



KOMISJA
EUROPEJSKA

Bruksela, dnia 10.9.2014 r.
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

ZAŁĄCZNIKI

do wniosku dotyczącego

ROZPORZĄDZENIA PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY

w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

ZAŁĄCZNIKI
do wniosku dotyczącego
ROZPORZĄDZENIA PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY
w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych

ZAŁĄCZNIK I
Informacje administracyjne, o których mowa w art. 7 ust. 1 lit. a)

1. Wnioskodawca

- 1.1. Nazwisko lub nazwa firmy oraz adres lub miejsce siedziby firmy osoby odpowiedzialnej za wprowadzenie produktu do obrotu
- 1.2. Nazwa i adres producenta lub producentów
- 1.3. Nazwa i adres miejsc związanych z różnymi etapami wytwarzania
- 1.4. Nazwa i adres importera, w stosownych przypadkach

2. Identyfikacja weterynaryjnego produktu leczniczego

- 2.1. Proponowana nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego
- 2.2. Substancje czynne
- 2.3. Moc
- 2.4. Postać farmaceutyczna
- 2.5. Droga podania
- 2.6. Sposób podania
- 2.7. Gatunki docelowe

3. Informacje dotyczące produkcji i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

- 3.1. Udokumentowanie pozwolenia na wytwarzanie
- 3.2. Kod identyfikacyjny lub numer referencyjny pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

4. Informacje o produkcji

- 4.1. Projekt charakterystyki produktu leczniczego sporządzonej zgodnie z art. 30
- 4.2. Opis ostatecznej prezentacji produktu, w tym opakowania i oznakowania opakowania
- 4.3. Projekt tekstu informacyjnego, który będzie zamieszczony na opakowaniu bezpośrednim, opakowaniu zewnętrznym i ulotce dołączonej do opakowania zgodnie z art. 9–14 niniejszego rozporządzenia

5. Inne informacje

5.1. Wykaz państw, w których udzielono pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego

5.2. W stosownych przypadkach opis wszystkich charakterystyk produktu leczniczego objętych warunkami pozwoleń na dopuszczenie do obrotu udzielonych przez państwa członkowskie

5.3. Wykaz państw, w których przedłożono lub odrzucono wniosek

5.4. W stosownych przypadkach wykaz państw, w których weterynaryjny produkt leczniczy ma być wprowadzony do obrotu

5.5. Krytyczne sprawozdania ekspertów dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności

ZAŁĄCZNIK II

Wymagania techniczne, o których mowa w art. 7 ust. 1 lit. b)

CZEŚĆ 1 – Wymagania techniczne dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż produkty biologiczne

1.1. WPROWADZENIE

Dokumentacja techniczna obejmuje szczegółowy i pełny opis testów i badań przeprowadzonych lub stanowiących punkt odniesienia, w tym zastosowanych metod. Dane muszą być odpowiednie i wystarczającej jakości, aby udowodnić jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu weterynaryjnego.

Dane muszą być wystarczające do określenia:

- dawkowania weterynaryjnego produktu leczniczego dla poszczególnych gatunków zwierząt, postaci farmaceutycznej produktu, sposobu i drogi jego podania oraz okresu trwałości;
- wszelkich środków ostrożności i bezpieczeństwa, które muszą być stosowane przy przechowywaniu weterynaryjnego produktu leczniczego, podawaniu go zwierzętom lub usuwaniu odpadów, jak również informacji dotyczących potencjalnego ryzyka, jakie taki weterynaryjny produkt leczniczy mógłby stanowić dla środowiska, zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt;
- okresu karencji w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność;
- wskazań leczniczych, przeciwwskazań oraz zdarzeń niepożądanych.

Wniosek zawiera opis metod badawczych stosowanych przez producenta, wyniki badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych) oraz badań bezpieczeństwa, w tym badań oceniających potencjalne ryzyko dla środowiska stwarzane przez produkt leczniczy. Ponadto należy przedłożyć wyniki badań pozostałości, badań przedklinicznych i badań klinicznych.

W stosownych przypadkach należy przedłożyć informacje o badaniach dotyczących bezpośredniego i pośredniego ryzyka dla zdrowia ludzi, bezpieczeństwa żywności lub zdrowia zwierząt w związku ze stosowaniem produktów przeciwdrobnoustrojowych u zwierząt oraz ocenę skuteczności środków ograniczających ryzyko zaproponowanych przez wnioskodawcę, aby ograniczyć rozwój oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Badania farmakologiczne i toksykologiczne, badania pozostałości i badania bezpieczeństwa przeprowadzane są zgodnie z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP) ustanowionymi w dyrektywie 2004/10/WE Parlamentu Europejskiego i Rady¹ i dyrektywie 2004/9/WE Parlamentu Europejskiego i Rady².

W dokumentacji należy zamieścić ocenę ryzyka dla środowiska związanego z uwolnieniem weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane

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

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

genetycznie (GMO) lub złożonych z tych organizmów w rozumieniu art. 2 dyrektywy 2001/18/WE. Informacje te należy przedstawić zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE.

Eksperymenty na zwierzętach inne niż badania kliniczne należy przeprowadzać zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE.

W stosownych przypadkach we wniosku zamieszcza się informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

W przypadku wniosków składanych w ramach procedury centralnej dokumentację należy składać w formatach udostępnionych przez Agencję.

1.2. DOKUMENTACJA DOTYCZĄCA JAKOŚCI

1.2.1. PODSTAWOWE ZASADY I WYMAGANIA

Dane dotyczące jakości w odniesieniu do substancji czynnych i gotowego weterynaryjnego produktu leczniczego obejmują następujące informacje:

- opis procesu wytwarzania;
- charakterystyka i właściwości;
- procedury i wymagania kontroli jakości;
- stabilność;
- opis składu;
- opracowanie weterynaryjnego produktu leczniczego.

Wszystkie procedury badawcze muszą spełniać kryteria w zakresie analizy i kontroli jakości materiałów wyjściowych oraz produktu gotowego. Należy przekazać wyniki badań walidacyjnych.

Należy przedłożyć informacje zawierające na tyle szczegółowy opis wszystkich zastosowanych procedur badawczych, aby można je było odtworzyć w badaniach kontrolnych przeprowadzonych na wniosek właściwego organu; należy opisać dostatecznie szczegółowo każdą specjalistyczną aparaturę i sprzęt, które zostały wykorzystane.

Należy podać informacje o formułach odczynników laboratoryjnych, w stosownych przypadkach uzupełnione o metodę przygotowania. W przypadku procedur badawczych zawartych w Farmakopei Europejskiej lub farmakopei państwa członkowskiego opis procedur badawczych można zastąpić szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

W stosownych przypadkach stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z Farmakopei Europejskiej. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określane i szczegółowo opisywane.

Jeżeli substancja czynna danego weterynaryjnego produktu leczniczego została włączona do produktu leczniczego stosowanego u ludzi objętego zezwoleniem zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE, dokumentację związaną z substancją czynną lub z produktem można zastąpić ogólnym podsumowaniem jakości przewidzianym w module 2 pkt 2.3 załącznika I do tej dyrektywy.

Jeżeli właściwy organ publicznie ogłosił, że informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne/mikrobiologiczne dotyczące produktu gotowego można zawrzeć w dokumentacji jedynie w formie Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD), szczegółowe i krytyczne streszczenie wyników badań farmaceutycznych wymagane do celów wytwarzania

weterynaryjnego produktu leczniczego można przedstawić w formie ogólnego podsumowania jakości.

Jeżeli wniosek dotyczy ograniczonych rynków, można zastosować format CTD bez uprzedniej zgody właściwych organów.

1.2.2. WYMAGANIA DOTYCZĄCE ZESTAWU DANYCH W ODNIESIENIU DO JAKOŚCI

A. Skład jakościowy i ilościowy

A.1. Szczegółowe dane jakościowe dotyczące weterynaryjnego produktu leczniczego

A.2. Szczegółowe dane jakościowe dotyczące pojemnika i jego zamknięcia

A.3. Powszechna terminologia

A.4. Szczegółowe dane ilościowe

A.5. Badania nad postacią farmaceutyczną

B. Opis metody wytwarzania

C. Kontrola materiałów wyjściowych

C.1. Substancje czynne

(i) Substancje czynne wymienione w farmakopeach

(ii) Substancje czynne niewymienione w farmakopei

(iii) Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na biodostępność

C.2. Substancje pomocnicze

Należy przekazać dokumentację wskazującą, że substancje barwiące, które mają zostać zawarte w weterynaryjnych produktach leczniczych, spełniają wymogi dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/35/WE³, z wyjątkiem przypadków, w których wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczy niektórych weterynaryjnych produktów leczniczych do stosowania miejscowego, takich jak obroże owadobójcze i koleczki.

Należy przedłożyć dokumentację wskazującą, że zastosowane substancje barwiące spełniają kryteria czystości określone w dyrektywie Komisji 2008/128/WE⁴.

C.3. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia

(i) Substancja czynna

(ii) Produkt gotowy

C.4. Substancje pochodzenia biologicznego

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

⁴ Dyrektywa Komisji 2008/128/WE z dnia 22 grudnia 2008 r. ustanawiająca szczególne kryteria czystości dotyczące barwników stosowanych w środkach spożywczych (Dz.U. L 6 z 10.1.2009, s. 20).

D. Badania kontrolne przeprowadzane na etapach pośrednich procesu wytwarzania

E. Badania produktu gotowego

- E.1. Ogólna charakterystyka produktu gotowego
- E.2. Identyfikacja i oznaczenie substancji czynnej
- E.3. Identyfikacja i oznaczenie składników substancji pomocniczej
- E.4. Badania bezpieczeństwa

F. Badania stabilności

- F.1. Substancje czynne
- F.2. Produkt gotowy

1.3. DOKUMENTACJA DOTYCZĄCA BEZPIECZEŃSTWA

1.3.1. PODSTAWOWE ZASADY I WYMAGANIA

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa obejmuje ocenę:

- a) potencjalnej toksyczności weterynaryjnego produktu leczniczego oraz ryzyka wystąpienia działania niepożądanego u zwierząt w proponowanych warunkach stosowania; elementy te ocenia się w odniesieniu do powagi danego stanu patologicznego;
- b) potencjalnych szkodliwych skutków u ludzi spowodowanych pozostałościami weterynaryjnego produktu leczniczego lub substancji czynnej w środkach spożywczych pozyskiwanych od leczonych zwierząt oraz trudności, jakie te pozostałości mogą spowodować w przetwórstwie przemysłowym środków spożywczych;
- c) potencjalnego ryzyka, które może być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego na każdym etapie jego istnienia;
- d) potencjalnego ryzyka dla środowiska wynikającego ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego;
- e) potencjalnego ryzyka związanego z rozwojem oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

W dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa należy wskazać, że do opracowania badań przedklinicznych i klinicznych oraz do oceny wyników zastosowano procedury matematyczne i statystyczne. Dodatkowo podaje się informacje dotyczące potencjału terapeutycznego produktu oraz zagrożeń wiążących się z jego stosowaniem.

W niektórych przypadkach może być konieczne przebadanie metabolitów związku macierzystego, jeżeli stanowią one pozostałości budzące obawy.

Substancja pomocnicza stosowana w farmaceutyce po raz pierwszy traktowana jest jak substancja czynna.

W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, dokumentacja dotycząca pozostałości wykazuje:

- a) w jakim zakresie oraz jak długo pozostałości weterynaryjnego produktu leczniczego lub jego metabolity pozostają w jadalnych tkankach leczonego zwierzęcia lub w mleku, jajach lub miodzie od niego pozyskanych;
- b) że możliwe jest ustalenie realistycznych okresów karencji, których można przestrzegać w praktyce w warunkach gospodarstwa rolnego;
- c) że metody analityczne wykorzystane w badaniu zanikania pozostałości są zwalidowane w stopniu wystarczającym do koniecznego zapewnienia stosowności przedłożonych danych dotyczących pozostałości jako podstawy okresu karencji.

Należy przedłożyć ocenę ryzyka dla środowiska dotyczącą jakichkolwiek niepożądanych skutków dla środowiska, które mogą być spowodowane przez stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, oraz ryzyka wystąpienia takich skutków. W ocenie określa się również wszelkie środki ostrożności, które mogą być konieczne do ograniczenia takiego ryzyka.

Ocena ta jest zazwyczaj przeprowadzana w dwóch fazach. Pierwszą fazę oceny przeprowadza się zawsze, natomiast drugą fazę przeprowadza się w razie potrzeby. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z przyjętymi wytycznymi. W ocenie należy wykazać potencjalne narażenie środowiska na produkt oraz poziom ryzyka związanego z takim narażeniem, z uwzględnieniem w szczególności:

- a) docelowych gatunków zwierząt oraz proponowanego wzoru stosowania;
- b) sposobu podania, w szczególności prawdopodobnego zakresu, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do środowiska;
- c) możliwego wydalania produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów do środowiska przez leczone zwierzęta oraz pozostawiania produktu, substancji i metabolitów w takich wydalinach;
- d) usuwania niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub innych odpadów.

W drugiej fazie przeprowadza się dalsze dokładne badania losu i oddziaływania produktu na konkretne ekosystemy, zgodnie z ustalonymi wytycznymi. Należy uwzględnić zakres kontaktu produktu ze środowiskiem oraz dostępne informacje o fizycznych/chemicznych, farmakologicznych lub toksykologicznych właściwościach danych substancji, w tym metabolitów.

1.3.2. WYMAGANIA DOTYCZĄCE ZESTAWU DANYCH W ODNIESIENIU DO BEZPIECZEŃSTWA

A. Badania bezpieczeństwa

A.1. Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych

A.2. Farmakologia

A.2.1. Farmakodynamika

A.2.2. Farmakokinetyka

A.3. Toksykologia

A.3.1. Toksyczność pojedynczej dawki

A.3.2. Toksyczność powtórnej dawki

A.3.3. Tolerancja gatunków docelowych

A.3.4. Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa

A.3.4.1. Badanie dotyczące oddziaływania na reprodukcję

A.3.4.2. Badanie toksyczności rozwojowej

A.3.5. Genotoksyczność

A.3.6. Rakotwórczość

A.4. Inne wymagania

A.4.1. Mikrobiologiczne właściwości pozostałości (potencjalne oddziaływanie na florę jelitową człowieka, potencjalne oddziaływanie na mikroorganizmy stosowane do przemysłowego przetwarzania żywności)

A.4.2. Obserwacje u ludzi

A.4.3. Rozwój oporności

A.5. Bezpieczeństwo użytkownika

A.6. Ocena ryzyka dla środowiska

A.6.1. Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub niezłożonych z takich organizmów

A.6.2. Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych

B. Badania pozostałości

B.1. Metabolizm i kinetyka pozostałości

B.1.1. Farmakokinetyka (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie)

B.1.2. Zanikanie pozostałości

B.2. Metoda analityczna dotycząca pozostałości

1.4. DOKUMENTACJA DOTYCZĄCA SKUTECZNOŚCI

1.4.1. PODSTAWOWE ZASADY I WYMAGANIA

Należy zamieścić wyniki badań przedklinicznych i klinicznych.

W ramach badań przedklinicznych należy podać informacje o aktywności farmakologicznej i tolerancji produktu.

Badania kliniczne muszą wykazywać lub potwierdzać skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego przy danym schemacie dawkowania i drodze podania oraz określać wskazania i przeciwwskazania w zależności od gatunku, wieku, rasy i płci, a także wskazówki dotyczące stosowania oraz wszystkie zdarzenia niepożądane, które produkt może powodować.

Dane doświadczalne potwierdzane są przez dane uzyskiwane w normalnych warunkach terenowych.

Badania kliniczne przeprowadza się z udziałem zwierząt kontrolnych (badania kliniczne z grupą kontrolną), chyba że uzasadnione jest przeprowadzenie badań klinicznych bez zwierząt

kontrolnych. Uzyskane wyniki skuteczności należy porównać z wynikami uzyskanymi w badaniach na docelowych gatunkach zwierząt, które otrzymywały weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony w Unii dla tych samych wskazań i dla tych samych gatunków zwierząt docelowych, lub otrzymywały placebo albo nie były leczone. Podaje się wszystkie uzyskane wyniki, zarówno pozytywne, jak i negatywne.

W projekcie protokołu, analizie i ocenie badań klinicznych stosuje się ustalone zasady statystyczne, chyba że uzasadniono inaczej.

Wszystkie weterynaryjne badania kliniczne przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem badań.

Badania kliniczne przeprowadza się zgodnie z ustalonymi zasadami dobrej praktyki klinicznej oraz zgodnie z zasadami zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia badań na zwierzętach.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek badania terenowego należy uzyskać i udokumentować świadomą zgodę właściciela zwierząt, które będą użyte w badaniu. Właściciel zwierząt jest w szczególności informowany na piśmie o konsekwencjach wzięcia udziału w badaniu, a dotyczących późniejszego usunięcia leczonych zwierząt lub pozyskiwania środków spożywczych od leczonych zwierząt. Do dokumentacji badania dołącza się kopię tego powiadomienia, kontrasygnowaną i datowaną przez właściciela zwierząt.

Jeżeli nie przeprowadza się badania terenowego ze ślełą próbą, na zasadzie analogii zastosowanie mają przepisy dotyczące oznakowania opakowania postaci użytkowych przewidzianych do stosowania w weterynaryjnych badaniach terenowych. We wszystkich przypadkach oznakowanie opakowania obejmuje naniesione w sposób wyraźny i nieusuwalny sformułowanie „do stosowania jedynie w weterynaryjnych badaniach terenowych”.

1.4.2. WYMAGANIA DOTYCZĄCE ZESTAWU DANYCH W ODNIESIENIU DO SKUTECZNOŚCI

A. Wymagania przedkliniczne

A.1. Badania ukazujące aktywność farmakologiczną

A.2. Badania ukazujące mechanizmy farmakodynamiczne leżące u podłoża efektu terapeutycznego

A.3. Badania ukazujące główny profil farmakokinetyczny

A.4. Badania ukazujące bezpieczeństwo zwierząt docelowych

A.5. Badania dotyczące oporności

Jeżeli podczas przeprowadzania badań wystąpią niespodziewane wyniki, należy je szczegółowo wyjaśnić.

B. Wymagania kliniczne

B.1. Skład wykorzystanych serii produktu

B.2. Tolerancja gatunków docelowych

B.3. Informacje bibliograficzne

CZEŚĆ 2 – Wymagania techniczne dotyczące biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych

2.1. WPROWADZENIE

Dokumentacja techniczna obejmuje szczegółowy i pełny opis przeprowadzonych badań lub badań stanowiących punkt odniesienia, w tym zastosowanych metod. Należy zapewnić, by dostępne dane były odpowiednie oraz by ich jakość była wystarczająca do spełnienia wymagań.

Przedłożone dane muszą być wystarczające do określenia:

- dawkowania dla poszczególnych gatunków zwierząt, dla których przeznaczony jest weterynaryjny produkt leczniczy, jego postaci farmaceutycznej, sposobu i drogi jego podania oraz proponowanego okresu trwałości;
- uzasadnienia wszelkich środków ostrożności i bezpieczeństwa, które muszą być stosowane przy przechowywaniu weterynaryjnego produktu leczniczego, podawaniu go zwierzętom lub usuwaniu odpadów, jak również przedstawienia informacji dotyczących potencjalnego ryzyka, jakie taki weterynaryjny produkt leczniczy mógłby stanowić dla środowiska, zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt;
- wskazania dotyczącego okresu karencji w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność;
- wskazań leczniczych, przeciwwskazań oraz zdarzeń niepożądanych.

Wniosek zawiera opis metod badawczych stosowanych przez producenta, wyniki badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych) oraz badań bezpieczeństwa, w tym badań oceniających potencjalne ryzyko dla środowiska stwarzane przez produkt leczniczy. Należy dokonać analizy takiego wpływu i należy odnieść to, na zasadzie poszczególnych przypadków, do przepisów szczególnych, mających na celu ograniczenie takiego wpływu. Ponadto należy przedłożyć wyniki badań pozostałości, badań przedklinicznych i badań klinicznych.

Badania farmakologiczne i toksykologiczne, badania pozostałości i badania bezpieczeństwa przeprowadzane są zgodnie z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP) ustanowionymi w dyrektywie 2004/10/WE i w dyrektywie 2004/9/WE.

Eksperymenty na zwierzętach, z wyjątkiem badań klinicznych, należy przeprowadzać zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE.

W dokumentacji należy zamieścić ocenę ryzyka dla środowiska związanego z uwolnieniem weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO) lub złożonych z tych organizmów w rozumieniu art. 2 dyrektywy 2001/18/WE. Informacje te należy przedstawić zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE.

W stosownych przypadkach we wniosku zamieszcza się informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

W przypadku wniosków składanych w ramach procedury scentralizowanej dokumentację należy składać w formatach udostępnionych przez Agencję.

2.2. DOKUMENTACJA DOTYCZĄCA JAKOŚCI

2.2.1. PODSTAWOWE ZASADY I WYMAGANIA

Wszystkie procedury dotyczące badań analitycznych muszą być opisane wystarczająco szczegółowo, aby w razie potrzeby mogły zostać powtórzone (np. przez urzędowe laboratorium). Wszystkie procedury muszą zostać zwalidowane przez wnioskodawcę; należy przedstawić wyniki badań walidacyjnych.

Wnioski dotyczące produktów immunologicznych zawierają informacje dotyczące rozcieńczalników niezbędnych do sporządzenia gotowego preparatu szczepionkowego.

Immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy jest uważany za jeden produkt, nawet jeśli do sporządzenia różnych preparatów produktu końcowego, np. w celu podania inną drogą lub w inny sposób, wymagany jest więcej niż jeden rozcieńczalnik. Rozcieńczalniki mogą być pakowane razem z fiolkami szczepionki lub osobno.

2.2.2. WYMAGANIA DOTYCZĄCE ZESTAWU DANYCH W ODNIESIENIU DO JAKOŚCI

A. Skład jakościowy i ilościowy

- A.1. Szczegółowe dane jakościowe
- A.2. Powszechna terminologia
- A.3. Szczegółowe dane ilościowe
- A.4. Opracowanie produktu
- A.5. Pojemniki

B. Opis metody wytwarzania

C. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych

- C.1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach
- C.2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei
 - C.2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego
 - C.2.2. Materiał wyjściowy pochodzenia niebiologicznego
 - C.2.3. Szczególne środki dotyczące zapobiegania przenoszeniu się zwierzęcych encefalopatii gąbczastych

D. Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania

E. Badania kontrolne produktu gotowego

- E.1. Ogólna charakterystyka produktu gotowego
- E.2. Identyfikacja substancji czynnych
- E.3. Miano lub moc serii
- E.4. Identyfikacja i oznaczenie adiuwantów

- E.5. Identyfikacja i oznaczenie składników substancji pomocniczej
- E.6. Badania bezpieczeństwa
- E.7. Badanie sterylności i czystości
- E.8. Wilgotność resztkowa
- E.9. Inaktywacja

F. Zgodność między poszczególnymi seriami

G. Badania stabilności

H. Inne informacje dotyczące organizmów zmodyfikowanych genetycznie

2.3. DOKUMENTACJA DOTYCZĄCA BEZPIECZEŃSTWA

2.3.1. PODSTAWOWE ZASADY I WYMAGANIA

Badania bezpieczeństwa wykonuje się na gatunkach docelowych.

Badania bezpieczeństwa wykazują potencjalne ryzyko ze strony biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, które może wystąpić w proponowanych warunkach stosowania u zwierząt. Ryzyko to jest oceniane w odniesieniu do potencjalnych korzyści produktu. Stosownym badaniom towarzyszą świadectwa zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną.

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa wykorzystywana jest do oceny potencjalnego ryzyka, które może być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu.

W przypadku gdy immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy składa się z żywych organizmów, w szczególności takich, które mogą być wydalone przez zaszczepione zwierzęta, należy ocenić potencjalne ryzyko dla zwierząt nieszczepionych tego samego gatunku lub innego potencjalnie narażonego gatunku. W przypadku żywych szczepów szczepionek, które mogą wywoływać choroby odzwierzęce, ocenia się ryzyko dla ludzi.

W ramach oceny ryzyka dla środowiska ocenia się potencjalne szkodliwe skutki dla środowiska spowodowane stosowaniem produktu oraz określa się środki ostrożności, które mogą być niezbędne do zmniejszenia takiego ryzyka.

Ocena ta jest zazwyczaj przeprowadzana w dwóch fazach. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z ustalonymi wytycznymi. Pierwszą fazę oceny przeprowadza się zawsze; należy w niej wykazać potencjalne narażenie środowiska na produkt oraz poziom ryzyka związany z takim narażeniem, z uwzględnieniem w szczególności:

- docelowych gatunków zwierząt oraz proponowanego wzoru stosowania;
- sposobu podania, w szczególności prawdopodobnego zakresu, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do środowiska;
- możliwego wydalania przez leczone zwierzęta produktu i jego substancji czynnych do środowiska oraz ich pozostawiania produktu i substancji w takich wydalinach;

— usuwania niewykorzystanego produktu lub jego odpadów.

Jeżeli wnioski z pierwszej fazy wskazują na możliwość narażenia środowiska na produkt, wnioskodawca przechodzi do drugiej fazy i ocenia potencjalne ryzyko, jakie weterynaryjny produkt leczniczy może stwarzać dla środowiska. W stosownych przypadkach przeprowadza się dalsze badania dotyczące wpływu produktu na glebę, wodę, powietrze, systemy wodne i organizmy niedocelowe.

2.3.2. WYMAGANIA DOTYCZĄCE ZESTAWU DANYCH W ODNIESIENIU DO BEZPIECZEŃSTWA

A. Badania przedkliniczne

- A.1. Bezpieczeństwo podania jednej dawki
- A.2. Bezpieczeństwo jednorazowego podania nadmiernej dawki
- A.3. Bezpieczeństwo powtórnego podania jednej dawki
- A.4. Badanie wydajności reprodukcyjnej
- A.5. Badanie funkcji immunologicznych
- A.6. Specjalne wymagania w stosunku do żywych szczepionek
 - A.6.1. Rozprzestrzenianie się szczepu szczepionki
 - A.6.2. Rozsiewanie w zaszczepionym zwierzęciu
 - A.6.3. Odwrócenie zjadliwości szczepionek atenuowanych
 - A.6.4. Właściwości biologiczne szczepu szczepionki
 - A.6.5. Rekombinacja lub genomyczna reasortacja szczepów
- A.7. Bezpieczeństwo użytkownika
- A.8. Badania pozostałości
- A.9. Interakcje z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi

B. Badania kliniczne

C. Ocena ryzyka dla środowiska

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

2.4. DOKUMENTACJA DOTYCZĄCA SKUTECZNOŚCI

2.4.1. PODSTAWOWE ZASADY I WYMAGANIA

Wszystkie badania skuteczności przeprowadza się zgodnie z w pełni uwzględnionym, szczegółowym protokołem, który jest zarejestrowany na piśmie przed rozpoczęciem badań. Wymagane są ustanowione wcześniej, pisemne, systematyczne procedury dotyczące

organizacji, przeprowadzania i weryfikacji badań skuteczności oraz dotyczące zbierania danych i dokumentacji w odniesieniu do takich badań.

Wszystkie badania skuteczności muszą być opisane na tyle szczegółowo i precyzyjnie, aby mogły zostać powtórzone podczas badań kontrolowanych przeprowadzonych na wniosek właściwych organów.

Badania skuteczności przeprowadzane w laboratorium są badaniami kontrolowanymi obejmującymi nieleczone zwierzęta kontrolne, chyba że jest to nieuzasadnione ze względu na dobrostan zwierząt, a skuteczność można wykazać w inny sposób. Takie badania w laboratorium muszą być z zasady poparte badaniami przeprowadzonymi w warunkach terenowych, obejmującymi także nieleczone zwierzęta kontrolne.

2.4.2. WYMAGANIA DOTYCZĄCE ZESTAWU DANYCH W ODNIESIENIU DO SKUTECZNOŚCI

A. Badania przedkliniczne

A.1. Dane dotyczące jakości w odniesieniu do wykorzystanych serii produktu

A.2. Opis badania

B. Badania kliniczne

B.1. Dane jakościowe w odniesieniu do wykorzystanych serii produktu

B.2. Opis badania

C. Informacje bibliograficzne

2.5. GŁÓWNE ZBIORY DANYCH DOTYCZĄCYCH ANTYGENU SZCZEPIONKOWEGO

Główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego oznacza samodzielną część dokumentacji wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki, która to część zawiera wszystkie istotne informacje o jakości każdej substancji czynnej będącej częścią tego weterynaryjnego produktu leczniczego. Ta samodzielna część może być wspólna dla jednej lub większej liczby monowalentnych lub skojarzonych szczepionek przedstawionych przez tego samego wnioskodawcę lub tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2.6. DOKUMENTACJA WIELU SZCZEPÓW

W odniesieniu do szczepionek przeciwko pryszczycy, grypie ptaków i chorobie niebieskiego języka przedkłada się dokumentację wielu szczepów.

Dokumentacja wielu szczepów oznacza pojedynczą dokumentację zawierającą istotne dane dla celów unikalnej i dokładnej oceny naukowej różnych możliwości szczepów lub połączeń

szczepów, umożliwiającą dopuszczenie do obrotu szczepionek przeciwko antygenowo zmiennym wirusom.

CZEŚĆ 3 – Wymagania techniczne dotyczące homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych

3.1. WPROWADZENIE

Wymagania opisane w części 1 mają zastosowanie do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 88, z następującymi modyfikacjami.

3.2. JAKOŚĆ

3.2.1. TERMINOLOGIA

Łacińska nazwa homeopatycznego preparatu wyjściowego opisana w dokumentacji wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi być zgodna z łacińskim tytułem w Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli go tam nie ma, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego. W stosownych przypadkach podaje się nazwę zwyczajową stosowaną w każdym państwie członkowskim.

3.2.2. KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH

Załączone do wniosku dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, tj. wszystkich używanych materiałów, od pierwszego etapu wytwarzania homeopatycznego preparatu wyjściowego aż do końcowego rozcieńczenia, w którym preparat ma zostać włączony do gotowego weterynaryjnego produktu leczniczego, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat homeopatycznych preparatów wyjściowych.

Ogólne wymagania jakości stosują się do wszystkich materiałów wyjściowych i surowców, jak również do wszystkich etapów pośrednich procesu wytwarzania aż do końcowego rozcieńczenia zawartego w gotowym produkcie homeopatycznym. Jeżeli obecny jest składnik toksyczny, należy go skontrolować w końcowym rozcieńczeniu, jeśli jest to możliwe. Jeżeli jednak nie jest to możliwe z powodu dużego rozcieńczenia, składnik toksyczny zazwyczaj kontroluje się na wcześniejszym etapie. Każdy etap procesu wytwarzania – od materiału wyjściowego do końcowego rozcieńczenia zawartego w produkcie gotowym – musi być w pełni opisany.

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

3.2.3. BADANIA KONTROLNE GOTOWEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Wnioskodawca należycie uzasadnia wszelkie wyjątki od ogólnych wymagań jakości.

Należy przeprowadzić identyfikację i oznaczenie wszystkich składników, które mogą oddziaływać w sposób istotny toksykologicznie. Jeżeli da się uzasadnić, że identyfikacja lub oznaczenie wszystkich składników istotnych toksykologicznie nie są możliwe, np. z powodu ich rozcieńczenia w gotowym produkcie leczniczym, jakość wykazuje się przez pełną walidację procesu wytwarzania i rozcieńczania.

3.2.4. BADANIA STABILNOŚCI

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

3.3. BEZPIECZEŃSTWO

Wymagania dotyczące bezpieczeństwa określone w części 1 mają zastosowanie do rejestracji homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 88, nie naruszając przepisów rozporządzenia (WE) nr 470/2009 w odniesieniu do substancji zawartych w homeopatycznych preparatach wyjściowych przeznaczonych do podawania zwierzętom z gatunków, od których lub z których pozyskuje się żywność.

Wszelkie braki w informacjach muszą być uzasadnione, np. trzeba podać uzasadnienie, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.

ZAŁĄCZNIK III

Wymagania dotyczące uproszczonych i skróconych dokumentacji dotyczących wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

1. Odtwórcze weterynaryjne produkty lecznicze

Wnioski dotyczące odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierają dokumentację, o której mowa w załączniku I, dane dotyczące jakości oraz dane wykazujące, że produkt ma taki sam skład jakościowy i ilościowy pod względem substancji czynnych i taką samą postać farmaceutyczną co referencyjny produkt leczniczy, oraz dane wykazujące biorównoważność z referencyjnym produktem leczniczym.

Wszystkie doustne postacie farmaceutyczne natychmiastowego uwalniania uznaje się za tę samą postać farmaceutyczną.

Każde twierdzenie w charakterystyce produktu nieznanie lub niewniósłowane z właściwości produktu leczniczego lub jego grupy terapeutycznej musi być omówione w nieklinicznych lub klinicznych przeglądach i streszczeniach oraz poparte publikacjami lub dodatkowymi badaniami.

W ramach wniosku przedkłada się następujące informacje:

- podstawy twierdzenia o istotnym podobieństwie,
- streszczenie dotyczące zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, jak również w seriach gotowego produktu leczniczego (i w odpowiednich przypadkach w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania), jakie zaproponowano do stosowania dla produktu razem z oceną tych zanieczyszczeń,
- ocena badań biorównoważności lub uzasadnienie nieprzeprowadzenia badań,
- w stosownych przypadkach wnioskodawca przekazuje dodatkowe dane w celu przedstawienia dowodów na równoważność bezpieczeństwa i skuteczności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji czynnej; dane te zawierają dowody na brak zmian w farmakokinetyce lub farmakodynamice terapeutycznej grupy funkcyjnej lub w toksyczności, które mogłyby wpływać na profil bezpieczeństwa/skuteczności.

W przypadku odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do podawania domięśniowego, podskórnego lub przezsórnego przedstawia się następujące dane dodatkowe:

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

2. Podobne biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze

Jeżeli biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy podobny do biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego odniesienia nie spełnia warunków zawartych w definicji odtwórczego produktu leczniczego, informacje, które należy przedstawić, nie są ograniczone do danych farmaceutycznych, chemicznych i biologicznych, uzupełnionych danymi dotyczącymi biorównoważności i biodostępności. W takich przypadkach przedstawia się dodatkowe dane, w szczególności dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu.

3. Wnioski oparte na literaturze naukowej

W odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych, których substancje czynne mają „ugruntowane zastosowanie weterynaryjne”, o którym mowa w art. 20, o udokumentowanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, wymaga się podania następujących informacji:

- A. Informacje wymienione w załączniku I
- B. Dane dotyczące jakości
- C. Szczegółowa bibliografia naukowa dotycząca wszystkich aspektów bezpieczeństwa i skuteczności
- D. Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu dotyczące innych produktów zawierających te same składniki

Nie zezwala się na odniesienia do literatury naukowej zgodnie z pkt 1, jeśli wniosek przewiduje nowe wskazanie dla substancji o ugruntowanym zastosowaniu weterynaryjnym.

Sprawozdania z oceny opublikowane przez Agencję jako wynik oceny wniosków pod kątem maksymalnych limitów pozostałości zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009 mogą być wykorzystane jako odpowiednia literatura naukowa, o której mowa w pkt 1, w szczególności w celu wykazania bezpieczeństwa substancji czynnej.

4. Połączone weterynaryjne produkty lecznicze

W odniesieniu do połączonych weterynaryjnych produktów leczniczych przedkłada się dane określone w załączniku II. Przedstawianie badań bezpieczeństwa i skuteczności każdej substancji czynnej nie jest konieczne. Niemniej jednak możliwe jest włączenie informacji o poszczególnych substancjach do wniosku dotyczącego połączenia ustalonego.

Jeżeli nie występuje interakcja podejrzewana o powodowanie zwiększonej toksyczności, można uznać, że przedłożenie danych dotyczących każdej substancji czynnej z osobna wraz z wymaganymi badaniami nad bezpieczeństwem użytkownika i zanikaniem pozostałości oraz

badaniami klinicznymi w odniesieniu do produktu zawierającego połączenie ustalone jest stosownym uzasadnieniem pominięcia danych dotyczących produktu stanowiącego ustalone połączenie, ze względu na dobrostan zwierząt i zbędne badania na zwierzętach.

W stosownych przypadkach przedstawia się informacje na temat miejsc wytwarzania i ocenę bezpieczeństwa dotyczącą czynników obcych.

5. Wnioski związane ze świadomą zgodą

Wnioski oparte na art. 19 zawierają dane opisane w załączniku I, pod warunkiem że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego weterynaryjnego produktu leczniczego wyrazi zgodę, aby wnioskodawca odniósł się do danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności zawartych w dokumentacji tego produktu. W takim przypadku nie ma potrzeby składania szczegółowych i krytycznych streszczeń dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.

6. Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać wydane z zastrzeżeniem pewnych szczególnych warunków i ograniczeń wymagających od wnioskodawcy wprowadzenia konkretnych procedur, w szczególności dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego, jeżeli, jak przewidziano w art. 22, wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie przedstawić kompleksowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w normalnych warunkach stosowania.

ZAŁĄCZNIK IV
TABELA KORELACJI

Dyrektywa 2001/82/WE

Dyrektywa 2001/82/WE	Niniejsze rozporządzenie
art. 1	art. 4
art. 2 ust. 1 art. 2 ust. 2 art. 2 ust. 3	art. 2 ust. 1 art. 3 art. 2 ust. 2, 3 i 4
art. 3	art. 2 ust. 4
art. 4 ust. 2	art. 120
art. 5	art. 5
art. 6	art. 7 ust. 4
art. 7	art. 119
art. 8	art. 119 i 121
art. 9	art. 8
art. 10	art. 115
art. 11	art. 116 i 117
art. 12	art. 7
art. 13 ust. 1 art. 13 ust. 2, 3 i 4	art. 16 art. 18
art. 13a	art. 20
art. 13b	art. 17
art. 13c	art. 19
art. 14	art. 30
art. 16	art. 88
art. 17	art. 89
art. 18	art. 90

art. 19	art. 88
art. 20	art. 88
art. 21 ust. 1 art. 21 ust. 2	art. 42 ust. 1 art. 43
art. 22	art. 45
art. 23	art. 23 i 24
art. 24	art. 25
art. 25	art. 28
art. 26 ust. 3	art. 22
art. 27	art. 55
art. 27a	art. 53
art. 27b	art. 58
art. 28	art. 5 ust. 2
art. 30	art. 32
art. 31	art. 142
art. 32	art. 46 i 48
art. 33	art. 49
art. 35	art. 84
art. 36	art. 85
art. 37	art. 86
art. 38	art. 87
art. 39	art. 58
art. 44	art. 91
art. 45	art. 92
art. 46	art. 93
art. 47	art. 93
art. 48	art. 96
art. 50	art. 98

art. 51	art. 92
art. 52	art. 100
art. 53	art. 100
art. 55	art. 100
art. 56	art. 102
art. 58	art. 9 i 10
art. 59	art. 11
art. 60	art. 10 ust. 3
art. 61	art. 13
art. 65	art. 104 i 105
art. 66	art. 107
art. 67	art. 29
art. 68	art. 109
art. 69	art. 112
art. 70	art. 114
art. 71	art. 113
art. 72	art. 74
art. 73	art. 74
art. 74	art. 78
art. 75	art. 78
art. 76	art. 75
art. 78 ust. 2	art. 131
art. 80	art. 125
art. 81	art. 129
art. 83	art. 132
art. 84	art. 133
art. 85 ust. 3	art. 123 i 124

art. 87	art. 79 ust. 2
art. 88	art. 7 ust. 7
art. 95	art. 8 ust. 2
art. 95a	art. 122