



Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 60 от 2006 г. за изискванията към данните, които съдържа документацията за издаване на лиценз за употреба на ветеринарномедицински продукти

МИНИСТЕРСТВО НА ЗЕМЕДЕЛИЕТО И ХРАНИТЕ

Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 60 от 2006 г. за изискванията към данните, които съдържа документацията за издаване на лиценз за употреба на ветеринарномедицински продукти (ДВ, бр. 50 от 2006 г.)

§ 1. Членове от 1 до 5 се изменят така :

„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 хомеопатичен ветеринарномедицински продукт (ХВМП).

(2) Не са обект на тази наредба ветеринарномедицински продукти (ВМП), които влизат в обхвата на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата (ОВ, L 136, 30.4.2004).

Чл. 2. (1) За издаване и подновяване на лиценз за употреба на ЛВМП, ИВМП и ХВМП се подава заявление 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) Заявлението по ал. 1 е по образец, утвърден от генералния директор на НВМС и се публикува на електронната страница на НВМС.

(3) След получаване на лиценз за употреба на ВМП за всяка промяна в данните на досието трябва да се подава заявление за промяна по образец в съответствие с изискванията на Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията относно проучване на измененията в условията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти, предоставяни от компетентен орган на страна членка (ОВ, L 409, 31.12.1992 г., стр. 31).

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 чл. 9, ал. 1, т. 3, е задължително на български език.

Чл. 4. Данните и документите по чл. 279, т. 2, букви „б“, „в“ и „г“ 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“ ЗВД 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, т. 1.

(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.“

§ 2. Създава се чл. 6 :

„Чл. 6 (1) Данните и документите, които се прилагат към досието за издаване на лиценз за употреба на ВМП, трябва да съответстват на разпоредбите на наредбата, като форматът и съдържанието трябва да съответстват на ръководството, публикувано от Европейската комисия в „Правилна на Европейския съюз за ветеринарномедицинските продукти“, том 6 В – Указания към заявителите (Notice to applicants).

(2) Данните в досието към заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП трябва да съответстват на съвременните научни достижения и научните ръководства, свързани с качеството, безопасността и ефикасността на ВМП, публикувани от Европейската агенция по лекарства и останалите фармацевтични ръководства на Общността, публикувани от Комисията в томовете на „Правилна за лекарствени продукти в Европейския съюз“.

(3) За данните по отношение на качеството в досието на ВМП, различни от имунологични ВМП, са приложими съответните монографии, включително общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея. За данните в досието на имунологични ВМП, които се отнасят до качеството, безопасността и ефикасността, са приложими съответните монографии, включително общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея.

(4) Данните в досието относно производството на ВМП трябва да отговарят на Наредба № 69 от 2006 г. за изискванията за добрата производствена практика при производство на ветеринарномедицински продукти (ДВ, бр. 49 от 2006 г.).

(5) В досието на ВМП трябва да се включи цялата информация за оценката на продукта независимо дали е благоприятна, или не, както и всички данни за непълни, незавършени или непроведени изпитвания.

(6) Фармакологичните, токсикологичните изпитвания, както и изпитванията за остатъчни количества и безопасност на ВМП трябва да се провеждат съгласно разпоредбите на Директива 2004/10/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно хармонизиране на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, свързани с прилагането на принципите на добра лабораторна практика, и верифицирането на тяхното прилагане при изпитвания на химически вещества (ОВ, L 50/44, 20.2.2004 г.) и Директива 2004/9/ЕО на Европейския парламент и на Съвета за създаване на Европейски комитет по застрахователно и професионално пенсионно осигуряване на Европейския парламент и на Съвета за добра лабораторна практика(ОВ, L 3/34, 7.1.2004 г.).

(7) Всички опити с животни трябва да се провеждат в съответствие с разпоредбите на Директива 86/609/ЕО на Съвета за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на страните членки относно защитата на животните, използвани за опитни и други научни цели (ОВ, L 358, 18.12.1986 г.) и чл. 153, ал. 3 ЗВД.

(8) Всяка нова информация, която не е включена в досието към заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП, както и цялата информация за фармакологичната бдителност се представя в НВМС с цел мониторинг на оценката полза/риск.

(9) В досието трябва да бъде представена оценка на риска за околната среда, свързан с освобождаването на ВМП, което съдържа или се състои от генетично модифицирани организми (ГМО).“

§ 3. В § 1 от допълнителни разпоредби се създават т. 5 – 13:

„5. „Основно досие на ваксиналния антиген“ (Vaccine Antigen Master File) е отделна част от документацията към заявлението за издаване на лиценз за употреба на ваксина, която съдържа цялата необходима информация относно качеството на всяка от активните субстанции, включени в състава на този ВМП. Основното досие може да бъде общо за една или повече моновалентни и/или комбинирани ваксини, представени от един и същ заявител или притежател на лиценз за употреба.

6. „Многощамово досие (Multi-strain dossier)“ е документация, съдържаща данните, необходими за извършването на научна оценка на различни щамове/комбинации от щамове, която да позволи издаването на лиценз за употреба на ваксини срещу антигенно променливите вируси.

7. „Генетично модифициран организъм“ е генетично модифициран организъм по смисъла на т. 3 от допълнителните разпоредби на Закона за генетично модифицирани организми (обн., ДВ, бр. 27 от 2005 г.; изм., бр. 74 от 2009 г.).

8. „Експципент“ е фармакологично неактивно вещество, използвано като носител на активната субстанция в лекарствена форма.

9. „Лиофилизиран продукт“ е продукт, който е добит по технологията на лиофилизация, включващ два основни етапа: замразяване и сушене, като по време на вакуумно-сублимационното сушене от продукта се отстранява влагата чрез изпаряване на леда.

10. „Реверсия“ е връщане на изходната специфичност и вирулентност на инфекциозен агент.

11. „Вирулентност“ е способност на инфекциозен агент да предизвика заболяване.

12. „Обща монография“ са изискванията от фармакопея, които са приложими за всички субстанции или продукти от даден клас.

13. „Съответна монография“ са изискванията от фармакопея, които са приложими за конкретна субстанция или продукт.“

§ 4. Приложенията от № 1 до № 4 се изменят така:

„Приложение № 1 към чл. 3, ал. 2

ИЗИСКВАНИЯ ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИТЕ ПРОДУКТИ С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИ ПРОДУКТИ

Посочените по-долу изисквания се прилагат за ветеринарномедицински продукти (ВМП) с изключение на имунологичните ВМП, освен ако в приложение № 3 не е предвидено друго.

ЧАСТ 1. Резюме на досието

А. Административни данни

1. Наименование на ВМП и на активната/ите му субстанция/ции.

2. Фармацевтична форма и концентрация/активност на ВМП.

3. Дозировката за отделните видове животни, за които е предназначен ветеринарномедицинският продукт.

4. Начин и метод на приложение.

5. Предложен срок на годност.

6. Описание на опаковката, етикета и листовката.

7. Име и адрес на заявителя за издаване на лиценз за употреба.

8. Име и адрес на притежателя на лиценза за производство на ВМП, адрес на обектите за различните етапи на производство, изпитване и пускане на пазара (включително производителя на крайния продукт и производителите на активни субстанции, име и адрес на вносител, ако има такъв).

9. Брой, наименование и описание на томовете от досието за лицензиране на ВМП.

10. Мостри от продукта, достатъчни за три пълни изследвания.

11. Копие от лиценза за производство на ВМП.

12. Списък на страните, в които ВМП е лицензиран за употреба, и копия от всички кратки характеристики на продукта, одобрени в тези страни.

13. Списък на страните, в които е подаден лиценз или е отказано заявление.

Б. Кратка характеристика на ВМП

(задължително и 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 качествен и количествен 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 тези, за които карентният период е нула;

5. фармакологични свойства:

5.1. фармакодинамични свойства;

5.2. фармакокинетични данни;

6. фармацевтични особености:

6.1. списък на ексципиентите;

6.2. основни несъвместимости;

6.3. срок на годност, при необходимост след разтварянето на продукта 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, неизползаните ВМП или остатъците от тях, останали след употреба на тези продукти, ако са необходими;

7. име на притежателя на лиценза за употреба;

8. номер/а 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.

Проекти или макети на първична и външна опаковка и листовка на ВМП на български и английски език.

Един или повече образци или модели на крайния продукт на български или на английски език. Моделът може да се представи в черно-бял вид и в електронен формат, в случай че е получено предварително разрешение от НВМС.

В. Експертни доклади върху:

– документация за фармацевтични (физико-химични, биологични или микробиологични) изпитвания на ВМП;

– резултати от изпитвания за безопасност и остатъчни количества;

– резултати от предклинични и клинични изпитвания;

– оценка на потенциалния риск на ВМП за околната среда.

Експертният доклад се изготвя в съответствие с нивото на научните познания в момента на подаването на заявлението. Той съдържа оценка на различните изпитвания и опити, които съставляват досието към заявлението за издаване на лиценз за употреба, и се отнася до всички въпроси, свързани с оценката на качеството, безопасността и ефикасността на ВМП. Той включва подробните резултати от проведените изпитвания и опити и точни библиографски справки.

Всички данни се обобщават в приложението 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 от настоящата наредба подписват експертния доклад след анализ на съответните части на досието 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.

В случай че активната субстанция е била включена в състава на лекарствен продукт, разрешен в съответствие с изискванията на ЕС, информацията за нея може да замени документацията относно активната субстанция или продукта, когато е целесъобразно.

ЧАСТ 2. Фармацевтична документация за ВМП (физико-химични, микробиологични и биологични изпитвания (качество))

Основни принципи и изисквания

Данните и документите към заявлението за лиценз за употреба на ВМП се подават съгласно чл. 279 ЗВД, както следва:

Фармацевтичните (физикохимични, биологични или микробиологични) данни за активната(и) субстанция(и) и за крайния ВМП включват информацията относно производствения процес, характеристиките и свойствата, процедурите и изискванията за контрол на качеството и относно стабилността, както и описание на състава, разработването и представянето на ВМП.

Посочват се всички монографии, включително общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея, или ако няма такива, се прилагат тези на дадена страна членка.

При всички процедури по изпитване се спазват критериите за анализ и контрол на качеството на изходните материали и крайния продукт и следва да се вземат предвид установените ръководства и изисквания. Предоставят се резултатите от изследванията за валидиране.

Всяка/всички процедура(и) на изпитване се описва(т) достатъчно подробно, така че да бъде възпроизведе(ат) при контролни изпитвания, провеждани по искане на НВМС; всяка специална апаратура и оборудване, които могат да се използват, се описват в значителни подробности, по възможност придружени със схема.

Ако е необходимо, към формулата на лабораторните реактиви се прилага методът за приготвяне. При процедури на изпитване, включени в Европейската фармакопея или фармакопея на дадена страна членка, това описание може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

Когато е необходимо, се използват справочни химични и биологични материали от Европейската фармакопея. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се идентифицират и описват подробно. Когато е необходимо, се използват справочни химични и биологични материали от Европейската фармакопея. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се идентифицират и описват подробно.

В случай че активната субстанция е била включена в разрешен лекарствен продукт, химичната, фармацевтичната и биологичната/микробиологичната информация може да замени документацията относно активната субстанция или крайния продукт, както е целесъобразно.

Химичната, фармацевтичната и биологичната/микробиологичната информация за активната субстанция или за крайния продукт може да бъде включена в досието във формат ОТД само в случай, че НВМС изиска.

При заявление за животински видове или за показания, които представляват по-малки пазарни сектори, формат ОТД може да бъде използван без предварителното съгласие на НВМС.

А. Данни за качеството и количеството на съставките:

1. Качествен състав

Под „качествен състав“ на всички съставки на ВМП се разбира посочването или описанието на:

– активната(ите) субстанция(и); съставките на помощните вещества независимо от тяхното естество или използваните количества, включително оцветители, консерванти, аджуванти, стабилизатори, съгъстители, емулгатори, есенции и ароматни вещества; съставките за външната обвивка на ВМП – капсули, желатинови капсули и т.н., предназначени да се поемат от животни или най-общо да се предписват на животни.

Тази информация се допълва от съответни данни за първичната опаковка и за външната опаковка, ако има такава, и при необходимост за начина на затваряне заедно с подробности за устройствата, с които се използва или прилага ВМП и които се доставят с него.

2. Използвана терминология

Независимо от прилагането на другите разпоредби на член 279 ЗВД терминологията, която следва да се използва за съставките на ВМП, трябва да е съобразена с тази за:

- съставките, които са включени в Европейската фармакопея или ако не са включени в нея, в националната фармакопея на една от страните членки, основното заглавие в началото на въпросната монография с позоваване на съответната фармакопея;
- за другите съставки – международното непатентно наименование (INN), препоръчано от Световната здравна организация (СЗО), което може да се придружава от друго непатентно наименование, или ако липсват такива, от точното научно наименование;
- съставките, които нямат международно непатентно наименование или точно научно обозначение, се описват, като се посочва по какъв начин и от какво са пригответи и при необходимост тази информация се допълва от съответни подробности;
- по отношение на оцветителите – обозначаване с определения за тях „Е“ код съгласно Наредба № 8 от 2002 г. за изискванията към използване на добавки в храните (обн., ДВ, бр. 44 от 2002 г.; изм., бр. 3 от 2005 г., бр. 70 от 2007 г. и бр. 45 от 2008 г.).

3. Количествен състав

3.1. За да се посочи „количественият състав“ на всички активни субстанции на ВМП, е необходимо от съответната фармацевтична форма за всяка активна субстанция да се определи масата или броят единици за биологична активност или за единица дозировка, или за единица маса или обем.

Единици биологична активност се използват при субстанции, които не могат да бъдат химически определени. Когато дадена международна единица за биологична активност е определена от Международната здравна организация, се използва именно тази единица. Когато не е определена международна единица за биологична активност, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация относно активността на субстанциите посредством използване, където е приложимо, на единиците от Европейската фармакопея.

Когато е възможно, се отбелязва биологичната активност за единица маса или обем. Тази информация се допълва:

- за единична доза препарати с масата или единиците за биологична активност на всяка активна субстанция в единична опаковка, като се взема предвид полезният обем на продукта след възстановяване, ако е необходимо;
 - за ВМП, които следва да се предписват на капки, с масата или единиците за биологична активност на всяка активна субстанция, съдържаща се в капката или в броя капки, отговарящи на 1 ml или 1 g от препарата;
 - за сиропи, емулсии, гранулни и други фармацевтични форми, които следва да се предписват в измерени количества, с масата или единиците за биологична активност на всяка активна субстанция за измерено количество.
- 3.2. Активни субстанции, присъстващи във вид на съединения или производни, се описват количествено чрез общата им маса и ако е необходимо или уместно, чрез масата на активната единица или единици в молекулата.
- 3.3. За ВМП, съдържащи активна субстанция, която е предмет на заявление за лиценз за употреба в някоя страна членка, количествено посочване на активна субстанция, която е сол или хидрат, се изразява системно чрез масата на активната единица или единици в молекулата. Количественият състав на всички разрешени впоследствие ВМП в страните членки се изразява по същия начин за същата активна субстанция.

4. Фармацевтична разработка

Предоставя се обяснение за избора на състава, съставките, първичната опаковка, евентуалната допълнителна опаковка, външната опаковка, ако има такава, предвидената функция на помощните вещества в крайния продукт и производствения метод на крайния продукт. Това обяснение се подкрепя с научни данни за развитието на фармацевта. Посочва се предизричането с обяснение за него. Целесъобразно е да се докаже, че микробиологичните характеристики (микробиологична чистота и антимикробно действие) и указанията за приложение са подходящи за предвиденото приложение на ВМП, както е посочено в досието на заявлението за издаване на лиценз за употреба.

Б. Описание на производствения метод

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, както и всеки предложен обект или съоръжение за производство, включено в производствения процес и в изпитванията.

Описанието на метода на производство, съпътстващ заявлението за издаване на лиценз за употреба, се изготвя по такъв начин, че да даде правилна представа за естеството на използваните операции.

За тази цел то трябва да включва най-малко:

- отбелязване на различните етапи на производство, така че да може да се направи оценка дали е възможно използваните процеси при производството на фармацевтичната форма да са довели до неблагоприятна промяна на съставките;
- в случай на непрекъснато производство пълни подробности относно предпазните мерки, които са предприети за гарантиране на хомогенността на крайния продукт;
- актуалната производствена формула с количествени данни за всички използвани субстанции, количествата на помощни вещества, посочени приблизително, доколкото фармацевтичната форма го налага; отбелязване на всички субстанции, които могат да изчезнат в процеса на производство; всяко предизричане трябва да е отбелязано и обосновано;
- посочване на етапите на производство, по време на които се вземат проби с цел осъществяване на контролни изпитвания по време на производството и се прилагат съответните ограничения, когато останалите данни в документите, които са в подкрепа на заявлението, показват, че тези изпитвания са необходими за извършване на качествен контрол на крайния продукт;
- експериментални изследвания за валидиране на производствения процес и при целесъобразност – схема за валидиране на партидите в етап на производство;
- за стерилни продукти, при които са използвани условия на стерилизация, които не отговарят на стандартите от фармакопеята, се представят данни за процесите на стерилизация и/или използваните асептични процедури.

В. Контрол на изходните материали

1. Изходни изисквания

„Изходни материали“ означава всички съставки на ВМП и ако е необходимо, неговата опаковка, включително и системата ѝ на затваряне, както е посочено по-горе. Досието включва спецификациите и информацията относно изпитванията, които трябва да бъдат проведени за контрола по качеството на всички партиди изходни материали.

Рутинните изпитвания, провеждани на всяка партида изходни материали, трябва да отговарят на посочените в заявлението за издаване на лиценз за употреба. Ако се използват изпитвания, различни от посочените във фармакопея, това се обосновава с предоставянето на доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.

Когато за изходен материал, активна субстанция или помощно вещество е издаден сертификат за съответствие от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, този сертификат представлява позоваване на съответната монография от Европейската фармакопея.

Когато се прави позоваване на сертификат за съответствие, производителят представя на заявителя писмено уверение, че производственият процес не е бил подлаган на изменения от момента на издаването на сертификата за годност от Европейската дирекция по качеството на медикаментите и здравеопазването.

За да се докаже, че изходните материали съответстват на определената спецификация, се представя сертификат за анализ.

1.1. Активни субстанции

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, както и всеки предложен обект или съоръжение за производство, включено в производствения процес и в изпитванията на активната субстанция.

За добре определена активна субстанция производителят на активната субстанция или заявителят могат да направят така, че следната информация да бъде подадена от производителя на активната субстанция като отделен документ директно до НВМС във вид на Основно досие на активната субстанция (Active Substance Master File):

- а) подробно описание на производствения процес;
- б) описание на контрола по качеството по време на производството;
- в) описание на процеса на валидиране.

В този случай производителят предоставя все пак на заявителя всички данни, които може да са необходими на последния, за да поеме отговорност за ВМП. Производителят потвърждава писмено на заявителя, че осигурява съпоставимост на партидите и няма да променя производствения процес или спецификациите, без да информира заявителя. Документите и данните в подкрепа на заявлението за такава промяна се предоставят на НВМС; тези документи и данни се предоставят и на заявителя, когато засягат неговата част от основното досие на активната субстанция.

Освен това, в случай на липса на сертификат за съответствие за активната субстанция се предоставя информация относно производствения метод, контрола по качеството и примесите, както и доказателство за молекулната структура:

- информацията относно производствения процес включва описание на производствения процес на активната субстанция, което представлява поетия от заявителя ангажиран по отношение на производството на активната субстанция; всички материали, необходими за целите на производството на активната(и) субстанция(и), се представят във вид на списък, като се определя мястото на всеки материал в производствения процес; представя се информация относно качеството и контрола на тези материали; представя се информация, която да показва, че материалите отговарят на стандартите, които съответстват на предвиденото за тях приложение;
- информацията относно контрола по качеството включва изпитванията (в това число и критериите за приемане), провеждани на всеки важен етап, информацията относно качеството и контрола на междинните продукти, както и процеса на валидиране и/или проучванията за оценка, както е целесъобразно; тя включва при необходимост и данни относно валидирането на методите за анализ, приложени върху активната субстанция;
- в информацията относно примесите се посочват предвидимите примеси наред с нивото и естеството на наблюдаваните примеси; тя включва при необходимост и сведения относно безопасността на тези примеси;
- за биотехнологичните ВМП доказателство за молекулния състав включва схематичната аминокиселинна последователност и относителната молекулна маса.

1.1.1. Активни субстанции, описани във фармакопея

Общите и специфични монографии от Европейската фармакопея са приложими за всички активни субстанции, посочени в нея.

За съставките, отговарящи на изискванията на Европейската фармакопея или фармакопея на една от страните членки, описанието на аналитичните методи и процедури се заменя във всеки един съответен раздел със съответно позоваване на въпросната фармакопея.

В случай че спецификация, съдържаща се в монографията от Европейската фармакопея или от националната фармакопея на страна членка, е недостатъчна, за да осигури качеството на субстанцията, НВМС може да изиска от заявителя по-подходящи спецификации, в това число и граници за конкретни примеси, придружени с валидирани процедури за анализ.

НВМС информира органите, отговорни за въпросната фармакопея. Притежателят на лиценза за употреба представя подробности за предполагаемите недостатъчни сведения и приложените допълнителни спецификации на органите, от чиято компетентност е въпросната фармакопея.

При липса на монография за дадена активна субстанция в Европейската фармакопея и в случай че активната субстанция е описана във фармакопеята на страна членка, тази монография може да се приложи.

В случай че активната субстанция не е описана нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопеята на страна членка, съответствие с монография от фармакопеята на трета страна може да бъде прието, при условие че нейното съответствие е доказано; в подобни случаи заявителят представя копие от монографията, придружено от превод, когато това е необходимо. Представя се информация, която да показва възможността монографията да осъществява адекватен контрол на качеството на активната субстанция.

1.1.2. Активни субстанции, които не са описани във фармакопея

Съставки, които не фигурират в нито една фармакопея, се описват във вид на монография със следните заглавия:

- а) наименованието на съставката, отговарящо на изискванията на раздел А, точка 2, се допълва от търговски или научни синоними;
- б) определението на субстанцията, изразено във форма, сходна на използваната в Европейската фармакопея, се придружава от необходими обяснителни доказателства, и по-специално относно молекулната структура; когато субстанциите могат да бъдат описани само по производствения им метод, описанието е достатъчно подробно, за да характеризира субстанцията, която е същата по състав и действие;

в) методите за идентификация могат да бъдат описани под формата на цялостни техники, които се използват при производството на субстанцията, и под формата на изпитвания, които трябва да се извършват рутинно;

г) изпитванията за чистота се описват във връзка с всеки отделен предвидим примес, и по-специално тези, които могат да имат нежелан ефект, и ако е необходимо, тези, които предвид комбинацията от субстанции, за които се отнася заявлението, могат да повлияят неблагоприятно на стабилността на ВМП или да нарушат резултатите от изпитванията;

д) изпитванията и границите на контролираните параметри за крайния продукт като размер на частиците и стерилност се описват и при необходимост методите се валидират;

е) по отношение на комплексните субстанции от растителен или животински произход трябва да се прави разлика между случаи, когато многобройни фармакологични ефекти налагат извършването на химичен, физичен или биологичен контрол върху основните необходими компоненти и случаи на субстанции, съдържащи една или повече групи от елементи с подобно действие, по отношение на които цялостният метод за анализ може да се приеме.

Тези данни показват, че предложените набор от процедури за изпитване е достатъчен за контролиране качеството на активната субстанция от определения източник.

1.1.3. Физикохимични характеристики, свързани с бионаличността

Когато бионаличността на ВМП зависи от активните субстанции, се предоставя следната информация за тях като част от цялостното описание, независимо дали са включени, или не във фармаколея:

- кристална форма и коефициенти на разтворимост;
- размер на частиците след пулверизация, ако е необходимо;
- състояние на хидратация;
- коефициент на разделяне на масло/вода;
- рК/рН стойности.

Първите три показателя не се отнасят за субстанции, използвани само в разтвор.

1.2. Експципенти

Общите и специфични монографии от Европейската фармаколея са приложими за всички субстанции, посочени в нея.

Експципентите отговарят на изискванията на съответната монография от Европейската фармаколея. Когато такава монография не съществува, може да се направи позоваване на фармаколея на страна членка. При липса на такава монография може да се направи позоваване на фармаколея на трета страна. Където е подходящо, допълнителни изпитвания на контролни параметри, като размер на частиците, стерилност и остатъчни разтворители, допълват изискванията на монографията.

При липса на монография от фармаколея се предлага и обосновава спецификация. Спазват се изискванията за спецификациите за активна субстанция. Представят се предложени методи и придружаващите ги данни относно валидирането.

Оцветителите, които влизат в състава на ВМП, отговарят на изискванията за „Е“ код съгласно Наредба № 8 от 2002 г. за изискванията към използване на добавки в храните с изключение на определени ВМП за локална употреба, като кашки против паразити и ушни марки, при които се използват други оцветители.

За новите експципенти, които се използват за първи път във ВМП или се отличават с нов начин на приложение, се дава пълна характеристика, подробни данни за производство и контрол и същевременно позоваване на подкрепящите данни за безопасност – както клинични, така и неклинични.

1.3. Системи за затваряне на опаковката

1.3.1. Активна субстанция

Дава се информация относно системите за затваряне на опаковката на активната субстанция. Изискваното ниво на информация се определя от физичното състояние (течно, твърдо) на активната субстанция.

1.3.2. Краен продукт

Дава се информация относно системите за затваряне на опаковката на крайния продукт. Изискваното ниво на информация се определя от начина на приложение на ВМП и от физичното състояние (течно, твърдо) на формата на дозиране.

Опаковъчните материали трябва да отговарят на изискванията на съответната монография от Европейската фармаколея. Когато такава монография не съществува, е възможно да се направи позоваване на фармаколея на страна членка. При липса на такава монография е възможно да се направи позоваване на фармаколея на трета страна. В този случай се доказва приложимостта на тази монография.

При отсъствие на монография от фармаколея за опаковъчния материал се предлага и обосновава спецификация. Представят се научни данни относно избора и приложимостта на опаковъчния материал.

За новите опаковъчни материали, които са в непосредствен контакт с продукта, трябва да се представя информация относно техния състав, производство и безопасност.

За всяко едно устройство за дозиране или прилагане на продукта, което се доставя с ВМП, трябва да се представя информация относно спецификациите и при необходимост данни относно изпълнението.

1.4. Субстанции от биологичен произход

Когато при производството на ВМП се използват като изходни материали микроорганизми, тъкани от растителен или животински произход, клетки или течности (включително кръв) от човешки или животински произход или биотехнологично конструирани клетки, произходът и хронологията на изходните материали се описват и документират.

Описанието на изходния материал трябва да включва производствена стратегия, пречиствателни/дезактивиращи процедури с тяхното валидиране и всички контролни процедури по време на процеса, предназначени да гарантират качеството, безопасността и съпоставимостта на партидите на крайния продукт.

Когато се използват клетъчни банки, трябва да се демонстрира, че клетъчните характеристики са останали непроменени по време на пасажи на клетъчните линии, използвани при производството и след това.

Посевни материали, клетъчни банки и серумни банки и когато е възможно, изходните материали, от които са получени, трябва да се изпитват за външни агенти. При използване на изходни материали от животински или човешки произход трябва да се опишат мерките за гарантиране на отсъствието на потенциални патогенни агенти.

Ако наличието на потенциално патогенни външни агенти е неизбежно, материалът се използва само когато последваща обработка гарантира тяхното премахване и/или инактивиране, като тя се валидира.

Представя се документация, в която се удостоверява съответствието на семенните материали, клетъчните семена, серумните партиди и останалите материали от животински произход, които участват в предаването на трансмисивната спонгиформна енцефалопатия (ТСЕ), с обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиформна енцефалопатия чрез лекарствени продукти и ВМП, както и със съответната монография от Европейската фармаколея. Сертификатът за съответствие, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от Европейската фармаколея, може да се използва за удостоверяване на съответствието.

Г. Контролни изпитвания, провеждани на междинните етапи от производствения процес

Досието трябва да включва данни за контролните изпитвания на продукта, които могат да се провеждат на междинен етап от производствения процес за осигуряване на съвместимостта на техническите характеристики и производствения процес.

Тези изпитвания са от основно значение за проверката на съответствието на ВМП с формулата, когато, по изключение, заявителът предложи аналитичен метод за изпитване на крайния продукт, който не включва анализ на всички активни субстанции (или на всички компоненти на експципентите, подлежащи на същите изисквания като активните субстанции).

Горепосоченото се прилага, когато контролът на качеството на крайния продукт зависи от контролните изпитвания по време на производството, по-специално, ако субстанцията се определя основно с нейния производствен метод.

Когато междинен продукт се съхранява преди по-нататъшна обработка, срокът на съхранение за междинния продукт трябва да се определя въз основа на данни от изпитвания за стабилност.

Д. Изпитвания на крайния продукт

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

Документите, съпровождащи заявлението за издаване на лиценз за употреба, трябва да включват данни, свързани с контролните изпитвания на крайния ВМП при неговото пускане на пазара. Те трябва да се представят съгласно изискванията на монографията на Европейската фармаколея 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 фармаколея или съответно във фармаколея на страна членка трябва да се представи доказателство, че крайният ВМП, изпитван съгласно тези монографии, отговаря на изискванията за качество според тази фармаколея за съответната фармацевтична форма.

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 необходимо, използваното оборудване/апаратура и стандартите в случаите, когато те не фигурират в Европейската фармаколея или фармаколея на страна членка; също се отнася за случаите, когато методите, предписани от тези фармаколеи, са неприложими.

Твърдите фармацевтични форми, предназначени за перорално приложение, подлежат на изследвания in vitro относно скоростта на отделяне и разваряне на активната субстанция/и; когато ВМП се прилага по друг начин, посочените изследвания се провеждат, ако НВМС сметне за необходимо.

2. Идентификация и анализ на активната субстанция/и

Идентификацията и анализът на активната субстанция/и трябва да се извършват 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 по време на производството не трябва да превишава $\pm 5\%$, освен ако е налице съществено основание за това.

Производителът трябва да предложи и обосновава максималното допустимо отклонение на активната субстанция в крайния продукт до изтичане на предложения срок на годност на базата на тестовете за стабилност.

По изключение при сложни смеси с голям брой активни субстанции или ако последните са в много ниски концентрации, което усложнява и затруднява анализа за всяка производствена партида на крайния ВМП, този анализ може да се пропусне, но само при условие, че се извършва 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 неговата спецификация след пускането му на пазара.

Биологични количествени анализи in vivo или in vitro са задължителни за случаите, когато физико-химичните методи не могат да дадат достатъчна информация за качеството на продукта. Такъв количествен анализ може да включва референтни материали и статистически анализ, позволяващ изчисление на определените граници. Когато тези изследвания не могат да се проведат за крайния ВМП, те трябва да се извършват на междинен, възможно най-късен етап от производствения процес.

Когато посочените в част Б данни показват, че при производството на ВМП количеството на използваната активна субстанция е значително над предвиденото, контролните изследвания на крайния продукт трябва допълнително да включват химично, а при необходимост и токсико-фармакологично изследване за

характеризиране на промените на тази субстанция, като методи за количествен анализ на разпадните продукти. Това важи и когато данните за стабилност показват намаляване съдържанието на активната субстанция.

3. Идентификация и анализ на ексципиентите

Изпитването за горна и долна граница на консервант, в частност антиоксидант, е задължително, както и изпитването за горна граница на всеки друг ексципиент, който може да повлияе неблагоприятно на физиологичните функции или да окаже въздействие върху биоаналитичността на активната субстанция, освен в случаите, когато биоаналитичността е гарантирана от други подходящи изследвания.

4. Изпитване за безопасност

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

Е. Изпитване за стабилност

1. Активна/и субстанция/и

Производителят трябва да проведе повторни пълни изследвания за стабилност на активната субстанция непосредствено преди влагането ѝ в производството на крайния продукт, когато тя не е включена в монографията от Европейската фармакопея. Трябва да се опишат проведените изследвания, използваните протоколи, приложените процедури за анализ и тяхното валидиране.

Производителят представя получените данни за стабилност, на базата на които определя периода на повторно изпитване и условията на съхранение на активната субстанция. Трябва да се представят задължително данните за стабилност и резюме на протокола.

Когато за активната субстанция има сертификат за съответствие, в който се определя периодът на повторно изпитване и условията на съхранение, за активната субстанция от този източник не се изискват данни относно стабилността.

2. Краен продукт

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

– описание на изпитванията за стабилност, протоколи, процедури за анализ и тяхното валидиране, подкрепени от получените данни за стабилност, на базата на които заявителят определя и предлага спецификациите от края на срока на съхранение, срока на годност и условията за съхранение на ВМП;

– информация за предложения срок на годност и спецификация, когато крайният продукт се прилага след възстановяване/разтваряне, подкрепени със съответните данни за стабилност;

– резултати от изпитвания за стабилност на продукта след първото отваряне на многодозовите флакони в съответствие с предложената спецификация по време на употреба;

– изследване за взаимодействието на продукта и опаковката при риск от такова взаимодействие, особено когато става въпрос за инжекционни ВМП;

– декларация за възможно отделяне на разпадни продукти и методи за определянето им;

– максимално допустимите стойности на индивидуални и общи разпадни продукти в края на срока на годност;

– информация за задължителните данни за стабилност и резюме на протокола;

– заключение, което съдържа резултати от анализите, срокове на годност на продукта при предложените условия на съхранение и начина на употреба, спецификация на ВМП в края на срока на годност и максимално допустимите стойности на разпадни продукти в края на срока на годност на ВМП.

Ж. Друга информация

В досието може да се включи информацията относно качеството на ВМП, която не влиза в обхвата на предходните раздели.

За медикаментозен премикс се представя информацията относно нива и начин на включване, хомогенност във фуража, съвместимост/годност на фуража, стабилност във фуража и предложени срок на съхранение във фуража. Представя се също така и спецификация за медикаментозния фураж, произведен от този медикаментозен премикс в съответствие с препоръчаните инструкции за употреба.

ЧАСТ 3. Изпитвания за безопасност и остатъчни количества

Документите, които придружават заявлението за издаване на лиценз за употреба, трябва да бъдат представени съгласно чл. 279, буква „в“ ЗВД.

А. Изпитвания за безопасност

Глава 1. Провеждане на изпитванията

Документацията за изпитвания за безопасност включва данни за:

– 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;

– потенциално вредни реакции за човека, предизвикани от остатъчни количества от ВМП или субстанция в храна, получени от третирани животни, и какви трудности тези остатъчни количества могат да създадат на промишлената преработка на храна;

– потенциален риск за човека в резултат на контакт с ВМП, например при прилагането му върху животни;

– 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. Предоставя се 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 остатъчни количества.

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

1. Прецизна идентификация на продукта и на неговата/ите активна/и субстанция/и

– международно непатентно наименование (INN);

– наименованието от Международния съюз по теоретична и приложна химия (IUPAC);

– номер по Chemical Abstract Service (CAS);

– терапевтична, фармакологична и химична класификация;

– синоними и съкращения;

– структурна формула;

– молекулна формула;

– молекулна маса;

– степен на примеси;

– качествен и количествен състав на примесите;

– описание на физическите свойства;

– точка на топене;

– точка на кипене;

– парен натиск;

– разтворимост във вода и органични разтворители, изразена в g/l, като се посочва температурата;

– плътност;

– спектри на рефракция, ротация и т.н.;

– приготвяне/формулиране на продукта.

2. Фармакологични изследвания

Фармакологичните изследвания са от основно значение в изясняването на механизмите на терапевтичния ефект на ВМП. По тази причина изследванията, провеждани с опитни животни и животни, за които е предназначен ВМП, следва да бъдат включени в част 4.

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

Документацията по безопасността винаги трябва да се предхожда от подробни 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.

2.1. Фармакодинамика

С цел да се разберат по-добре неблагоприятните ефекти, наблюдавани при изследванията с животните, трябва да се предостави информация относно механизма на действие на активната/ите субстанция/и и ВМП. Необходимо е и информацията за първичните и вторичните му фармакодинамични ефекти.

2.2. Фармакокинетика

Предоставят се данни за фармакокинетичните взаимодействия на активната субстанция и нейните метаболити с организма на животните, използвани в токсикологичните изследвания. Това обхваща: абсорбцията, разпределението, обмяната на веществата и тяхното отделяне. Данните трябва да бъдат съотнесени към резултатите от определянето на съотношението доза/ефект при фармакологичните и токсикологичните изследвания, за да се определи подходящ начин на прилагане на ВМП. Прави се сравнение с фармакокинетичните данни, получени при изследвания на животинските видове, за които е предназначен продуктът в част 4 на досието, глава I. Целта е да се види доколко токсикологичните изследвания са показателни за определяне на токсичността за животинските видове, за които е предназначен продуктът.

3. Токсикология

Документацията относно токсикологията трябва да е в съответствие с ръководството, публикувано от Европейската агенция по лекарствата (ЕАЛ), което включва:

– Основни изпитвания, задължителни за всеки нов ВМП, предназначен за употреба при продуктивни животни. Въз основа на тях се прави оценка за безопасността на всички остатъчни количества в храните, получени от тях.

– Допълнителни изпитвания, които могат да се наложат по специфични съображения във връзка с токсичността. Например по отношение на структурата, категорията и начина на действие на активната субстанция.

– Специални изпитвания, които могат да подпомогнат анализа на данните, получени по време на основните или допълнителните изпитвания.

Предмет на изследванията е/са активната/ите субстанция/и, а не цялостният продукт. Когато се налага изследване на цялостния продукт, това се уточнява в текста по-долу.

3.1. Токсичност при приложение на еднократна доза

Проучванията при приложение на еднократна доза могат да бъдат използвани за предвиждане на:

– възможните реакции от еднократно предозироване 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 повторното приемане на дозата.

Изследванията за токсичността при приемане на еднократна доза трябва да разкрият остри токсични ефекти на субстанцията и времето за тяхното начало и ремисия.

Изследванията, които трябва да бъдат проведени, се подбират с оглед набавянето на информацията относно безопасността на потребителите, а именно, ако се предполага, че потребителят може да е изложен на значителни количества от ВМП посредством инхалация или контакт с кожата, тези начини на излагане се подлагат на проучване.

3.2. Токсичност при повторно приемане на доза

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

В случаи, при които активната субстанция или ВМП са предназначени за непродуктивни животни, изпитванията за токсичност при повторно 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 изследователят обосновава определяне продължителността на опита и избраните дози.

При субстанции или ВМП, предназначени за употреба при продуктивни животни, изпитването на токсичността при повторно прилагане на доза (в рамките на 90 дни) се извършва върху гризачи или негризачи с оглед определяне на прицелните органи и на токсикологичните граници и идентифициране на съответните видове и нива на дозировка, които трябва да се използват при изпитване на хроничната токсичност, ако това бъде необходимо.

Изследователят обосновава избора си на видове, като има предвид съществуващите познания за метаболита на продукта при животни и хора. Субстанцията за изпитване се прилага орално. Изследователят ясно излага и дава своите основания за метода и честотата на прилагане и продължителността на опитите.

Максималната доза обикновено следва да се избере така, че да се предизвика появата на вредни ефекти. Най-ниската доза следва да не предизвиква появата на никакви доказателства за токсичност.

Оценката на токсичните ефекти се основава на наблюдение върху поведението, растежа, хематологичните и физиологичните изпитвания, по-специално тези, свързани с отделителните органи, а също и върху доклади от аутопсии и придружаващите ги хистологични данни. Изборът и обхватът на всяка група изпитвания зависят от използваните животински видове и нивото на научните познания към съответния момент.

В случай на нови комбинации на известни субстанции, които са изследвани съгласно настоящата наредба, изпитванията при повторно прилагане на доза, освен когато изпитванията за токсичност са доказали засилване или нови токсични ефекти, могат да бъдат подходящо изменени от изследователя, който изпраща основанията си за тези изменения.

3.3. Поносимост при видовете животни, за които е предназначен ВМП
Трябва да се представят обобщени данни за всички признаци на непоносимост при видовете животни, за които е предназначен ВМП по време на изследването, съгласно изискванията на част 4. Трябва да бъдат подробно описани проучванията, дозите, при които е наблюдавана непоносимост, видът и породите на третирания животни. Представят се и данни за неочаквани физиологични промени. Пълните доклади от тези изследвания се включват в част 4.

3.4. Репродуктивна токсичност, включително токсичност на развитието
3.4.1. Проучвания за влиянието върху репродуктивността.
Предназначението на това проучване е да се определи възможността за увреждане на мъжката или женската репродуктивна функция или вредни ефекти върху потомството след прилагане на проучваните субстанции или ВМП.
За фармакологично активни субстанции или ВМП, предназначени за продуктивни животни, се проучва ефектът върху репродуктивните способности, като се изследват при много поколения, предназначено да установи всяко отражение върху репродуктивността на бозайниците. Това включва отражение върху мъжката и женската фертилност, чифтосването, зачеването, имплантирането, способността на износване на плода до термин, раждането, кърменето, оцеляването, растежа и развитието на поколенията от раждането до отбиването, половата зрялост и последващата репродуктивна функция на поколенията като възрастни индивиди. Използват се най-малко три дози. Максималната доза трябва да бъде така определена, че да предизвика вредни ефекти. Най-ниската доза следва да не предизвиква никакви доказателства за токсичност.

3.4.2. Изследване на токсичността по отношение на развитието.
При фармакологични активни субстанции или ВМП, предназначени за продуктивни животни, се провеждат изпитвания на токсичността по отношение на развитието. Тези изпитвания са предназначени да установят всеки един неблагоприятен ефект върху бременната женска и развитието на ембриона и зародиша, настъпил вследствие на излагане на женската – от имплантирането през бременността до деня преди датата, на която е предвидено раждането. Тези неблагоприятни ефекти включват повишена токсичност спрямо тази, наблюдавана при небременни женски, смърт на ембриона/зародиша, промени в растежа на зародиша и структурни промени при зародиша. Изисква се провеждането на изпитване на токсичността по отношение на развитието при пълховете. В зависимост от получените резултати може да се наложи провеждането на изследване при втори вид в съответствие с установеното ръководство.

За фармакологично активни субстанции или ВМП, които не са предназначени за употреба при продуктивни животни, изследване на токсичността по отношение на развитието се провежда при поне един вид, който може да е вид, за който е предназначен ВМП, ако продуктът е предназначен за употреба при женски животни, които биха могли да се използват за разплод.

Въпреки това, когато се установи, че потребителите може да бъдат значително изложени на ВМП при неговата употреба, се провеждат стандартни изследвания на токсичността по отношение на развитието.

3.5. Изпитване за генотоксичност
Чрез изпитване за генотоксичност се оценява възможността на субстанциите да причинят промени, предавани се в генетичния материал на клетките. Всяка нова субстанция, включена във ВМП, трябва да бъде оценена за генотоксични свойства.

Активната/ите субстанция/и обикновено се подлага/т на извършването на стандартен набор от изпитвания in vitro и in vivo за генотоксичност в съответствие с установеното ръководство. В някои случаи може да се наложи и изпитването на един или повече метаболити, които се срещат като остатъчни количества в храната.

3.6. Изпитване за канцерогенност
Относно решението, дали да се проведе изпитване за канцерогенност, се вземат предвид резултатите от изпитванията за генотоксичност, съотношението структура/действие и констатациите от системните изпитвания за токсичност, които в дългосрочен план могат да бъдат от значение за неопластичните нарушения.

Взема се предвид всяка известна специфика на вида в механизма на токсичност, както и всички различия в метаболизма на подлаганите на изпитване видове, животински видове, за които е предназначен ВМП, и хората.

Когато се налага провеждането на изпитване за канцерогенност, обикновено се изисква двугодишно изследване на пълхове и 18-месечно изследване на мишки.

Ако това бъде научно обосновавано по съответния начин, изследванията за канцерогенност могат да бъдат извършени само върху един вид гризач, за предпочитане върху пълх.

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;
- активни субстанции или метаболити да попаднат в храна, получени от третирания животни;
- или при установените условия за прилагане на ВМП може да се очаква друг вид на контакт на потребителя с него освен чрез кожата.

4. Други изисквания

4.1. Специални изследвания

Допълнителни изследвания са необходими в следните случаи:

- за някои видове субстанции, включени във ВМП;
- по време на повторното прилагане на ВМП са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху организма на тестовите и/или видовете животни, за които е предназначен ВМП, като: имунотоксичност, невротоксичност, ендокринни нарушения.

Такива изследвания могат да бъдат тестове за определяне на степента на сензибилизирани на организма или тестове за невротоксичност, която се проявява на по-късни етапи. В зависимост от естеството на ВМП могат да се проведат допълнителни изследвания за скрития механизъм на токсичния ефект на ВМП или проява на дразмицитоза. Тези изследвания обикновено се извършват с крайния продукт.

Провеждането на тези изследвания и интерпретирането на резултатите от тях трябва да са съобразени с научните достижения до този момент, както и с установеното ръководство.

4.2. Микробиологични свойства на остатъчните субстанции

4.2.1. Потенциални ефекти върху човешката чревна флора.

Потенциалният микробиологичен риск за човешката чревна флора от остатъчни антимикробни съединения трябва да бъде проучен в съответствие с установеното ръководство.

4.2.2. Потенциални ефекти върху микроорганизми, използвани за промишлената преработка на храна.

В определени случаи може да е необходимо провеждането на изпитвания, за да се определи дали микробиологично активните остатъчни количества могат да повлияят върху технологичните процеси при промишлената преработка на храна.

4.3. Наблюдения при хора

Трябва да се представи информация, показваща дали активните субстанции на ВМП се използват като лекарствени продукти за човешка употреба.

В тези случаи се изготвя доклад за всички наблюдавани ефекти (включително неблагоприятни реакции) при хора и причината за тях, доколкото могат да са от значение за оценката на безопасността на ВМП, включително при необходимост резултатите от публичните изследвания; когато съставки на ВМП сами по себе си не се използват или вече не се използват като лекарствени продукти за терапия на хора, се посочат причините за това.

4.4. Развитие на резистентност

Когато естеството на ВМП го налага, се представят данни за евентуалното развитие на резистентни микроорганизми вследствие употребата му. От особена важност е да се посочи и механизъмът за възникване на подобна резистентност. В този случай заявителят е длъжен да предложи мерки за ограничаването й, съобразени с предвидената употреба на дадената ВМП.

Анализът на резистентността в рамките на клиничната употреба на продукта трябва да е в съответствие с част 4. Когато това е уместно, се извършват взаимни позовавания на данните, посочени в част 4.

5. Безопасност на потребителите

Трябва да се представи обсъждане относно установените в предходните раздели ефекти и обвързването им с вида и размера на контакта на човек с продукта с оглед формулирането на подходящи предупреждения за потребителите и други мерки за управление на риска.

6. Оценка на риска за околната среда

6.1. Оценка на риска за околната среда, свързан с ветеринарномедицинските продукти, които не съдържат или не се състоят от генетично модифицирани организми

Провежда се оценка на риска за околната среда, за да се установи потенциалният нежелан ефект, който употребата на ВМП може да нанесе на околната среда, както и за да се определи рискът от подобен ефект. В оценката се определят предпазните мерки, които са необходими за намаляване на такива рискове.

Тази оценка трябва да се извършва в две фази.

Първата фаза от оценката се провежда винаги. Предоставят се подробни данни от оценката в съответствие с приетото ръководство. Оценката показва потенциалното излагане на околната среда на продукта и нивото на свързвания с подобно излагане риск, като се отчитат по-специално следните аспекти:

- животински видове, за които е предназначен ВМП, и предложеният начин на употреба;
- методът на прилагане, и по-специално вероятната степен, до която продуктът ще попадне директно в системите на околната среда;
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции или съответните метаболити в околната среда чрез третирания животни;
- извървяването на неизползван ветеринарномедицински продукт или друг отпадъчен продукт.

Във втората фаза се провежда допълнително специфично изследване на развитието и ефектите от продукта върху определени екосистеми в съответствие с установеното ръководство. Вземат се предвид степента на излагането на околната среда на продукта и наличната информация за физични/химични, фармакологични и/или токсикологични свойства на съответната(ите) субстанция(и), включително на метаболитите в случай на идентифициран риск, която е получена в хода на провеждането на другите изпитвания и опити, изисквани от настоящата наредба.

6.2. Оценка на риска за околната среда, свързан с ВМП, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми

При ВМП, който съдържа или се състои от генетично модифицирани организми, заявлението се придружава и от документи съгласно разпоредбите на глава четвърта от Закона за генетично модифицирани организми, член 2 и част С от Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно съзнателното освобождаване на генетично модифицирани организми в околната среда и за отмяна на Директива 90/220/ЕО на Съвета (ОВ, L 106, 17.4.2001 г.).

Глава II. Предоставяне на данни и документи

Досието за изпитването за безопасност включва:

- списък на всички изследвания, включени в досието;
- заявление в потвърждение на това, че всички данни, благоприятни или неблагоприятни, известни на заявителя при подаването на заявлението, са включени в досието;
- аргументи за пропускането на определен вид изследване;
- обяснение за включването на алтернативен вид изследване;
- обсъждане на приноса, който дадено изследване, проведено преди изследванията, извършени в съответствие с добрата лабораторна практика (ДЛП), може да има за цялостната оценка на риска.

Всеки доклад от изследването включва:

- копие на плана за изследване (протокол);
- заявление за съответствие с добрата лабораторна практика (ДЛП), където това е приложимо;
- описание на използваните методи, апаратура и материали;
- описание и обосновка на системата за изпитване;
- статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- достатъчно подробно описание на получените резултати, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени независимо от тълкуването им от автора;
- обсъждане на резултатите, придружено от коментари за наблюдаваните и ненаблюдаваните нива на ефект и за всякакви необичайни констатации;
- подробно описание и задълбочено обсъждане на резултатите от проучването на профила на безопасност на активната субстанция и отношението му към изследването на потенциалния риск, който остатъчните количества представляват за хората.

Б. Остатъчни количества

Глава I. Провеждане на изпитванията

1. Въведение

За целите на настоящото приложение се прилагат определенията от Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета относно установяване на процедура на Общността за определяне на максимално допустими граници на остатъчни вещества в храни от животински произход.

Изследването на изчерпването на остатъчните количества в месото или яйцата, млякото и меда от третирани животни има за цел да определи при какви условия и до каква степен остатъчните количества могат да се задържат в храните, произведени от тези животни. Освен това изследванията позволяват определянето на карентен срок.

При ВМП, предназначени за употреба при продуктивни животни, документацията за остатъчните количества трябва да показва:

- а) до каква степен и колко дълго остатъчните количества от ВМП или неговите метаболити остават в месото на третираното животно или в млякото, яйцата и/или меда, получени от тях;
- б) за да се избегне всякакъв риск за здравето на потребителя на храни от третирани животни или да се предотвратят проблемите при промишлената преработка на храни, е възможно да се установят реалистични карентни срокове, които могат да се спазват при практическите условия на отглеждане;
- в) че аналитичният(ите) метод(и), използван(и) при изследването на изчерпването на остатъчните количества, е/са достатъчно валидиран(и), за да създаде(ат) нужната сигурност, че предоставените данни относно остатъчните количества са подходяща основа за карентен срок.

2. Метаболизъм и кинетика на остатъчните субстанции

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

За целта на фармакокинетичните изследвания, свързани с остатъчните субстанции от ВМП, трябва да се представят обобщени данни за оценка на абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията на ВМП при животните, за които е предначинан.

Крайният ВМП или препарат със сравними с крайния продукт характеристики от гледна точка на бионаличността се прилага на животните, за които е предначинан, в максималната препоръчана доза.

Като се вземе предвид методът на прилагане, се описва цялостно степента на абсорбция на ВМП. Ако е доказано, че системната абсорбция на продукти за локално приложение е незначителна, не се изискват по-нататъшни изследвания за остатъчните количества.

Описва се разпространението на ВМП в животните, за които е предначинан; вземат се под внимание възможността за свързване на плазма и протеин или за преминаване в млякото или яйцата и натрупването на липофилни съставки.

Описват се пътищата за екскреция на продукта от животните, за които е предначинан ВМП. Главните метаболити се идентифицират и характеризират.

2.2. Изчерпване на остатъчните количества 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 прилагане на ВМП, като се отбелязват техническите процедури, сигурността и чувствителността на използвания метод.

3. Аналитичен метод за определяне на остатъчните количества

Описват се подробно аналитичните методи, които се използват при изследване на изчерпването на остатъчните количества от ВМП. Предложените методи се валидират.

Описват се следните характеристики:

- специфичност;
- прецизност;
- точност;
- граница на откриване;
- количествена граница;
- практичност и приложимост при нормални лабораторни условия;
- чувствителност на външни влияния;
- стабилност на остатъчните количества.

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.

Аналитичният метод са представя в международно договорен формат.

Глава II. Предоставяне на данни и документи

Идентифициране на продукта

ВМП, използван(и) по време на изпитването за остатъчни количества, се идентифицира(т), като се посочват:

- състав;
- физични и химични (активност и чистота) резултати от изпитванията за съответната(ите) партида(и);
- партиден номер;
- връзка с крайния ВМП;
- специфична активност и радиоактивна чистота на белязаните субстанции;
- позиция на белязаните атоми в молекулата.

Досието за изпитването за остатъчни количества включва:

- списък на всички изследвания, включени в досието;
- заявление, че всички данни, благоприятни или неблагоприятни, известни на заявителя при подаване на заявлението, са включени в досието;
- аргументи за пропускане на определен вид изследване;
- обяснение за включването на алтернативно изследване;
- обсъждане на приноса на дадено изследване преди въвеждане на добрата лабораторна практика, който може да има за цялостната оценка на риска;
- предложение за карентен срок.

Всеки доклад от изследване трябва да включва:

- копие на плана за изследването (протокол);
- заявление за съответствие с добрата лабораторна практика, където това е приложимо;
- описание на използваните методи, апаратура и материали;
- реални данни от проведените изпитвания, включващи критична преценка на получените резултати независимо от тяхната интерпретация от автора;
- статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за изпитванията, и отклоненията на данните;
- обсъждане на резултатите;
- обективно обсъждане на получените резултати и внасяне на предложения относно карентни срокове, необходими, за да се гарантира, че в храните, получени от третирани животни, няма остатъчни количества, които биха довели до риск за потребителите.

Част 4. Предклинични и клинични изпитвания

Данните от заявлението, което се подава за издаване на лиценз за употреба на ВМП съгласно чл. 279, буква „г“ ЗВД, трябва да съответстват на изискванията, представени в тази част.

Глава I: Изисквания към предклиничната документация

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

А. Фармакологични изследвания

А.1. Фармакодинамика

Определят се характеристиките на фармакодинамичните ефекти на активната(ите) субстанция(и), включена(и) във ветеринарномедицинския продукт.

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 ефектите върху основните телесни функции.

Изследва се ефектът от другите характеристики на продуктите (като начин на приложение или приготвяне на продукта) върху фармакологичната активност 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.

ВМП с фиксирани 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 научната

аргументация 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.

А.2. Развитие на резистентност

Когато естеството на ВМП го налага, се представят данни за евентуалното развитие на резистентни микроорганизми вследствие употребата му. От особена важност е да се посочи и механизъмът за възникване на подобна резистентност. В този случай заявителят е длъжен да предложи мерки за ограничаването ѝ, съобразени с предвидената употреба на дадения ВМП.

Ако е необходимо, се правят препратки към данните, изложени в част 3 на досието на ВМП.

А.3. Фармакокинетика

В контекста на оценката на клиничната безопасност и ефикасност на ВМП се изискват основни фармакокинетични данни относно новата активна субстанция.

Целите на фармакокинетичните изследвания за животинските видове, за които е предназначен продуктът, могат да бъдат разделени на три основни области:

- описателна фармакокинетика, водеща до оценка на основни параметри, като телесен клирънс, обем на разпределение, средно време на полуживот и др.;
- използване на тези параметри за изследване на връзката между дозовия режим, плазмената и тъканната концентрация и фармакологичните, терапевтичните или токсичните ефекти;
- сравняване на фармакокинетичните данни при различните видове животни, за които е предназначен продуктът, и изследване на възможните различия между тях, които оказват влияние върху безопасността и ефикасността на ВМП.

Фармакокинетичните изследвания по правило са необходимо допълнение на фармакодинамичните изследвания с цел 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).

Когато фармакокинетичните изследвания са представени в част 3, към тях могат да се правят взаимни препратки.

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.

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.

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 признаците на поносимост и адекватен толеранс на безопасност без клинични симптоми, като се използват препоръчаните начини на приложение. Това може да се постигне чрез увеличаване на терапевтичната доза и/или продължителността на лечението. Докладът от изпитванията трябва да съдържа възможно най-много информация относно очакваните фармакологични ефекти и неблагоприятни реакции.

Глава II. Изисквания към клиничната документация

1. Основни принципи

Целта на клиничните изпитвания 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.

Експерименталните данни се потвърждават с данни, получени при нормални теренни условия.

Освен когато е оправдано, клиничните изпитвания трябва да се провеждат с група контролни животни (контролни клинични опити). Полученият резултат трябва да се сравнява с полученият от третираните животни, за които е предназначен лицензираният продукт, животни, приели плацебо, или животни, които не са били третирани. Всички получени резултати, положителни или отрицателни, се докладват.

Установените статистически принципи се използват при определяне на концепцията на протокола, анализа и оценката на клиничните опити.

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.

2. Провеждане на изпитванията

Всички ветеринарни клинични изпитвания трябва да се провеждат в съответствие с подробен протокол на изпитването.

Освен ако не е обосновано друго, клиничните теренни опити се извършват в съответствие с установените принципи за добра клинична практика.

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 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. 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.

Досието за ефикасността включва цялата предклинична и клинична документация и/или резултати от опитите.

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. Резултати от предклинични изпитвания

1.1. Когато е възможно, се представят данни за резултатите от:

- изпитвания, доказващи фармакологичното действие;
- изпитвания, доказващи фармакологичните механизми, които са в основата на терапевтичния ефект;
- изпитвания, доказващи основните фармакокинетични процеси;
- изпитвания, доказващи безопасността за животните, за които е предназначен ВМП;
- изпитвания за резистентност.

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

1.2. За всички предклинични изпитвания допълнително се представя:

- резюме;
- 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;
- статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- 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. Резултати от клиничните наблюдения

2.1. 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:

- име, адрес, длъжност и квалификация на главния изследовател;
- място и дата на третирането; име и адрес на собственика на животните;
- 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;
- начин на отглеждане и хранене, състав на фуража, вид, състав и количество на всички добавки, съдържащи се в него;
- история на заболяването (колкото може по-пълна), поява и протичане на интеркурентни заболявания;
- диагноза и начини за поставянето ѝ;
- симптоми и тежест на заболяването, ако е възможно, според конвенционалните критерии;
- прецизно идентифициране на клиничните постановки, използвани при изпитването;
- дозирание на ВМП, метод, начин и честота на приложение и предпазни мерки, ако има такива по време на приложението (напр. продължителност на инжектиране и пр.);
- продължителност на третиране и период на последващото наблюдение;
- всички подробности относно лекарствените продукти (други освен този, който се изследва), които са предписвани в периода на изследване, преди или заедно с изпитвания продукт и в последния случай – подробности за наблюдаваните взаимодействия;
- 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;
- всички подробности за каквито и да са неочаквани ефекти, опасни или не, и всички предприети мерки, като по възможност се изследва връзката причина/ефект;
- ефект върху продуктивността на животните (напр. яйценосене, млеконадой и репродуктивна функция);
- ефекти върху качеството на храните, получени от третираните животни, в частност в случай на ВМП, използвани като стимулатори;
- заключение 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. По отношение на всяко клинично изпитване клиничните наблюдения трябва да се резюмират във вид на кратък обзор на изпитванията и резултатите от тях, като включват в частност:

- брой на контролите, брой на третираните животни, индивидуално или групово, с класифициране според видове, породи или родове, възраст и пол;
- брой на животните, изтеглени преждевременно от изпитването, и причината за това изтегляне;
- в случай на контролни животни дали:
 - не са третирани;
 - 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;
- честота на наблюдаваните неблагоприятни реакции;
- наблюденията относно продуктивността на животните (напр. яйценосене, млеконадода, репродуктивна функция и качество на храната);
- 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;
- 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.

Приложение № 2 към чл. 3, ал. 2

ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИМУНОЛОГИЧНИ ВМП

Без да засяга специалните изисквания, установени от законодателството на Общността за контрола и изкореняването на специфични инфекциозни заболявания при животните, за имунологичните ВМП трябва да се прилагат следните изисквания, освен когато продуктите са предназначени за употреба от определени видове или са със специфични показания, както е посочено в дял III и в съответните насоки.

Част 1: Резюме на досието

A. Административни данни

Имунологичният ВМП, предмет на заявлението, се идентифицира чрез неговото наименование и наименованието на активната(ите) субстанция(и), както и с биологичната активност, активност или титъра, фармацевтичната форма, начина и метода на приложение и описание на крайния вид на продукта, в това число опаковането, етикетирването и листовката. Разтворителите могат да бъдат опаковани с флаконите ваксина или отделно от тях.

Информацията относно разтворителите, необходимата за приготвянето на крайния имунологичен ВМП, трябва да се включва в досието. Даден имунологичен ВМП се счита за един продукт дори когато за приготвянето на различни препарати на крайния продукт са нужни повече от един разтворител, например за прилагането по различни начини или методи.

Трябва да се посочат името и адресът на заявителя заедно с името и адреса на производителя и на помещенията, където се извършват различните етапи от производството и контрола (включително производителя на крайния продукт и производителя(ите) на активната(ите) субстанция(и), и ако е необходимо, името и адресът на вносителя.

Заявителят трябва да идентифицира броя и наименованията на томовете документация, представена в подкрепа на заявлението, и да посочва какви проби, ако има такива, също са предоставени.

Трябва да се приложи към административната информация и копията от документа, показващи, че производителят е лицензиран да произвежда имунологични ВМП. Освен това трябва да се предоставя списък на организмите, с които се работи на производственото място.

Заявителят изпраща списък на страните, в които е издадено разрешително, и списък на страните, до които е подадено или отказано заявление.

B. Кратка характеристика на продукта, етикетирване и листовка

Заявителят предлага кратка характеристика на продукта в съответствие с приложение № 1, част 1, Б.

Трябва да се представи предложение за текст на етикета за първичната и външната опаковка в съответствие с Наредбата за изискванията към данните върху опаковката и в листовката за употреба на ВМП заедно с листовка, когато се изисква такава.

Освен това заявителят трябва да предостави един или повече образци или модели на крайния ВМП на български или английски език; моделът може да се предостави в черно-бял вид и в електронен формат, в случай че е получено предварително разрешение от НВМС.

V. Експертни доклади

Всеки подробен и критичен експертен доклад трябва да се изготвя в светлината на научните познания към момента на подаване на заявлението. Той трябва да съдържа оценка на различните изпитвания и опити, които съставляват досието за издаване на лиценз за употреба, и да разглежда всички въпроси, важни за оценката на качеството, безопасността и ефикасността на имунологичния ВМП. Той трябва да включва подробните резултати от изпитванията и опитите и точни библиографски справки.

Всички важни данни се обобщават в допълнение към експертния доклад, когато е възможно в таблична и графична форма. Експертният доклад трябва да съдържа точни позовавания на информацията, съдържаща се в досието.

На експертния доклад трябва да се поставят подпис и дата, а информацията относно образованието, квалификацията и професионалния опит на автора се прибавя като приложение. Трябва да се посочи професионалната връзка между автора и заявителя.

Част 2: Химични, фармацевтични и биологични/микробиологични данни (качество)

Всички процедури по изпитване трябва да изпълняват необходимите критерии за анализ и контрол на качеството на изходните материали и крайния продукт и да подлежат на валидиране. Трябва да се предоставят резултатите от изследванията за валидиране. Всички специални апаратури и оборудване, които могат да се използват, трябва да се описват в подходящи подробности, при възможност придружени със схема. Формулите на лабораторните реактиви се допълват, ако е необходимо, и от производствения метод.

При процедури на изпитване, включени в Европейската фармакопея или във фармакопеята на страна членка, това описание може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

Ако се разполага с такива, се използват справочни химични и биологични референтни материали от Европейската фармакопея. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се идентифицират и описват подробно.

A. Качествен и количествен състав на съставките

1. Качествен състав

Под „качествен състав“ на всички съставки на имунологичния ВМП се разбира посочването или описанието на:

- активната субстанция(и);
- съставките на аджувантите;
- съставката(ите) на ексципиентите, независимо от тяхното естество или използваното количество, включително консерванти, стабилизатори, емулгатори, оцветители, овкусители, ароматизатори, маркери и други;
- съставки на фармацевтичната форма, прилагана на животни.

Тези данни трябва да се допълват от съответни данни, отнасящи се до опаковката, и ако е необходимо, до начина на затваряне заедно с подробности относно приспособленията, с които имунологичният ВМП се използва или прилага, които се доставят с него. Ако приспособлението не е доставено заедно с имунологичния ВМП, съответната информация за него трябва да се предоставя, когато това е необходимо за оценката на продукта.

2. Общоприета терминология

Общоприетата терминология, която следва да се използва:

- по отношение на субстанции, които са включени в Европейската фармакопея или ако не са – във фармакопеята на една от страните членки, основното заглавие на въпросната монография, която е задължителна за всички такива субстанции, с позоваване на съответната фармакопея;
- по отношение на други субстанции, международното непатентно наименование, препоръчано от Световната здравна организация, което може да се придружава от друго непатентно наименование, или в противен случай от точното научно обозначение; субстанции, които нямат международно непатентно наименование или точно научно обозначение, се описват, като трябва да се посочва по какъв начин и от какво са приготвени; при необходимост тази информация се допълва от съответни подробности по отношение на оцветителите обозначаване с определения за тях „Е“ код в Директива 78/25/ЕИО на Съвета относно сближаването на законодателствата на страните членки, отнасящи се за оцветителите, които могат да се добавят към лекарствени препарати (ОВ L 11 от 14.1.1978 г.).

3. Количествен състав

Трябва да се посочи количественият състав на активните субстанции на имунологичен ВМП, като е необходимо да се определят винаги когато е възможно, броят на организмите, специфичното съдържание на протеини, масата, броят международни единици (IU) или единиците биологична активност, или за единица дозировка или за обем, и с оглед на аджуванта и съставките на ексципиентите, масата или обема на всяка от тях, като се вземат под внимание данните, предоставени в раздел B.

Когато е определена международна единица за биологична активност, тя следва да се използва. Единиците биологична активност, за които няма публикувани данни, се изразяват по такъв начин, че да предоставят недвусмислена информация за активността на съставките, например като се посочи имунологичният ефект, на който се основава методът за определяне на дозата.

4. Разработване на продукта

Трябва да се предостави обяснение относно състава, компонентите и опаковките, подкрепено с научни данни за разработването на продукта. Трябва да се посочи разработването с обяснение за него.

B. Описание на производствения метод

Описанието на производствения метод, придружаващо заявлението за издаване на лиценз за употреба, трябва да се изготвя по такъв начин, че да дава подходящо описание на естеството на използваните операции.

За тази цел описанието трябва да включва най-малко:

- описание на различните етапи на производство (включително производство на антиген и процедури за пречистване), за да може да се направи оценка на възпроизводимостта на производствената процедура и на рисковете от нежелани ефекти върху крайните продукти, като микробиологично замърсяване;
- доказателство за валидирането на ключови етапи от производствения процес и валидирането на производствения процес като цяло, като се представят резултатите от 3 последователни партии, произведени по описания метод;
- пълни подробности относно предпазните мерки, взети за гарантиране на хомогенността и съпоставимостта на всяка партида от крайния продукт, в случай на непрекъснато производство;
- изброяване на всички субстанции с посочване на съответните етапи, в които са използвани, в това число субстанциите, които не могат да бъдат възстановени по време на производството;
- подробно описание на смесването с количествени данни за всички използвани вещества;
- посочване на етапите на производство, на които се извършва вземането на проби за контролните изпитвания по време на производството.

V. Производство и контрол на изходните материали

За целите на настоящия параграф „изходни материали“ означава всички компоненти, използвани в производството на имунологичния ВМП. Среди за култивиране, състоящи се от няколко компонента, използвани за производството на активната субстанция, се считат за един отделен изходен материал. Независимо от това

качественият и количественият състав на всяка среда за култивиране трябва да се представят, доколкото НВМС преценява, че тази информация е от значение за определяне на качеството на крайния продукт и на рисковете, до които той би могъл да доведе. Ако за приготвянето на тези среди за култивиране са използвани материали от животински произход, трябва да се включат животинските видове и използваните тъкани.

Досието трябва да включва спецификациите, информацията относно изпитванията, които трябва да бъдат проведени с оглед качествен контрол на всички партии с изходни материали, и резултатите за всички използвани компоненти по отношение на една партида и се подава в съответствие с изложените по-долу разпоредби.

1. Изходни материали, изброени във фармакопееите

Монографиите от Европейската фармакопея са приложими за всички изходни материали, посочени в нея.

По отношение на другите субстанции всяка страна членка може да изисква спазване на нейната собствена национална фармакопея за продуктите, произведени на нейна територия.

За съставките, отговарящи на изискванията на Европейската фармакопея или на фармакопееята на една от страните членки, се счита, че съответстват в достатъчна степен на описания метод от производителя. В този случай описанието на аналитичните методи може да се замени с подробно посочаване на въпросната фармакопея. Оцетителят трябва винаги да съответства на изискванията на Директива 78/25/ЕО.

Рутинните изпитвания, провеждани на всяка партида изходни материали, трябва да са, както е посочено в заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП. Ако се използват изпитвания, различни от тези, посочени във фармакопееята, трябва да е изпратено доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.

В случаите, когато спецификация или други разпоредби, съдържащи се в монографията от Европейската фармакопея или във фармакопееята на страна членка, са недостатъчни, за да гарантират качеството на субстанцията, НВМС може да изиска от заявителя за издаване на лиценз за употреба на ВМП по-подходящи спецификации. Предполагаемата недостатъчност се докладва на органите, отговорни за въпросната фармакопея.

В случаите, когато изходният материал не е описан нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопееята на страна членка, съответствие с монографията от фармакопееята на трета страна може да бъде прието; в тези случаи заявителят изпраща копие от монографията, придружено, когато е необходимо, от протокол от валидиране на процедурите на изпитване, съдържащи се в монографията, и от превод, при необходимост.

Когато се използват изходни материали от животински произход, те трябва да са съобразени с изискванията на съответните монографии, включително с общите монографии и общите глави на Европейската фармакопея. Провежданите изпитвания и контрол трябва да са адаптирани към изходните материали. Заявителят трябва да представя документация, с която удостоверява съответствието на изходните материали и производството на ВМП с изискванията в обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиозна енцефалопатия чрез ветеринарните лекарствени продукти, както и с изискванията на съответната монография от Европейската фармакопея. Сертификатът за съответствие, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с посочаване на съответната монография от Европейската фармакопея може да се използва за удостоверяване на съответствието.

2. Изходни материали, неизброени във фармакопееята

2.1. Изходни материали от биологичен произход

Описанието се дава под формата на монография.

Когато е възможно, производството на ваксини се основава на система от зародишни клетки и на установени клетъчни линии. За производството на имунологични ВМП, съдържащи серуми, трябва да се посочат изходният, общият здравен и имунологичен статус на произвеждащите ги животни и се използват банки с изходни материали.

Произходът, в това число и географският район, и историята на изходните материали трябва да се описват и документират. За генноинженерни изходни материали тази информация трябва да съдържа данни, като описанието на изходните клетки или шамове, конструкцията на вектора на експресия (наименование, произход, функция на реплика, регулатори на промотора и други регулаторни елементи), контрола на действително вменената секвенция на ДНК или РНК, олигонуклеотидните секвенции на плазмиден вектор в клетките, плазмидите, използвани за контрафекция, добавените или премахнатите гени, биологичните свойства на окончателната конструкция и на експресираните гени, броя на копията и генната стабилност.

Зародишните материали, включително клетъчните линии и изходният серум за производството на антисерум, трябва да се изпитват за идентичност и външни агенти. Трябва да се предоставя информация за всички използвани субстанции от биологичен произход, използвани във всеки етап от производствената процедура. Информацията трябва да включва:

- подробна информация за източника на материалите;
- подробна информация за приложена обработка, пречистване и инактивация с данни за валидирането на тези процеси и контролните мерки по време на производството;

- подробности за всякакви изпитвания за контаминация, проведени с всяка партида от субстанцията.

Ако е открито или се предполага наличието на външни агенти, съответният материал трябва да се отстранява или използва в много изключителни обстоятелства само когато последваща обработка на продукта гарантира тяхното премахване и/или инактивация, като премахването и/или инактивацията на такива външни агенти се доказва.

Когато се използват клетъчни линии, трябва да се показва, че клетъчните характеристики са останали непроменени до най-високото преходно ниво на пасаж, използвано в производството.

За живи атеноирани ваксини трябва да се представи доказателство за атеноиращите характеристики на зародиша.

Целесъобразно е да се представи документация, в която се удостоверява съответствието на посевните материали, клетъчните линии, серумните партии и останалите материали от животински произход, които участват в предаването на трансмисивната спонгиозна енцефалопатия (ТСЕ), с обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиозна енцефалопатия чрез лекарствени продукти и ВМП, както и със съответната монография от Европейската фармакопея. Сертификатът за съответствие, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с посочаване на съответната монография от Европейската фармакопея може да се използва за удостоверяване на съответствието.

Когато се изиска, се предоставят проби от използвания биологичен изходен материал или реагенти, използвани в процедурите на изпитване, за да се подпомогне НВМС да организира извършването на контролни изпитвания.

2.2. Изходни материали от небиологичен произход

Описанието трябва да се дава във вид на монография със следните заглавия:

- наименованието на изходния материал, съответстващо на изискванията на т. 2 от раздел А, се допълва с търговски или научни синоними;
- описанието на изходния материал във форма, подобна на използваната в описателните точки в Европейската фармакопея;
- функцията на изходния материал;
- методи за идентификация;
- всякакви специални предпазни мерки, които може да са необходими по време на съхранението на изходния материал, и ако е необходимо, се посочва срокът на съхранение.

Г. Контролни изпитвания по време на производствения процес

Досието трябва да включва данни за контролните изпитвания, които се провеждат върху междинни продукти с оглед проверка на съвместимостта на производствения процес и на крайния продукт.

За инактивирани или детоксифицирани ваксини инактивацията или детоксификацията се изпитва по време на всяка производствена серия, възможно най-скоро след края на процеса на инактивация или детоксификация и след неутрализация, ако такава настъпи, но преди следващия производствен етап.

Д. Контролни изпитвания на крайния продукт

За всички изпитвания описанието на техниките за анализ на крайния продукт трябва да се определя достатъчно точно и подробно, за да може да се извърши оценка на качеството.

Досието трябва да включва данни, свързани с контролните изпитвания на крайния продукт. При наличие на подходящи монографии, ако се използват процедури на изпитване и граници, различни от посочените в монографиите от Европейската фармакопея, или в противен случай от фармакопееята на страна членка, трябва да се представи доказателство, че крайният продукт, ако се изпитва в съответствие с тези монографии, ще изпълни изискванията за качество на тази фармакопея за съответната фармацевтична форма. В заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП трябва да се изброят тези изпитвания, които се извършват върху представителни проби от всяка партида краен продукт. Трябва да се посочва честотата на изпитванията, които не се извършват на всяка партида. Посочват се границите при пускане на пазара.

Ако се разполага с такива, се използват справочни химични и биологични материали от Европейската фармакопея. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те трябва да се определят и описват подробно.

1. Общи характеристики на крайния продукт

Изпитването на общите характеристики, когато е приложимо, се отнасят до контрола на средните маси и максималните отклонения, механичните, физичните или химичните изпитвания, физическите характеристики като плътност, рН, вискозитет и други. За всяка от тези характеристики заявителят трябва да установи спецификации с подходящите граници на доверие за всеки отделен случай.

2. Идентификация на активната(ите) субстанция(и)

Ако е необходимо, се провежда специално изпитване за идентификация.

3. Титър или активност на партидата

Количественото определяне на активната субстанция трябва да се извършва за всяка партида, за да се докаже, че всяка една притежава съответната активност или титър, за да осигури характеристиките за нея безопасност и ефикасност.

4. Идентификация и анализ на аджуванти

В зависимост от наличието на процедури на изпитване трябва да се проверяват количеството и естеството на аджуванта и неговите компоненти в крайния продукт.

5. Идентификация и анализ на компонентите на ексципиента

Доколкото е необходимо, ексципиентът(ите) подлежи(ат) поне на изпитвания за идентификация.

Изпитване за горна и долна граница е задължително за консервиращите агенти. Изпитване за горна граница за всички други компоненти на ексципиента, които могат да предизвикат нежелана реакция, е задължително.

6. Изпитвания за безопасност

Освен резултатите от изпитванията, представени в съответствие с част 3 от настоящото приложение (изпитвания за безопасност), трябва да се представят данни за изпитванията за безопасност на партидите. За предпочитане е тези изпитвания да представляват изследвания при свързодоза, проведени поне с един от най-чувствителните видове животни, за които е предназначен ВМП, и поне по препоръчания начин на приложение, представляващ най-голям риск. Рутинното извършване на изпитването за безопасност на партидата може да не бъде поискано с оглед на хуманното отношение към животните, ако са били произведени достатъчен брой последователни партии, за които е било установено, че отговарят на изискванията на изпитването.

7. Изпитване за стерилност и чистота

Трябва да се провеждат подходящи изпитвания, които да докажат липсата на замърсяване с външни агенти или други субстанции, според естеството на имунологичния ВМП, метода и условията на производство. Ако броят на рутинните изпитвания, извършвани за всяка партида, е по-малък от този, изискван по съответната монография от Европейската фармакопея, провежданите изпитвания са решаващи за установяване на съответствие с нея. Необходимо е да се представят доказателства че, ако бъде подложен на пълно изпитване в съответствие с монографията, имунологичният ВМП ще отговаря на всяко едно изискване.

8. Остатъчна влажност

Всяка партида лиофилизиран продукт трябва да се изпитва за остатъчна влажност.

9. Инактивиране

За инактивирани ваксини върху продукта в крайната опаковка трябва да се провежда изпитване за проверка на инактивирането, освен ако такава изпитване не е било извършено на напреднал етап по време на производствения процес.

Е. Съпоставимост на партидите

Трябва да се представя пълен протокол, изготвен за три последователни партиди, в който се излагат резултатите от всички извършени изпитвания по време на производството и върху крайния продукт, за да се гарантира постоянно качество на продукта от една партида до друга и за да се докаже съответствие със спецификациите.

Ж. Изпитвания за стабилност

Данните и документите, придружаващи заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП, трябва да се представят съгласно изложените по-долу изисквания. Трябва да се опишат проведените изпитвания в подкрепа на предложенията от заявителя срок на годност. Тези изпитвания винаги представляват изследвания в реално време; те се провеждат върху достатъчен брой партиди, произведени съгласно описаните производствени процеси, и върху продукти, съхранявани в крайната(ите) опаковка(и); тези изпитвания включват биологични и физико-химични изпитвания за стабилност.

Заклученията трябва да съдържат резултатите от анализите, обосноваващи предложения срок на годност при предложените условия за съхранение.

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

Когато крайният продукт изисква възстановяване преди прилагането или се прилага в питейна вода, се изисква подробна информация за предложени срок на съхранение за възстановения продукт, както е препоръчано. Трябва да се представят данни в подкрепа на предложени срок на съхранение за възстановения продукт.

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

Предложеният срок на годност трябва да се обосновава.

Ефикасността на всяка система за консервиране трябва да се доказва.

Информацията относно ефикасността на консервантите в други сходни имунологични ВМП от същия производител може да бъде достатъчна.

З. Друга информация

В досието може да се включи информацията относно качеството на имунологичния ВМП, която не е обхваната в предходните раздели.

Част 3: Изпитвания за безопасност

А. Въведение и общи изисквания

Изпитванията за безопасност трябва да показват потенциалните рискове, които могат да се проявят при предложените условия за употреба на имунологичен ВМП при животни; те се оценяват във връзка с потенциалните изгоди от продукта.

Трябва да се прецени потенциалният риск за неваксинирани животни от същия или някакъв друг потенциално изложен вид при прилагане на имунологични ВМП, които се състоят от живи организми, които могат да бъдат разпространявани от ваксинираните животни.

Изследванията за безопасност се извършват с видове животни, за които е предначен ВМП. Дозата, която следва да се използва, е количеството продукт, препоръчано за използване, а пробите, използвани за изпитването за безопасност, се вземат от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в част 2 на заявлението.

За лабораторните изпитвания, описани в раздели Б.1 и Б.2 на имунологични ВМП, съдържащи жив организъм, дозата, която трябва да се използва, е количеството продукт, съдържащо максимален титър.

При необходимост концентрацията на антигена може да бъде коригирана до нужната доза. За инактивирани ваксини дозата, която трябва да се използва, е количеството, препоръчано за използване, с максимално съдържание на антиген, освен ако не е обосновано друго.

Документацията относно безопасността се използва за оценка на потенциалните рискове, които могат да възникнат при излагане на хора под въздействието на ВМП, например по време на неговото прилагане.

Б. Лабораторни изпитвания

1. Безопасност на прилагането на една доза

Имунологичният ВМП трябва да се прилага съгласно препоръчаната доза и по всички препоръчани начини за приложение на животни от всеки вид и категория, за които е предначен, включително животни на минималната възраст за прилагане. Животните трябва да се наблюдават и прегледат за признаци на органични и локални реакции. При необходимост тези изследвания включват подробни макроскопски и микроскопски изследвания на инжектираното място след смъртта на животното. Трябва да се записват данните от изследванията, като измерване на анална температура и производителност на животните.

Животните трябва да се наблюдават и прегледат до момента, в който повече реакции не се очакват, но при всички случаи периодът за наблюдение и преглед трябва да е най-малко 14 дни след прилагане на ВМП.

Това изследване може да бъде част от изследването при повторно приемане на доза съгласно т. 3 или може да бъде пропуснато, ако резултатите от изследването за свръхдоза по т. 2, не са показали признаци на системни или локални реакции.

2. Безопасност при еднократно прилагане на свръхдоза

На изпитване за свръхдоза се подлагат единствено живите имунологични ВМП.

Свръхдоза от имунологичен ВМП трябва да се прилага по препоръчания начин за приложение при животни от най-чувствителната категория видове, за които е предначен ВМП, освен ако изборът на най-чувствителния от няколко сходни начина на приложение не бъде обоснован. За имунологичните ВМП, прилагани чрез инжектиране, дозите и начинът(ите) на приложение трябва да се избират с оглед на максималния обем, който може да бъде приложен на едно място за инжектиране. Животните трябва да се наблюдават и прегледат най-малко в продължение на 14 дни след прилагането за признаци на системни и локални реакции. Други критерии, като анална температура и измервания на производителност на животните, трябва да се записват.

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

3. Безопасност при повторно прилагане на една доза

За имунологичните ВМП, които трябва да се прилагат повече от веднъж като част от основна схема за ваксиниране, изследване на повторното прилагане на една доза може да е необходимо за откриване на нежелани ефекти, предизвикани от такова прилагане. Тези изпитвания се провеждат с най-чувствителните категории видове, за които е предначен ВМП (като някои породи, възрастови групи), като се използва всеки препоръчителен начин на приложение.

Животните трябва да се наблюдават и прегледат най-малко в продължение на 14 дни след прилагането на продукта за признаци на системни и локални реакции. Други критерии, като анална температура и измервания на производителност на животните, трябва да се записват.

4. Изследване на репродуктивните способности

Изследване на репродуктивните способности трябва да се извършва, когато данните показват, че изходният материал, от който е направен продуктът, може да е потенциален рисков фактор. Репродуктивните способности на мъжки и небременни и бременни женски трябва да се изследват с препоръчаните дози и по най-чувствителния начин за приложение. В допълнение трябва да се проучат вредните последици върху потомството, също и тератогенни ефекти и такива, причиняващи аборт.

Тези изследвания могат да бъдат част от изследванията за безопасност, описани в т. 1, 2 и 3, или от теренните изследвания, предвидени в раздел В.

5. Изследване на имунологичните функции

Когато имунологичен ВМП би могъл неблагоприятно да повлияе на имунната реакция на ваксинираното животно или на неговото потомство, се правят подходящи изпитвания за имунологичните функции.

6. Специални изисквания за живи ваксини

6.1. Разпространение на шاما на ваксината

Разпространението на шамата на ваксината от ваксинирани към неваксинирани животни, за които е предначен ВМП, трябва да се изследва, като се използва препоръчаният начин на приложение, който най-вероятно води до разпространение. Освен това може да се проучи разпространението към животински видове, за които не е предначен ВМП, които може да са изключително възприемчиви към шамата на живата ваксина.

6.2. Разпространение във ваксинираните животни

Изпражнения, урина, мляко, яйца, устни, носни и други секрети трябва да се изследват за наличието на организма по целесъобразност. Освен това могат да бъдат изискани изследвания за разпространението на шамата на ваксината в тялото, като се обърне специално внимание на предпочитаните места за възпроизвеждане на организма. При живи ваксини за зоонози по смисъла на Директива 2003/99/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно мониторинга на зоонозите и заразителните агенти, причиняващи зоонози, за изменение на Решение 90/424/ЕО на Съвета и за отмяна на Директива 92/117/ЕО на Съвета (ОВ L 325, 12.XII.2003 г.), които трябва да се използват за продуктивни животни, трябва да се обърне особено внимание при тези изследвания на устойчивостта на организма на мястото на инжектиране.

6.3. Реверсия към вирулентността на атенуирани ваксини

Реверсията към вирулентността трябва да се изследва върху основен посевен материал. Ако той не е в достатъчно количество, трябва да се изследва използваната за производството ваксина, която е била с най-нисък пасаж. Ако се използва друг пасаж, това трябва да се обосновава. Началната ваксинация трябва да се извършва, като се използва начинът на приложение, който най-вероятно води до реверсия към вирулентността. Извършат се серийни пасаж в пет групи животни, за които е предначен ВМП, освен ако не съществува причина за повече на брой процеси на превръщане или организъмът не изчезне по-рано от изпитваните животни. Когато организъмът не отговори адекватно, трябва да се извършват колкото е възможно повече пасаж във видове животни, за които е предначен ВМП.

6.4. Биологични свойства на шамата на ваксината

Други изпитвания могат да са необходими, за да се определят колкото е възможно по-точно присъщите биологични свойства на шамата на ваксината (например невротропизъм).

6.5. Рекombинация или геномно пресортиране на шамове

Обсъжда се вероятността от рекombинация или геномно пресортиране с теренни или други шамове.

7. Безопасност на потребителите

Този раздел трябва да включва обсъждане на установените в предходните раздели ефекти, които свързват тези ефекти с вида и размера на човешко излагане на продукта с оглед формулирането на подходящи предупреждения за потребителите и други мерки за управление на риска.

8. Изследване на остатъчните количества

За имунологичните ВМП обикновено не е необходимо да се правят изследвания за остатъчни количества. От друга страна, когато при производството на имунологични ВМП се използват адjuванти и/или консерванти, трябва да се вземе предвид възможността остатъчни количества да останат в храните. При необходимост се изследват ефектите от тези остатъчни количества.

Трябва да се направи предложение за карентен срок и да се обсъжда неговата адекватност по отношение на всяко изследване за остатъчни количества, което е правено.

9. Взаимодействие

Ако в кратката характеристика на продукта е обявена съвместимост с други имунологични ВМП, трябва да се обоснове безопасността на асоциацията. Отбелязва се всяко друго известно взаимодействие с ВМП.

В. Теренни изследвания

Освен ако не е обосновано, резултатите от лабораторните изследвания трябва да се допълват с данни от теренни изследвания, като се използват партидите, произведени в съответствие с производствения процес, описан в заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП. Както безопасността, така и ефикасността могат да бъдат изследвани по време на същите теренни изследвания.

Г. Оценка на риска за околната среда

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

Тази оценка обикновено трябва да се провежда на две фази. Първата фаза от оценката се провежда винаги. Трябва да се представят подробни данни относно оценката в съответствие с установеното ръководство. Оценката показва потенциалното излагане на околната среда на въздействието на продукта и нивото на свързания с подобно излагане риск, като отчети по-специално следните аспекти:

- животински видове, за които е предназначен ВМП, и предложения начин на употреба;
- метода на прилагане, по-специално степента на вероятност, до която продуктът ще попадне директно в околната среда;
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции в околната среда чрез третирани животни, запазване в такива екскрети;
- извървяне на неизползван или отпадъчен продукт.

При живи щамове на ваксината, които могат да предизвикат зооноза, трябва да се извършва оценка на риска за човека.

Когато заключенията от първата фаза покажат потенциално попадане на продукта в околната среда, заявителят продължава с втората фаза и оценява потенциалния(ите) риск(ове), който(които) ВМП може да причини на околната среда. Когато е необходимо, трябва да се извършват допълнителни изследвания за въздействието на продукта (почва, вода, въздух, водни системи, неприцелни организми).

Д. Оценка, изисквана за ВМП, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми

В случай на ВМП, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми, заявлението се придружава и от документите съгласно член 2 и част В от Директива 2001/18/ЕО.

Част 4: Изпитвания за ефикасност

Глава I

1. Общи принципи

Целта на изпитванията, описани в тази част, е да се докаже или потвърди ефикасността на имунологичен ВМП. Всички претенции на заявителя, отнасящи се до свойствата, ефектите и употребата на продукта, трябва да се подкрепят напълно от резултатите от специални опити, съдържащи се в заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП.

2. Провеждане на изпитвания

Всички изпитвания за ефикасност се правят в съответствие с подробен протокол, който се изготвя в писмен вид преди началото на опита. Хуманното отношение към опитните животни е предмет на ветеринарен контрол и се взема изцяло под внимание по време на съставянето на всеки протокол за опит и по време на провеждането на опита.

Изискват се предварително установени системни писмени процедури за организацията, провеждането, събирането на данни, документирането и проверката на опитите за ефикасност.

Освен ако не е обосновано друго, теренните опити се извършват в съответствие с установените принципи за добра клинична практика.

Преди началото на всеки теренен опит се получава и документира информираното съгласие на собственика на животните, които ще бъдат използвани в опита. По-специално собственикът на животните се информира в писмен вид за последиците от участието в опита върху последващото премахване на третираните животни или за получаването на храни от третирани животни. Копие от това известие с подпис и дата от собственика на животното се прилага към документацията за опита.

Освен ако теренният опит не се провежда на сляпо, разпоредбите на чл. 357 ЗВД се прилагат по аналогия за етикетирани на ВМП, предназначен за употреба при ветеринарни теренни опити. Във всички случаи обозначението „само за употреба при теренни ветеринарни опити“ трябва да бъде поставено по видим и неизтриваем начин върху етикета.

Глава II

A. Общи изисквания

1. Изборът на щам антигени или ваксина се обосновава въз основа на епизоологични данни.

2. Опитите за ефикасност, проведени в лаборатория, са контролни опити, при които трябва да се използват нетретирани контролни животни, освен ако предвид хуманното отношение към животните не се вземе друго решение и ефикасността може да бъде доказана по друг начин.

– По принцип тези лабораторни опити трябва да се подкрепят от опити, извършени при теренни условия, като се използват нетретирани контролни животни.

– Всички опити трябва да се описват достатъчно подробно, за да е възможно повтарянето им като контролирани изпитвания, провеждани по искане от страна на НВМС. Изследователят трябва да докаже валидността на всички използвани техники.

– Трябва да се докладват всички получени резултати независимо от това дали са благоприятни или неблагоприятни.

3. Ефикасността на имунологичен ВМП трябва да се доказва за всяка категория животински видове, за които е предназначен ВМП, които се препоръчват за ваксинация по всеки препоръчителен начин и схема за прилагане. Трябва да се оцени влиянието върху ефикасността на пасивно получени и придобити от майката антитела, където това е уместно. Началото и продължителността на имунитета трябва да се установяват и подкрепят с данни от опитите, освен ако не е обосновано друго.

4. Трябва да се доказва ефикасността на всеки от компонентите на многовалентни и комбинирани имунологични ВМП. Ако продуктът се препоръчва за прилагане в комбинация или едновременно с друг ВМП, се доказва, че продуктите са съвместими.

5. Когато ВМП представлява част от схема за ваксиниране, препоръчана от заявителя, трябва да се докаже първоначалният или усилващ ефект или приносът на ВМП за ефикасността на схемата като цяло.

6. Дозата, която трябва да се използва, е количеството продукт, което следва да се препоръча за използване, а пробата, използвана за изпитването за ефикасност, се взема от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в част 2 на заявлението.

7. Ако в кратката характеристика на продукта е заявена съвместимост с други имунологични ВМП, трябва да се разследва безопасността на асоциацията. Отбелязва се всяко друго известно взаимодействие с други ВМП. Съвместна или едновременна употреба може да бъде разрешена, ако бъде подкрепена от съответни изследвания.

8. За диагностични имунологични ВМП, приложени на животни, заявителят трябва да отбележи как трябва да се тълкуват реакциите от продукта.

9. За ваксините, които имат за цел да разграничат ваксинираните от инфектираните животни (маркерни ваксини) и при които твърдението за ефикасността се основава на диагностични изпитвания *in vitro*, е необходимо предоставяне на достатъчно сведения за диагностичните изпитвания, което да позволи да се направи адекватна оценка на твърденията във връзка с маркерните свойства.

B. Лабораторни опити

1. По принцип демонстриране на ефикасността трябва да се провежда при добре контролирани лабораторни условия чрез провокация след прилагане на имунологичния ВМП на животни, за които е предназначен при препоръчителните условия за употреба. Доколкото е възможно, условията, при които се извършва провокацията, възпроизвеждат естествените условия за инфекция. Трябва да се предоставят данни относно щам на провокацията и нейното съответствие.

За живите ваксини, освен ако не бъде обосновано друго, трябва да се използва партидите, които съдържат минимален титър или активност. За останалите продукти, освен ако не бъде обосновано друго, се използват партидите с минимално активно съдържание.

2. Ако е възможно, се определя и документира имунният механизъм (междуклетъчни/хуморални, локални/общни класове имуноглобулини), който започва след прилагането на имунологичния ВМП на животни, за които той е предназначен по препоръчителен начин на приложението.

V. Теренни опити

Освен ако не е обосновано друго, резултатите от лабораторните опити трябва да се допълват с данни от теренните опити, като се използват пробите, представителни за производствения процес, описан в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Както безопасността, така и ефикасността могат да бъдат изследвани по време на същото теренно изследване.

Когато лабораторните опити не могат да подкрепят ефикасността, може да се приеме само провеждане на теренните опити.

ЧАСТ 5: Данни и документи

A. Въведение

Досието от изследванията за безопасност и ефикасност трябва да включва въведение, определящо предмета и посочващо направените изпитвания, съгласно части 3 и 4, а също и резюме с подробни позовавания на публикации. Това резюме трябва да съдържа обективно обсъждане на всички получени резултати и води до заключение за безопасността и ефикасността на имунологичния ВМП. Пропускането на някои от посочените изпитвания или опити се отбелязва и обсъжда.

B. Лабораторни изследвания

За всички изследвания трябва да се предоставят:

1. резюме;

2. наименования на органа, извършва изследванията;

3. подробен протокол за експеримента с описание на използваните методи, апаратура и материали, данни като вид или порода на животните, категории животни, откъде са взети, тяхната идентификация и номер, условия, при които са гледани и хранени животните (посочване на това дали са свободни от определени патогени и/или определени антитела, естеството и количеството на добавките, съдържащи се във фуража), доза, начин, схема и дати на прилагане, описание и обосновка на използвания статистически метод;

4. данни дали контролните животни са получили плацебо, или не са били третирани;

5. данни дали третирани животни са приели изпитвания продукт, или и при целесъобразност – друг продукт, разрешен в Общността;

6. данни за всички общи и индивидуални наблюдения и получени резултати (със средни стойности и стандартни отклонения) независимо от това дали са благоприятни или неблагоприятни; данните трябва да се описват с достатъчно подробности, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора; изходните данни трябва да са представени в табличен вид; за обяснение и илюстрация резултатите могат да са съпроводени от репродукции на записи, фотомикрографии и други;

7. данни за естество, честота и продължителност на наблюдаваните неблагоприятни ефекти;

8. брой животни, преждевременно отпаднали от изследването, и причините за това;

9. статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за изпитване, и отклонения в данните;

10. данни за поява и протичане на едновременно появили се заболявания;

11. всички подробности, отнасящи се до ВМП (различни от продукта на изследване), прилагането на които е било необходимо по време на изследването;

12. обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността и ефикасността на продукта.

V. Теренни изследвания

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

1. резюме;

2. име, адрес, функция и квалификация на отговорния изследовател;

3. място и дата на прилагане, идентификационен код, който може да бъде свързан с името и адреса на собственика на животното(ите);

4. подробности от протокола от опита, описващ използваните методи, апаратура и материали, подробности, като начин на прилагане, схема на прилагане, доза, категории животни, продължителност на наблюдение, серологичен отговор и други изследвания, направени на животните след прилагането;

5. в случай на контролни животни – дали са получили плацебо, или не са били третирани;

6. идентификация на третирани и контролните животни (колективно или индивидуално, както е подходящо), като видове, породи или щамове, възраст, телесна маса, пол, физиологично състояние;

7. кратко описание на метода на отглеждане и хранене, като се споменават естеството и количеството на всички добавки, съдържащи се във фуража;

8. всички данни от наблюденията, представяне и резултатите (със средни стойности и стандартни отклонения); индивидуалните данни се отбелязват, когато се провеждат изпитвания и измервания на отделни индивиди;

9. всички наблюдения и резултати от изследванията, благоприятни или неблагоприятни, с пълно описание на наблюденията и резултатите от обективните изпитвания на дейността, необходими за оценяването на продукта; използваните техники трябва да са определени и важноста на всяко отклонение в резултатите да бъде обяснена;

10. ефекти върху производителността на животните;

11. брой животни, преждевременно отпаднали от изследването и причините за това;

12. естество, честота и продължителност на наблюдаваните неблагоприятни реакции;

13. поява и протичане на преждевременно появили се заболявания;

14. всички подробности относно ВМП (различни от изследвания продукт), които са приложени преди или успоредно с изследвания продукт или по време на периода на наблюдение; подробности за всички наблюдавани взаимодействия;

15. обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността и ефикасността на продукта.

Част 6: Библиографска справка

Прави се подробно изложение на библиографията, цитирана в резюмето, посочено в част 1, и се представят копия.

Приложение № 3 към чл. 6, ал. 1

Изисквания към специфични заявления за издаване на лиценз за употреба на ВМП

1. Генерични ВМП

Заявленията за генерични ВМП съдържат данните, посочени в части 1 и 2 от настоящото приложение заедно с оценка на риска за околната среда, и данни, доказващи, че ВМП има същия качествен и количествен състав по отношение на активните субстанции и същата фармацевтична форма и биоеквивалентност като референтния ВМП. Ако референтният ВМП е биологичен, се изисква документация, посочена в раздела за подобни биологични ВМП.

За генеричните ВМП в експертните доклади относно безопасността и ефикасността трябва да се отдели по-специално внимание на следните елементи:

- основанията за твърдението, че продуктът е генеричен;
- информация за примесите, налични в партиди от активната/ите субстанция/и, както и тези в крайния ВМП (и, където е приложимо, на продуктите от разграждането, получаващи се по време на съхранението), предложени за използване в продукта, който ще се пуска на пазара, заедно с оценка на тези примеси;
- оценка на изследванията за биоеквивалентност или обособка на причините, поради които изследванията не са били проведени в съответствие с установените ръководства;
- ако е приложимо, заявителят представя допълнителни данни за доказване на равностойността на свойствата по отношение на безопасността и ефективността на различни соли, естери или производни на разрешена активна субстанция; тези данни включват доказателство за това, че няма промяна във фармакокинетичните или фармакодинамичните свойства, които биха могли да дадат отражение върху профила на безопасността/ефикасността на продукта, описани в терапевтичната част или в частта за токсичност.

Всяко твърдение в кратката характеристика на продукта, което не е известно или за което не може да се направи заключение от свойствата на ВМП и/или неговата терапевтична група, следва да се разгледа в неклиничните/клиничните обзори/резюмета и да се докаже чрез публикации и/или допълнителни изследвания.

За генеричните ВМП, които трябва да бъдат приложени интраваскулно, субкутанно или интрадермално, се предоставят следните допълнителни данни:

- доказателство за еквивалентно или различно изчерпване на остатъчните количества от мястото на прилагане, което може да бъде подкрепено от съответни изследвания за изчерпване на остатъчните количества;
- доказателство за поносимостта от животното/ите, за които е предназначен продуктът в мястото на прилагане, което може да бъде подкрепено от съответни изследвания за поносимост.

2. Подобни биологични ВМП

Когато биологичен ВМП, подобен с референтен биологичен ВМП, не отговаря на условията съгласно определеното за генеричен ВМП, информацията, която трябва да се представи, не се ограничава само до части 1 и 2 (административни, фармацевтични, химични и биологични данни), а трябва да бъде допълнена с данни относно биоеквивалентността и бионаличността. В такива случаи се предоставят допълнителни данни и по-специално относно безопасността и ефикасността на продукта.

Съдържанието и обемът на допълнителните данни (токсикологични и други изследвания за безопасност и подходящи клинични изследвания) се определят на базата на всеки отделен случай съгласно съответните научни ръководства.

Поради разнообразието на биологичните ВМП компетентните органи определят необходимите изследвания, предвидени в части 3 и 4, като вземат предвид специфичните характеристики на всеки отделен биологичен ВМП.

Общите принципи, които следва да се прилагат за различните видове биологични ВМП, са публикувани в ръководствата на Европейската агенция по лекарствата. В случай че ВМП, на който се позовава заявлението за лиценз за употреба, има повече от едно показание, ефикасността и безопасността на ВМП, за който се твърди, че е подобен, трябва да се обосновават или ако е необходимо, да се докажат поотделно за всяко от посочените показания.

3. Специфични изисквания към досието за издаване на лиценз за употреба на ВМП с добре установена ветеринарномедицинска употреба

За ВМП, чиято/ито активна/и субстанция/и има/т „добре установена ветеринарномедицинска употреба“, призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност, се прилагат изложените по-долу специфични изисквания.

Заявителят представя части 1 и 2, описани в настоящото приложение.

За части 3 и 4 подробната научна библиография трябва да се отнася до всички страни на безопасността и ефикасността.

За да се докаже добре установена ветеринарномедицинска употреба, се прилагат следните специфични правила:

3.1. За тази цел се вземат предвид следните фактори:

- a) периодът от време, през който е използвана дадена активна субстанция;
- b) количеството на употребената активна субстанция;
- v) степента на научния интерес, предизвикан от употребата на активната субстанция (отразен в публикуваната научна литература);
- г) еднозначността на научните оценки.

За утвърждаване на добре установена ветеринарномедицинска употреба на различните субстанции са необходими различни периоди от време. Във всеки случай обаче периодът от време, който се изисква за утвърждаване на добре установената ветеринарномедицинска употреба на субстанция на ВМП, не може да бъде по-малък от десет години от първата системна и документирана употреба на тази субстанция като продукт в ЕС.

3.2. Представената от заявителя документация включва цялостна оценка на безопасността и/или ефикасността на ВМП за предложеното/ите показание/я при животните, за които е предназначен, предложени начин на приложение и дозировка. Тя трябва да включва или насочва към съответната литературна справка, изследванията, проведени преди и след пускането на пазара, както и научните публикации върху натрупания опит под формата на епидемиологични, и по-специално на сравнителни епидемиологични изследвания. Представя се цялата документация както положителната, така и отрицателната. За утвърждаване на добре установена ветеринарномедицинска употреба е важно в библиографската справка да има препратки към други източници на доказателства (изследвания, проведени след пускане на даден ВМП на пазара, епидемиологични изследвания и т.н.), а не само данни, свързани с изпитвания и опити, които могат да служат като валидно доказателство за безопасността и ефикасността на даден продукт. В заявлението по задоволителен начин се обяснява и аргументира използването на тези източници на информация.

3.3. Трябва да се обърне специално внимание на липсващата информация, като се обосновават причините, поради които може да се подкрепи приемливо ниво на безопасност и/или ефикасност въпреки липсата на някои изследвания.

3.4. В експертните доклади относно безопасността и ефикасността трябва да се обясни значението на всички представени данни, имащи отношение към даден продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара.

Трябва да се прецени дали проучваният продукт може да се счита или не за сходен с продукта, за който е подадено заявление за разрешително за пускане на пазара, независимо от съществуващите различия.

Опитът, придобит след пускането на пазара на други продукти, които съдържат същите съставки, е от особено значение и заявителят трябва да обърнат специално внимание в този аспект.

4. ВМП с фиксирани комбинации

В случая на заявления за ВМП с фиксирана комбинация се представя досие, съдържащо части 1, 2, 3 и 4. Не е необходимо представяне на изследвания относно безопасността и ефикасността на отделните активни субстанции. Независимо от това в заявлението за ВМП с фиксирана комбинация е възможно да се включи информация относно отделните субстанции. Представянето на данни за всяка отделна активна субстанция във връзка с необходимите изследвания за безопасност на потребителите, с изследванията на изчерпването на остатъчните количества и с клиничните изследвания на ВМП с фиксирана комбинация може да се счита за достатъчна причина данните по отношение на ВМП с фиксирана комбинация да бъдат пропуснати от съображения за хуманно отношение към животните и предвид ненужното изпитване върху животни, освен ако няма подозрение за взаимодействията, водещо до повишена токсичност. Когато е необходимо, се представя информация относно обекта за производство и оценката на безопасност на потогенни странични агенти.

5. Заявления за информирано съгласие

Заявленията съдържат данните, описани в част 1 от настоящото приложение, при условие че притежателят на лиценз за употреба на оригиналния ВМП е дал на заявителя своето съгласие да се позовава на части 2, 3 и 4 от досието на този продукт. В този случай не е необходимо представяне на експертни доклади относно качество, безопасност и ефикасност.

6. Заявление за издаване на лиценз за употреба на ВМП при изключителни обстоятелства (под условие)

В изключителни случаи след консултация със заявителя лиценз за употреба може да бъде издаден, при условие че бъдат спазени някои специфични задължения, съгласно които заявителят въвежда специфични процедури, по-специално по отношение на безопасността и ефикасността на ВМП. Заявителят трябва да представи информация за евентуални инциденти след употреба на ВМП и взетите впоследствие мерки.

Такъв лиценз е обект на нова оценка всяка година.

При определянето на основните изисквания за всички заявления, посочени в настоящото приложение, следва да се спазват приетите от Европейската агенция по лекарствата ръководства.

7. Заявление за издаване на лиценз за употреба на ВМП със смесено досие

Заявлението за издаване на лиценз за употреба на ВМП със смесено досие представлява заявление, в което част/и 3 и/или 4 от досието се състоят от данни за проведени от заявителя изследвания за безопасност и ефикасност, както и от библиографска справка. Всички останали части отговарят на изискванията, описани в настоящото приложение. НВМС приема предложението формат, представен от заявителя на базата на всеки отделен случай.

Приложение № 4 към чл. 6, ал. 2

Изисквания за заявления за издаване на лиценз за употреба на ВМП в определени случаи

В настоящата част са изложени специалните изисквания по отношение на определени ВМП, свързани с естеството на съдържащите се в тях активни субстанции.

1. Имунологични ВМП

1.1. Основно досие на ваксинален антиген (Vaccine Antigen Master File)

За определени имунологични ВМП и при изключения от разпоредбите на приложение 2, част 2, раздел В относно активни субстанции се въвежда понятието „основно досие на ваксинален антиген“.

Научните ръководства за подаване и оценка на основното досие на ваксиналния антиген се приемат от Европейската агенция по лекарствата. Процедурата по подаване и оценка на основно досие на ваксинален антиген следва ръководството, публикувано от Комисията в „Правила за лекарствени продукти в Европейския съюз“, том 6 Б, „Указания към заявителите“.

1.2. Многощамово досие

За определени имунологични ВМП (срещу шап, инфлуенца по птици и син език) и при изключения от разпоредбите на приложение 2, част 2, раздел В относно активни субстанции се въвежда понятието „многощамово досие“.

Научните ръководства за подаване и оценка на многощамово досие се приемат от Европейската агенция по лекарствата. Процедурата по подаване и оценка на многощамово досие следва ръководството, публикувано от Комисията в „Правила за лекарствени продукти в Европейския съюз“, том 6 Б, „Указания към заявителите“.

2. Хомеопатични ВМП

В настоящия раздел са изложени конкретните разпоредби, отнасящи се до прилагането на приложение № 1, части 2 и 3 по отношение на хомеопатичните ВМП.

2.1. Изискванията за част 3 от досието се прилагат за документи, подадени в съответствие с чл. 283, ал. 2 ЗВД, и се прилага опростена процедура по регистрация.

2.1.1. Терминология

Латинското наименование на хомеопатичния шок, описан в заявлението за издаване на лиценз, трябва да е в съответствие с латинското наименование в Европейската фармакопея или при липса на такова – в официална фармакопея на страна членка. Когато е подходящо, се представя и традиционното/ите наименование/я, използвано/и във всяка страна членка.

2.1.2. Контрол върху изходните материали

Данните и документите към заявлението за изходните материали, т.е. всички използвани материали, включително суровините и междинните материали до крайното разреждане, влизащи в състава на крайния хомеопатичен ВМП, се придружават с допълнителни данни относно хомеопатичния шок.

Общите изисквания по отношение на качеството се прилагат към всички изходни материали и суровини, включително и към междинните етапи от производствения процес до крайното разреждане, които влизат в състава на крайния хомеопатичен ВМП. Ако в състава влиза и токсичен компонент, той следва да се подложи при възможност на контрол по време на крайното разреждане. Ако поради високата степен на разреждане това не е възможно, токсичен компонент се подлага на контрол на по-ранен етап. Всеки етап от производствения процес – от изходните материали до крайното разреждане, включени в състава на крайния ВМП, се описва изцяло.

В случаи че са включени разреждания, етапите на разреждане трябва да бъдат направени в съответствие с хомеопатичните методи на производство, описани в съответната монография от Европейската фармакопея, или при липса на такава – в официална фармакопея на страна членка.

2.1.3. Контролни изпитвания на крайния ВМП

Общите изисквания за качество се прилагат за крайните хомеопатични ВМП. Всяко изключение се обосновава от заявителя.

Идентифицират се и се анализират всички съставки по отношение на токсичността. Когато не е възможно да се проведе тази идентификация и/или анализ по отношение на токсичността, например поради степента на разреждане в крайния хомеопатичен продукт, качеството се доказва посредством пълно валидиране на производствения процес и процеса на разреждане.

2.1.4. Изпитвания за стабилност

Трябва да се докаже стабилността на крайния продукт. Данните за стабилност, получени при изследването на хомеопатичните шокове, обикновено могат да се отнесат и към разрежданията/усилванията, получени от тях. Ако поради степента на разреждане не е възможно да се проведе идентификация или анализ на активната субстанция, могат да се вземат предвид данните за стабилност по отношение на фармацевтичната форма.

2.2. Разпоредбите на част 3 от досието се прилагат за опростена процедура по регистрация на хомеопатичните ВМП със съответни спецификации, без да се накръпват разпоредбите на Регламент (ЕИО) № 2377/90 относно субстанциите, влизащи в състава на хомеопатичните шокове, предназначени за прилагане върху продуктивни животни.

Липсата на каквато и да било информация трябва да бъде обоснована. Така например трябва да се обосноват причините, поради които приемливо ниво на безопасност може да бъде подкрепено въпреки липсата на някои изследвания.“

Допълнителна разпоредба

§ 5. С тази наредба се въвежда Директива 2009/9/ЕО на Комисията от 10 февруари 2009 г. за изменение на Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно Кодекса на Общността за ветеринарни лекарствени продукти (ОВ L 44, 14.II.2009 г.).

Заклучителни разпоредби

§ 6. Наредбата влиза в сила от деня на обнародването ѝ в „Държавен вестник“.

§ 7. Изпълнението на наредбата се възлага на генералния директор на НВМС.

Министър: **М. Найденов**