

88

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia 18 stycznia 2010 r.

w sprawie szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego

Na podstawie art. 10 ust. 8 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. 1. Rozporządzenie określa szczegółowy sposób przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego, zwanego dalej „wnioskiem”.

2. Dokumentację, o której mowa w ust. 1, składa się w odniesieniu do:

- 1) produktów leczniczych weterynaryjnych — w sposób określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia;
- 2) produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych — w sposób określony w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

§ 2. W przypadku, o którym mowa w art. 15a ust. 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”, podmiot odpowiedzialny:

- 1) przedstawia dane zgodne z częściami I, II i III A 6, tj. Oceną wpływu na środowisko załącznika nr 1 do rozporządzenia;
- 2) jest obowiązany wykazać w przedstawionej dokumentacji, że produkt leczniczy weterynaryjny jest odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego, który został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz. Urz. UE L z 28.11.2001, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 3, z późn. zm.) w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych.

§ 3. W przypadku, o którym mowa w art. 15a ust. 6 ustawy, zakres dodatkowych danych dołączanych do wniosku, dotyczących innego wskazania, innej drogi podania, innej mocy lub postaci farmaceutycznej, różnic w zakresie substancji czynnej lub w przypadku sytuacji, gdy biorównoważności nie da się wykazać za pomocą badań biodostępności w porównaniu z produktem referencyjnym, określa załącznik nr 3 do rozporządzenia.

§ 4. W przypadku, o którym mowa w art. 16a ust. 1 ustawy, podmiot odpowiedzialny przedstawia dane zgodnie z częściami I i II załącznika nr 1 do rozporządzenia, a w częściach III i IV załącznika nr 1 do rozporządzenia w miejsce całości lub części badań bezpieczeństwa i skuteczności przedstawia odpowiednie dane pochodzące z opublikowanego piśmiennictwa naukowego wraz z odniesieniami, jeżeli możliwe jest udowodnienie, że substancja czynna ma ugruntowane zastosowanie weterynaryjne w obrębie państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym przez co najmniej 10 lat i że wykazuje skuteczność i akceptowalny poziom bezpieczeństwa dla proponowanych wskazań u gatunku docelowego, z zastosowaniem proponowanej drogi podania i schematu dawkowania.

§ 5. W przypadku, o którym mowa w art. 16a ust. 4 ustawy, podmiot odpowiedzialny przedstawia dane zgodnie z częściami I, II, III i IV załączników nr 1 i 2 do rozporządzenia. Wymagane jest przedstawienie wyników badań bezpieczeństwa i skuteczności w odniesieniu do produktu leczniczego weterynaryjnego złożonego. Przedstawienie wyników badań bezpieczeństwa i skuteczności każdej substancji czynnej z osobna nie jest wymagane. Możliwe jest włączenie danych o poszczególnych substancjach czynnych produktu leczniczego weterynaryjnego złożonego, jeżeli nie występuje interakcja, w wyniku której dochodzi do zwiększenia toksyczności substancji czynnych.

§ 6. W przypadku, o którym mowa w art. 16a ust. 3 ustawy, podmiot odpowiedzialny nie jest obowiązany do przedstawienia danych zgodnie z częściami II, III i IV załączników nr 1 i 2 do rozporządzenia, jeżeli uzyskał zgodę podmiotu odpowiedzialnego referencyjnego produktu leczniczego. W takim przypadku podmiot odpowiedzialny nie jest obowiązany do przedstawienia raportów ekspertów, o których mowa w art. 10 ust. 2b pkt 6 ustawy.

§ 7. W przypadku, o którym mowa w art. 23b ustawy, jeżeli podmiot odpowiedzialny nie jest w stanie przedstawić pełnych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego weterynaryjnego

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 16 listopada 2007 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 216, poz. 1607).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570 oraz z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817.

nego zgodnie z załącznikami nr 1 i 2 do rozporządzenia, jest obowiązany do wprowadzenia właściwych procedur dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego weterynaryjnego.

§ 8. 1. W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny składa wniosek dotyczący zmiany w pozwoleniu wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z rozporządzeniem Komisji (WE) nr 1084/2003 z dnia 3 czerwca 2003 r. dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych, udzielonych przez właściwy organ Państwa Członkowskiego (Dz. Urz. UE L 159 z 27.06.2003, str. 1; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 31, str. 208) w zakresie:

- 1) zmiany lub dodania nowej postaci farmaceutycznej,
- 2) zmiany lub dodania nowej mocy/dawki,
- 3) zmiany lub dodania nowej drogi podania,
- 4) zmiany farmakokinetyki,
- 5) zmiany biodostępności,
- 6) zmiany o charakterze jakościowym w substancji czynnej niedefiniowanej jako nowa substancja czynna, polegającej na:
 - a) zastąpieniu inną solą/estrem, kompleksem/pochodną (ta sama część czynna cząsteczki),
 - b) zastąpieniu innym izomerem, mieszaniną izomerów lub zastąpieniu mieszaniny izomerów pojedynczym izomerem,
 - c) zastąpieniu substancji biologicznej lub produktu biotechnologicznego,
 - d) innej zmianie, którą należy wskazać,
- 7) zmiany lub dodania docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi

— dołącza do wniosku dodatkowe dane określone w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

2. Nową substancją czynną pochodzenia chemicznego lub biologicznego jest:

- 1) substancja chemiczna lub biologiczna niedopuszczona wcześniej do obrotu w produktach leczniczych weterynaryjnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego

Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;

- 2) izomer, mieszanina izomerów, kompleks, pochodna lub sól substancji chemicznej, dopuszczonej wcześniej do obrotu w produktach leczniczych weterynaryjnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, różniące się od substancji wcześniej dopuszczonej pod względem bezpieczeństwa i skuteczności stosowania;
- 3) substancja biologiczna dopuszczona wcześniej do obrotu w produktach leczniczych weterynaryjnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, różniąca się budową cząsteczkową, materiałem wyjściowym lub procesem wytwarzania.

3. Nową substancją czynną pochodzenia chemicznego lub biologicznego nie jest substancja, która zawiera tę samą część aktywną cząsteczki i nie różni się skutecznością oraz bezpieczeństwem stosowania od substancji dopuszczonej do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

§ 9. Do postępowań wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

§ 10. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 7 dni od dnia ogłoszenia.³⁾

Minister Zdrowia: *E. Kopacz*

³⁾ Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 maja 2003 r. w sprawie przedstawienia dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 154, poz. 1506), które utraciło moc z dniem 2 listopada 2008 r. na podstawie art. 15 ustawy z dnia 30 marca 2007 r. o zmianie ustawy — Prawo farmaceutyczne oraz o zmianie niektórych innych ustaw (Dz. U. Nr 75, poz. 492).

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia
z dnia 18 stycznia 2010 r. (poz. 88)

Załącznik nr 1

**SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI DOŁĄCZANEJ DO WNIOSKU
O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

CZĘŚĆ I – STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

I A Wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego oraz dokumenty uzupełniające dołączane do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z wykazem zawartym w formularzu tego wniosku

I B Charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego, ulotka, oznakowanie opakowań

I B 1 Charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego

I B 2 Ulotka, oznakowania opakowania bezpośredniego, zewnętrznego

I B 3 Kopie Charakterystyk Produktu Leczniczego Weterynaryjnego zatwierdzone przez właściwe organa w państwach członkowskich Unii Europejskiej, jeżeli ma to zastosowanie

I C Raporty ekspertów

I C 1 Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej

I C 2 Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym dokumentacji pozostałości oraz ekotoksyczności

I C 3 Raport eksperta na temat oceny dokumentacji przedklinicznej i klinicznej

Zamieszczone w części I C raporty ekspertów uwzględniają:

1) skrócony profil produktu leczniczego weterynaryjnego, w którym określa się:

a) rodzaj wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego,

b) budowę chemiczną substancji czynnej,

c) właściwości chemiczne i fizykochemiczne substancji czynnej, cechy postaci farmaceutycznej, które mogą mieć wpływ na parametry farmakokinetyczne i skuteczność kliniczną,

d) wskazania do stosowania obejmujące:

- proponowane wskazania do stosowania wraz z dawkowaniem i sposobem podawania produktu oraz ich uzasadnienie w odniesieniu do wszystkich docelowych gatunków zwierząt,
- klasyfikację terapeutyczną i farmakologiczną substancji czynnych, określającą mechanizm działania,

e) ostrzeżenia i środki ostrożności sformułowane na podstawie wyników przeprowadzonych badań toksykologicznych i farmakologicznych,

f) informację na temat dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego oraz informacje na temat monitorowania działań niepożądanych, w tym:

- informację na temat dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego w innych krajach,
- środki przedsięwzięte jako wynik prowadzenia monitorowania działań niepożądanych;

2) krytyczną ocenę dokumentacji;

3) opinię eksperta na temat uzasadnienia stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego w proponowanych wskazaniach, zgodnie z zalecanym dawkowaniem i sposobem podawania, w oparciu o dane zawarte w dokumentacji;

4) streszczenie wszystkich najważniejszych danych;

5) podpis eksperta oraz datę i miejsce sporządzenia raportu;

6) dane eksperta, w tym informacje o jego wykształceniu, odbytych szkoleniach, doświadczeniu zawodowym oraz zależności między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym występującym z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego;

7) ocenę proponowanych zapisów i sformułowań zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego (ChPLW), z uwzględnieniem danych przedstawionych w dokumentacji.

I C 1 Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej

1.1 Zagadnienia dotyczące jakości produktu leczniczego weterynaryjnego, szczegółowo opisane w części II dokumentacji, w raporcie eksperta są omawiane w następującej kolejności:

1) profil produktu leczniczego weterynaryjnego;

2) raport eksperta zawierający:

a) opis składu produktu leczniczego weterynaryjnego,

b) opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego,

c) opis kontroli surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego, wraz z określeniem:

- substancji czynnych,
- substancji pomocniczych,
- opakowania bezpośredniego,

— środków podjętych w odniesieniu do materiałów pochodzenia zwierzęcego w kontekście ochrony przed gąbczastymi encefalopatiami,

- d) badania kontrolne produktów pośrednich,
 - e) badania kontrolne produktu końcowego,
 - f) badania stabilności obejmujące badania stabilności:
 - substancji czynnych,
 - produktu końcowego,
 - g) inne informacje,
 - h) podsumowanie i wnioski,
 - i) listę odniesień do źródeł innych niż oceniana dokumentacja,
 - j) imię i nazwisko eksperta, informacje o jego wykształceniu, odbytych szkoleniach, doświadczeniu zawodowym oraz zależności między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym występującym z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 3) załączniki do raportu eksperta zawierające streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji w formie tabelarycznej lub opisowej.
- 1.2 W przypadku, w którym substancje czynne wchodzące w skład produktu leczniczego stosowanego u ludzi są dopuszczone do obrotu zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE, raport, o którym mowa w części I C 1, może być zastąpiony przez moduł 2 sekcja 2.3 załącznika do tej dyrektywy.
- W przypadku gdy dokumentacja części II zostanie przedstawiona w formacie Wspólnego Dokumentu Technicznego, o którym mowa w tomie 2B *Notice to Applicants, Medicinal products for human use, Presentation and format of the dossier*, to raport, o którym mowa w części I C 1, może być przedstawiony zgodnie z tą częścią.
- I C 2 Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym dokumentacji pozostałości oraz ekotoksyczności
- 2.1 Przygotowując raport na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym dokumentacji pozostałości oraz ekotoksyczności, należy uwzględnić, że ocena produktu leczniczego weterynaryjnego zawarta w części III dotyczy bezpieczeństwa dla człowieka oraz środowiska. Zagadnienia związane z oceną bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla docelowych gatunków zwierząt omawia się w raporcie dotyczącym dokumentacji przedklinicznej i klinicznej w części I C 3.
- 2.2 Raport poprzedza się opisem profilu produktu leczniczego weterynaryjnego.
- 2.3 Raport składa się z rozdziałów wymienionych poniżej, przedstawianych w następującej kolejności:
- 1) ocena toksyczności ogólnej produktu, w której należy uwzględnić istotne dane z zakresu:
 - a) farmakodynamiki,
 - b) farmakokinetyki,
 - c) toksyczności po podaniu jednorazowym,
 - d) toksyczności po podaniu wielokrotnym,
 - e) tolerancji u docelowych gatunków zwierząt,
 - f) wpływu na reprodukcję, z uwzględnieniem teratogenności,
 - g) działania mutagennego,
 - h) działania rakotwórczego,
 - i) dopuszczalnego dziennego pobrania (Acceptable Daily Intake — ADI),
 - j) innych badań;
 - 2) ocena bezpieczeństwa dla osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny zwierzęciu, uwzględniająca istotne dane z zakresu:
 - a) farmakokinetyki,
 - b) toksykologii,
 - c) toksyczności po podaniu jednorazowym,
 - d) wpływu na reprodukcję;
 - 3) ocena wpływu na środowisko;
 - 4) ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla konsumentów żywności pochodzenia zwierzęcego, uwzględniająca istotne dane z zakresu:
 - a) farmakokinetyki,
 - b) eliminacji pozostałości,
 - c) Maksymalnego Limitu Pozostałości (MRL),
 - d) okresów karencji,
 - e) metod analitycznych i ich walidacji.
- 2.4 Każdy z powyższych rozdziałów może stanowić osobny raport. Każdy z nich może zostać sporządzony przez różnych ekspertów lub też mogą one zostać sporządzone przez jednego eksperta. Odpowiednie fragmenty raportu należy opatrzyć nagłówkami dotyczącymi tematyki przedstawianych zagadnień.
- 2.5 Każde z wymienionych wyżej opracowań na temat różnych aspektów oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego zawiera:
- 1) listę badań lub publikacji istotnych dla oceny omawianego zagadnienia;
 - 2) tabelaryczne zestawienia/streszczenia wszystkich istotnych badań lub piśmiennictwa naukowego wraz z komentarzem eksperta na temat oceny przeprowadzonego doświadczenia, a także interpretacją uzyskanych wyników;
 - 3) komentarz i wnioski końcowe.
- 2.6 Na końcu raportu eksperta znajduje się podsumowanie wszystkich omawianych aspektów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego, w którym zamieszcza on swój komentarz na temat znaczenia pominięcia któregoś z wymaganych badań lub wadliwego sposobu przeprowadzenia badania, a także podaje informacje, czy badania były prowadzone zgodnie z zasa-

dami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. Ekspert określa, na ile wyniki uzyskane w badaniach są użyteczne do oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla człowieka i środowiska, a także określa zasadność wyboru badań przeprowadzonych z substancjami czynnymi do oceny produktu końcowego, biorąc pod uwagę poziom zanieczyszczeń, metabolity, różnice w chiralności oraz wpływ innych substancji. Ekspert odnosi się także do wyników oceny zagrożeń dla osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny zwierzęciu oraz wszystkich proponowanych ostrzeżeń mających na celu ograniczenie tych zagrożeń. Jeżeli jest to konieczne, ekspert określa również dodatkowe badania, które jego zdaniem należy przeprowadzić.

I C 3 Raport eksperta na temat dokumentacji przedklinicznej i klinicznej

Raport poprzedza się opisem profilu produktu leczniczego weterynaryjnego. Raport składa się z następujących rozdziałów:

- 1) wprowadzenie;
- 2) dane przedkliniczne;
- 3) tolerancja u docelowych gatunków zwierząt;
- 4) dane kliniczne;
- 5) piśmiennictwo naukowe, dane dotyczące biorównoważności;
- 6) ocena produktu leczniczego weterynaryjnego obejmująca porównanie korzyści i ryzyka wynikających z jego stosowania;
- 7) podsumowanie.

CZĘŚĆ II — DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA DLA SUBSTANCJI CZYNNYCH POCHODZENIA CHEMICZNEGO

W przypadku, w którym substancje czynne wchodzące w skład produktu leczniczego stosowanego u ludzi są dopuszczone do obrotu zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE, część II dokumentacji może być zastąpiona przez moduł 3 załącznika do dyrektywy.

Dokumentacja część II może zostać przedstawiona w formie Wspólnego Dokumentu Technicznego, o którym mowa w tomie 2B *Notice to Applicants — Medicinal products for human use — Presentation and format of the dossier*.

II A Skład produktu leczniczego weterynaryjnego i proponowany sposób opakowania

II A 1 Skład produktu leczniczego weterynaryjnego

II A 2 Pojemnik (krótki opis)

II A 3 Postać farmaceutyczna stosowana w badaniach klinicznych

II A 4 Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym weterynaryjnym

II B Opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego

II B 1 Proces technologiczny z podaniem wielkości serii

II B 2 Opis procesu wytwarzania, w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania

II B 3 Walidacja procesu

II C Kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego

II C 1 Substancje czynne

II C 2 Substancje pomocnicze

II C 3 Opakowanie bezpośrednie

II D Szczególne środki podjęte w celu ochrony przed przenoszeniem się gąbczastych encefalopatii zwierząt

II E Badania kontrolne produktów pośrednich

II F Badania kontrolne produktu końcowego

II F 1 Specyfikacje i badania kontrolne

II F 2 Dane naukowe

II G Badania stabilności

II G 1 Badania stabilności substancji czynnych

II G 2 Badania stabilności produktu leczniczego weterynaryjnego

II H Dane dotyczące oceny ryzyka dla środowiska w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) lub składających się z GMO

II Q Inne dane

Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143, z późn. zm.), oraz szczegółowe wytyczne dotyczą wszystkich procesów wymagających zezwoleń, o których mowa w art. 38 ust. 1 i 1a ustawy. Mają one zastosowanie także w odniesieniu do wszystkich innych farmaceutycznych procesów wytwarzania prowadzonych na dużą skalę, w szczególności takich jak działania podejmowane w szpitalach, dotyczą także przygotowania produktów przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych weterynaryjnych, a także do obrotu hurtowego.

Wszystkie procedury analityczne opisane w różnych częściach dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej muszą być opisane na tyle szczegółowo, aby w razie potrzeby było możliwe ich powtórzenie przez jednostkę, o której mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 22 ust. 3 ustawy. Wszystkie metody badań analitycznych muszą być zwalidowane, a wyniki badań walidacyjnych załączone.

II A Skład produktu leczniczego weterynaryjnego i proponowany sposób opakovania**II A 1 Skład produktu leczniczego weterynaryjnego**

Nazwa substancji	Ilość (masa lub jednostki aktywności/ jednostkę dawkowania, masy, objętości lub wyrażona procentowo)	Funkcja składników	Odniesienie do wymagań jakościowych
Substancje czynne			
Substancje pomocnicze			

II A 2 Pojemnik**2.1 Krótki opis pojemnika określający:**

- 1) materiał opakovania bezpośredniego;
- 2) skład jakościowy;
- 3) system zamknięcia;
- 4) sposób otwierania;
- 5) informacje dotyczące odkażania elementów pojemnika.

II A 3 Postać farmaceutyczna**II A 4 Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym weterynaryjnym**

Uzasadnienie wyboru postaci, składu, składników i opakovania bezpośredniego, poparte danymi z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym; podanie zastosowanych nadmiarów i ich uzasadnienie: badania kontrolne wykonywane w trakcie badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym należy opisać szczegółowo, w szczególności dla stałych postaci farmaceutycznych; badanie w warunkach *in vitro*.

II B Opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego**II B 1 Proces technologiczny z podaniem wielkości serii****II B 2 Opis procesu wytwarzania, w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania**

Należy przedstawić schemat blokowy procesu wytwarzania.

II B 3 Walidacja procesu

Walidację procesu wytwarzania należy przeprowadzić w przypadku, gdy w procesie wytwarzania zastosowano metodę niestandardową lub gdy zastosowana metoda jest krytyczna dla procesu wytwarzania produktu końcowego. Należy przedstawić dane doświadczalne wykazujące, że proces wytwarzania, przy zastosowaniu materiałów o ustalonej jakości oraz użyciu określonego rodzaju wyposażenia produkcyjnego, jest właściwy i zapewnia stałe otrzymywanie jednorodnego produktu o żądanej jakości.

II C Kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego**II C 1 Substancje czynne****1.1 Specyfikacje i badania kontrolne**

1.1.1 Substancje czynne opisane w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące substancji czynnych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

1.1.2 Substancje czynne nieopisane w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące substancji czynnych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Specyfikacje i badania kontrolne obejmują:

- 1) właściwości fizykochemiczne;
- 2) badania tożsamości;
- 3) badania czystości, z uwzględnieniem dopuszczalnej zawartości określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń, w tym:
 - a) badania fizyczne,
 - b) badania chemiczne;
- 4) inne badania.

1.2 Szczegółowe dane naukowe o substancjach czynnych**1.2.1 Nazewnictwo:**

- 1) nazwa powszechnie stosowana (INN);
- 2) nazwa chemiczna;
- 3) inne nazwy;
- 4) kod laboratoryjny substancji czynnej.

1.2.2 Opis ogólny:

- 1) postać fizyczna;

- 2) wzór strukturalny, z uwzględnieniem danych dotyczących konformacji cząsteczek;
- 3) wzór sumaryczny;
- 4) względna masa cząsteczkowa;
- 5) chiralność.

1.2.3 Wytwarzanie:

- 1) nazwy i adresy miejsc wytwarzania;
- 2) droga syntezy lub wytwarzania, łącznie ze schematem blokowym procesu syntezy;
- 3) opis procesu wytwarzania, łącznie z kontrolą na pośrednich etapach procesu wytwarzania;
- 4) stosowane katalizatory oraz dodatkowo rozpuszczalniki, odczynniki, inne substancje;
- 5) etapy oczyszczania, łącznie z procesami przetwarzania, określeniem kryteriów procesu przetwarzania, uzasadnieniem i podaniem stosowanych danych.

1.2.4 Kontrola jakości w czasie wytwarzania:

- 1) kontrola materiałów wyjściowych;
- 2) badania kontrolne produktów pośrednich, jeżeli dotyczy.

1.2.5 Badania chemiczne wytworzonych substancji czynnych:

- 1) potwierdzenie budowy chemicznej uwzględniające w szczególności: drogę syntezy, kluczowe produkty pośrednie, analizę elementarną, widmo masowe, magnetyczny rezonans jądrowy (NMR), badania spektroskopowe w zakresie podczerwieni (IR) i nadfioletu (UV);
- 2) występowanie izomerów;
- 3) opis i właściwości fizykochemiczne, w szczególności rozpuszczalność, właściwości fizyczne, polimorfizm, wartość pKa i pH oraz inne;
- 4) opis pełnej charakterystyki pierwotnej substancji wzorcowej;
- 5) opis walidacji metod analitycznych oraz uzasadnienie wyboru stosowanych rutynowo metod analitycznych i zastosowanych wzorców, w szczególności wzorca roboczego.

1.2.6 Zanieczyszczenia:

- 1) zanieczyszczenia mogące pochodzić ze stosowanej drogi syntezy;
- 2) zanieczyszczenia powstające podczas produkcji i oczyszczania, w tym produkty rozkładu;
- 3) stosowane metody analityczne, z określeniem granic wykrywalności zanieczyszczeń.

1.2.7 Wyniki badań analitycznych serii:

- 1) badane serie, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkości serii, łącznie z seriami użytymi w badaniach przedklinicznych i klinicznych;
- 2) wyniki badań;

- 3) substancje wzorcowe i materiały odniesienia, pierwotne i inne, wraz z wynikami badań analitycznych.

II C 2 Substancje pomocnicze

2.1 Specyfikacje i badania kontrolne

2.1.1 Substancje pomocnicze opisane w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące substancji pomocniczych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

2.1.2 Substancje pomocnicze nieopisane w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące substancji pomocniczych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Specyfikacje i badania kontrolne obejmują:

- 1) właściwości fizykochemiczne;
- 2) badania tożsamości;
- 3) badania czystości, z uwzględnieniem dopuszczalnej zawartości: określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń, w tym:
 - a) badania fizyczne,
 - b) badania chemiczne;
- 4) metody oznaczania zawartości lub szacunkową ocenę zawartości, jeżeli jest to konieczne;
- 5) inne badania.

2.2 Dane naukowe

Jeżeli jest to niezbędne, należy podać dane, w szczególności o substancji pomocniczej używanej po raz pierwszy w produkcie leczniczym weterynaryjnym, w sposób podany w części II C 1.2.

II C 3 Opakowanie bezpośrednie

3.1 Specyfikacje i badania kontrolne określające:

- 1) rodzaj materiału;
- 2) budowę;
- 3) wymagania jakościowe i opis metod badań kontrolnych.

3.2 Dane naukowe dotyczące opakowania:

- 1) badania rozwojowe materiałów opakowania;
- 2) badania serii i badania analityczne.

II D Szczególne środki podjęte w celu ochrony przed przenoszeniem się gąbczastych encefalopatii zwierząt**II E Badania kontrolne produktów pośrednich**

Należy rozróżnić badania na pośrednich etapach procesu wytwarzania wymienione w części II B i badania kontrolne produktów pośrednich.

II F Badania kontrolne produktu końcowego**II F 1 Specyfikacje i badania kontrolne****1.1 Wymagania dla produktu przy zwalnianiu serii i metody badań analitycznych****1.2 Metody badań kontrolnych****1.2.1 Metody badań stosowane do identyfikacji i ilościowego oznaczania substancji czynnych**

Metody należy opisać szczegółowo, łącznie z metodami biologicznymi i mikrobiologicznymi, jeżeli dotyczy, z uwzględnieniem badań charakterystycznych dla danej postaci farmaceutycznej, zgodnie z ogólną monografią zamieszczoną w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, metody, o których mowa w zdaniu pierwszym, określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Metody te obejmują:

- 1) badania tożsamości;
- 2) oznaczanie zawartości substancji czynnych;
- 3) badania czystości;
- 4) badania postaci farmaceutycznej.

1.2.2 Identyfikacja i oznaczanie substancji pomocniczych:

- 1) badania tożsamości barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych weterynaryjnych;
- 2) oznaczanie zawartości i skuteczności przeciwbakteryjnej lub chemicznej substancji pomocniczych wraz z podaniem obowiązujących wymagań.

II F 2 Dane naukowe**2.1 Uzasadnienie wyboru metod analitycznych i zastosowanych wzorców****2.2 Analiza serii:**

- 1) badane serie, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkości serii, przeznaczenia serii;

2) wyniki badań;

- 3) substancje wzorcowe i materiały odniesienia (pierwotne i inne) wraz z wynikami badań analitycznych.

II G Badania stabilności**II G 1 Badania stabilności substancji czynnych:**

- 1) badane serie;
- 2) plan badań i ogólna metodyka badań stabilności:
 - a) badania w warunkach normalnych,
 - b) badania przyspieszonego starzenia;
- 3) określenie stosowanych metod badań analitycznych:
 - a) rodzaj badań,
 - b) oznaczanie zawartości produktów rozkładu;
- 4) walidacja wszystkich metod badań analitycznych, z uwzględnieniem wyznaczenia granic wykrywalności;
- 5) wyniki badań, w tym także wyniki badań początkowych;
- 6) wnioski.

II G 2 Badania stabilności produktu leczniczego weterynaryjnego:

- 1) specyfikacja obowiązująca do końca proponowanego okresu ważności produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 2) badane serie i opakowania;
- 3) plan badań i ogólna metodyka badań stabilności:
 - a) badania w czasie rzeczywistym — badania długookresowe prowadzone w zadeklarowanych warunkach przechowywania, w określonych przedziałach czasowych, do uzyskania danych obejmujących proponowany okres ważności,
 - b) badania w innych warunkach;
- 4) zakres badań:
 - a) właściwości fizyczne,
 - b) właściwości mikrobiologiczne,
 - c) właściwości chemiczne,
 - d) charakterystyka chromatograficzna,
 - e) właściwości opakowania bezpośredniego, w tym oddziaływanie pomiędzy opakowaniem lub zamknięciem opakowania a produktem leczniczym weterynaryjnym;
- 5) ocena metod badań stosowanych w badaniach stabilności:
 - a) opis metod badań,
 - b) walidacja metod badań;

6) wyniki badań, z uwzględnieniem wyników badań początkowych i produktów rozkładu;

7) wnioski dotyczące:

- a) okresu ważności i warunków przechowywania,
- b) okresu ważności po rekonstytucji i pierwszym otwarciu opakowania bezpośrednio;

8) badania stabilności kontynuowane zgodnie z planem badań.

II H Dane dotyczące oceny ryzyka dla środowiska w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) lub składających się z GMO

II Q Inne dane

Należy podać informacje, które nie zostały uwzględnione w poprzednich częściach, w szczególności takie, jak: badania analityczne przeprowadzone podczas badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym, badania dotyczące metabolizmu i biodostępności.

CZĘŚĆ III – DOKUMENTACJA TOKSYKOLOGICZNA I FARMAKOLOGICZNA, W TYM DOKUMENTACJA POZOSTAŁOŚCI ORAZ EKO-TOKSYCZNOŚCI

III A Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa

III A 1 Opis produktu leczniczego weterynaryjnego

III A 2 Badania farmakologiczne

III A 3 Badania toksykologiczne

III A 4 Inne badania

III A 5 Bezpieczeństwo osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny

III A 6 Ocena wpływu na środowisko

Wnioski

III B Dokumentacja dotycząca pozostałości

III B 1 Opis produktu leczniczego weterynaryjnego

III B 2 Badania pozostałości

III B 3 Metody analityczne

Wnioski

Część III dokumentacji ma na celu przedstawienie wynikających ze stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego potencjalnych zagrożeń dla ludzi i środowiska. W ocenie bezpieczeństwa dla ludzi uwzględnia się możliwe negatywne oddziaływania produktu leczniczego weterynaryjnego na osobę podającą produkt zwierzęciu oraz inne osoby, które mogą mieć kontakt z produktem, a także na konsumentów żywności pochodzenia zwierzęcego.

Dane dotyczące działań niepożądanych u docelowych gatunków zwierząt mogą stanowić dodatkowe źródło informacji i być pomocne w ocenie zagrożeń dla ludzi i środowiska, jednak celem części III nie jest ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla docelowych gatunków.

III A Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa

Dokumentację dotyczącą bezpieczeństwa przygotowuje się w osobnych, oznaczonych tomach. Jeżeli w przebiegu oceny wpływu produktu leczniczego weterynaryjnego na środowisko wymagane są badania II fazy, właściwe jest wydzielenie tej części (część III A 6) od pozostałej dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa.

Pierwszy tom dokumentacji poświęconej bezpieczeństwu zawiera ogólny spis treści określający umiejscowienie — numer tomu i numer strony dokumentów umieszczonych w poszczególnych tomach. Poszczególne tomy rozpoczyna się spisem treści dokumentów w nich zawartych.

Dokumenty opatruje się datą i podpisem ekspertów, podaje się pełne nazwy jednostek, w których prowadzono badania. Streszczenia badań bez załączonych szczegółowych ich wyników nie mogą być uznane za ważną i wiarygodną część dokumentacji.

Istotne dane dotyczące określonego zagadnienia, zaczerpnięte z dostępnych źródeł naukowych, włącza się do dokumentacji. Kopie stosownych artykułów, które zostały opublikowane, należy załączyć do badań własnych. Rezultaty uzyskane w badaniach własnych porównuje się i analizuje w kontekście danych opublikowanych w dostępnych danych naukowych.

Jeżeli wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego dotyczy produktu leczniczego przeznaczonego dla zwierząt, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi, we wprowadzeniu do dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa umieszcza się informację, czy substancje czynne farmakologicznie są wymienione w załączniku nr I, II lub III rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 z dnia 26 czerwca 1990 r. ustanawiającego wspólnotową procedurę dla określenia Maksymalnego Limitu Pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego (Dz. Urz. UE L 224 z 18.08.1990, str. 1—8; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 3, t. 10, str. 111—121).

Kolejność zagadnień w dokumentacji przedstawia się zgodnie z poniższym schematem:

III A 1 Opis produktu leczniczego weterynaryjnego

1.1 Dane dotyczące substancji czynnej

Jeżeli w produkcie występuje więcej niż jedna substancja czynna, dane każdej z nich przedstawia się zgodnie z poniższym schematem:

- 1) nazwa powszechnie stosowana (INN);
- 2) nazwa Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC);
- 3) nazwa Chemical Abstracts Service (CAS);
- 4) klasyfikacja:
 - a) terapeutyczna,
 - b) farmakologiczna;

- 5) stosowane synonimy i skróty;
- 6) wzór strukturalny;
- 7) wzór sumaryczny;
- 8) masa cząsteczkowa;
- 9) stopień zanieczyszczenia;
- 10) skład ilościowy i jakościowy zanieczyszczeń;
- 11) opis właściwości fizycznych:
 - a) wygląd,
 - b) temperatura topnienia,
 - c) temperatura wrzenia,
 - d) ciśnienie pary,
 - e) pH,
 - f) rozpuszczalność w wodzie — wyrażona w g/l, ze wskazaniem temperatury,
 - g) rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych — wyrażona w g/l, ze wskazaniem temperatury,
 - h) współczynnik rozdziału oktanol/woda,
 - i) gęstość,
 - j) wskaźnik refrakcji,
 - k) rotacja optyczna.

1.2 Dane dotyczące produktu:

- 1) postać farmaceutyczna;
- 2) wskazania do stosowania;
- 3) dawkowanie i sposób stosowania;
- 4) wielkość cząstek.

III A 2 Badania farmakologiczne

Przedstawia się dane, które są istotne z punktu widzenia oceny bezpieczeństwa produktu, uzyskane we wszystkich badaniach farmakologicznych. Jeżeli jest to konieczne, uwzględnia się także badania zamieszczone w części IV dokumentacji.

2.1 Farmakodynamika

2.2 Farmakokinetyka

III A 3 Badania toksykologiczne

Przedstawia się dane, które są istotne z punktu widzenia oceny bezpieczeństwa produktu, uzyskane we wszystkich badaniach toksykologicznych. Jeżeli brakuje wymaganych badań, należy przedstawić pełne uzasadnienie ich pominięcia.

3.1 Toksyczność po podaniu jednorazowym

3.2 Toksyczność po podaniu wielokrotnym

3.3 Badania tolerancji u docelowych gatunków zwierząt

Przedstawia się dane istotne z punktu widzenia oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego wete-

rynaryjnego dla człowieka. Jeżeli jest to konieczne, uwzględnia się także badania zamieszczone w części IV dokumentacji.

3.4 Wpływ na reprodukcję z oznaczaniem wpływu teratogennego

3.4.1 Badania wpływu na reprodukcję

3.4.2 Badania embriotoksyczności lub toksycznego wpływu na płód z badaniem teratogenności łącznie

3.5 Działanie mutagenne

3.6 Działanie rakotwórcze (jeżeli badanie jest wymagane)

III A 4 Inne badania

Przedstawia się dane istotne dla oceny bezpieczeństwa produktu, uzyskane we wszystkich przeprowadzonych badaniach.

4.1 Badania dotyczące immunotoksyczności, neurotoksyczności, działania uczulającego, działania drażniącego na spojówkę oka i skórę, wpływu na układ endokrynologiczny, wpływu na funkcję wątroby i nerek, wpływu na działanie enzymów i inne, jeżeli są wymagane

4.2 Obserwacje ze stosowania u ludzi

4.3 Badania mikrobiologiczne, w szczególności oznaczanie wpływu na mikroflorę przewodu pokarmowego człowieka oraz organizmy wykorzystywane w technologiach produkcji i przetwarzania żywności

4.3.1 Badania prowadzone u ludzi

4.3.2 Badania prowadzone u zwierząt

4.3.3 Badania *in vitro*

4.4 Badania metabolitów, zanieczyszczeń, innych substancji i postaci

III A 5 Bezpieczeństwo osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny

W ocenie zagrożeń dla zdrowia i życia osoby podającej produkt leczniczy weterynaryjny zwierzęciu uwzględnia się w szczególności:

5.1 Ocenę toksyczności lub innych szkodliwych cech substancji czynnych lub innych składników, w tym łatwopalności, uwzględniającą:

- 1) działanie drażniące na skórę;
- 2) działanie drażniące na spojówkę oka;
- 3) działanie uczulające na skórę;
- 4) toksyczność przezskórną, z uwzględnieniem badań wchłaniania *in vitro*;
- 5) toksyczność wziewną;
- 6) znane działania niepożądane podobnych produktów.

5.2 Oszacowanie stopnia narażenia osoby podającej produkt lub innych osób mogących mieć z nim kontakt, np. właścicieli zwierząt, dzieci, na negatywne skutki działania produktu w powiązaniu

z postacią farmaceutyczną i drogą podania produktu, uwzględniające:

- 1) drogę i stopień narażenia na szkodliwy wpływ produktu leczniczego weterynaryjnego, w szczególności wdychanie par, gazów i pyłów, z uwzględnieniem informacji dotyczących wielkości cząstek oraz prawdopodobieństwa powstawania pyłów w czasie typowego stosowania produktu; kontakt ze skórą, z uwzględnieniem możliwości rozlania produktu oraz postępowania ze zwierzęciem po podaniu produktu; spożycie, przypadkowe lub celowe; przypadkowe wstrzyknięcie;
- 2) częstotliwość stosowania oraz ilość (objętość) produktu podawaną jednorazowo;
- 3) wskazanie osoby, która ostatecznie będzie podawała produkt zwierzęciu, tj. lekarza weterynarii, hodowcy, właściciela zwierzęcia;
- 4) określenie potencjalnego ryzyka dla stosującego; pomocne może okazać się przedstawienie prawdopodobnego przebiegu najbardziej niebezpiecznego przypadku.

5.3 Wnioski uwzględniające działania mające na celu ograniczenie zagrożenia dla osób podających produkt zwierzęciu:

- 1) propozycje zapisów ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności dla osób podających produkt zwierzęciu;
- 2) określenie właściwej techniki podawania;
- 3) wskazanie innych czynników mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia negatywnych skutków podczas podawania produktu, w tym właściwej wielkości opakowań i specjalnych zabezpieczeń zamknięcia opakowania;
- 4) stosowanie odzieży ochronnej;
- 5) postępowanie w przypadku narażenia na działanie produktu, w tym przypadkowego wstrzyknięcia, z podaniem niezbędnych informacji dla lekarza medycyny;
- 6) wskazanie dozwolonych limitów narażenia zawodowego Occupational Exposure Limits — OELs, jeżeli zostały ustalone;
- 7) wyszczególnienie informacji, które umożliwią osobie podającej produkt zwierzęciu oszacowanie ryzyka związanego ze stosowaniem produktu, jeżeli dotyczy.

III A 6 Ocena wpływu na środowisko

6.1 Określenie stopnia i rozmiarów narażenia środowiska na działanie produktu leczniczego weterynaryjnego, jego substancji czynnych lub metabolitów (I faza)

6.2 Badania dotyczące II fazy, jeżeli są wymagane:

- 1) przemiany, którym podlegają substancje w glebie;
- 2) przemiany, którym podlegają substancje w środowisku wodnym i powietrzu;
- 3) wpływ substancji na organizmy wodne;
- 4) wpływ substancji na inne organizmy, z wyłączeniem gatunków docelowych.

6.3 Jeżeli zachodzi taka potrzeba, zatwierdzone środki ostrożności dotyczące zarządzania ryzykiem powinny zostać umieszczone w ChPLW.

Wnioski

Podmiot odpowiedzialny przedstawia wnioski końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego. Odpowiednie fragmenty opatruje się nagłówkami dotyczącymi tematyki podsumowywanych zagadnień, a w szczególności: bezpieczeństwa osoby podającej produkt zwierzęciu, bezpieczeństwa dla środowiska, bezpieczeństwa konsumenta żywności pochodzenia zwierzęcego.

Jeżeli jest to konieczne, załącza się również komentarz na temat ekspertyz przeprowadzonych przez inne właściwe instytucje międzynarodowe.

Jeżeli substancje czynne farmakologicznie są wymienione w załączniku nr I, II lub III rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 z dnia 26 czerwca 1990 r. ustanawiającego wspólnotową procedurę dla określenia Maksymalnego Limitu Pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego, należy określić ich aktualny status oraz odwołać się do raportu podsumowującego (summary report), jeżeli został opublikowany.

III B Dokumentacja dotycząca pozostałości

Dokumentację dotyczącą pozostałości przygotowuje się w osobnych, oznakowanych tomach. W pierwszym tomie zamieszcza się ogólny spis treści określający umiejscowienie (numer tomu i numery stron) załączonych dokumentów. Poszczególne tomy rozpoczynają się spisem treści dokumentów w nich zawartych.

Dokumenty opatruje się datą i podpisem ekspertów, podaje się pełne nazwy jednostek, w których prowadzono badania. Streszczenia badań bez załączonych szczegółowych ich wyników nie mogą być uznane za ważną i wiarygodną część dokumentacji.

Istotne dane dotyczące określonego zagadnienia, zaczerpnięte z dostępnych źródeł naukowych, włącza się do dokumentacji. Kopie stosownych artykułów, które zostały opublikowane, należy załączyć do badań własnych. Rezultaty uzyskane w badaniach własnych porównuje się i analizuje w kontekście danych opublikowanych w dostępnych źródłach naukowych.

Jeżeli wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego dotyczy produktu leczniczego przeznaczonego dla zwierząt, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi, we wprowadzeniu do dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa umieszcza się informacje, czy substancje czynne farmakologicznie są wymienione w załączniku nr I, II lub III rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 z dnia 26 czerwca 1990 r. ustanawiającego wspólnotową procedurę dla określenia Maksymalnego Limitu Pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego.

Dokumentacja dotycząca pozostałości uwzględnia:

- 1) wprowadzenie określające przedmiot badań wraz z załączeniem wszystkich istotnych danych naukowych;
- 2) szczegółowy opis produktu będącego przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego: skład, czystość lub zanieczyszczenia, oznakowanie serii, odniesienie do produktu końcowego, aktywność właściwą i czystość radiochemiczną substancji znakowanych z podaniem położenia atomów znacznikowych w cząsteczce;
- 3) szczegółowy protokół doświadczenia uwzględniający opis metody, aparatury i materiałów zastosowanych w badaniu, opis zwierząt użytych w badaniu: gatunek, rasa lub szczep, pochodzenie, numer identyfikacyjny, warunki utrzymania i żywienia; w razie braku któregośkolwiek z wymaganych testów w protokole zamieszcza się pełne uzasadnienie jego pominięcia;
- 4) wszystkie uzyskane wyniki, bez względu na to, czy są korzystne/niekorzystne dla produktu; oryginalne dane należy przedstawić w odpowiednio szczegółowy sposób, umożliwiający osobie oceniającej dokonanie krytycznej oceny wyników niezależnie od interpretacji dokonanej przez osobę prowadzącą badania; oprócz objaśnień w formie opisowej do wyników mogą być załączone ilustracje/schematy;
- 5) statystyczną analizę wyników, jeżeli jest wymagana, zgodnie z programem badań, z określeniem zmienności w obrębie wyników;
- 6) obiektywną analizę uzyskanych wyników badań wraz z podaniem ustalonych lub proponowanych wartości Maksymalnego Limitu Pozostałości (MRL) dla substancji czynnej produktu, ze wskazaniem markera pozostałości oraz tkanek docelowych i propozycją okresów karencji zapewniających, że poziom pozostałości w tkankach i produktach pochodzenia zwierzęcego nie przekroczy Maksymalnego Limitu Pozostałości (MRL).

Kolejność zagadnień w dokumentacji przedstawia się zgodnie z poniższym schematem:

III B 1 Opis produktu leczniczego weterynaryjnego

W opisie substancji czynnej produktu należy posłużyć się schematem podanym w części III A 1.

Dodatkowo należy podać następujące informacje:

- 1) postać farmaceutyczną zastosowaną w badaniach pozostałości w odniesieniu do postaci produktu końcowego;
- 2) w przypadku badań z wykorzystaniem radioaktywnych substancji znacznikowych należy określić charakter i położenie substancji znacznikowej w cząsteczce oraz aktywność i czystość radiochemiczną substancji znakowanych.

III B 2 Badania pozostałości

- 2.1 Farmakokinetyka (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie u docelowych gatunków zwierząt, po podaniu drogą zgodną ze wskazaniami)
- 2.2 Eliminacja pozostałości
- 2.3 Maksymalne Limity Pozostałości (MRL)
- 2.4 Okres karencji, wyznaczony, jeżeli jest to możliwe, na podstawie metod statystycznych zalecanych przez Komitet do spraw Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP)

III B 3 Metody analityczne

- 3.1 Opis metody (należy podać w ogólnie przyjętym schemacie, np. format ISO 78/2)
- 3.2 Walidacja metody
 - 3.2.1 Swoistość
 - 3.2.2 Dokładność łącznie z określeniem czułości
 - 3.2.3 Precyzja
 - 3.2.4 Granica wykrywalności
 - 3.2.5 Granica oznaczalności
 - 3.2.6 Praktyczność i łatwość zastosowania w warunkach laboratoryjnych
 - 3.2.7 Podatność na zakłócenia
 - 3.2.8 Stabilność przy przechowywaniu (jeżeli próbki są przechowywane przed skierowaniem do badania)

Wnioski

Podmiot odpowiedzialny występujący z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, oprócz raportu eksperta, przedstawia własny pogląd oraz wnioski na temat wyników badań pozostałości oraz propozycję okresu karencji.

CZĘŚĆ IV — DOKUMENTACJA PRZEDKLINICZNA I KLINICZNA

IV A Dokumentacja przedkliniczna

IV A 1 Farmakodynamika

IV A 2 Farmakokinetyka

IV A 3 Badania tolerancji u docelowych gatunków zwierząt

IV A 4 Dane z zakresu oporności

IV B Dokumentacja kliniczna

Rozbudowana, złożona dokumentacja kliniczna wymaga załączenia na początku pierwszego tomu streszczenia dokumentacji w formie opisowej. Jeżeli dokumentacja taka liczy kilka/kilkanaście tomów, wówczas dodatkowo na początku każdego tomu należy załączyć jedno-, dwustronicowe streszczenie danych w nim zawartych oraz spis treści. Krótkie streszczenia mogą być podstawą do przygotowania ogólnego streszczenia wszystkich danych zawartych w dokumentacji dotyczącej skuteczności.

Dla większej przejrzystości dokumentacji opisowe streszczenia poprzedza się tabelarycznymi zestawieniami przeprowadzonych badań klinicznych, w których należy podać informacje na temat rodzaju przeprowadzonych badań, w szczególności: biorównoważności, biodostępności, badań mających na celu ustalenie dawki, badań mających na celu potwierdzenie prawidłowości wyboru dawki, badań laboratoryjnych, badań terenowych, liczbę przeprowadzonych badań danego rodzaju oraz liczbę uczestniczących w nich zwierząt.

Dokumentacja badań przedklinicznych i klinicznych uwzględnia:

- 1) wprowadzenie określające przedmiot badań z załączonymi wszystkimi istotnymi danymi naukowymi;
- 2) wszystkie badania przedkliniczne i kliniczne przedstawione w szczegółowy sposób, umożliwiające ich obiektywną ocenę;
- 3) wyniki uzyskane we wszystkich badaniach bez względu na to, czy są one korzystne/niekorzystne.

IV A Dokumentacja przedkliniczna

Dokumentacja dotycząca badań przedklinicznych zawiera dodatkowo:

- 1) streszczenie badań;
- 2) szczegółowy protokół doświadczenia uwzględniający opis metody, aparatury i materiałów zastosowanych w badaniu, opis zwierząt użytych w badaniu: gatunek, rasę lub szczep, masę ciała, płeć, oznakowanie, dawkę, drogę podania i sposób stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 3) statystyczną analizę wyników, jeżeli jest wymagana;
- 4) obiektywną analizę uzyskanych wyników wraz z wnioskami dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności badanego produktu.

IV A 1 Farmakodynamika

Wszystkie najważniejsze dane streszcza się w formie pisemnej lub tabelarycznej.

Należy przedstawić szczegółowe dane dotyczące:

- 1) działania farmakodynamicznego w kontekście oczekiwanego działania leczniczego z uwzględnieniem informacji na temat ustalenia optymalnej dawki oraz warunków stosowania produktu;
- 2) innych efektów farmakodynamicznych niezwiązanych z działaniem leczniczym, co dotyczy szczególnie produktów przeciwpasożytniczych; w tym przypadku należy mieć na uwadze, że efekty farmakodynamiczne mogą dotyczyć zarówno pasaża, jak i żywiciela;
- 3) oddziaływania na narządy i funkcje fizjologiczne organizmu z określeniem zależności pomiędzy wystąpieniem i nasileniem działań niepożądanych a wielkością zastosowanych dawek;

- 4) streszczenia wyników z podaniem zastosowanej metody badań dotyczących ustalania dawki poprzez stopniowe jej zwiększanie; jeżeli badania takie nie były przeprowadzone, należy przedstawić szczegółowe uzasadnienie wyboru proponowanego dawkowania; w przypadku gdy dawkowanie oparte zostało na danych naukowych, należy precyzyjnie określić, w którym miejscu dokumentacji stosowne dane zostały załączone, oraz podać zasadność odwoływania się do tych danych.

IV A 2 Farmakokinetyka

Streszczenie tej części dokumentacji zawiera opis podstawowego profilu farmakokinetycznego oraz parametrów farmakokinetycznych w odniesieniu do substancji czynnych oraz aktywnych metabolitów, jeżeli to konieczne. W szczególności uwzględnia ono:

- 1) szybkość i stopień wchłaniania;
- 2) dystrybucję z uwzględnieniem wiązania z białkami krwi;
- 3) metabolizm z uwzględnieniem tworzenia aktywnych i nieaktywnych metabolitów;
- 4) wydalanie substancji czynnej w formie niezmienionej lub metabolitów.

Należy określić parametry odnoszące się do szybkości oraz dróg eliminacji, jak również określić istotne z klinicznego punktu widzenia cechy, takie jak: przenikanie do płynów ustrojowych, akumulacja w tkankach docelowych, rola metabolitów mających wpływ na działanie lecznicze. Należy także podać, z klinicznego punktu widzenia, znaczenie wchłaniania produktu do krążenia ogólnego w kontekście możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

Wyniki farmakokinetycznych badań biodostępności lub biorównoważności [$C_{\max}$ (maksymalne stężenie w surowicy krwi), $T_{\max}$ (czas, po jakim osiągnięte jest maksymalne stężenie substancji w surowicy krwi), AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia produktu leczniczego od czasu)] streszcza się, a stosowne dane przedstawia się w formie tabeli i wykresów. Podsumowanie i wnioski przygotowuje się na podstawie odpowiednich metod statystycznych z uwzględnieniem wyników testów uwalniania, jeżeli sytuacja tego wymaga.

Jeżeli pomiędzy substancją czynną produktu leczniczego a innymi produktami leczniczymi zachodzą farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne interakcje lub gdy istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia takich oddziaływań, należy przedstawić szczegółowy opis, a także określić ich znaczenie z klinicznego punktu widzenia. Należy także zaproponować sposób zapisu wszelkich sformułowań odnoszących się do interakcji w proponowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego.

W przypadku gdy dane farmakokinetyczne są dodatkowo poparte informacjami zawartymi w źródłach naukowych, należy precyzyjnie określić, w którym miejscu dokumentacji znajdują się te dane, oraz podać zasadność odwoływania się do tych danych.

Należy opisać wchłanianie systemowe z postaci farmaceutycznych, których zadaniem ma być działanie niesystemowe (miejscowe). Wyniki badań krwi/osocza, moczu lub kału powinny zostać podsumowane. Ponadto należy omówić znaczenie kliniczne wchłaniania systemowego w kontekście możliwych działań niepożądanych.

IV A 3 Badania tolerancji u docelowych gatunków zwierząt

Należy przedstawić streszczenie zastosowanych metod oraz wyników badań tolerancji u docelowych gatunków zwierząt, ze szczególnym uwzględnieniem liczby zwierząt uczestniczących w badaniu, czasu trwania badania, warunków, w jakich badania były prowadzone, zastosowanych dawek i częstotliwości podawania produktu leczniczego weterynaryjnego oraz metod badania. Należy dokonać oceny wszystkich działań niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju i stopnia nasilenia oraz częstotliwości ich występowania, w oparciu o stosunek tzw. korzyści i ryzyka ocenianego produktu leczniczego weterynaryjnego. Należy przedstawić i podsumować wszystkie propozycje zapisów w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego odnoszące się do działań niepożądanych, przeciwwskazań, interakcji oraz ostrzeżeń specjalnych dotyczących stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego.

W podsumowaniu wyników badań tolerancji właściwe i pomocne mogą być odniesienia do innych przeprowadzonych badań, w szczególności badań mających na celu potwierdzenie dawki czy badań terenowych. W przypadku gdy badania tolerancji są dodatkowo udokumentowane informacjami zawartymi w źródłach naukowych, należy precyzyjnie określić, w której części dokumentacji znajdują się te dane, oraz podać zasadność odwoływania się do tych danych.

IV A 4 Dane z zakresu oporności

Należy przedstawić streszczenie danych na temat oporności drobnoustrojów lub pasożytów na substancje czynne, w tym mechanizm jej powstawania, szybkość narastania oraz geograficznego rozprzestrzenienia się. Pożądane jest także przeprowadzenie analizy wpływu powyższych czynników na skuteczność produktu leczniczego weterynaryjnego.

Należy przedstawić propozycję wszystkich zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego, które powinny znaleźć się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, co ma na celu ograniczenie rozwoju oporności. Jeżeli nie istnieją dowody świadczące o występowaniu oporności, należy przeprowadzić analizę najbardziej prawdopodobnych mechanizmów jej ewentualnego powstawania.

W przypadku gdy wnioski na temat braku oporności zostały sformułowane na podstawie danych naukowych, należy określić, czy specjalnie w tym celu został przeprowadzony szczegółowy przegląd dostępnych danych, czy też brak danych o występowaniu oporności został zinterpretowany jako dowód jej nieistnienia.

IV B Dokumentacja kliniczna

Streszczenia wyników badań klinicznych wraz z uzasadnieniem wyboru dawki powinny dawać jasny obraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u docelowych gatunków zwierząt.

Należy załączyć tabelaryczne zestawienia wszystkich przeprowadzonych badań klinicznych. W tabelach należy zamieścić charakterystykę przeprowadzonych badań, uwzględniającą następujące dane:

- 1) nazwę badań;
- 2) kraj, w którym zostały przeprowadzone;
- 3) plan badań;
- 4) liczbę zwierząt uczestniczących w badaniu;
- 5) dawkowanie i drogę podania produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 6) czas trwania leczenia;
- 7) określenie produktu referencyjnego w przypadkach, których dotyczy;
- 8) kryteria oceny;
- 9) wyniki.

W pierwszej kolejności należy zamieścić dane uzyskane w przebiegu badań kontrolowanych, a następnie podać badania niekontrolowane. Najważniejsze badania streszcza się osobno, np. w formie tabelarycznej. Dodatkowo należy wyszczególnić badania, w wyniku których uzyskano przekonujące dowody świadczące o skuteczności badanego produktu leczniczego weterynaryjnego, a także potwierdzające prawidłowość zastosowanego dawkowania.

Streszczenia badań przygotowane jako połączenie formy opisowej i tabelarycznej powinny w jasny i zrozumiały sposób odzwierciedlać protokół badań, ze szczególnym uwzględnieniem następujących danych:

- 1) celu badania;
- 2) planu badania;
- 3) charakterystyki uczestniczących w badaniu zwierząt;
- 4) rodzaju i czasu trwania zastosowanego leczenia;
- 5) kryteriów oceny skuteczności i bezpieczeństwa;
- 6) analizy statystycznej wyników.

Wszelkie odstępstwa od protokołu w przebiegu badania należy opisać.

Protokół powinien zawierać ponadto:

- 1) liczbę zwierząt uczestniczących w badaniu;
- 2) analizę porównawczą poszczególnych grup zwierząt;

3) liczbę zwierząt wycofanych z badania, z podaniem przyczyn ich wycofania;

4) liczbę obserwacji użytych do przeprowadzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Należy określić także inne czynniki wpływające na przebieg badania, takie jak: położenie geograficzne i warunki klimatyczne miejsca badania, warunki utrzymania i hodowli zwierząt oraz aktywność ruchową poszczególnych grup zwierząt.

W dokumentacji zamieszcza się wszystkie badania. Dokumentacja powinna zawierać odpowiednie objaśnienia i określać, w których badaniach uzyskano pozytywne wyniki, a które zakończyły się rezultatami negatywnymi. Należy przedstawić wyniki wszystkich parametrów, na podstawie których oceniana była skuteczność, wraz z ich analizą statystyczną. Należy podać liczbę i udział procentowy zwierząt wycofanych z powodu braku skuteczności podawanego preparatu, jak również liczbę zwierząt wycofanych z innych przyczyn. Analizując uzyskane wyniki, należy odnieść się do możliwości zafalszowania wyników poprzez wpływ czynników nieobiektywnych. Wyniki oceny skuteczności przedstawia się w odniesieniu do zastosowanych dawek produktu leczniczego weterynaryjnego. Należy także określić zależność pomiędzy zastosowanym

dawkowaniem a skutecznością dla każdego wskazania.

Ponadto w dokumentacji powinna znaleźć się informacja na temat kontroli jakości przeprowadzonych badań, prawidłowości wyboru postaci farmaceutycznej, zgodności prowadzenia badań z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej weterynaryjnej (GCP).

W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych przeznaczonych do długotrwałego stosowania należy uzasadnić konieczność długoterminowego ich stosowania oraz określić skuteczność działania produktu leczniczego weterynaryjnego w powyższej terapii.

Należy również określić długoterminowy schemat dawkowania w kontekście prawdopodobieństwa narastania oporności, jeżeli dotyczy.

W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych złożonych efekt terapeutyczny powinien być rozpatrywany przez porównanie każdego składnika. Dawka i proporcje substancji powinny być uzasadnione. Stopień tolerancji powinien być oceniony, działania niepożądane powinny być podsumowane przy użyciu metod statystycznych.

SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI DOŁĄCZANEJ DO WNIOSKU
O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO IMMUNOLOGICZNEGO

CZĘŚĆ I – STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

I A Wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego oraz dokumenty uzupełniające dołączane do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego zgodnie z wykazem zawartym w formularzu tego wniosku

I B Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego immunologicznego, ulotka, oznakowanie opakowań

I B 1 Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego

I B 2 Ulotka, oznakowania opakowania bezpośrednio, zewnętrznego

I B 3 Kopie Charakterystyk Produktu Leczniczego Weterynaryjnego zatwierdzone przez właściwe organy w państwach członkowskich Unii Europejskiej, jeżeli ma to zastosowanie

I C Raporty ekspertów

I C 1 Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej

I C 2 Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym dokumentacja pozostałości oraz ekotoksyczności

I C 3 Raport eksperta na temat dokumentacji przedklinicznej i klinicznej

Zamieszczone w części I C raporty ekspertów powinny uwzględniać:

1) skrócony profil produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego, w którym określa się:

a) rodzaj wniosku weterynaryjnego oraz:

- nową substancję czynną,
- odpowiednik gotowego oryginalnego produktu,
- nową kombinację znanych substancji czynnych,
- nową metodę wytwarzania,

b) nazwę produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego wraz z nazwą międzynarodową substancji czynnej,

c) postać farmaceutyczną wraz z drogą podania, mocą i rodzajem opakowań, w jakich produkt będzie dostępny na rynku,

d) wskazania do stosowania, z uwzględnieniem docelowych gatunków zwierząt,

e) ostrzeżenia i środki ostrożności w odniesieniu do docelowych gatunków zwierząt oraz innych gatunków zwierząt i osób podających produkt zwierzętom,

f) informację na temat dopuszczenia do obrotu produktu w innych krajach oraz środków przedsięwziętych jako wynik prowadzenia monitorowania działań niepożądanych;

2) krytyczną ocenę dokumentacji;

3) opinię eksperta uzasadniającą stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego zgodnie z proponowanymi wskazaniem, zalecanym dawkowaniem i sposobem stosowania;

4) streszczenie wszystkich najważniejszych danych;

5) podpis eksperta oraz datę i miejsce sporządzenia raportu;

6) dane eksperta, w tym informacje o jego wykształceniu, odbytych szkoleniach, doświadczeniu zawodowym oraz ewentualnej zależności między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym występującym z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego.

I C 1 Raport eksperta na temat dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

W części dokumentacji odnoszącej się do jakości produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych, w tym produktów zawierających organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) lub składających się z GMO, należy przedstawić nie obszerniejsze niż 30-stronicowe streszczenie danych zawartych w dokumentacji w formie opisowej. Należy przedstawić odniesienia do części II oraz innych odpowiednich części dokumentacji.

Do raportu eksperta należy załączyć w formie tabelarycznej streszczenie danych zawartych w ocenie dokumentacji.

Ekspert przygotowujący raport w zakresie dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej dokonuje krytycznej oceny danych zawartych w dokumentacji.

Raport zawiera:

1) opis składu produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego z przedstawieniem różnic w składzie produktu użytego w badaniach skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu ze składem produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego, który jest przeznaczony do obrotu, z uwzględnieniem specyfikacji dla substancji czynnych, adiuwantu lub użytego rozpuszczalnika, obowiązujących od momentu zwolnienia serii do końca okresu trwałości;

2) opis ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym immunologicznym z przedstawieniem uzasadnienia wyboru użytych szczepów w odniesieniu do istniejącej sytua-

- cji epizootycznej; w przypadku GMO należy podać uzasadnienie użytych metod i trwałości otrzymanych zmian; uzasadnienie wyboru i ilości użytego adiuwantu, stabilizatora, rozpuszczalnika;
- 3) opis metody wytwarzania wraz z uzasadnieniem, czy wybrana metoda oraz kontrole prowadzone w trakcie procesu wytwarzania gwarantują otrzymanie serii produktu o żądanej jakości;
 - 4) opis walidacji procesu z podaniem oceny; należy wykazać, że przedstawione dane zapewniają właściwą jakość produktu;
 - 5) opis kontroli substancji czynnych wymienionych w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące kontroli substancji czynnych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, wraz z oceną wszelkich odstępstw od danych zawartych w tej farmakopei;
 - 6) opis kontroli substancji czynnych niewymienionych w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące kontroli substancji czynnych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym oraz uzasadnienie wyboru biologicznych materiałów użytych do produkcji oraz sposobu ich wytwarzania, z uwzględnieniem opisu tkanek, gatunków, kraju pochodzenia, metod kontroli i działań podjętych w celu zapewnienia braku zanieczyszczeń w produkcie;
 - 7) opis substancji pomocniczych wraz z uzasadnieniem proponowanej specyfikacji; w przypadku nowych substancji pomocniczych zamieszcza się pełne dane wraz z odniesieniem do danych zawartych w raporcie eksperta dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu;
 - 8) opis materiału, z którego wykonane jest opakowanie bezpośrednie, oraz wyniki badań potwierdzających zasadność wyboru użytego materiału w kontekście proponowanych warunków przechowywania i sposobu stosowania produktu;
 - 9) opis środków podjętych w odniesieniu do materiałów pochodzenia zwierzęcego w kontekście ochrony przed gąbczastymi encefalopatiami;
 - 10) opis kontroli produktów pośrednich;
 - 11) opis kontroli produktu końcowego z uzasadnieniem proponowanej specyfikacji oraz metod kontroli; dobór metod testowych powinien być uzasadniony z punktu widzenia badań walidacyjnych, analizy serii i danych dotyczących zmienności procesu wytwarzania; wyniki badań poszczególnych serii powinny zostać porównane w celu udowodnienia powtarzalności procesu produkcyjnego;
 - 12) opis stabilności substancji czynnych; należy odnieść się do różnic w stabilności poszczególnych partii użytego antygeny, proponowanych warunków przechowywania oraz czasu przechowywania przed ponownym badaniem zgodności ze specyfikacją;
 - 13) opis trwałości produktu końcowego wraz z oceną wyników badań trwałości i analizą danych, metod określania okresu trwałości wraz z uzasadnieniem proponowanych warunków przechowywania;
 - 14) opis analizy ryzyka dla środowiska, w tym także dla innych zwierząt, ze szczególnym uwzględnieniem siewstwa antygeny produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego, rewersji do wirulencji i innych czynników mogących wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu;
 - 15) listę publikacji wykorzystanych przez autora raportu, innych niż dane zawarte w dokumentacji.
- I C 2 Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym dokumentacji pozostałości i ekotoksyczności produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego
- W części dokumentacji odnoszącej się do bezpieczeństwa i pozostałości produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych, w tym produktów zawierających organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) lub składających się z GMO, należy przedstawić nie obszerniejsze niż 30-stronicowe streszczenie danych zawartych w dokumentacji w formie opisowej. Należy przedstawić odniesienia do części II oraz innych odpowiednich części dokumentacji. Do raportu eksperta należy załączyć w formie tabelarycznej streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji.
- Ekspert przygotowujący raport w zakresie dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa i pozostałości dokonuje krytycznej oceny danych zawartych w dokumentacji.
- Raport zawiera:
- 1) ocenę prawidłowości przedstawionych danych w odniesieniu do omawianego produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego;
 - 2) ocenę kompletności danych z zakresu bezpieczeństwa dla każdego z docelowych gatunków zwierząt;
 - 3) ocenę zgodności z wymaganiami farmakopei, jeżeli dotyczy;
 - 4) potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego u docelowych gatunków zwierząt;
 - 5) ocenę bezpieczeństwa produktu dla osób stosujących produkt leczniczy weterynaryjny immunologiczny lub bezpieczeństwa niewykorzystanych pozostałości produktu;
 - 6) ocenę proponowanych ostrzeżeń zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego i w danych naukowych w świetle otrzymanych wyników.

Ponadto jest zalecane, aby raport eksperta uwzględniał ocenę bezpieczeństwa dla środowiska w odniesieniu do antygenów lub mikroorganizmów zawartych w produkcie leczniczym weterynaryjnym immunologicznym, w tym także zmodyfikowanych genetycznie.

I C 3 Raport eksperta na temat dokumentacji przedklinicznej i klinicznej produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

W części dokumentacji odnoszącej się do skuteczności produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych, w tym produktów zawierających organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) lub składających się z GMO, należy przedstawić w formie opisowej nie obszerniejsze niż 30-stronicowe streszczenie danych zawartych w dokumentacji. Należy przedstawić odniesienia do części II oraz innych odpowiednich części dokumentacji. Do raportu eksperta należy załączyć w formie tabelarycznej streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji.

Ekspert przygotowujący raport w zakresie dokumentacji dotyczącej skuteczności dokonuje krytycznej oceny dokumentacji.

Raport zawiera:

- 1) ocenę prawidłowości przedstawionych danych;
- 2) ocenę kompletności danych z zakresu skuteczności dla proponowanej dawki i drogi podania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego;
- 3) ocenę zgodności z wymaganiami farmakopei, jeżeli dotyczy;
- 4) uzasadnienie przedstawionych danych w odniesieniu do proponowanych wskazań;
- 5) uzasadnienie przedstawionych w dokumentacji danych w kontekście rodzaju, zakresu i czasu trwania odpowiedzi immunologicznej.

CZĘŚĆ II – DOKUMENTACJA CHEMICZNA, FARMACEUTYCZNA I BIOLOGICZNA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO IMMUNOLOGICZNEGO

II A Skład produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego i proponowany sposób opakowania

- II A 1** Skład produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego
- II A 2** Pojemnik (krótki opis)
- II A 3** Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym weterynaryjnym immunologicznym
- II A 4** Skład serii produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego użytego do badań klinicznych weterynaryjnych

II B Opis metody wytwarzania końcowego produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

- II B 1** Schemat blokowy procesu wytwarzania z uwzględnieniem wszystkich etapów oraz wielkości typowej serii produkcyjnej
- II B 2** Szczegółowy opis każdego etapu w schemacie blokowym
- II B 3** Wyniki walidacji procesu wytwarzania

II C Wytwarzanie i kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

II C 1 Materiały wyjściowe wymienione w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące materiałów wyjściowych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym

II C 2 Materiały wyjściowe niewymienione w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące materiałów wyjściowych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym

II D Szczególne środki podjęte w celu ochrony przed przenoszeniem się gąbczastych encefalopatii zwierząt

II E Badania kontrolne w trakcie wytwarzania

II E 1 Schemat blokowy procesu wytwarzania z zaznaczeniem i identyfikacją kodów etapów produkcji, na których przeprowadzane są badania kontrolne produktów pośrednich

II E 2 Etap kontroli

II E 3 Wyniki badań trzech kolejnych cykli produkcyjnych

II F Badania kontrolne produktu końcowego

II F 1 Tytuł i kod przeprowadzanych badań

II F 2 Czas i częstotliwość badania

II F 3 Funkcja badania

II F 4 Krótki opis badania

II F 5 Zakres tolerancji dla wyników badania

II F 6 Wyniki badania trzech kolejnych cykli produkcyjnych

II G Badania stabilności

II G 1 Stabilność produktu końcowego

II G 2 Stabilność produktu po rekonstytucji

II H Dane dotyczące oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych zawierających organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) lub składających się z GMO

Wszystkie procedury analityczne należy opisać szczegółowo, w sposób umożliwiający powtórzenie badań. Wszystkie badania muszą być zwalidowane, a wyniki walidacji załączone.

II A Skład produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego i proponowany sposób opakowania

Nazwa substancji	Ilość (w odniesieniu do substancji czynnych wyrażona jako liczba komórek/cząstek wirusowych, zawartość specyficznych białek, wartości w jednostkach masy, jednostkach międzynarodowych lub jednostkach aktywności biologicznej w przeliczeniu na jednostkę dawkowania lub objętości; dla substancji pomocniczych i adiuwantów: jednostki masy lub objętości)	Funkcja	Odniesienie do wymagań jakościowych
Substancje czynne			
Składniki adiuwantu			
Substancje pomocnicze			
Substancje wchodzące w skład postaci farmaceutycznej			

II A 2 Pojemnik (krótki opis)

W opisie opakowania bezpośredniego określa się materiał opakowania, skład jakościowy, system zamknięcia, sposób otwierania, szczegóły dotyczące sterylizacji składników opakowania. Należy także przedstawić odniesienia do stosownych wymagań farmakopealnych oraz załączyć dostępne certyfikaty i specyfikacje.

II A 3 Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym weterynaryjnym immunologicznym

Przedstawia się badania wraz z uzasadnieniem składu, składników i opakowania bezpośredniego, poparte danymi z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym immunologicznym. Należy przedstawić uzasadnienie dla ewentualnych nadmiarów oraz wykazać skuteczność nowych systemów konserwujących.

II A 4 Skład serii produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego użytego do badań klinicznych weterynaryjnych

Więcej szczegółów — patrz część 2A załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE

II B Opis metody wytwarzania końcowego produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego**II B 1 Schemat blokowy procesu wytwarzania z uwzględnieniem wszystkich etapów oraz wielkości typowej serii produkcyjnej****II B 2 Szczegółowy opis każdego etapu w schemacie blokowym**

W przypadku procesu mieszania szczegóły dotyczące ilości wszystkich użytych substancji przedstawia się w formie tabelarycznej, tak jak w części II A 1, jeżeli to możliwe.

II B 3 Wyniki walidacji procesu wytwarzania

Więcej szczegółów — patrz część 2B załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE

II A 1 Skład produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego**II C Wytwarzanie i kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego**

II C 1 Materiały wyjściowe wymienione w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące materiałów wyjściowych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym

1.1 Tytuł stosownej monografii farmakopealnej**1.2 Nazwa i kod jednoznacznie identyfikujące materiał wyjściowy**

II C 2 Materiały wyjściowe niewymienione w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania dotyczące materiałów wyjściowych określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym

2.1 Biologiczne materiały wyjściowe**2.1.1 Nazwa i kod jednoznacznie identyfikujące materiał wyjściowy****2.1.2 Opis materiału wyjściowego określający:**

- 1) pochodzenie wszystkich użytych materiałów wyjściowych;
- 2) historię pasażu wszystkich użytych materiałów posiewowych;
- 3) przygotowanie i opis puli szczepu wyjściowego;

- 4) kontrolę i badania wykonane na puli szczepu wyjściowego;
- 5) przygotowanie i opis szczepu produkcyjnego danej serii szczepionki;
- 6) kontrole i badania wykonane na szczepie produkcyjnym danej serii szczepionki;
- 7) warunki przechowywania szczepu wyjściowego oraz szczepu produkcyjnego danej serii szczepionki.

2.1.3 Funkcja materiału wyjściowego

2.1.4 Identyfikacja i cechy materiału wyjściowego

2.1.5 Proces wytwarzania wraz z opisem kontroli w trakcie procesu oraz walidacji procesu:

- 1) wzmacnianie/hodowla;
- 2) oczyszczanie;
- 3) inaktywacja.

2.1.6 Szczepionki produkowane na drodze inżynierii genetycznej przy użyciu technologii rekombinacji DNA:

- 1) materiały wyjściowe:
 - a) użyty gen: nazwa, pochodzenie, sposób izolacji, sekwencja,
 - b) opis wyjściowych szczepów lub linii komórkowych: nazwa, pochodzenie, historia, identyfikacja, cechy, potencjalne zanieczyszczenia mikrobiologiczne lub wirusowe;
- 2) przygotowanie szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej:
 - a) konstruowanie wektora ekspresyjnego: nazwa, pochodzenie, funkcja replikonu, promotor, enhancer i inne elementy regulujące, geny używane do selekcji, inne otwarte ramki odczytu, sposób wprowadzania do szczepu produkcyjnego,
 - b) istotne dane dotyczące fuzji i klonowania;
- 3) opis powstałego szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej:
 - a) biologiczne właściwości różnych elementów stwierdzonych w końcowej strukturze i szczegóły dotyczące genów podlegających ekspresji, występowanie w komórkach wektora zintegrowanego lub poza-chromosomalnego, liczba kopii,
 - b) wykazanie, że budowa jest identyczna z oczekiwaną;

4) ekspresja konstytutywna lub kontrolowana;

5) stabilność genetyczna:

- a) stabilność konstrukcji,
- b) stabilność segregacji,
- c) stabilność przed i po maksymalnym poziomie pasażu używanego w produkcji na pełną skalę; jeśli do produkcji stosuje się linie ciągłe, należy przedstawić stabilność genetyczną w tych warunkach.

2.2 Materiały wyjściowe inne niż biologiczne

2.2.1 Nazwa materiału wyjściowego:

- 1) nazwa handlowa;
- 2) synonimy naukowe.

2.2.2 Opis i funkcja materiału wyjściowego

2.2.3 Metody identyfikacji

2.2.4 Czystość

2.2.5 Okres trwałości

2.2.6 Kontrola i badania przeprowadzane na materiałach wyjściowych

2.3 Podłoża przygotowywane we własnym zakresie

2.3.1 Materiały wyjściowe do przygotowywania podłoża

2.3.2 Skład ilościowy podłoża

2.3.3 Metody przygotowania z uwzględnieniem procedury sterylizacji i metody ich walidacji

2.3.4 Kontrole i badania przeprowadzone na podłożach przygotowanych we własnym zakresie

Więcej szczegółów — patrz część 6C załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE

II D Szczególne środki podjęte w celu ochrony przed przenoszeniem się gąbczastych encefalopatii zwierząt

Więcej szczegółów — patrz część 6D załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE

II E Badania kontrolne w trakcie wytwarzania

Jeżeli w ramach Dobrej Praktyki Wytwarzania stosowane jest kodowanie, tych samych kodów należy używać w całym rozdziale.

II E 1 Schemat blokowy procesu wytwarzania z zaznaczeniem i identyfikacją kodów etapów produkcji, na których przeprowadzane są badania kontrolne produktów pośrednich

II E 2 Etap kontroli

2.1 Tytuł i kod przeprowadzanych badań

2.2 Czas i częstotliwość badania

2.3 Funkcja badania

2.4 Krótki opis badania

Szczegółowy opis wykonywanych badań wraz z opisem i wynikami walidacji przedstawia się w załączniku do niniejszej części dokumentacji.

2.5 Zakres tolerancji dla wyników badań

II E 3 Wyniki badań trzech kolejnych cykli produkcyjnych

Więcej szczegółów — patrz część 6E załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE

II F Badania kontrolne produktu końcowego

II F 1 Tytuł i kod przeprowadzanych badań

II F 2 Czas i częstotliwość badania

II F 3 Funkcja badania

II F 4 Krótki opis badania

Szczegółowy opis wykonywanych badań wraz z opisem i wynikami walidacji przedstawia się w załączniku do niniejszej części dokumentacji.

II F 5 Zakres tolerancji dla wyników badania

II F 6 Wyniki badania trzech kolejnych cykli produkcyjnych

Więcej szczegółów — patrz część 6F załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE

II G Badania stabilności

II G 1 Stabilność produktu końcowego:

1.1 Warunki przechowywania i okres trwałości (w formie tabelarycznej)

1.2 Dla każdego badanego parametru informacje o co najmniej trzech seriach produktu immunologicznego obejmujące:

1) przeprowadzane badania;

2) krótki opis badań;

Szczegółowy opis wykonywanych badań wraz z wynikami walidacji przedstawia się w załączniku do niniejszej części dokumentacji.

3) tabelaryczne zestawienie wyników z uwzględnieniem numeru serii, daty produkcji i daty badania wraz z uzasadnieniem okresu trwałości.

II G 2 Stabilność produktu po rekonstrukcji

2.1 Warunki przechowywania i okres trwałości (w formie tabelarycznej)

2.2 Dla każdego badanego parametru informacje o co najmniej trzech seriach produktu immunologicznego, obejmujące:

1) przeprowadzane badania;

2) krótki opis badań;

3) tabelaryczne zestawienie wyników, z uwzględnieniem numeru serii, daty produkcji i daty badania.

2.3 Uzasadnienie proponowanego okresu trwałości

Więcej szczegółów — patrz część 6G załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE

II H Dane dotyczące oceny ryzyka dla środowiska w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych zawierających organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) lub składających się z GMO

CZĘŚĆ III — DOKUMENTACJA TOKSYKOLOGICZNA I FARMAKOLOGICZNA, W TYM DOKUMENTACJA POZOSTAŁOŚCI I EKOTOKSYCZNOŚCI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO IMMUNOLOGICZNEGO

III A Wstęp

III B Szczegółowe dane na temat każdego z przeprowadzonych badań laboratoryjnych i terenowych

III B 1 Tytuł badania i jego numer

III B 2 Wstęp z określeniem celu badania

III B 3 Odniesienia do odpowiedniej monografii farmakopealnej zamieszczonej w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wówczas należy stosować odniesienia do Farmakopei Polskiej lub odpowiednich farmakopei uznawanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym

III B 4 Nazwiska osób i nazwy instytucji biorących udział w badaniu

III B 5 Data rozpoczęcia i zakończenia badania

III B 6 Streszczenie

III B 7 Materiał i metody

III B 8 Wyniki

III B 9 Dyskusja

III B 10 Wnioski

Więcej szczegółów — patrz część 7 i 9 załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE

CZĘŚĆ IV — DOKUMENTACJA PRZEDKLINICZNA I KLINICZNA

IV A Wstęp

IV B Szczegółowe dane na temat każdego z przeprowadzonych badań laboratoryjnych i terenowych

IV B 1 Tytuł badania i jego numer

IV B 2 Wstęp z określeniem celu badania

IV B 3 Odniesienia do odpowiedniej monografii farmakopealnej zamieszczonej w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wówczas należy stosować odniesienia do Farmakopei Polskiej lub odpowiednich farmakopei uznawanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym

IV B 4 Nazwiska osób i nazwy instytucji biorących udział w badaniu

IV B 5 Data rozpoczęcia i zakończenia badania

IV B 6 Streszczenie

IV B 7 Materiał i metody

IV B 8 Wyniki

IV B 9 Dyskusja

IV B 10 Wnioski

Więcej szczegółów — patrz część 8 i 9 załącznika I do dyrektywy 2001/82/WE

Załącznik nr 3

WYKAZ DODATKOWYCH BADAŃ

1	Inna sól/ester/kompleks/pochodna (ta sama terapeutyczna cząsteczka)	Dowód braku zmian w farmakokinetyce, farmakodynamice lub toksyczności cząsteczki, które mogłyby zmieniać profil bezpieczeństwa/skuteczności (w innym przypadku cząsteczka uważana jest za nową substancję czynną)
2	Inna droga podania/postać farmaceutyczna (w przypadku podania parenteralnego należy rozróżnić pomiędzy podaniem dotętniczym, dożylnym, domięśniowym, podskórnym i innymi drogami podania), nowa droga podania, nowa postać farmaceutyczna (ta sama droga podania) — niezmodyfikowana oraz zmodyfikowana	Testy bezpieczeństwa i pozostałości, dane przedkliniczne i kliniczne (bezpieczeństwo/skuteczność), farmakokinetyka, jeśli uzasadnione
3	Inna moc/ta sama droga podania/ta sama postać farmaceutyczna/ten sam schemat dawkowania	Biodostępność
4	Produkty lecznicze weterynaryjne wykazujące naddostępność biologiczną; ten sam schemat dawkowania, lecz zmniejszone dawki w celu osiągnięcia tego samego stężenia w osoczu/krwi jako funkcji czasu	Biodostępność (może być wystarczająca — patrz sposób prowadzenia badań biorównoważności)
5	Substancje czynne występujące łącznie w nowej proporcji/innym schemacie dawkowania lub gdy jedna lub więcej substancji jest uwalniana w sposób zmodyfikowany	Badania kliniczne, porównujące istniejącą/nową proporcję lub schemat dawkowania, łącznie z badaniami biodostępności