедицински продукти (ИВМП) и фармакопейни ветеринарномедицински продукти.

(2) Изискванията към данните, които съдържа документацията за издаване на лиценз за употреба на хомеопатичен ветеринарномедицински продукт, се определят с отделна наредба.

**Чл. 2.** (1) За издаване на лиценз за употреба на ЛВМП и ИВМП се подава заявлението по приложение № 1 до генералния директор на Националната ветеринарномедицинска служба (НВМС) по реда на чл. 279 и чл. 332, ал. 1 от Закона за ветеринарномедицинската дейност (ЗВД).

(2) За издаване на лиценз за употреба на фармакопейни ВМП се подава заявлението по приложение № 1 до генералния директор на НВМС по реда на чл. 283 и чл. 332, ал. 1 ЗВД.

(3) Притежателят на лиценз за употреба на ВМП при малки промени тип IA и IB, посочени в приложение № 2, подава заявление по реда на чл. 301 и 304 ЗВД.

**Чл. 3.** (1) Данните в досието за издаване на лиценз за употреба на ВМП се представят на български или английски език, с изключение на библиографската справка.

(2) Когато данните по ал. 1 са на английски език, кратката характеристика на ВМП, посочена в част I.Б от приложения № 2 и 3, е задължително на български език.

**Чл. 4.** Данните и документите по чл. 279, т. 2, букви "б", "в" и "г" и чл. 283, т. 2, букви "а" и "б" ЗВД се изготвят и подписват от лица, притежаващи образователно-квалификационна степен магистър по ветеринарна медицина, фармация, химия, биотехнология или биология в зависимост от съдържанието на документацията, които:

1. описват и отразяват резултатите от проведени количествени и качествени изпитвания на ВМП;

2. описват установените от тях факти в съответствие с изискванията на приложения № 3 и 4.

**Чл. 5.** (1) Експертните доклади по чл. 279, т. 2, буква "а" се изготвят и подписват от лица със съответната квалификация (аналитици, фармаколози, токсиколози, клинични специалисти и др.) след анализ на представените в съответните части на досието резултати от изпитванията на ВМП по чл. 4.

(2) Към експертния доклад се прилага кратка професионална биография на експерта, копие от диплом за квалификация и декларация за липса на родствени връзки и професионална зависимост със заявителя.

**Допълнителни разпоредби**

**§ 1.** По смисъла на тази наредба:

1. "Субстанция" е всяка материя, независимо от произхода ѝ, която може да бъде:

а) човешка - напр. човешка кръв или кръвни продукти;

б) животинска - напр. микроорганизми, цели животни, част от органи, животински секрети, токсини, екстракти, кръвни продукти;

в) растителна - напр. микроорганизми, растения, части от растения, растителни секрети, екстракти;

г) химична - напр. елементи, естествено срещани вещества и химични продукти, получени чрез химична промяна или синтез.

2. "Концентрация" е количество на лекарствено вещество за дозова единица, в % за даден обем или маса.

3. "Генеричен ВМП" е аналогичен по същество.

4. "Изходни суровини" са всички съставни части на ВМП и неговата опаковка.

**§ 2.** С тази наредба се въвежда Директива 2001/82/ЕС, поправена с Директива 2004/28/ЕС, относно Кодекса на Общността за ветеринарномедицински продукти.

**Заклучителни разпоредби**

**§ 3.** Наредбата се издава на основание чл. 284. от Закона за ветеринарномедицинската дейност и отменя Наредба № 37 от 2004 г. за условията за издаване на разрешително за употреба на ветеринарномедицински продукти и изискванията към досието (ДВ, бр. 89 от 2004 г).

**§ 4.** Наредбата влиза в сила от деня на обнародването ѝ в "Държавен вестник".

**§ 5.** Изпълнението на наредбата се възлага на генералния директор на НВМС.

За министър: **Св. Бъчварова**

Приложение № 1 към чл. 2, ал. 1 и 2

Приложение № 2 към чл. 2, ал. 3

(Забележка на редакцията: виж приложенията в PDF-а на броя)

Приложение № 3 към чл. 4, т. 2

**Изисквания към досието за издаване на лиценз за употреба на лекарствени ВМП**

Част I. Административни данни

Част I.A

1. Наименование на лекарствения ВМП (ЛВМП) и на активните му съставки.

2. Фармацевтична форма и концентрация/активност на ЛВМП, метод и начин на прилагане, опаковка и животни, за които е предназначен.

3. Име и адрес на заявителя, притежателя на лиценза за употреба и производителя на ЛВМП.

4. Брой, наименование и описание на томовете от досието за издаване на лиценз за употреба на ЛВМП.

5. Мостри и описание на крайния търговски вид на продукта.

6. Копие от лиценз за производство на ЛВМП.

7. Списък на страните, в които ЛВМП е лицензиран за употреба.

Част I.Б. Кратка характеристика на ВМП (задължително на български език), която съдържа:

1. наименование на ВМП и концентрация/активност;
2. общоприето или химично наименование на активната/ите субстанция/и и ексципиента/ите и качествения и количествения им състав.
3. фармацевтична форма;
4. клинични данни:
  - 4.1. животни, за които е предназначен ВМП;
  - 4.2. показания за употреба;
  - 4.3. противопоказания;
  - 4.4. специални предпазни мерки за животните, за които е предназначен;
  - 4.5. специални предпазни мерки за употреба, включително специални предпазни мерки, които следва да се вземат от лицето, прилагащо продукта върху животните;
  - 4.6. неблагоприятни реакции (честота на проявление и сериозност);
  - 4.7. употреба по време на бременност, лактация или яйценосене;
  - 4.8. взаимодействие с други ВМП и/или други форми на взаимодействие;
  - 4.9. доза и начин на приложение;
  - 4.10. предозирание - симптоми, процедури за действие при спешни случаи и антидоти, в случай на необходимост;
  - 4.11. карентни срокове, включително ако няма карентен срок;
5. фармакологични свойства:
  - 5.1. фармакодинамични свойства;
  - 5.2. фармакокинетични данни;
  - 5.3. фармакокинетични особености:
- 6.1. списък на ексципиентите;
- 6.2. основни несъвместимости;
- 6.3. срок на годност, при необходимост след разтварянето на продукта във вода или след първото отваряне на първичната опаковка;
- 6.4. специални предпазни мерки на съхранение;
- 6.5. вид и естество на първичната опаковка;
- 6.6. специални предпазни мерки за обезвреждане на опаковката, неизползваните ВМП или остатъците от тях, останали след употреба на тези продукти, ако са необходими;
7. име на притежателя на лиценз за употреба;
8. номер/а на лиценз за употреба;
9. дата на издаване на първия лиценз за употреба или дата на подновяване на лиценза;
10. дата на последната редакция на текста.

При издаване на лиценз по чл. 280, ал. 1 и 12 и чл. 281, ал. 1 и 2 не е необходимо да се включват частите от кратката характеристика на референтния (оригиналния) лекарствен продукт, отнасящи се за показанията и дози, които по времето на пускане на пазара на генеричен ВМП са били под патентна защита.

Част I.В. Проекти или макети на опаковка и листовка с упътване за употреба на ЛВМП.

Заявителят прилага към кратката характеристика на продукта и проекти или макети на опаковките и листовката с упътване за употреба на ЛВМП на български и английски език.

Част I.Г. Експертни доклади върху:

- част II. Аналитична документация за ЛВМП (физико-химични, фармацевтични, микробиологични и биологични изпитвания);
- част III. Документация за безопасност и остатъчни субстанции;
- част IV. Предклинична и клинична документация.

Всеки доклад трябва да съдържа подробна критична оценка на различните тестове и/или изпитвания, които са извършени в съответствие със ЗВД, както и всички данни, свързани с оценката. Лицата по чл. 5 дават своето мнение в случай на представени достатъчни гаранции за качество, безопасност и ефикасност на продукта. Всички данни се обобщават в приложение към експертния доклад под форма на таблица или графика (ако е възможно). Експертният доклад и обобщението трябва да съдържат препратки към информацията, съдържаща се в документацията.

Лицата по чл. 5 подписват експертния доклад след анализ на съответните части на дописа на ВМП и поставят дата.

Към експертния доклад се прилага кратка професионална биография на експерта с информация за образованието, квалификацията и професионалния опит и декларация за професионална или родствена връзка със заявителя.

Част II. Аналитична документация за ЛВМП (физико-химични, фармацевтични, микробиологични и биологични изпитвания).

Използваните методи за изпитване трябва да съответстват на нивото на научния прогрес, да бъдат валидирани и протоколите от валидирането да се представят към приложението.

Методите за изпитване се описват детайлно, с цел да е възможно възпроизвеждането им при контролните изпитвания (при поискване от НВМС). Апаратурата и оборудването, необходими за извършване на анализите, трябва да бъдат описани подробно, като се използват и диаграми, ако е възможно. Допълнително се представят и формулите за изготвяне на лабораторни реактиви, ако е необходимо.

Когато методите за анализ са включени в Европейската или фармакопея на страна - членка на ЕС, се дава препратка към нея.

Част II.А. Данни за количеството и качеството на съставките:

1. Данни за качеството с описание на:
  - а) активната субстанция/и;
  - б) състав на ексципиентите, тяхното естество, използвано количество, включително оцветители, консерванти, аджуванти, стабилизатори, емулгатори, съгъстители, ароматизатори, овкусители и други;
  - в) външно покритие на съставките на ВМП за перорално или друго приложение - капсули, желатинови капсули и други;
  - г) данни за опаковката, а където е необходимо, начина на затваряне и описание на съпровождащите приспособления, с които ще се прилага ЛВМП.
2. Субстанции на ВМП се описват, като се използва обичайна терминология и международно непатентно наименование (INN), препоръчано от СЗО, като:
  - а) за субстанции, включени в Европейската фармакопея или фармакопея на страна - членка на ЕС, се посочва името на монографията и съответните референции към нея;
  - б) за други субстанции, различни от фармакопейните, се посочва INN, което може да бъде придружено с друго непатентно наименование или, ако няма такова, с научното наименование; субстанции, които нямат INN, трябва да бъдат придружени с описание на процеса на производство и изходните суровини, от които са добити;
  - в) оцветителите се придружават с "Е" код, за да се гарантира безопасността им за здравето на животните и хората.
3. Данни за количеството с описание:
  - а) количественият състав на всяка активна субстанция в зависимост от фармацевтичната форма се определя чрез масата или броя единици биологична активност за доза, единица маса или обем:
    - за субстанции, които не може да се дефинират химически, се използва биологичната им активност, като се посочват международните единици за биологична активност, определени от СЗО;
    - когато няма определени международни единици, биологичната активност се посочва така, че да дава недвусмислена информация за активността на субстанцията;
    - когато е възможно, се посочва биологичната активност за единица маса или обем;
  - б) информацията за количествения състав се допълва, както следва:
    - за инжекционни ВМП с масата или единици за биологична активност на всяка активна субстанция в една опаковка, като се вземе предвид използваният обем от продукта след реконституирането му, ако е необходимо;
    - за ВМП, които се прилагат чрез накапване, се посочва маса или брой единици биологична активност на всяка активна субстанция в капките, съдържащи се в 1 ml или 1 g от продукта;
    - за сиропи, емулсии, гранулирани продукти и други фармацевтични форми се посочват масата или броят единици биологична активност на всяка активна субстанция;
    - активни субстанции, представени под форма на съединения или техни производни, трябва да са описани количествено чрез общата им маса или чрез масата на активните съставки или състава на молекулата, ако е необходимо;
    - ЛВМП, съдържащи активна субстанция, която е сол или хидрат и която е в процес на лицензиране за пръв път в страна - членка на ЕС, количествено посочване на активната субстанция системно се изразява чрез масата на активната единица или единици в молекулата; количественият състав на всички разрешени впоследствие лекарствени ВМП в държавите членки се изразява по същия начин за същата активна субстанция.
4. Фармацевтична разработка

Обосновава се научно изборът на състава, отделните съставки и опаковката, както и очакваното действие на ексципиентите в крайния продукт на базата на развитието на фармацията и подкрепено с доказателствен материал.

Част II.Б. Описание на метода на производство

Описанието на метода на производство, съпътстващ заявлението за издаване на лиценз за употреба, трябва да предостави в резюмиран вид същността на процеса, като за тази цел трябва да съдържа най-малко следното:

1. етапи на производство, така че да може да се прецени дали в процеса на производство на дадена фармацевтична форма може да се получи промяна в съставките;
  2. детайли, отнасящи се до вземане на предпазни мерки, които да гарантират хомогенността на крайния продукт при продължително производство;
  3. актуална производствена формула с количествения състав на всички използвани субстанции, количеството на ексципиентите, независимо дали досега са влагани приблизително, както и данни за всички субстанции, които биха могли да изчезнат по време на производствения процес, подкрепени с доказателствен материал;
  4. посочване на етапите на производство, при които се взимат проби за контролни изпитвания по време на производство, когато други данни в документите, придружаващи дописа, показват, че такива изпитвания са необходими за контрола на качеството на крайния продукт;
  5. експериментални проучвания, които валидират производствения процес, когато е използван нестандартен метод на производство или когато това е критична точка в производството на продукта;
  6. процеси на стерилизация и/или използваните асептични процедури при производството на стерилни продукти.
- Част II.В. Контрол на изходните суровини

#### 1. В случаите, когато:

- активна субстанция не е описана в Европейската фармакопея или във фармакопея на страна - членка на ЕС, или
- активна субстанция е описана в Европейската фармакопея или в национална фармакопея, но е получена по метод, протичащ с отделяне на замърсители, неспоменати в монографията, и за който монографията е неподходяща за адекватно контролиране на качество му;
- когато тези субстанции са произведени от лице, различно от заявителя, последният може да изиска подробно описание на метода на производство, данните за контрола на качеството по време на производство и валидиране на метода; тези данни могат да бъдат предоставени направо на НВМС от производителя на активната субстанция; в този случай производителят трябва да предостави на заявителя всички необходими данни, за да може заявителят да поеме отговорност за ВМП; производителят трябва да потвърди писмено на заявителя, че ще осигури повторимост на партидите и няма да променя процеса на производство или спецификациите, без да информира заявителя; заявление за такава промяна, съпроводено с подробна документация, трябва бъде предоставено на НВМС.

Документацията, придружаваща заявлението за лиценз за употреба, трябва да включва резултатите от изпитванията, включително анализ на партидите специално за активните субстанции, отнасящи се до контрола на качеството на всички използвани съставки. Те се предоставят в съответствие със следните разпоредби:

#### 1.1. Данните за изходни суровини, описани във фармакопеята, трябва да са придружени от:

- монография/и от Европейската фармакопея за всички субстанции;
- монография/и от националната фармакопея за субстанции за произведени продукти на територията на страна - членка на ЕС;
- подробна справка от фармакопея може да бъде заменена с описание на методи за контролни изпитвания, използвани от производителя, когато те удовлетворяват изискванията на Европейската или националната фармакопея;
- метод за контролно изпитване за наличие на замърсители с техните максимални граници на отклонения трябва да се предостави, когато изходен материал е пригоден по метод, който протича с отделяне на замърсители, и този метод не е включен във фармакопейна монография;
- "E" код за оцветителите, за да се гарантира безопасността им за здравето на животните и хората;
- обичайните изпитвания, извършвани на всяка партида изходен материал, трябва да са посочените в заявлението за лиценз за употреба; ако се използват изпитвания, посочени във фармакопеята, трябва да се предостави доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея. Когато информацията, съдържаща се в монографията от Европейската или националната фармакопея, е недостатъчна, за да осигури качеството на субстанцията, НВМС може да изиска необходимата информация от притежателя на лиценза за употреба. НВМС трябва да информира за това фармакопейния комитет. Притежателят на лиценза за употреба трябва да представи на фармакопейния комитет необходимата допълнителна информация.

Когато изходната суровина не е описана нито в Европейската, нито в националната фармакопея, се допуска монография от фармакопея на трета страна с валидирани методи за анализ, ако е необходимо.

#### 1.2. Изходни суровини, които не фигурират в нито една фармакопея, трябва да бъдат описани под формата на монография, която съдържа:

- международно непатентно наименование (INN), препоръчано от СЗО, което може да бъде придружено от друго INN или, ако няма такава, от точното научно наименование, придружено с всякакви търговски или научни синоними за други субстанции, различни от фармакопейните; субстанции, които нямат INN, трябва да бъдат придружени от описание как и от какво са изготвени;
- определението за субстанцията, записано във форма, подобна на тази, използвана в Европейската фармакопея, трябва да бъде придружено от всякакви необходими обяснителни указания, особено отнасящи се за молекулната структура; то трябва да бъде придружено и от подходящо описание на метода на синтез; когато субстанциите могат да бъдат описани само чрез техния метод на производство, описанието трябва да бъде достатъчно подробно, за да характеризира субстанцията като непроменяща се по отношение на състав и действие;
- методи за идентификация с описание на всички използвани технологични методи за производство на субстанцията и обичайния начин на изпитване;
- изпитвания за чистота във връзка с общото количество очаквани замърсители, особено тези, които могат да притежават вредно действие и може неблагоприятно да засегнат стабилността на ВМП или да променят аналитичните резултати;
- методи за химичен, физичен или биологичен контрол на основни компоненти, необходими по отношение на комплексни субстанции от растителен или животински произход, с многобройни фармакологични ефекти;
- общ метод на изпитване в случая, когато субстанцията съдържа една или повече съставки с подобна активност;
- мерки, осигуряващи липсата на потенциално патогенни агенти, трябва да се описват, когато са използвани материали от животински произход;
- специални предпазни мерки трябва да бъдат посочени, които са необходими за съхранение на изходната суровина и ако е необходимо, максималния период на съхранение преди необходим повторен анализ.

#### 1.3. Физико-химични характеристики, които могат да повлияят бионаличността.

Следната информация относно активните субстанции, изброени или неизброени във фармакопейните, се предоставя като част от общото описание на активните субстанции, ако биоаналитичността на лекарствените продукти зависи от тях:

- кристална форма и коефициенти на разтворимост;
- размер на частиците, определен след пулверизация;
- разтворимост;
- маслено/воден коефициент на разделяне;
- могат да изискат и рК/рН стойности, ако тази информация е съществена.

Първите три точки не са приложими за субстанции, употребявани единствено в разтвор.

2. Когато в производството на ВМП са използвани материали, като микроорганизми, тъкани от растителен или животински произход, клетки или течности от човешки или животински произход (включително кръв) или биотехнологични клетъчни продукти, произходът на изходните суровини трябва да бъде описан и документиран. Описанието на изходната суровина трябва да включва етапите на производство, процедурите на пречистване/дезактивиране заедно с тяхното валидиране и всички процедури на контрол по време на процеса, предназначени да осигурят качество, безопасност и повторимостта от партидите краен продукт.

2.1. Характеристиките на клетъчните култури не трябва да се променят след извършване на пасаж при използването им за производството и след това.

2.2. Семенни материали, клетъчни култури, серуми, друг материал от биологичен произход, както и материалите, от които те са получени, трябва да бъдат проверени за странични агенти.

Ако присъствието на потенциални патогенни странични агенти е неизбежно, материалът трябва да бъде използван само когато последваща преработка осигурява тяхното елиминиране и/или дезактивиране, като това трябва да бъде потвърдено.

Част II. Г. Специфични мерки относно предпазването от трансмисивни спонгиформни енцефалопатии по животните

За минимизиране на риска от трансмисивни спонгиформни енцефалопатии (ТСЕ) по животните заявителят представя данни за специфични изпитвания, касаещи предпазване на животните от ТСЕ.

Част II. Д. Контролни изследвания, провеждани на междинни етапи на производствения процес

Документите, които съпровождат заявлението за лиценз за употреба, трябва да включват подробности, свързани с контрола на продукта в междинен етап от производствения процес с оглед осигуряване на възпроизводимост на техническите характеристики и производствения процес.

Тези изпитвания са съществени за проверка на съответствието на ВМП с формулата, когато заявителят предлага аналитичен метод за изследване на крайния ВМП, който не включва количествен анализ на всички активни субстанции (или всички компоненти на ексципиента, подлежащи на същите изисквания като активните субстанции).

Същото се прилага, когато контролът на качество на крайния продукт зависи от контрола по време на процеса на производство, особено ако субстанцията се определя основно от метода за производство.

Част II. Е. Изпитване на крайния продукт

1. Контролът на крайния продукт трябва да се отнася за всички фармацевтични форми, които са произведени от същото начално количество изходен материал и са преминали през едни и същи производствени операции за стерилизация или в случаите на непрекъснат производствен процес всички фармацевтични форми, произведени за определен период от време.

Към заявлението за издаване на лиценз за употреба трябва да се представят всички проведени обичайни изпитвания на всяка партида от крайния продукт, както и да се представи честотата на тези, които не се провеждат обичайно. Посочват се допустимите граници за отделните показатели.

Документите, съпровождащи заявлението за лиценз за употреба съгласно чл. 279 и чл. 280, ал. 1 ЗВД, трябва да включва данни, свързани с контролните изпитвания на крайния ВМП при неговото освобождаване на пазара. Те трябва да се представят съгласно изискванията на монографии на Европейската фармакопея или при липса на такива трябва да бъдат приложени валидните за страната членка изисквания за ВМП.

При провеждане на контролни изпитвания и граници освен посочените в монографията на Европейската фармакопея или съответно във фармакопея на страна членка, трябва да се представи доказателство, че крайният ВМП, изпитан съгласно тези монографии, отговаря на изискванията за качество според тази фармакопея за съответната фармацевтична форма.

1.1 Общи характеристики на крайния ВМП

Определени изпитвания на общите характеристики на продукта винаги се включват в изпитванията на крайния продукт. Тези изпитвания, когато е приложимо, се отнасят до контрол на средните обеми и максималните отклонения, до механични, физични или микробиологични изпитвания, органолептични характеристики, физични характеристики, като плътност, рН, индекс на рефракция и т. н. Всички посочени характеристики, стандарти и граници на отклонения се определят от заявителя за всеки един отделен случай.

Описват се подробно условията на изпитванията, когато е подходящо, използваното оборудване/апаратура и стандартите, в случаите, когато те не фигурират в Европейската фармакопея или фармакопейта на държава членка; същото се отнася за случаите, когато методите, предписани от тези фармакопеи, са неприложими. Твърдите фармацевтични форми, предназначени за перорално приложение, подлежат на *in vitro* изследвания относно скоростта на отделяне и разтваряне на активната субстанция/и; когато ВМП се прилага по друг начин, посочените изследвания се провеждат, когато НВМС сметне за необходимо.

1.2 Идентификация и количествен анализ на активната субстанция/и

Идентификация и анализ на активната субстанция/и се извършва или на представителна проба от производствена партида, или на определен брой дозови единици, анализирани индивидуално.

Максимално допустимото отклонение в съдържанието на активната субстанция в крайния ВМП не трябва да превишава 5% по време на производство, освен ако е налице съществено основание за това.

До изтичане на предложения срок на годност на ВМП въз основа на изпитванията за стабилност производителят трябва да предложи и обоснове максимално допустими граници на отклонение в съдържанието на активна субстанция в крайния ВМП.

По заключение, при сложни смеси, когато активните субстанции са многобройни или те са в много малки количества, което води до сложен и труден за провеждане анализ на една или повече активни субстанции за всяка производствена партида на крайния ВМП, този анализ може да се пропусне при изрично условие, че такива анализи се извършват на междинни етапи на производствения процес. Това не се отнася за характеризирането на съответните субстанции. Тази опростена техника се допълва от метод за количествена оценка, позволяващ на НВМС да потвърди съответствието на ВМП с неговите спецификации след пускането му на пазара.

In vivo или in vitro биологични количествени анализи трябва да са задължителни за случаите, когато физико-химичните методи не могат да дадат достатъчна информация за качеството на продукта. Такъв количествен анализ трябва да включва референтните материали и статистическия анализ, позволяващ изчисление на определените граници. Когато тези изследвания не могат да се проведат за крайния ВМП, те трябва да се извършат на междинен етап от производствения процес. Когато данните, посочени в част Б, показват, че при производството на ВМП количеството на използваната активна субстанция е значително над предвиденото, описанието на контролните изследвания на крайния продукт трябва да включват химично и когато е необходимо, токсико-фармакологично изследване на промените на тази субстанция и характеристика и/или количествен анализ на разпаднатите продукти.

1.3. Идентификация и количествен анализ на ексципиентите

Ексципиентите трябва да бъдат подлагани най-малко на изследване за идентичност.

Методите за изследване на оцветителите трябва да дават възможност за тяхната идентификация.

Изпитването за горна и долна граница за консервант е задължително, както и изпитване за горна граница за всеки друг ексципиент, който може да повлияе неблагоприятно физиологичните функции; изпитване за горна и долна граница е задължително за ексципиента, ако той може да окаже въздействие върху бионаличността на активната субстанция, освен в случаите, когато бионаличността е гарантирана от други подходящи изследвания.

1.4. Изпитване за безопасност

Отделно от токсико-фармакологичните изследвания, приложени със заявлението за лиценз за употреба, трябва да бъдат включени данни за изследвания за безопасност, като стерилност, бактериални ендотоксини, пирогенност и локалната поносимост при животните, независимо от това дали такива изследвания трябва да бъдат извършени съгласно установената практика за гарантиране качеството на продукта.

Част II.Ж. Изпитване за стабилност

Документите, придружаващи заявлението за лиценз за употреба, трябва да съдържат:

- описание на изпитванията за стабилност, чрез които е определен срокът на годност и условията за съхранение, предложени от заявителя;
- информация за срока на годност на медикаментозни премикси и ако е необходимо, срока на годност на медикаментозните фуражи, произведени от тях в съответствие с препоръчаните инструкции за употреба;
- информация за предложения срок на годност на възстановения продукт, когато той трябва да бъде възстановен преди прилагане, подкрепена със съответните данни за стабилност;
- резултати от изпитвания за стабилност на продукта след първото отваряне на флакона при многодозовите флакони;
- декларация за възможно увеличено отделяне на разпадни продукти и методи за определянето им;
- резултати от проучвания за взаимодействието на продукта и опаковката, когато е налице риск от такова взаимодействие, особено когато става въпрос за инжекционни ВМП или аерозоли за вътрешна употреба;
- заключение, което съдържа резултати от анализите, срокове на годност на продукта при предложените условия на съхранение, характеристика на ВМП в края на срока на годност и максимално допустимите стойности на разпадни продукти в края на срока на годност на ВМП.

Част III. Изпитване за безопасност и остатъчни субстанции

Документите, които придружават заявлението за издаване на лиценз за употреба, трябва да бъдат представени съгласно чл. 279 и 280 ЗВД. Заявителят трябва да гарантира, че изпитванията са проведени в съответствие с изискванията на добрата лабораторна практика (ДЛП).

Глава I. Провеждане на изпитванията

Част III. А. Изпитвания за безопасност

1. Документацията за изпитвания за безопасност включва данни за:

1.1. Потенциална токсичност на ВМП и всички опасни или неблагоприятни реакции, които могат да се наблюдават при препоръчаните изисквания за употреба при животните, като изпитванията трябва да са свързани с тежестта на патологичното състояние.

1.2. Потенциални вредни реакции за човека, предизвикани от остатъчни количества от ВМП или субстанция в храни, получени от третирани животни, и какви трудности тези остатъчни количества могат да създадат на промишлената преработка на храни.

1.3. Потенциален риск за човека в резултат на контакт с ВМП при прилагането му върху животни.

1.4. Потенциален риск за околната среда при употребата на ВМП. Данните трябва да бъдат сигурни и общовалидни.

Когато е необходимо, се използват математически и статистически методи за разработване на експериментални методи и оценка на резултатите. На ветеринарните лекарства се предоставя информация за терапевтичните възможности на продукта и за рисковете, свързани с неговата употреба.

В някои случаи е необходимо да се изпитват метаболитите от изходната суровина, когато те присъстват като остатъци.

Ексципиент, който се използва за първи път в областта на фармацевцията, трябва да се разглежда като активна субстанция.

2. Фармакология

Ветеринарномедицинският продукт предизвиква своя терапевтичен ефект и следователно фармакологичните изследвания, провеждани с опитни животни и животни, за които е предназначен ВМП, следва да бъдат включени в част IV.

Фармакологичните изследвания могат също да помогнат за разбирането на токсикологичните явления. В случаите когато лекарствен продукт предизвиква фармакологични ефекти при липсата на токсична реакция или при дози, по-ниски от тези, които предизвикват токсичност, тези фармакологични ефекти се вземат при оценка на безопасността на ВМП.

Документацията по безопасността винаги се предхожда от данни за фармакологичните проучвания, проведени с лабораторни животни, и всяка свързана с това информация, събрана по време на клиничните изследвания с животните, за които е предназначен ВМП.

3. Токсикология

3.1. Остра токсичност!

Проучванията на остра токсичност могат да бъдат използвани за установяване на:

- възможните реакции от еднократно предозирание при животни, за които е предназначен ВМП;
- възможните ефекти при инцидентно прилагане при хора;
- дозите, които могат да бъдат използвани в изследванията за определяне на субхронична и хронична токсичност.

Проучванията за остра токсичност трябва да разкрият остри токсични ефекти на субстанцията при еднократно прилагане и продължителността им.

Проучванията за остра токсичност обикновено се извършват най-малко при два вида бозайници. Единият вид бозайник може да бъде заменен с животните, за които е предназначен ВМП.

Проучванията за остра токсичност се извършват най-малко по два различни начина на прилагане. Един от тях може да бъде същият или подобен на препоръчания начин на приложение при животните, за които е предназначен ВМП. Трябва да се проучат възможните начини за контакт с ВМП при хора, например при инхалация или кожен контакт.

За да се намали страданието и броят на животните в проучванията за остра токсичност, трябва да се използва колкото се може по-малък, но достатъчен брой животни, ако това е в съответствие с установената международно призната практика.

3.2. Токсичност при многократно приложение.

Изпитванията за токсичност при многократно приложение се извършват с цел установяване на физиологични и/или патологични промени при многократно приложение на активна субстанция или комбинация от активни субстанции и връзката им с приложените дози.

В случаи, при които активната субстанция или ВМП са предназначени за непродуктивни животни, изпитванията за токсичност при многократно приложение обикновено се извършват само върху един вид животни. Това изпитване може да бъде заменено с опити върху животните, за които е предназначен ВМП. Честотата, начинът на прилагане и продължителността на изследване трябва да бъдат съгласно изискванията за клинична употреба, като изследвателят обосновава определя продължителността на опита и избраните дози.

Изследването на субстанции или ВМП, предназначени за употреба при продуктивни животни, трябва да бъде проведено при най-малко два вида животни, единият от които да не е гризач. Изследвателят трябва да избере видовете животни, като се съобразява с познанията относно метаболизма на продукта в животинския и човешкия организъм. Изпитваната субстанция се прилага перорално, като продължителността на изпитването продължава най-малко поне 90 дни. Изследвателят ясно обосновава избора на метода, честотата на приложение и продължителността на изпитванията.

Максималната доза трябва да бъде така определена, че да доведе до видими токсични ефекти. Най-ниската доза не трябва да предизвиква токсичен ефект.

Оценката на токсичните ефекти се основава на наблюденията върху поведението и прираста, хематологични и физиологични изпитвания, особено свързаните с отделителните органи, а също и върху доклади от аутопсиите и придружаващите ги данни от хистологични изследвания. Изборът и обхватът на всяка група изпитвания зависи от използваните животински видове и нивото на научните познания.

В случай на нови комбинации на познати субстанции, които са проучени в съответствие с изискванията на тази наредба, методите за изпитване за токсичност при многократно приложение може да бъдат обосновавани променени от изследвателя с изключение на случаите, където изпитванията за токсичност са показали засилен или непознат токсичен ефект.

3.3. Поносимост при видовете животни, за които е предназначен ВМП.

Представят се подробни данни за непоносимост при видовете животни, за които е предназначен ВМП по време на изследването, съгласно с изискванията на Част 4 от тази наредба. Трябва да бъдат подробно описани проучванията, дозите, при които е наблюдавана непоносимост, видът и породите на третирани животни. Представят се и данни за неочаквани физиологични промени.

3.4. Репродуктивна токсичност, включително тератогенност.

3.4.1. Проучвания за влиянието върху възпроизводителните способности.

Предназначението на това проучване е да се определи възможността за увреждане на мъжката или женската възпроизводителна функция или вредни ефекти върху потомството след прилагане на проучваните субстанции или ВМП.

За субстанции или ВМП, предназначени за продуктивни животни, се проучва ефектът върху репродуктивните способности, като се изследват поне две поколения на един вид животни, обикновено гризач. Проучваните субстанции или ВМП се прилагат при мъжки и женски екземпляри в подходящо време преди заплъждане.

Прилагането трябва да продължи до отбиването на поколение F2. Използват се най-малко три дози. Максималната доза трябва да бъде така определена, че да доведе до видими токсични ефекти. Най-ниската доза не трябва да предизвиква токсичен ефект.

Оценката на ефекта върху репродуктивната способност се основава на плодovitостта, бременността и поведението на майката, кърменето, растежа и развитието на потомството на F1 от зачеването до зрелост и развитието на потомството на F2 до отбиването му.

3.4.2. Проучвания за ембриотоксични/фетотоксични ефекти, включително тератогенност.

Трябва да бъдат представени данни за проучвания за ембриотоксичност/фетотоксичност и тератогенност за субстанции или ВМП, предназначени за продуктивни животни. Тези проучвания трябва да бъдат осъществени при най-малко два вида бозайници, обикновено плъхове и зайци. Постановката на опитите като брой животни, дози, време на третиране и критерии за оценка на резултатите трябва да съответства на научните познания по време на подаване на заявлението за лиценз за употреба

на ВМП и нивото на статистическа значимост, които следва да достигнат резултатите. Проучването при гризачи може да бъде съчетано с проучване върху възпроизводителната функция.

Проучванията за ембриотоксичност/фетотоксичност и тератогенност за субстанции или ВМП, предназначени за употреба при непродуктивни животни, предназначени за развъждане, се препоръчва да бъдат проведени най-малко при един вид животни, което може да бъде животно, за което е предназначен продуктът.

### 3.5. Изпитване за мутагенност

Чрез изпитване за мутагенност се оценява възможността на субстанциите да причинят промени, предаващи се в генетичния материал на клетките.

Всяка нова субстанция, включена във ВМП, трябва да бъде оценена за мутагенни свойства. Броят, видовете на изпитванията и критериите за оценка на резултатите трябва да съответстват на научните познания по време на подаване на заявлението за лиценз за употреба на ВМП.

### 3.6. Изпитване за канцерогенност

За субстанции, на чието въздействие ще бъдат изложени хора, обикновено се изискват дългосрочни проучвания за канцерогенност при животните:

- при близък химичен състав с известни канцерогени;
- когато по време на изпитванията за мутагенност се получат резултати, показващи възможност за канцерогенни ефекти;
- когато има данни за повишаване на токсичността по време на изпитването.

Изпитванията и критериите за оценка на резултатите трябва да съответстват на научните познания по време на подаване на заявлението за лиценз за употреба на ВМП.

### 3.7. Изключения

Когато ВМП е предназначен за локална употреба, трябва да бъде проучена системната абсорбция при животните, за които е предназначен. Ако се докаже, че системната абсорбция е незначителна, могат да бъдат пропуснати изпитванията за токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност и канцерогенност, освен в случаите, когато:

- при условията на употреба може да се очаква поглъщане на ВМП от животното;
- е допустимо някои ВМП да попаднат в храни, получени от третираното животно (интрамамарни продукти).

## 4. Други изисквания

### 4.1. Имунотоксичност

Когато ефектите, наблюдавани по време на проучванията за токсичност при многократно приложение включват специфични промени в теглото на лимфен орган и/или хистологични промени в клетките на лимфни тъкани, костен мозък или периферни левкоцити, изследователят трябва да прецени дали има нужда от допълнителни проучвания за влиянието на продукта върху имунната система.

Изпитванията и критериите за оценка на резултатите трябва да съответстват на научните познания по време на подаване на заявлението за лиценз за употреба на ВМП.

### 4.2. Микробиологични свойства на остатъчните субстанции.

#### 4.2.1. Потенциални ефекти върху човешката чревна флора.

Трябва да бъде проучен съществуващият риск за човешката чревна микрофлора от остатъчни субстанции от антимикробни ВМП в съответствие с научните познания по време на подаване на заявлението за лиценз за употреба на ВМП.

#### 4.2.2. Потенциални ефекти върху микроорганизмите, използвани при производството на храни.

Необходимо да се проведат изпитвания за остатъци, които могат да причинят затруднения при технологичните процеси.

### 4.3. Наблюдения при хора

Представя се информация, показваща дали активните съставки на ВМП се използват като лекарствени продукти при терапия на хора. В тези случаи се изготвя доклад за всички наблюдавани ефекти (включително неблагоприятни реакции) при хора и причината за тях в съответствие с научните познания по време на подаване на заявлението за лиценз за употреба на ВМП.

Когато активните съставки на ВМП не са използвани или вече не се използват като лечебни средства при хора, е необходимо да се отбележат причините за това.

## 5. Екотоксичност

5.1. Целта на проучването за екотоксичност на ВМП е да се оценят потенциалните вредни ефекти, които употребата на продукта може да причини на околната среда и да се предвидят съответните предпазни мерки.

5.2. Оценка на екотоксичност на ВМП е задължителна за издаване на лиценз за употреба на всички продукти съгласно чл. 279 и 280 ЗВД.

5.3. Тази оценка се извършва в две фази.

В първата фаза се прави оценка за възможната степен на постъпване на ВМП, неговата активна субстанция или свързаните метаболити в околната среда, като се има предвид:

- животните, за които е предназначен, и начинът на употреба (групово или единично третиране);
- методът на прилагане и възможният начин, по който ВМП може да попадне директно в околната среда;
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции или съответните метаболити в околната среда чрез третираните животни; устойчивост в такива екскрети.

5.4. През втората фаза се разглежда въздействието на ВМП върху околната среда или директното му попадане и информация за физико-химичните, фармакологичните и/или токсикологичните свойства на химичното съединение, както и за провеждането на други изпитвания и опити съгласно тази наредба, като изследователят преценява необходимостта от предоставяне на специфични изследвания относно ефекта на продукта върху определена екосистема.

5.5. Ако е необходимо, трябва да бъдат представени данни за следните проучвания:

- развитие и поведение на продукта в околната среда;
- развитие и поведение на продукта във водата и въздуха;
- ефект върху водните организми;
- ефект върху други организми, за които продуктът не е предназначен.

Тези допълнителни проучвания трябва да бъдат проведени в съответствие със Закона за управление на отпадъците, наредбите и административните изисквания, свързани с класификацията, опаковането и етикетването на опасните субстанции. Броят и видът на проведените изпитвания и критериите за тяхната оценка трябва да бъдат съобразени с научните познания по време на подаване на заявлението за лиценз за употреба на ВМП.

## Глава II. Представяне на документи

Включените в досието данни от изпитвания за безопасност трябва да съдържат:

1. Въведение, определящо обекта на съответните изпитвания, придружено от библиографски справки.

2. Точна идентификация на субстанцията, включваща:

- международно непатентно наименование (INN);
- наименование, възприето от Международния съюз по теоретична и приложна химия (IUPAC);
- идентификационен химичен номер (CAS);
- терапевтична и фармакологична класификация;
- синоними и съкращения;
- структурна формула;
- молекулна формула;
- молекулна маса;
- степен на чистота;
- качествен и количествен състав на примесите;
- описание на физичните свойства;
- точка на топене;
- точка на кипене;
- парциално налягане;
- разтворимост във вода и органични разтворители, изразени в g/l при посочване на температурата;
- плътност;
- спектър на рефракция, ротация и т. н.

3. Подробен протокол от изпитването, посочващ причините за пропускане на определени изпитвания, описани по-горе, описание на използваните методи, апаратура и материали, данни за видовете, породата, произхода, идентификационния номер на животните и условията на хранене и отглеждане, както и наличие на специфични патогени (SPF).

4. Всички получени резултати - благоприятни или неблагоприятни. Реалните данни от проведените изпитвания, включващи критична преценка на получените резултати, независимо от тяхната интерпретация от автора. Резултатите могат да бъдат придружени от илюстрации.

5. Статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за изпитванията и отклоненията на данните.

6. Обективно разглеждане на получените резултати относно безопасността на субстанцията и нивото на безопасност по отношение на опитните животни и животните, за които е предназначен продуктът, възможни странични реакции при обичайно приложение, активно действаща концентрация и възможни несъвместимости.

7. Подробно описание и обсъждане на резултатите от изпитвания за остатъчни субстанции и практическото им значение за определяне на потенциалния риск от тях за хората. Това обсъждане трябва да бъде свързано с предложения за осигуряване на максимална безопасност за хората чрез прилагане на международно приети критерии на оценка, като например дозата, при която не се наблюдава ефект при животните, избор на фактор на безопасност и приемлив дневен прием (ADI).

8. Всички необходими мерки за намаляване до минимум на риска за лицата, участващи в производството на продукта, и за прилаганите ВМП на животните.

9. Всички необходими мерки за намаляване до минимум на риска за околната среда при прилагане на продукта.

10. Необходимата информация за запознаване на лекаря, колкото е възможно по-пълно, относно полезността на предложения продукт. Обсъждането се допълва от предложения за странични реакции и възможното лечение на остри токсични реакции при животните, на които се прилага продуктът.

11. Заключителен експертен доклад, в който се прави подробен критичен анализ на съдържата се информация в съответствие с научните познания по време на подаване на заявлението за лиценз за употреба на ВМП, и детайлна кратка характеристика, съдържаща всички получени резултати от изпитванията за безопасност, както и подробна библиографска справка.

Част IIIБ. Изпитвания за определяне на остатъчни субстанции от ВМП

### Глава I. Провеждане на изпитвания

1. Целта на изпитванията на остатъчните субстанции е да се определи при какви условия и до каква степен остатъчни субстанции от ВМП се задържат в храните, получени от третираните животни, и да се установят карентните срокове, които трябва да се спазват, за да се избегнат всички рискове за човешкото здраве и/или трудностите при промишлената преработка на храни.

Прави се оценка на риска по отношение на установени остатъчни субстанции в тъканите на животни, третирани според препоръчания начин на употреба, и се изследва ефектът на тези остатъчни субстанции.

Данните от документацията за остатъчни субстанции от ВМП, предназначени за употреба при продуктивни животни, трябва да показват:

- 1.1. степента и продължителността на наличие на остатъчни субстанции от ВМП или неговите метаболити в тъканите на третираното животно или храните, получени от тях;
- 1.2. че е възможно да се установят реалистични карентни срокове, които могат да се спазват при обичайните условия за отглеждане за предотвратяване на всякакъв риск за здравето на потребителя на храни от третирани животни, или проблеми при промишлената преработка на храни;
- 1.3. че са налице сигурни аналитични методи за доказване на предложените карентни срокове.

2. Метаболизъм и кинетика на остатъчните субстанции

2.1. Фармакокинетика (абсорбция, разпределение, биотрансформация, екскреция)

Целта на фармакокинетичните изследвания, свързани с остатъчните субстанции от ВМП, е да се направи оценка на абсорбцията, разпределението, биотрансформацията и екскрецията на ВМП при животните, за които е предназначен.

Крайният ВМП или биоеквивалентната му форма трябва да се прилага в максималната препоръчана доза при животните, за които е предназначен.

Подробно се описва степента на абсорбция на ВМП в зависимост от начина на приложение. Ако се докаже, че системната абсорбция на продукт за локално приложение е незначителна, не се изискват по-нататъшни изследвания за остатъчните субстанции.

Описва се разпределението на ВМП при животните, за които е предназначен: степен на свързване с плазмените протеини или преминаване в млякото и яйцата или възможност за акумулация и образуване на липофилни съединения.

Описва се начинът на екскреция на ВМП при животните, за които е предназначен. Основните метаболити трябва да бъдат идентифицирани и характеризирани.

2.2. Понижаване концентрацията на остатъчните субстанции от ВМП

Целта на тези изследвания, чрез които се измерва степента на намаляване на остатъчните субстанции от ВМП в тъканите на третираните животни след последното приложение на ВМП, е да се определят карентните срокове.

Наличните остатъчни субстанции от ВМП се определят посредством подходящ физичен, химичен или биологичен метод в различни интервали от време след последното приложение на ВМП, като се отбелязват техническите процедури, сигурността и чувствителността на използвания метод.

3. Обичаен аналитичен метод за определяне на остатъчни субстанции

Представят се аналитични методи, които могат да се извършват като обичайно изследване и които притежават такова ниво на чувствителност, позволяващо сигурно откриване на определените максимално допустими граници на остатъчни субстанции от ВМП.

Предложеният аналитичен метод се описва подробно. Той се валидира и трябва да е достатъчно лесен за употреба при нормални условия на обичаен мониторинг на остатъчните субстанции.

Описват се следните характеристики:

специфичност;

прецизност, включително чувствителност;

точност;

граница на откриване;

количествена граница;

практичност и приложимост при нормални лабораторни условия;

чувствителност на външни влияния.

Предложеният метод за анализ трябва да се разглежда по отношение на научните постижения в момента на подаване на заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП.

Глава II. Представяне на документи

Данните в досието относно изпитванията за остатъчни субстанции от ВМП трябва да включват следното:

1. Въведение, определящо предмета, и библиографска справка.

2. Подробно описание на ВМП, включително:

- състав;

- чистота;

- партиден номер;

- връзка с крайния ВМП;

- специфична активност и радиоактивна чистота на белязаните субстанции;

- позиция на белязаните атоми в молекулата.

3. Подробен протокол от изпитването относно причините за направени пропуски в посочените по-горе точки, описание на методите, апаратурата и използваните материали, подробности за биологичния вид на използваните животни, техния брой и състояние, както и условията на отглеждане и хранене.

4. Всички получени резултати - благоприятни или неблагоприятни. Реалните данни от проведените изпитвания, включващи критична преценка на получените резултати независимо от тяхната интерпретация от автора. Резултатите могат да бъдат придружени от илюстрации.

5. Статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за изпитванията, и отклоненията на данните.

6. Обективно обсъждане на получените резултати, следвано от предложения за максимални граници за остатъчните количества от активните субстанции на ВМП, определяне на маркерните остатъчни количества и съответните прицелни тъкани и предложения относно карентните срокове, необходими, за да се осигури, че няма остатъчни количества в храните, получени от третирани животни, които биха довели до риск за хората.

7. Заключителен експертен доклад, в който се прави подробен критичен анализ на съдържащата се информация в съответствие с научните познания в момента на издаване на лиценза за употреба на ВМП, и подробна кратка характеристика, съдържаща всички получени резултати от изпитванията за безопасност, както и подробна библиографска справка.

Част IV. Предклинични и клинични изпитвания

Данните от заявлението, което се подава за издаване на лиценз за употреба на ВМП съгласно чл. 279, т. 2 и чл. 280, ал. 1 ЗВД, трябва да съответстват на изискванията, представени в тази част.

Глава I. Провеждане на изпитвания

Изисквания към предклиничната документация

Целта на предклиничните изпитвания е да се определят фармакологичната активност и поносимостта на ВМП.

Част IV A. Фармакология

Част IV A.1. Фармакодинамика

Фармакодинамичните изследвания трябва да следват два отделни подхода:

1. Подробно се описват механизъмът на действие и фармакологичният ефект съгласно препоръчаното приложение на ВМП в практиката. Резултатите трябва да бъдат изразени количествено, например като се използват диаграмите доза/ефект, време/ефект и др., и където е възможно, сравняване на субстанцията на ВМП и друга субстанция, чиято активност е добре позната. В случаите, когато се заявява по-висока ефикасност на активната субстанция, трябва ясно да се демонстрира разликата и да се посочи, че тя е статистически значима.

2. Изследователят представя цялостна фармакологична оценка на активната субстанция, като специално отбелязва възможните неблагоприятни реакции. По принцип се изследват главните функции.

Изследователят трябва да установи резултата от начина на приложение, фармакологичната форма и други върху фармакологичното действие на активната субстанция.

Изследванията трябва да са по-интензивни в случаите, когато препоръчаната доза е близка до дозата, която може да доведе до неблагоприятни реакции.

Експерименталните техники, освен ако не са стандартни процедури, трябва да се опишат подробно и по начин, който позволява да бъдат възпроизведени, като изследователят трябва да установи тяхната валидност. Експерименталните резултати от проведените изпитвания трябва да бъдат изложени ясно и да бъде цитирана тяхната статистическа значимост.

Изследват се всички количествени промени по отношение на получените реакции в резултат от многократно приложение на субстанцията, освен ако са посочени основателни причини за противното.

Лекарствени комбинации могат да се получат както на фармакологична основа, така и по клинични показания. В първия случай фармакодинамичните и/или фармакокинетичните изследвания трябва да докажат, че посочената лекарствена комбинация е добра за клинична употреба. Във втория случай, когато научна обосновка за лечебната комбинация се търси чрез клинични изпитвания, проучването ще определи дали очакваните ефекти от комбинацията могат да бъдат доказани при животни, като най-малко се проверява значението на всяка неблагоприятна реакция. Ако комбинацията включва нова активна субстанция, последната предварително се проучва задълбочено.

Част IV A.2. Фармакокинетика

Фармакокинетична информация, отнасяща се за нови активни субстанции, е особено полезна за клиничната практика.

Фармакокинетичните цели могат да се разделят на две основни области:

(а) описателна фармакокинетика, водеща до оценка на основни параметри, като телесен клирънс, обем/и на разпределение, средно време на полуживот и др.;

(б) използване на тези параметри за изследване на връзката между дозовия режим, плазмената и тъканната концентрация и фармакологичните, терапевтичните или токсичните ефекти.

Като правило фармакокинетичните изследвания относно ВМП са необходими с цел:

- използване на продукти с максимална ефикасност и безопасност при животните, за които са предназначени;

- подпомагане на клиничистите при установяване на дозовия режим (начин и място на приложение, доза, дозов интервал, брой на приложения и др.) и адаптиране на дозовия режим според определени характеристики на популацията (напр. възраст, заболяване);

- получаване на повече информация, отколкото чрез класическото титруване на дозата, както и по-голямата им ефикасност при голям брой животни.

В случаите на нови комбинации от познати субстанции, които са били изследвани в съответствие с указанията на тази наредба, не се изискват фармакокинетични изследвания на фиксирана комбинация, ако може да се докаже, че използването на активните субстанции като фиксирана комбинация не променя техните фармакокинетични свойства.

Част IV A.2.1. Бионаличност/биоеквивалентност

Изследвания за бионаличност се провеждат, за да се установи биоеквивалентността:

- когато се сравнява нова формулировка със съществуваща;

- когато се сравнява нов метод или начин на приложение с вече съществуващ такъв;

- във всички случаи по чл. 280, ал. 1 и 12 и чл. 281, ал. 1 и 2.

В. Поносимост на ВМП при животните, за които е предназначен

Изследванията за локална и обща поносимост трябва да се провеждат при всички видове животни, за които е предназначен ВМП, с цел определяне на поносима доза, достатъчно широка, за да позволи адекватен толеранс на безопасност без клинични симптоми на непоносимост, като се използват препоръчаните начини на приложение, доколкото това може да се постигне чрез увеличаване на терапевтичната доза и/или продължителността на лечението.

Докладът от изпитанията трябва да съдържа възможно най-много информация относно очакваните фармакологични ефекти и неблагоприятни реакции.

ВМП трябва да се приложи най-малко по препоръчания начин за приложение.

С. Резистентност

Спешни данни за резистентност са необходими в случай, че лекарствените продукти са използвани за профилактика или лечение на инфекциозни заболявания или при масово опаразитяване на животните.

Глава II. Изисквания към клиничната документация

1. Основни принципи

Целта на клиничните изпитания е:

- да се докаже или потвърди ефикасността на ВМП след прилагане на препоръчаната доза;
- да се определят показанията и противопоказанията в зависимост от вид, възраст, порода и пол;
- да се определи начинът на употреба;
- да се установят всички странични реакции;
- да се определи неговата безопасност и поносимост при нормални условия на употреба.

Освен когато е оправдано, клиничните изпитания трябва да се провеждат с група контролни животни (контролни клинични опити). Полученият резултат се сравнява с placebo ефект или с липса на ефект и/или с ефекта на лицензиран за употреба ВМП с познат терапевтичен ефект. Всички получени резултати, положителни или отрицателни, се докладват.

Използваният метод за определяне на диагнозата трябва да се опише. Резултатите се определят чрез прилагане на количествени или конвенционални клинични критерии. Трябва да се използват подходящи и потвърдени статистически методи.

Когато ВМП е предназначен преди всичко като стимулатор, трябва да се обърне внимание на:

- производството на животински продукти;
- качествата на животинския продукт (органолептични, хранителни, хигиенни и технологични);
- хранителна ефективност и растеж на животното;
- общ здравен статус на животното.

Данните от клиничните изпитания се потвърждават с данни, получени при практически теренни условия.

Когато за определено терапевтично показание заявителят може да докаже, че не е в състояние да предостави изчерпателни данни за терапевтичния ефект на ВМП, защото: показанията, за които съответният лекарствен продукт е предназначен, се срещат толкова рядко, че не може да се очаква заявителят да предостави изчерпателни доказателства и при съвременната степен на научно познание изчерпателна информация не може да бъде предоставена, лицензът за употреба може да бъде издаден само при следните условия:

(а) съответният ВМП ще бъде отпускан само по лекарско предписание и в определени случаи може да бъде приложен само под строг ветеринарен контрол;

(б) инструкциите за употреба и всяка друга информация трябва да обръщат внимание на практикуващия ветеринарен лекар, че в някои отношения наличните

подробности са все още непълни.

2. Провеждане на изпитанията

Всички ветеринарни клинични изпитания трябва да се провеждат в съответствие с подробен протокол на изпитването (или наръчник на изследователя), който се изготвя в писмен вид преди началото на клиничното изпитване.

Доброто състояние на животните, включени в изпитването, трябва да е обект на ветеринарен контрол и трябва да се има предвид по време на изработването на всеки протокол на изпитване и през целия период на провеждане на изпитването.

Изискват се предварително установени писмени процедури за организацията, провеждането, събирането на данни, документирането и проверката на клиничните изпитвания.

Преди започване на всяко изпитване трябва да бъде получено и документирано официалното съгласие на собственика на животните, които ще се използват в изпитването. В частност собственикът трябва да бъде писмено информиран за последствията от участието в изпитването, за последваща необходимост опитните животни да са на разположение за целите на изпитването или за производство на храни от третираните животни.

Копие от това съгласие с подпис и дата от собственика на животните трябва да бъде включено към документацията на изпитването.

Върху опаковките на изпитания ВМП трябва да се съдържа необходимата информация съгласно Наредбата за изискванията към данните върху опаковката и в листовката за употреба на ВМП освен в случаите, когато се провежда т. нар. слеп опит. Във всички случаи думите "само за употреба при ветеринарномедицински изпитвания" се поставят по забележим и незаличим начин върху етикета.

Глава III. Данни и документи

Както във всяка научна дейност досието относно ефикасността на ВМП трябва да включва увод, дефиниращ темата, придружен от всякаква полезна библиографска информация.

Цялата предклинична и клинична документация трябва да е достатъчно подробна с оглед извършване на обективна оценка. Всички изследвания и изпитвания независимо дали са благоприятни или неблагоприятни за заявителя трябва да бъдат докладвани.

1. Протоколи от предклинични изпитвания

Когато е възможно, се представят данни за резултатите от:

- (а) изпитвания, доказващи фармакологичното действие;
- (б) изпитвания, доказващи фармакологичните механизми, които са в основата на терапевтичния ефект;
- (в) изпитвания, доказващи основните фармакокинетични процеси;

Ако по време на изпитването се появят неочаквани резултати, те трябва да се опишат подробно.

2. За всички предклинични изпитвания допълнително се представя:

- (а) резюме;
- (б) подробен протокол от изпитването с описание на използваните методи, апаратура и материали, видове, възраст, години, пол, брой, порода или род на животните, доза, начин и схема за приложение на ВМП;
- (в) статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- (г) обективно обсъждане на получените резултати със заключения относно безопасността и ефикасността на продукта.

Цялостното или частичното пропускане на тези данни трябва да бъде обяснено.

2.1. Протоколи от клиничните наблюдения

Всеки изследовател трябва да представи всички данни в индивидуален протокол в случай на индивидуално третиране или в групов протокол в случаите на групово третиране, както следва:

- (а) име, адрес, длъжност и квалификация на главния изследовател;
- (б) място и дата на третирането; име и адрес на собственика на животните;
- (в) данни от протокола на изпитването с описание на използвания метод, включително методите на рандомизация и начина на осигуряване на слеп опит, ако той е такъв, подробности за начина на приложение, схема на третиране, доза, идентификация на опитните животни, видове, порода или род, възраст, тегло, пол, физиологичен статус;
- (г) начин на отглеждане и хранене, състав на фуража, вид, състав и количество на всички добавки, съдържащи се в него;
- (д) история на заболяването (колкото може по-пълна), поява и протичане на интеркурентни заболявания;
- (е) диагноза и начини за поставянето ѝ;
- (ж) симптоми и тежест на заболяването, ако е възможно, според конвенционалните критерии;
- (з) прецизно идентифициране на клиничните постановки, използвани при изпитването;
- (и) дозиране на ВМП, метод, начин и честота на приложение и предпазни мерки, ако има такива по време на приложението (продължителност на инжектиране и пр.);
- (й) продължителност на третиране и период на последващото наблюдение;
- (к) всички подробности относно лекарствените продукти (други освен този, който се изследва), които са предписани в периода на изследване, преди или заедно с изпитвания продукт и в последния случай - подробности за наблюдаваните взаимодействия;
- (л) всички резултати от клиничните изпитвания (включително неблагоприятни и отрицателни резултати) с пълно посочване на клиничните наблюдения и резултатите от обективните тестове за активност (лабораторни анализи, физиологични тестове), необходими за оценка на тази част от досието; използваните техники трябва да се опишат и да се обясни значението на всички отклонения в резултатите (напр. отклонение от метода, отклонение между индивидуалните тестове или ефекти от лечението); доказването на фармакодинамичния ефект при животните само по себе си не е достатъчно, за да се обосновават заключенията относно терапевтичния ефект;
- (м) всички подробности за каквито и да са неочаквани ефекти, опасни или не, и всички предприети мерки, като по възможност се изследва връзката причина/ефект;
- (н) ефект върху продуктивността на животните (напр. яйценосене, млеконадой и репродуктивна функция);
- (о) ефекти върху качеството на храните, получени от третираните животни, в частност в случай на ВМП, използвани като стимулатори;
- (п) заключения за всеки отделен случай или когато се отнася за групови изпитвания, за всеки групов случай.

Всички пропуснати данни по точки (а) - (п) трябва да се обосновават.

Притежателят на лиценза за употреба трябва да осигури съхранението на оригиналните документи, които са основата на предоставената документация, най-малко пет години след изтичане на лиценза за употреба на ВМП.

2.2. Резюме и заключение от клиничните изпитвания

По отношение на всяко клинично изпитване клиничните наблюдения трябва да се резюмират във вид на кратък обзор на изпитанията и резултатите от тях, като включват в частност:

- (а) брой на контролите, брой на третираните животни, индивидуално или групово, с класифициране според видове, породи или родове, възраст и пол;
- (б) брой на животните, изтеглени преждевременно от изпитването, и причината за това изтегляне;
- (в) в случай на контролни животни дали:
  - не са третиран;

- третирани са с плацебо;
  - третирани са с друг лицензиран за употреба ВМП с известна ефикасност;
  - третирани са с активни субстанции с различна фармакологична форма или с различен начин на приложение;
- (г) честота на наблюдаваните неблагоприятни реакции;
- (д) наблюдения относно продуктивността на животните (напр. яйченосене, млеконадой, репродуктивна функция и качество на храната);
- (е) данни относно опитни животни с повишен риск, като възраст, начин на отглеждане и хранене, предназначение, или животни, чието физиологично или патологично състояние изисква специално разглеждане;
- (ж) статистическа оценка на резултатите, където това се изисква от програмата за изпитване.
- Накрая изследователят прави общи заключения относно получените резултати, като изразява своето становище за безопасността на ВМП съгласно предложените условия за употреба, неговото терапевтично действие и всяка полезна информация по отношение на показания и противопоказания, доза и средна продължителност на лечението и където е уместно, всички взаимодействия с други лекарствени продукти или фуражни добавки, както и всички специални предпазни мерки, които трябва да бъдат взети по време на лечението, и клиничните симптоми на предозироване.
- В случай на ВМП с фиксирана комбинация изследователят трябва също да даде заключения, касаещи безопасността и ефикасността на продукта, сравнени с индивидуалното прилагане на отделните му активни субстанции.
3. Заключителен експертен доклад
- Заключителният експертен доклад трябва да осигурява подробен критичен анализ на цялата клинична и предклинична документация в светлината на научното познание по време на подаване на заявлението за лицензиране на ВМП заедно с подробно резюме на резултатите от клиничните изпитвания и прецизна библиографска справка.

## Приложение № 4 към чл. 4, т. 2

### Изисквания към досието за издаване на лиценз за употреба на имунологични ВМП

#### Част I. Административни данни

Част IА. Кратко описание на съдържанието на досието, което съдържа:

1. Наименование на имунологичния ВМП (ИВМП) и на активните му съставки.
2. Фармацевтична форма и концентрация/активност на ИВМП, метод и начин на приложение и описание на крайния търговски вид на продукта.
3. Имена и адреси на заявителя, притежателя на лиценза за употреба и производителя на ИВМП (включително производители на активни субстанции, междинни продукти и краен продукт) и име и адрес на вносителя, ако има такъв.
4. Брой, наименования и описание на томовете от досието за лицензиране на имунологични ВМП, както и описание на мостри от ВМП, ако са изпратени.
5. Копие от лиценз за производство на ИВМП.
6. Списък на страните, в които ИВМП е регистриран за употреба.
7. Копия от одобрените кратки характеристики на ИВМП.
8. Списък на страните, в които е подадено заявление за лиценз за употреба на ИВМП.

Част IБ. Кратка характеристика на ИВМП (задължително на български език), която съдържа:

1. Наименование на ИВМП и международно наименование на цамовете, активната субстанция.
2. Фармацевтична форма.
3. Качествен и количествен състав - общоприето или химично наименование на активната субстанция и ексципиента и качествения и количествения им състав.
4. Клинични данни:
  - 4.1. животни, за които е предназначен продуктът;
  - 4.2. показания за употреба при животните;
  - 4.3. противопоказания;
  - 4.4. специални предупреждения за животните, за които е предназначен;
  - 4.5. специални предпазни мерки за употреба, включително специални предпазни мерки, които следва да се вземат от лицето, прилагащо ИВМП върху животните;
  - 4.6. неблагоприятни реакции (честота на проявление и сериозност);
  - 4.7. употреба по време на бременност, лактация или яйченосене;
  - 4.8. взаимодействие с други лекарствени продукти и/или други форми на взаимодействие;
  - 4.9. доза и начин на приложение;
  - 4.10. предозироване - симптоми, процедури за действие при спешни случаи и антитоти в случай на необходимост;
  - 4.11. карентни срокове, включително ако няма карентен срок.
5. Фармакологични особености:
  - 5.1. фармакодинамични;
  - 5.2. фармакокинетични.
6. Фармацевтични особености:
  - 6.1. списък на ексципиентите;
  - 6.2. основни несъвместимости;
  - 6.3. срок на годност при необходимост след разтварянето на лекарствения продукт във вода или след първото отваряне на първичната опаковка;
  - 6.4. условия за съхранение;
  - 6.5. специални предпазни мерки при съхранение;
  - 6.6. вид и естество на първичната опаковка;
  - 6.7. специални предпазни мерки за обезвреждане на опаковки ВМП или остатъците от тях, останали след употребата, ако са необходими.
7. Име и адрес на притежателя на лиценз за употреба.
8. Номер на лиценза за употреба.
9. Дата на издаване на първия лиценз за употреба или дата на подновяване на лиценза.
10. Дата на последната редакция на текста.

При издаване на лиценз за употреба съгласно чл. 280, ал. 1 и 12 и чл. 281, ал. 1 и 2 ЗВД не е необходимо да се включват частите от кратката характеристика на референтния (оригиналния) лекарствен продукт, отнасящи се за показания и дози, които по времето на пускане на пазара на генетичния ВМП са били под патентна защита.

Част IВ. Проекти или макети на опаковка и листовка с упътване за употреба на ИВМП.

Заявителят прилага към кратката характеристика на продукта и проекти или макети на опаковка и листовка с упътване за употреба на ИВМП на български и английски език.

Част IГ. Експертни доклади върху:

1. Част II. Аналитична документация за ИВМП (физико-химични, фармацевтични, микробиологични и биологични изпитвания);
2. Част III. Документация за безопасност;
3. Част IV. Документация за ефикасност;
4. Част V. Приложение и документи относно изследването за безопасност и ефикасност на имунологичните ВМП.

Всеки доклад трябва да съдържа подробна критична оценка на различните изпитвания и/или опити, които са извършени съгласно ЗВД, както и всички данни, свързани с оценката. Лицата по чл. 5 дават своето мнение в случай на представени достатъчни гаранции за качество, безопасност и ефикасност на продукта.

Всички важни данни трябва да бъдат обобщени в приложение към експертния доклад под форма на таблица или графика (ако е възможно). Експертният доклад и обобщението трябва да съдържат прецизни препратки към информацията, съдържаща се в основната документация.

Лицата по чл. 5 подписват експертния доклад след анализ на съответните части на досието на ВМП и поставят дата.

Към експертния доклад се прилага кратка професионална биография на лицата по чл. 5 с информация за образованието, квалификацията и професионалния опит и декларация за родствена и професионална връзка със заявителя.

Част II. Аналитична документация за ИВМП (физико-химични, фармацевтични, микробиологични и биологични изпитвания)

Използваните методи за изпитване трябва да съответстват на нивото на научния прогрес. Методите трябва бъдат валидирани и протоколите от валидирането да се представят към приложението.

Всичките методи на изпитване трябва да бъдат описани достатъчно подробно, за да могат да бъдат възпроизведени при контролните изпитвания, провеждани от органите на НВМС. Трябва подробно да е описана необходимата апаратура и оборудването, което може да се използва, при възможност и с диаграми. Когато е необходимо, допълнително се представят формулите на лабораторните реактиви, както и използваният метод. В случаите, когато методите за изпитване са включени в Европейската фармакопея или фармакопея на страна - членка на ЕС, се дава препратка към нея.

Част IIА. Данни за количеството и качеството на съставките

Подробените и документите, които трябва да придружават заявлението за лиценз за употреба съгласно чл. 279 ЗВД, се подават съгласно следните изисквания:

1. Данни за качеството с описание на:
  - 1.1. активна субстанция/и, шамове микроорганизми, антигени или антитела;
  - 1.2. състав на аджуванта/ите;
  - 1.3. състав на ексципиентите (естество и използвано количество, консерванти, стабилизатори, емулгатори, оцветители, подправки, ароматизатори, маркери и др.);
  - 1.4. съставките на фармацевтичната форма, предназначена за животни.
- Тези сведения трябва се допълнят със съответните данни относно опаковката, а където е необходимо - и начина на затваряне, заедно с описание на съпровождащите приспособления, с които ще се прилага ИВМП.
2. Субстанции на ВМП се описват, като се използва обичайната терминология и международното непатентно наименование (INN), препоръчано от СЗО, като:
  - 2.1. за субстанции, включени в Европейската фармакопея или фармакопея на страна - членка на ЕС, се посочва името на монографията и съответните референции към нея;
  - 2.2. за други субстанции, различни от фармакопейните, се посочва INN, което може да бъде придружено с друго непатентно наименование или ако няма такова, с научното наименование; субстанции, които нямат INN, трябва да бъдат придружени с описание как и от какво са изготвени;

2.3. оцветителите се придружават с "E" код, за да се гарантира безопасността им за здравето на животните и хората.

3. Данни за количеството.

За да се посочи "количественият състав" на активните субстанции на ИВМП, е необходимо да се определи, когато е възможно, броят на организмите, съдържащото на специфични протеини, масата, броят Международни единици (IU) или единиците биологична активност, или за единица доза или обем, и масата или обемът на аджуванта и съставките на ексципиентите, като се вземат под внимание данните, предоставени в Част IIБ.

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

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

4. Фармацевтични разработки.

Представят се данни за състава, компонентите и опаковките. Ефикасността на консерванта се доказва. Посочват се възможностите за предозиране със съответни обяснения. Тези данни трябва да са подкрепени с научните разработки на продукта.

Част IIБ. Описание на метода за производство на крайния продукт

Описанието на метода на производство, съгласно заявлението за издаване на лиценз за употреба, трябва да предостави в резюмиран вид същността на процеса, като за тази цел трябва да съдържа най-малко следното:

1. Етапи на производство (включително процедури за пречистване), възпроизводимост на производствения процес и риск от неблагоприятен ефект върху крайния продукт, като например микробно замърсяване.

2. При непрекъснато производство подробни данни относно предпазните мерки, взети за гарантиране на хомогенността и повторемостта на всяка партида от крайния продукт.

3. Информация за субстанциите, които не могат да бъдат възстановени по време на производството.

4. Подробно описание на смесването с количествени данни за всички използвани субстанции.

5. Етап на производството, на който се вземат проби за контролни изследвания по време на производствения процес.

Част IIВ. Производство и контрол на изходните материали

В случаите, когато:

активната субстанция не е описана в Европейската фармакопея или във фармакопея на страна - членка на ЕС,

или

активната субстанция е описана в Европейската фармакопея или в национална фармакопея, но е получена по метод, протичащ с отделяне на замърсители, неспоменати в монографията, и за който монографията е неподходяща за адекватно контролиране на качеството му,

и тази субстанция е произведена от лице, различно от заявителя, последният може да изиска подробно описание на метода на производство, данните за контрола на качеството по време на производство и валидиране на процеса. Тези данни могат да бъдат предоставени направо на НВМС от производителя на активната субстанция. В този случай производителят трябва да предостави на заявителя всички необходими данни, за да може заявителят да поеме отговорност за ВМП. Производителят трябва да потвърди писмено на заявителя, че ще осигури повторемост на партидите и няма да променя процеса на производство или спецификациите, без да информира заявителя. Заявление за такава промяна, съпроводено с подробна документация, трябва бъде предоставено на НВМС.

Документацията, придружаваща заявлението за лиценз за употреба, трябва да включва резултатите от изпитванията, анализите на партидата и активните субстанции, отнасящи се до контрола на качеството на всички използвани съставки, и се представя съгласно следните разпоредби:

1. Данните за изходни материали, включени във фармакопеята, трябва да са придружени от:

1.1. монография/и от Европейската фармакопея за всички субстанции;

1.2. монография/и от национална фармакопея за субстанции за произведени продукти на територията на страна - членка на ЕС;

1.3. по отношение на други субстанции всяка страна членка може да изиска спазване на нейната национална фармакопея за продуктите, произведени на нейна територия;

1.4. за субстанциите, отговарящи на изискванията на Европейската фармакопея или на фармакопеята на една от държавите - членки на ЕС, се счита, че отговарят в достатъчна степен на изискванията на глава 11 от ЗВД. В този случай описанието на аналитичните методи може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея;

1.5. позоваване на фармакопеи на трети страни се допускa в случаи, когато субстанцията не е описана нито в Европейската фармакопея, нито в съответната национална фармакопея; в този случай се изпраща монографията, придружена, ако е необходимо, от превод, за който заявителят отговаря;

1.6. "E" код за оцветителите, за да се гарантира безопасността им за здравето на животните и хората;

1.7. обичайните методи на изпитване на партидите от изходните суровини трябва да съответстват на посочените в заявлението за лиценз за употреба и трябва да са фармакопейни; ако използваните методи не са посочени във фармакопеята, трябва да се предостави доказателство, че изходните суровини удовлетворяват изискванията за качество, включени във фармакопеята;

1.8. в случаи, когато спецификация или други разпоредби, съдържащи се в монографията от Европейската или националната фармакопея на страна - членка на ЕС, са недостатъчни, за да гарантират качеството на субстанцията, НВМС може да изиска необходимата информация от заявителя на лиценз за употреба и информира за това фармакопейния комитет; заявителят предоставя на органите на тази фармакопея подробностите за цитираната недостатъчност и приложените допълнителни спецификации;

1.9. когато изходната суровина не е описана нито в Европейската, нито в национална фармакопея на страна - членка на ЕС, се допуска монография заедно с превод на български от фармакопея на трета страна в валидирани методи за анализ, ако е необходимо; за активните съставки трябва да се представи копие от монографията, придружено, когато е необходимо, от валидацията на процедурите на изпитване, съдържащи се в монографията, заедно с превод на български за контрол на тяхното качество; представят се и доказателства относно възможността за контрол на качеството на активните съставки.

2. Изходни материали, невключени във фармакопеята.

2.1. Изходни материали от биологичен произход.

Описанието се дава под форма на монография.

Представя се информация за всички шамове микроорганизми, субстанции от биологичен произход, банки клетъчни култури, среди за поддържане на клетъчни култури, за използваните за производство на ИВМП серуми се посочват произходът, здравословното състояние и имунологичният статус на животните, от които е добит серумът.

Трябва да се представят данни за произхода на изходните суровини. За генетично модифицираните изходни материали тази информация трябва да включва подробности за изходните клетъчни култури или шамове, вид на носителя (име, произход, репликация на вектора), контрол на секвенцията на ДНК или РНК, олигонуклеотидна секвенция на плазмидния вектор в клетки, използвани плазмиди, добавени или премахнати гени, биологични свойства на окончателната конструкция и на експресираните гени, номер на копие, данни за генетична стабилност и др.

Описание на изпитване за идентичност и отсъствие на странични агенти, на материали за клетъчни култури, включително клетъчни банки и серум за производство на антисерум.

Представя се подробна информация за всички използвани субстанции с биологичен произход във всеки етап на производствената процедура, която включва:

- данни за източника на материалите;

- описание на приложената обработка, процедурите за пречистване и инактивация с данни за валидиране на процесите, както и за контрола по време на процеса;

- подробности за изпитванията за деконтаминация, проведени за всяка партида.

При съмнение или наличие на странични агенти свързаните с това материали се изключват от употреба или в изключителни случаи се използват, когато последващ процес осигурява отстраняването и/или инактивацията им. Отстраняването и/или инактивацията на такива външни агенти се доказва.

Когато се използват клетъчни банки, характеристиките на клетъчните култури не трябва да се променят при високите пасажи, използвани при производството и след това.

За атенюираните (живи) ваксини се дават данни за стабилността на атенюационните характеристики на изходния шам.

Когато е необходимо, заявителят представя мостри на ИКВП от изходните биологични материали или реактиви, използвани при изпитване или тест системи за изпитване.

2.2. Изходни материали от небиологичен произход.

Представя се под форма на монография с описание на:

- наименованието на изходния материал съгласно т. 2 на Раздел А се допълва с търговски или научни синоними;

- изходния материал под форма, подобна на използваната в описателните текстове на Европейската фармакопея;

- предназначението на изходния материал;

- методите за идентификация;

- честотата по отношение на общата сума на предвидените примеси, особено за тези, които могат да имат вреден ефект; по отношение на комбинираните субстанции, за които се отнася заявлението за лиценз за употреба, се описва възможността за неблагоприятно повлияване на стабилността на ВМП или опорочаване на аналитичните резултати; представя се кратко описание на извършените изпитвания за установяване на чистотата на всяка партида изходен материал;

- предпазните мерки по време на съхранение и ако е необходимо, се посочва срокът на съхранение.

Част III. Специфични мерки относно предпазването от трансмисивни спонгиформени енцефалопатии при животните

За минимизиране на риска от трансмисивни спонгиформени енцефалопатии (ТСЕ) заявителят представя данни за специфични изпитвания, касаещи предпазване на животните от ТСЕ.

Част IIД. Контролни изпитвания по време на производството

1. Към заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП съгласно чл. 279 ЗВД се прилагат данни и документи, свързани с контролните изпитвания на междинни продукти за потвърждаване на съответствие на производствения процес с крайния продукт.

2. За инактивирани или детоксифицирани ваксини се изпитва инактивацията или детоксификацията при всяка производствена стъпка веднага след процеса на инактивация или детоксификация.

Част IIIЕ. Контролни изпитвания на крайния продукт

Заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП съгласно чл. 279 ЗВД се придружава от документацията относно контролните изпитвания на крайния продукт.

Когато са представени методи за изпитване или граници от монография, които се различават от описаните в Европейската фармакопея или във фармакопея на страна - членка на ЕС, те трябва да са със същите изисквания за качество. Заявлението се придружава от сертификата за качество на представената към него мостра с описание на извършените изпитвания. Трябва да се опише честотата на изпитванията, които не се провеждат за всяка партида. Описват се минималните изисквания за пускане на ВМП на пазара.

1. Основни характеристики на крайния продукт

Определени изпитвания на основните характеристики на продукта винаги се включват в изпитванията на крайния продукт, дори ако те са извършени по време на производствения процес.

Тези изпитвания, когато е приложимо, се отнасят до контрола на средните маси и максималните отклонения, до механични, физични, химични или микробиологични изпитвания, физични характеристики, като плътност, рН, индекс на пречупване и др. Заявителят определя спецификации с подходящите граници за сигурност при всеки отделен случай за всяка от тези характеристики.

2. Идентификация и анализ (или изпитване) на активната субстанция/и

Методите на изпитване на крайния продукт се определят достатъчно точно и подробно, за да могат да бъдат лесно възпроизведени.

Анализът на биологичната активност на активната субстанция/и се извършва или на представителна проба от производствена партида, или на определен брой единици доза, анализирани самостоятелно.

Когато е необходимо, се провежда специфично изпитване за идентичност.

По изключение при сложни смеси, когато активните субстанции са многобройни или те са в много малки количества, което води до сложен и труден за провеждане за всяка производствена партида анализ на една или повече активни субстанции в крайния ВМП, този анализ може да се пропусне при изричното условие, че такива анализи се извършват на междинни етапи на производствения процес. Това не се отнася за характеризирането на съответните субстанции. Тази опростена техника се допълва от метод за количествена оценка, позволяващ на ИВМС да потвърди съответствието на ВМП с неговите спецификации след пускането му на пазара.

3. Идентификация и изпитване на адjuвантите

Количеството и естеството на адjuвантите и техните компоненти се проверяват в крайния продукт, доколкото са налице процедури на изпитване.

4. Идентификация и анализ на ексципиент

Ексципиентът/ите трябва да бъдат подлагани най-малко на изпитване за идентичност. Методите за изследване на оцветителите трябва да дават възможност за тяхната идентификация.

Изпитвания за горна и долна граница са задължителни за консервантите; както и изпитване за горна граница за всички други компоненти на ексципиент, които могат да предизвикат неблагоприятна реакция.

5. Изпитвания за безопасност.

Освен резултатите от изпитванията, представени съгласно Част III на това приложение, трябва да се приложат и данни за изпитвания за безопасност. Те се провеждат при свърхдоза върху най-малко един от най-чувствителните видове животни, за които е предназначен продуктът, по начин и място на приложение, предполагащо най-голям риск.

6. Изпитване за стерилност и чистота.

Включва метод, демонстриращ отсъствие на замърсяване със странични агенти или други субстанции в зависимост от вида на ИВМП, метода и условията на производство.

7. Инактивация.

Ако е необходимо, изпитване за проверка на инактивация се провежда на продукта в крайната му опаковка.

8. Изпитване за остатъчна влажност.

Всяка партида лиофилизиран продукт се изпитва за остатъчна влажност.

9. Хомогенност на партидите ИВМП.

За осигуряване на ефикасността всяка партида ИВМП трябва да бъде изпитана за активност *in vivo* или *in vitro*, включващи референтни материали, където е възможно. За да се гарантира, че ефикасността на продукта е възпроизводима от партида до партида и за да се докаже съответствие със спецификациите, изпитвания за ефикасност, основани на *in vitro* или *in vivo* методи, включително подходящи референтни материали, когато е приложимо, се провеждат на всеки краен обем или всяка партида краен продукт с подходящите доверителни граници; при изключителни обстоятелства изпитванията за ефикасност могат да се извършват на междинен, колкото е възможно по-късен етап от производствения процес.

Част IIЕ. Изпитване за стабилност

Документите, придружаващи заявлението за лиценз за употреба, трябва да съдържат:

- описание на изпитванията за стабилност, чрез които е определен срокът на годност, и условията за съхранение, предложени от заявителя;
- изпитванията трябва винаги да са в реално време; да се провеждат върху достатъчен брой партиди, произведени съгласно описаните производствени процеси, и върху продукти, съхранявани в крайната опаковка/и; тези изпитвания включват биологични и физико-химични изпитвания за стабилност;
- заключенията съдържат резултатите от анализите, обосноваващи предложения срок на годност при предложените условия за съхранение;
- за продукти, прилагани във фуражи, информацията се дава също за срока на годност на продукта на различните етапи на смесване, като смесването се извършва съгласно упътването за употреба;
- информация за предложения срок на годност, когато крайният ИВМП изисква възстановяване преди прилагане, подробности се изискват за възстановения продукт, както е препоръчано; данни в подкрепа на предложения срок на годност за възстановения продукт.

Част III. Данни за безопасност и остатъчни количества

Част IIIА. Въведение

1. Изпитванията за безопасност показват потенциалните рискове от ИВМП, които могат да се проявят при предложените начини за употреба при животните, за които е предназначен продуктът: тези рискове се оценяват на база на съотношението полза/риск при употреба на ИВМП.

За ИВМП, които съдържат живи микроорганизми, се представят данни за отсъствие на излъчването им към неваксинирани животни от същия или друг вид.

2. Данните и документите, които трябва да придружават заявлението за лиценз за употреба, трябва да са съгласно чл. 279 и 280 ЗВД.

3. Притежателят на лиценз за употреба гарантира, че провеждането на лабораторните изпитвания се провежда съгласно принципите за добра лабораторна практика.

Част IIIБ. Общи изисквания

1. Изпитванията за безопасност трябва да се извършват върху чувствителни животни, за които ИВМП е предназначен.

2. Дозата, която ще се използва, е препоръчаното за използване количество продукт и съдържащо максимален титър или ефикасност, за която е подадено заявлението за лиценз за употреба.

3. При изпитването се използва проба, взета от партида ИВМП, произведена съгласно описания производствен процес в досието за регистрация на ИВМП.

Част IIIВ. Лабораторно изпитване

1. Безопасност от прилагане на една доза.

ИВМП трябва да се прилага в препоръчаните доза и начини върху животни от всички видове и категории, включително животни в най-ранна възраст, за които е предназначен продуктът. Животните трябва да се наблюдават за проява на общи и локални реакции. В тези изследвания трябва да се включват и данни от макроскопски и микроскопски изследвания от мястото на инжектиране след смъртта на животното. Трябва да са представени резултати и от други конкретни изследвания, като ректална температура или други измервания.

Животните трябва да се наблюдават не по-дълго от очакваната проява на реакция, но във всички случаи периодът за изпитване трябва да е най-малко 14 дни след прилагането на ИВМП.

2. Безопасност от прилагане на свърхдоза.

Свърхдоза от ИВМП се прилага по препоръчания начин за прилагане при животни от най-чувствителната категория и видове. Животните се наблюдават и прегледат за признаци на системни и локални реакции. Други обективни критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните, се записват. Животните се наблюдават и прегледат най-малко 14 дни след прилагането на ИВМП.

3. Безопасност при повторно прилагане на единична доза.

Повторното прилагане на единична доза се изисква за откриване на неблагоприятни реакции, предизвикани от някой от начините на прилагане. Тези изпитвания се провеждат при най-чувствителните категории и видове животни, за които е предназначен ИВМП, като се използва препоръчаният начин на прилагане.

Животните трябва да се наблюдават най-малко 14 дни след последното третиране за проява на общи и локални реакции. Трябва да се представят резултати и от други конкретни изследвания, като ректална температура или други измервания.

4. Изследвания върху репродуктивната способност на мъжките и женските животни след прилагане на ИВМП.

Изпитвания върху репродуктивната способност трябва да се провеждат при данни за потенциален риск на изходните материали за производство на ВМП.

Репродуктивната способност на мъжките и небременните и бременните женски животни трябва да се изпитва с препоръчаната доза и по всеки от указаните начини на приложение. В допълнение вредният ефект върху потомството, тератогенността и абортите също трябва да бъдат проучени.

Резултатите от тези проучвания могат да бъдат включени в т. 1.

5. Изследване за имунологичното въздействие на ИВМП.

Изпитвания относно имунологичните функции трябва да се извършват в случаите, когато ИВМП може да повлияе неблагоприятно имунния отговор на ваксинираните животни или на тяхното потомство.

6. Специални изисквания към живите ваксини.

6.1. Разсейване на ваксиналния щам от ваксинирани към неваксинирани животни.

Ваксиналният щам трябва да бъде изпитан относно възможността за разсейване от ваксинирани към неваксинирани животни, за които е предназначен ИВМП, като се използва най-вероятният за получаване на такава разсейване указан начин на приложение. Осче повече това може да е необходимо при изпитване на разпространение на жив ваксинален щам при видове, за които не е предназначен, които могат да са силно чувствителни него.

6.2. Разсейване на ваксиналния щам при ваксинирани животни.

Представят се данни за отделяне на секрети и екскрети от организма на ваксинирани животни.

Трябва да се представят данни от изпитване за наличие на микроорганизми в мляко, яйца, фекалии, урина, орални, носни и други секрети. Препоръчват се проучвания при дисеминация на ваксиналния щам в организма, като особено внимание се обръща на предпочитаните места за репликация. Тези проучвания трябва да бъдат проведени в случаите на живи ваксини при доказани зоонози при продуктивни животни.

6.3. Реверсия към вирулентност на атенюирани ваксини.

Реверсията към вирулентност трябва да бъде изпитана с материал от пасаж, които са най-малко атенюирани между основния щам и крайния продукт. Първата ваксинация трябва да се проведе, като се използва указаният начин на приложение, който е най-вероятната причина за реверсия на вирулентността. Трябва да бъдат извършени най-малко пет серийни пасажа през видовете животни, за които е предназначен ИВМП. Когато това технически е невъзможно поради неуспешна репликация на организма, се извършват колкото е възможно повече пасажи при видовете животни, за които е предназначена ваксината. При необходимост може да се извърши *in vitro* размножаване на организмите между пасажите *in vivo*. Пасажите трябва да се проведат по указания начин на прилагане, който най-вероятно води до реверсия на вирулентността.

6.4. Биологични свойства на ваксиналния щам.

Могат да се използват други изпитвания за прецизно определяне на съществени биологични особености на ваксиналния щам, като невротропизъм и други.

6.5. Рекombинация или генетична трансформация на щамовете.

Трябва да се представят данни за вероятността от рекombинация или генетична трансформация с теренни или други щамове.

7. Изследване за остатъчни количества съгласно чл. 279, т. 2, буква "в" ЗВД.

За ИВМП обикновено не е необходимо да се правят изследвания за остатъчни количества. От друга страна, когато при производството на ИВМП се използват адjuванти и/или консерванти, трябва да се вземе предвид възможността остатъци от тях да останат в храните. При живи ваксини може да се изисква определянето на остатъци в мястото на инжектиране като допълнение към изследванията, описани в т. 6.2.

Прави се предложение за карентен срок и неговата продължителност, като те трябва да се дискутират във връзка с проведени изпитвания за остатъчни субстанции.

8. Взаимодействие с други ВМП.

Отбелязва се всяко известно взаимодействие с други продукти.

Част IIIГ. Предклинична и клинична документация.

Лабораторните резултати трябва да са потвърдени с резултати от теренни изпитвания.

Част IIIД. Екоотоксичност

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

Оценката на екоотоксичността е задължителна за всяко заявление за издаване на лиценз за употреба на ИВМП, различно от заявленията, подадени в съответствие с член 279, т. 2, буква "б" и чл. 280 ЗВД.

Тази преценка трябва да бъде проведена в две фази.

1. Първата фаза на преценката трябва да се извършва винаги: изследователят трябва да оцени степента на попадане на продукта в околната среда, неговите активни субстанции или метаболити, като се опишат:

1.1. видовете животни, за които е предназначен ВМП, и предложеният начин за употреба като масово или индивидуално лечение на животните;

1.2. метод на приложение, специално степента на попадане на продукта директно в околната среда;

1.3. възможната екскреция на продукта, неговите активни субстанции или метаболити, попаднали в околната среда и намиращи се в екскретите на третираните животни;

1.4. извървянето на неизползван продукт или остатъци от него.

2. Когато заключенията от първата фаза на преценка показват потенциална възможност от замърсяване на околната среда с продукта, заявителят трябва като втора фаза да прецени екоотоксичния му ефект. За тази цел той трябва да се съобрази със степента и продължителността на излагане на продукта на външната среда и информацията относно физични/химични, фармакологични и/или токсикологични свойства на съединението.

Когато е необходимо, се извършват допълнителни изследвания за въздействието на продукта (почва, вода, въздух, водни системи, животни, за които не е предназначен ИВМП).

Част IV. Изпитване за ефикасност

Част IVA. Въведение

1. Целта на изпитванията, описани в тази част, е да покаже или потвърди ефикасността на ИВМП. Всички твърдения на заявителя, отнасящи се до свойствата, ефектите и употребата на продукта, следва да бъдат напълно подкрепени с резултати от специални изпитвания, съдържащи се в заявлението за лиценз за употреба.

2. Документацията, която придружава заявлението за издаване на лиценз за употреба на продукта, трябва да е в съответствие с описаните по-долу изисквания:

2.1. Всички ветеринарни клинични изпитвания трябва да се провеждат в съответствие с подробен протокол на изпитването (или наръчник на изследователя), който се изготвя в писмен вид преди началото на клиничното изпитване.

2.2. Доброто състояние на животните, включени в изпитването, трябва да е обект на ветеринарен контрол и трябва да се има предвид по време на изработването на всеки протокол на изпитване и през целия период на провеждане на изпитването.

2.3. Изискват се предварително установени писмени процедури за организацията, провеждането, събирането на данни, документирането и проверката на клиничните изпитвания.

2.4. Преди започване на всяко изпитване трябва да бъде получено и документирано официалното съгласие на собственика на животните, които ще се използват в изпитването. В частност, собственикът трябва да бъде писмено информиран за последствията от участието в изпитването, за последваща необходимост опитните животни да са на разположение за целите на изпитването или за производството на храни от третираните животни. Копие от това съгласие с подпис и дата от собственика на животните трябва да бъде включено към документацията на изпитването.

2.5. Когато изпитването се провежда без точно описание, разпоредбите на чл. 361, ал. 2 ЗВД се прилагат по аналогия към изискванията за етикетирани на продуктите, предназначени за употреба при ветеринарни клинични опити.

2.6. Върху опаковките на изпитвания ВМП трябва да се съдържа необходимата информация съгласно Наредбата за изискванията към данните върху опаковката и в листовката за употреба на ВМП освен в случаите, когато се провежда т. нар. съпя опит. Във всички случаи думите "само за употреба при ветеринарномедицински изпитвания" се поставят по забележим и незаличим начин върху етикетата.

Част IVБ. Общи изисквания

1. Изборът на ваксиналните щамове трябва да е на базата на эпизоотичните данни.

2. Изпитванията за ефикасност, проведени в лаборатории, трябва да са подкрепени от теренни изпитвания с контролна група нетретиран животни.

Всички опити се описват достатъчно подробно, за да е възможно повтарянето им като контролни изпитвания, провеждани по искане на НВМС. Изследователят доказва валидността на всички използвани техники. Всички резултати се представят колкото е възможно по-точно.

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

3. Ефикасността на ИВМП се доказва за всяка категория от всички видове животни, за които е предназначен ИВМП, по описания в досието начин на приложение.

Адекватно се оценява влиянието върху ефикасността на пасивно получени и придобити от майката антитела. Всички изисквания относно началото и продължителността на защита се подкрепят с данни от изпитванията.

4. Доказва се ефикасността на всеки от компонентите на поливалентни и комбинирани ИВМП. Ако продуктът се препоръчва за прилагане в комбинация или едновременно с друг ВМП, трябва да се покаже тяхната съвместимост.

5. Когато продуктът представлява част от схема за ваксиниране, препоръчана от заявителя, трябва да бъде доказан първоначалният или усилващият ефект или влиянието на продукта върху ефикасността на схемата.

6. Дозата, която следва да бъде използвана, е това количество от продукта, препоръчано за използване и съдържащо минимален титър или ефикасност за осъществяване на целта, за която се прилага.

7. Пробите, използвани за изпитвания за ефикасност се вземат от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в заявлението за лиценз за употреба.

8. За диагностичните ИВМП трябва да се опише за кои реакции продуктът може да се използва.

Част IVВ. Лабораторни изпитвания

1. По принцип доказване на ефикасността се провежда при добре контролирани лабораторни условия чрез провокация след прилагане на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт при животни, за които е предназначен ИВМП при препоръчаните условия за употреба. Доколкото е възможно, условията, при които се извършва провокацията, трябва да възпроизведат естествените условия за инфекция, например по отношение на количеството на организми за провокация и начина на извършване на провокацията.

2. Ако е възможно, изградената имунитет (междуклетъчни/хуморални, местни/обща класове имуноглобулин) след прилагане на ИВМП на животните, за които е предназначен по препоръчания път на прилагане, се определя и документира.

Част IVГ. Теренни изпитвания

1. Когато не са правдоподобни, лабораторните изследвания се допълват с данни от теренни изпитвания.

2. Ако лабораторните изследвания не са доказателствени за ефикасността на ИВМП, приемат се за достатъчни теренни изпитвания.

Част V. Приложение и документи относно изпитването за безопасност и ефикасност на ИВМП

Част VA. Въведение

Както във всяка научна работа досието от изследванията за безопасност и ефикасност включва въведение, определящо предмета и посочващо направените изпитвания, съгласно Част III и IV, както и резюме с позовавания на публикувана литература. Пропускането на изпитване или опит, посочен в Част III и IV, се отбелязва и обсъжда.

Част VB. Лабораторни изпитвания

Документацията трябва да включва:

1. Резюме.

2. Име на органа, извършил изпитването.

3. Подробен протокол за изпитванията, включващ методи, апаратура, използвани материали. Детайли като: вид, порода или категория животни, произход, идентификация и номер, условия на отглеждане и хранене, природа и количество на добавки, съдържащи се във фуража, наличие на специфични патогени и антитела, инокулационна доза, начин, план и дати на приложение, използвани статистически методи.

4. Контролните животни третиран ли са с плацебо.

5. Всички общи и индивидуални наблюдения и получени резултати (със средни стойности и стандартни отклонения) независимо дали са благоприятни или неблагоприятни. Данните трябва да се описват достатъчно подробно, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора. Изходните данни са представени в табличен вид. За обяснение и илюстрация резултатите могат да са съпроводени от репродукции на записи, фотомикрографи и други.

6. Естество, честота и продължителност на евентуални неблагоприятни реакции.

7. Брой преждевременно отпаднали животни и причините за това.

8. Статистически анализ на резултатите.

9. Поява и протичане на междувременно появили се заболявания.

10. Всички подробности, отнасящи се до лекарствените продукти (различни от продукта на изследване), прилагането на които е било необходимо по време на изследването.

11. Обективно обсъждане на получените резултати, водещи до заключения, свързани с безопасността и ефикасността на продукта.

Част VВ. Теренни изпитвания

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

1. Резюме.
  2. Име и адрес, длъжност и квалификация на изследователя.
  3. Място и дата на приложение. Име и адрес на собственика на животните, върху които е проведено изследването.
  4. Подробности от протокола от изпитването с описание на използваните методи, апаратура и материали, начин на прилагане, план на прилагане, доза, категории животни, продължителност на наблюдение, серологичен отговор и други изследвания, направени на животните след прилагането.
  5. Контролните животни, третирани с плацебо.
  6. Идентификация на третираните и контролните животни (брой, вид, порода, пол, възраст, тегло, физиологичен статус).
  7. Описание на начина на отглеждане и хранене, като се споменат всички добавки, съдържащи се във фуража.
  8. Подробности по наблюденията, представянето и резултатите (със средни стойности и стандартни отклонения). Индивидуалните данни се отбелязват за времето на извършените опити и измерванията на отделните видове.
  9. Всички наблюдения и резултати от изследванията, благоприятни или неблагоприятни, с пълно описание на наблюденията и резултатите от изпитванията на дейностите, необходими за оценка на продукта. Трябва да са определени използваните техники, както и да се обясни важността на всяко отклонение в резултатите.
  10. Ефект върху животинската продукция (яйценосене, млечна продуктивност, репродуктивна способност и др.).
  11. Брой преждевременно отпаднали животни от изследването и причините за това.
  12. Естеството, честотата и продължителността на наблюдаваните неблагоприятни реакции.
  13. Проява и проникване на съпътстващи заболявания.
  14. Всички подробности относно лекарствени продукти (различни от изследвания продукт), които са приложени преди или успоредно с изследвания продукт или по време на наблюдавания период; подробности за някакви наблюдавани взаимодействия.
  15. Обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността и ефикасността на продукта.
- Част VI. Общи заключения
- Дава се заключение върху всички резултати от проведените изпитвания и опити с анализ на получените резултати, проведени съгласно Част III и IV, което води до едно общо заключение относно безопасността и ефикасността на ИВМП.
- Част VII. Библиографска справка
- Представят се в подробности библиографските справки, цитирани в резюме и посочени в разделите.

33862