

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia

z dniar. (poz....)

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**

IB **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 organy 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 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, 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:
 - 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 czynnej, określającą mechanizm działania;
- e) ostrzeżenia,
 - 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:
 - informacje na temat dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego w innych krajach,
 - środki przewidziane 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), biorąc pod uwagę dane przedstawione w dokumentacji.

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

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) skład produktu leczniczego weterynaryjnego,
 - b) opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego,
 - c) kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego:
 - substancja czynna,
 - substancje pomocnicze,
 - opakowanie bezpośrednie,
 - środki podjęte 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:
 - badania stabilności substancji czynnej,
 - badania stabilności produktu końcowego,
 - g) inne informacje,
 - h) podsumowanie i wnioski,
 - i) lista 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:

- a) streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji w formie tabelarycznej, lub
- b) streszczenie danych zawartych w ocenianej dokumentacji w formie opisowej;

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

Przygotowując raport dotyczący dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym pozostałości oraz ekotoksyczności, należy uwzględnić, że ocena produktu leczniczego weterynaryjnego, zawarta w Części III, dotyczy bezpieczeństwa dla człowieka oraz środowiska naturalnego. Zagadnienia związane z oceną bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla docelowych gatunków zwierząt omawia się w raporcie dotyczącym dokumentacji przedklinicznej i klinicznej w Części I E 3.

Raport poprzedza się opisem profilu produktu leczniczego weterynaryjnego.

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, w której należy uwzględnić 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, w której należy uwzględnić istotne dane z zakresu:

- a) farmakokinetyki,
- b) eliminacji pozostałości,
- c) Maksymalny Limit Pozostałości (MRL),
- d) okresów karencji,
- e) metod analitycznych i ich walidacji;

Każdy z powyższych rozdziałów może stanowić osobny raport, przygotowany przez różnych ekspertów lub zagadnienia te mogą zostać omówione przez jednego eksperta. Odpowiednie

fragmenty raportu należy opatrzyć nagłówkami prezentującymi tematykę przedstawianych zagadnień.

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 wraz z komentarzem eksperta na temat oceny przeprowadzonego doświadczenia, a także interpretacją uzyskanych wyników;
- 3) komentarz i wnioski końcowe;

Na końcu raportu eksperta zamieszcza się podsumowanie wszystkich omawianych aspektów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego, w którym ekspert zamieszcza 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 zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. Ekspert określa, na ile wyniki uzyskane w badaniach są użyteczne dla oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego weterynaryjnego dla człowieka i środowiska naturalnego, a także określa zasadność wyboru badań przeprowadzonych z substancją(-ami) czynną(-ymi) dla 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 właściwe, ekspert określa również dodatkowe badania, które jego zdaniem należy przeprowadzić.

I C 3 Raport eksperta na temat oceny 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, 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 CZYNNEJ(-YCH) POCHODZENIA CHEMICZNEGO

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 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 Substancja czynna
- 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 czynnej
- II G 2 Badania stabilności produktu leczniczego weterynaryjnego
- II H Dane dotyczące oceny ryzyka dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) lub składających się z GMO**
- II Q Inne dane**

Wymagania GMP i szczególne wytyczne dotyczą wszystkich procesów wymagających zezwoleń, o których mowa w art. 38 ust. 1 ustawy. Mają one zastosowanie także w odniesieniu do wszystkich innych farmaceutycznych procesów wytwarzania prowadzonych na dużą skalę, w szczególności takich jak podejmowane w szpitalach, dotyczą także przygotowania produktów przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych, 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 i wyniki badań walidacyjnych załączone.

II A Skład produktu leczniczego weterynaryjnego i proponowany sposób opakowania

1. Skład produktu leczniczego weterynaryjnego:

| Nazwa substancji | Ilość ¹ | Funkcja składników | Odniesienie do wymagań jakościowych |
|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Substancja czynna | | | |
| Substancja pomocnicza | | | |

¹masa lub jednostki aktywności/ jednostkę dawkowania, masy, objętości lub wyrażona procentowo

2. Pojemnik – krótki opis zawierający:
 - materiał opakowania bezpośredniego,
 - skład jakościowy,
 - system zamknięcia,
 - sposób otwierania,
 - informacje dotyczące odkażania elementów pojemnika.

3. Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym weterynaryjnym.

Uzasadnienie wyboru postaci, składu, składników i opakowania 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, zwłaszcza dla stałych postaci farmaceutycznych badanie w warunkach in vitro.

II B Opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego

1. Proces technologiczny z podaniem wielkości serii;
2. Opis procesu wytwarzania, w tym kontrola na pośrednich etapach wytwarzania; Należy przedstawić schemat blokowy procesu wytwarzania.
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

1. Substancja czynna
 - 1.1 Specyfikacje i badania kontrolne
 - 1.1.1 Substancja czynna opisana w farmakopei;
 - 1.1.2 Substancja czynna nieopisana w farmakopei:
 - a) właściwości fizykochemiczne,
 - b) badania tożsamości,
 - c) badania czystości, włączając dopuszczalną zawartość: określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń:
 - badania fizyczne,
 - badania chemiczne,
 - d) inne badania;
 - 1.2 Szczegółowe dane naukowe o substancji czynnej
 - 1.2.1 Nazewnictwo:
 - a) nazwa powszechnie stosowana (INN),
 - b) nazwa chemiczna,

- c) inne nazwy,
- d) kod laboratoryjny substancji czynnej;
- 1.2.2 Opis ogólny:
 - a) postać fizyczna,
 - b) wzór strukturalny, włączając dane na temat konformacji cząsteczek,
 - c) wzór sumaryczny,
 - d) względna masa cząsteczkowa,
 - e) chiralność;
- 1.2.3 Wytwarzanie:
 - a) nazwa i adres miejsca wytwarzania,
 - b) droga syntezy lub wytwarzania, łącznie ze schematem blokowym procesu syntezy,
 - c) opis procesu wytwarzania, łącznie z kontrolą na pośrednich etapach procesu wytwarzania,
 - d) stosowane katalizatory oraz dodatkowo rozpuszczalniki, odczynniki, inne substancje,
 - e) etapy oczyszczania, łącznie z procesami przerabiania, określeniem kryteriów procesu przerabiania, uzasadnieniem i podaniem stosownych danych;
- 1.2.4 Kontrola jakości w czasie wytwarzania:
 - a) kontrola materiałów wyjściowych,
 - b) badania kontrolne produktów pośrednich, jeżeli dotyczy;
- 1.2.5 Badania chemiczne wytworzonej substancji czynnej:
 - a) potwierdzenie budowy chemicznej, uwzględniając w szczególności: drogę syntezy, kluczowe produkty pośrednie, analizę elementarną, widmo masowe, magnetyczny rezonans jądrowy (NMR), spektroskopowe w zakresie podczerwieni (IR) i nadfioletu (UV),
 - b) występowanie izomerów,
 - c) właściwości fizykochemiczne, w szczególności rozpuszczalność, właściwości fizyczne, polimorfizm, wartość pKa i pH oraz inne,
 - d) pełna charakterystyka pierwotnej substancji wzorcowej,
 - e) walidacja metod analitycznych oraz uzasadnienie wyboru stosowanych rutynowo metod analitycznych i zastosowanych wzorców, w szczególności wzorzec roboczy;
- 1.2.6 Zanieczyszczenia:
 - a) zanieczyszczenia mogące pochodzić ze stosowanej drogi syntezy,
 - b) zanieczyszczenia powstające podczas produkcji i oczyszczania, w tym produkty rozkładu,
 - c) stosowane metody analityczne z określeniem granic wykrywalności zanieczyszczeń;
- 1.2.7 Wyniki badań analitycznych serii:
 - a) badane serie, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkości serii, łącznie z seriami użytymi w badaniach przedklinicznych i klinicznych,
 - b) wyniki badań,
 - c) substancje wzorcowe i materiały odniesienia, pierwotne i inne, wraz z wynikami badań analitycznych;
- 2. Substancje pomocnicze
 - 2.1 Specyfikacje i badania kontrolne;
 - 2.1.1 Substancja pomocnicza opisanaw farmakopei;
 - 2.1.2 Substancja pomocnicza nieopisana w farmakopei:
 - a) właściwości fizykochemiczne,
 - b) badania tożsamości,

- c) badania czystości, włączając dopuszczalną zawartość: określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy wszystkich zanieczyszczeń:
 - badania fizyczne,
 - badania chemiczne,
- d) metoda oznaczania zawartości lub szacunkowa ocena zawartości, jeżeli jest to konieczne,
- e) 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.

3. Opakowanie bezpośrednie

3.1 Specyfikacje i badania kontrolne obejmujące:

- a) rodzaj materiału,
- b) budowę,
- c) wymagania jakościowe i opis metod badań kontrolnych;

3.2 Dane naukowe dotyczące opakowania:

- a) badania rozwojowe dotyczące materiałów opakowania,
- b) badania serii, 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

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 czynnej;

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, wymagania, 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.

- a) badania tożsamości,
 - b) oznaczanie zawartości substancji czynnej,
 - c) badania czystości,
 - d) badania postaci farmaceutycznej;
- 1.2.2 Identyfikacja i oznaczanie substancji pomocniczych:
- a) badania tożsamości barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych weterynaryjnych,
 - b) oznaczanie zawartości i skuteczności przeciwbakteryjnej lub chemicznej substancji pomocniczych wraz z podaniem obowiązujących wymagań.
2. Dane naukowe
- 2.1 Uzasadnienie wyboru metod analitycznych i zastosowanych wzorców;
- 2.2 Analiza serii:
- a) badane serie, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkości serii, przeznaczenia serii,
 - b) wyniki badań,
 - c) substancje wzorcowe i materiały odniesienia (pierwotne i inne) wraz z wynikami badań analitycznych;

II G Badania stabilności

1. Badania stabilności substancji czynnej:
- a) badane serie,
 - b) plan badań i ogólna metodyka badań stabilności:
 - badania w warunkach normalnych,
 - badania przyspieszonego starzenia;
 - c) stosowane metody badań analitycznych:
 - rodzaj badań,
 - oznaczanie zawartości produktów rozkładu;
 - d) walidacja wszystkich metod badań analitycznych, z uwzględnieniem wyznaczenia granic wykrywalności,
 - e) wyniki badań, w tym także wyniki badań początkowych,
 - f) wnioski;
2. Badania stabilności produktu leczniczego weterynaryjnego:
- a) specyfikacja obowiązująca do końca proponowanego okresu ważności produktu leczniczego weterynaryjnego,
 - b) badane serie i opakowania,
 - c) plan badań i ogólna metodyka badań stabilności:
 - badania w czasie rzeczywistym - badania długookresowe prowadzone w zadeklarowanych warunkach przechowywania, w określonych przedziałach czasowych, do uzyskania danych obejmujących proponowany okres ważności,
 - badania w innych warunkach;
 - d) zakres badań:
 - właściwości fizyczne,
 - właściwości mikrobiologiczne,
 - właściwości chemiczne,

- właściwości chromatograficzne,
- właściwości opakowania bezpośredniego, w tym oddziaływanie pomiędzy opakowaniem lub zamknięciem opakowania a produktem leczniczym weterynaryjnym;
- e) ocena metod badań stosowanych w badaniach stabilności:
 - opis metod badań,
 - walidacja metod badań;
- f) wyniki badań, z uwzględnieniem wyników badań początkowych i produktów rozkładu,
- g) wnioski dotyczące:
 - okresu ważności i warunków przechowywania,
 - okresu ważności po rekonstytucji i pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego;
- h) badania stabilności kontynuowane zgodnie z planem badań;

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

II I 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 POZOSTAŁOŚCI ORAZ EKOTOKSYCZNOŚCI

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
- III A 7 Wnioski

III B Dokumentacja dotycząca pozostałości

- III B 1 Opis produktu leczniczego weterynaryjnego
- III B 2 Badania pozostałości
- III B 3 Metoda analityczna
- III B 4 Wnioski

Część III dokumentacji ma na celu przedstawienie potencjalnych zagrożeń, wynikających ze stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego dla ludzi i środowiska naturalnego. 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 wyników nie będą uznane za ważną i wiarygodną część dokumentacji.

Istotne dane dotyczące określonego zagadnienia, zaczerpnięte z dostępnych danych naukowych, włącza się do dokumentacji. Odnośne kopie publikowanych artykułów 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 dana substancja czynna znajduje się w załączniku nr I, II lub III rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 z dnia 26 czerwca 1990 roku ustanawiającego wspólnotową procedurę dla określenia maksymalnego limitu pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego (Dz. Urz. WE L 224 z 18.08.1990, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 3, t. 10, str. 111). W drodze wyjątku, bez uszczerbku dla prawa odnoszącego się do ochrony własności przemysłowej i handlowej, składający wniosek nie jest zobowiązany do przedłożenia wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych oraz prób klinicznych jeśli może on przedstawić, że:

1) zarówno weterynaryjny produkt leczniczy jest w sposób istotny podobny do produktu leczniczego dopuszczonego w danym państwie członkowskim Unii Europejskiej rozpatrywanego we wniosku, jak również, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyraża zgodę, że toksykologiczne, farmakologiczne lub kliniczne referencje zawarte w dokumentacji oryginalnego weterynaryjnego produktu leczniczego mogą być użyte w celu rozpatrzenia przedmiotowego wniosku, lub

2) składnik lub składniki weterynaryjnego produktu leczniczego mają ustalone zastosowanie lecznicze z uznaną skutecznością i możliwym do przyjęcia poziomem bezpieczeństwa, na podstawie szczegółowego odniesienia do literatury naukowej, lub

3) weterynaryjny produkt leczniczy jest w sposób istotny podobny do produktu leczniczego dopuszczonego w Unii Europejskiej, zgodnie z obowiązującymi przepisami wspólnotowymi, przez okres nie krótszy niż sześć lat i znajduje się w obrocie w państwie członkowskim, dla którego został sporządzony wniosek; okres ten może zostać wydłużony do 10 lat w przypadku produktów leczniczych o istotnie zaawansowanej technologii, dopuszczonych zgodnie z procedurą ustanowioną

w art. 2 ust. 5 dyrektywy Rady 87/22/EWG z dnia 22 grudnia 1986 roku w sprawie zbliżenia krajowych środków odnoszących się do wprowadzania do obrotu produktów leczniczych będących produktem wysokiej technologii, w szczególności pochodzących z dziedziny biotechnologii (Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 38). Poza tym, państwo członkowskie może również przedłużyć ten okres do 10 lat w drodze indywidualnej decyzji obejmującej wszelkie produkty lecznicze wprowadzone do obrotu na swoim terytorium, jeśli uważa to za niezbędne z uwagi na interes zdrowia publicznego. Państwa członkowskie mają swobodę w niestosowaniu sześcioletniego okresu ponad datę wygaśnięcia patentu, chroniącego oryginalny produkt leczniczy.

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa uwzględnia:

- 1) wprowadzenie, określające temat i przedmiot badań wraz z załączeniem wszystkich istotnych danych naukowych;
- 2) szczegółowy opis substancji czynnej wchodzącej w skład produktu będącego przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, zgodnie ze schematem podanym w Części III A 1;
- 3) szczegółowy protokół doświadczenia, uwzględniający opis metody, aparatury i zastosowanych materiałów, opis zwierząt użytych w badaniu: gatunek, rasa lub szczerp, pochodzenie, numer identyfikacyjny, warunki utrzymania i żywienia, podanie, czy zwierzęta użyte w badaniu mają status Specific Pathogens Free (SPF); w przypadku braku któregokolwiek z wymaganych testów, w protokole umieszcza się uzasadnienie jego pominięcia;
- 4) wszystkie uzyskane wyniki; oryginalne dane należy przedstawić w odpowiednio szczegółowy sposób, umożliwiając ekspertowi krytyczną ocenę wyników niezależnie od interpretacji dokonanej przez osobę prowadzącą badania; oprócz objaśnień w formie opisowej, do wyników mogą być załączone ilustracje lub schematy;
- 5) statystyczną analizę wyników, jeżeli jest wymagana zgodnie z programem badań wraz z określeniem zmienności w obrębie wyników;
- 6) obiektywną analizę uzyskanych wyników oraz wniosków dotyczących bezpieczeństwa substancji czynnej (-ych), jej marginesu bezpieczeństwa dla zwierząt, których użyto w badaniach oraz gatunków docelowych, możliwych działań ubocznych, zgodności z proponowanymi warunkami dopuszczenia do obrotu, poziomu skutecznych dawek oraz wszystkich możliwych niezgodności;
- 7) szczegółowy opis i wnikliwą analizę wyników badań bezpieczeństwa pozostałości substancji czynnej w tkankach i produktach pochodzenia zwierzęcego w odniesieniu do oceny potencjalnych zagrożeń dla zdrowia ludzi, wynikających z obecności tych pozostałości w żywności; ocena ta opiera się na uznanych, międzynarodowych kryteriach: Najwyższe Stężenie Substancji Nie Wykazujące Niekorzystnych Objawów Zdrowotnych (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL), Współczynnik Bezpieczeństwa (Safety Factor - SF), ADI;
- 8) wnikliwą analizę możliwych zagrożeń dla zdrowia osób przygotowujących lub podających produkt zwierzętom wraz ze wskazaniem środków, które mają na celu zredukowanie tych zagrożeń;
- 9) wnikliwą analizę zagrożenia dla środowiska naturalnego, jakie może powodować stosowanie produktu w rzeczywistych warunkach wraz ze wskazaniem odpowiednich środków, które mają na celu zredukowanie tego zagrożenia;
- 10) podanie wszystkich niezbędnych dla lekarza weterynarii informacji dotyczących przydatności klinicznej badanego produktu, z uwzględnieniem danych o możliwych działaniach niepożądanych oraz objawach zatrucia i sposobie postępowania w przypadku ich wystąpienia u zwierząt, u których zastosowano produkt leczniczy weterynaryjny.

Zagadnienia w dokumentacji przedstawia się zgodnie z podanym niżej schematem:

III A 1 Opis produktu leczniczego weterynaryjnego

Dane dotyczące substancji czynnej - jeżeli w produkcie występuje więcej niż jedna substancja czynna, dane każdej z nich przedstawia się zgodnie z poniższym schematem:

- 1.1 Nazwa powszechnie stosowana (INN);
- 1.2 Inne nazwy;
- 1.3 Klasyfikacja:
 - terapeutyczna,
 - farmakologiczna;
- 1.4 Stosowane synonimy i skróty;
- 1.5 Wzór strukturalny;
- 1.6 Wzór sumaryczny;
- 1.7 Masa cząsteczkowa;
- 1.8 Stopień zanieczyszczenia;
- 1.9 Skład ilościowy i jakościowy zanieczyszczeń;
- 1.10 Opis właściwości fizycznych:
 - wygląd,
 - temperatura topnienia,
 - temperatura wrzenia,
 - ciśnienie pary,
 - pH,
 - rozpuszczalność w wodzie - wyrażona w g/l ze wskazaniem temperatury,
 - rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych - wyrażona w g/l ze wskazaniem temperatury,
 - współczynnik rozdziału oktanol:woda,
 - gęstość,
 - wskaźnik refrakcji,
 - rotacja optyczna;
- 1.11 Dane dotyczące produktu:
 - postać farmaceutyczna,
 - wskazania do stosowania,
 - dawkowanie i sposób stosowania,
 - 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. W przypadku braku 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 weterynaryjnego 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 włącznie;

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:

a) Ocena toksyczności lub innych szkodliwych cech substancji czynnej lub innych składników, w szczególności łatwopalność, która uwzględnia:

- działanie drażniące na skórę,
- działanie drażniące na spojówkę oka,

- działanie uczulające na skórę,
 - toksyczność przezskórną, z uwzględnieniem badań wchłaniania in vitro,
 - toksyczność wziewną,
 - znane działania niepożądane podobnych produktów;
- b) Oszacowanie stopnia narażenia osoby podającej produkt lub innych osób mogących mieć z nim kontakt np. posiadaczy zwierząt, dzieci, na negatywne skutki działania produktu w powiązaniu z postacią farmaceutyczną i drogą podania produktu:
- droga 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,
 - częstotliwość stosowania oraz ilość (objętość) produktu podawana jednorazowo,
 - wskazanie osoby, która ostatecznie będzie podawała produkt zwierzęciu: lekarz weterynarii, hodowca, właściciel zwierzęcia,
 - do określenia potencjalnego ryzyka dla stosującego może okazać się pomocne przedstawienie prawdopodobnego przebiegu najbardziej niebezpiecznego przypadku,
- c) Wnioski uwzględniające działania mające na celu ograniczenie zagrożenia dla osób podających produkt zwierzęciu:
- propozycje zapisów ostrzeżeń i specjalnych środków ostrożności dla osób podających produkt zwierzęciu,
 - określenie właściwej techniki podawania,
 - wskazanie innych działań mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia negatywnych skutków podczas podawania produktu, w tym właściwa wielkość opakowań i specjalne zabezpieczenia zamknięcia opakowania,
 - stosowanie odzieży ochronnej,
 - postępowanie w przypadku narażenia na działanie produktu, w tym przypadkowego wstrzyknięcia, połknięcia, z podaniem niezbędnych informacji dla lekarza medycyny,
 - wskazanie dozwolonych limitów narażenia zawodowego Occupational Exposure Limits – OELs, jeżeli zostały ustalone,
 - 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 czynnej lub metabolitów (I faza);
- 6.2 Badania dotyczące II fazy, jeżeli są wymagane:
- a) przemiany, którym podlegają substancje w glebie,
 - b) przemiany, którym podlegają substancje w środowisku wodnym i powietrzu,
 - c) wpływ substancji na organizmy wodne,
 - d) 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 charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego.

III A 7 Wnioski

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

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

Jeżeli dana(e) substancja(e) czynna(e) znajduje się w załączniku nr I, II lub III rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 z dnia 26 czerwca 1990 roku ustanawiającego wspólnotową procedurę dla określenia maksymalnego limitu pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego, należy określić jej 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 numer strony) 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 wyników nie będą uznane za ważną i wiarygodną część dokumentacji.

Istotne dane dotyczące określonego zagadnienia, zaczerpnięte z dostępnych danych naukowych, włącza się do dokumentacji. Odnośne kopie publikowanych artykułów 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 informacje, czy dana(e) substancja(e) czynna(e) znajdują się w załączniku nr I, II lub III rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 z dnia 26 czerwca 1990 roku ustanawiającego wspólnotową procedurę dla określenia maksymalnego limitu pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego. W drodze wyjątku, bez uszczerbku dla prawa odnoszącego się do ochrony własności przemysłowej i handlowej, składający wniosek nie jest zobowiązany do przedłożenia wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych oraz prób klinicznych jeśli może on przedstawić, że:

1) zarówno weterynaryjny produkt leczniczy jest w sposób istotny podobny do produktu leczniczego dopuszczonego w danym państwie członkowskim Unii Europejskiej rozpatrywanego we wniosku, jak również, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyraża zgodę, że toksykologiczne, farmakologiczne lub kliniczne referencje zawarte w dokumentacji oryginalnego weterynaryjnego produktu leczniczego mogą być użyte w celu rozpatrzenia przedmiotowego wniosku, lub

2) składnik lub składniki weterynaryjnego produktu leczniczego mają ustalone zastosowanie lecznicze z uznaną skutecznością i możliwym do przyjęcia poziomem bezpieczeństwa, na podstawie szczegółowego odniesienia do literatury naukowej, lub

3) weterynaryjny produkt leczniczy jest w sposób istotny podobny do produktu leczniczego dopuszczonego Unii Europejskiej, zgodnie z obowiązującymi przepisami wspólnotowymi, przez okres nie krótszy niż sześć lat i znajduje się w obrocie w państwie członkowskim, dla którego został sporządzony wniosek; okres ten może zostać wydłużony do 10 lat w przypadku produktów leczniczych o istotnie zaawansowanej technologii, dopuszczonych zgodnie z procedurą ustanowioną w art. 2 ust. 5 dyrektywy Rady 87/22/EWG z dnia 22 grudnia 1986 roku w sprawie zbliżenia krajowych środków odnoszących się do wprowadzania do obrotu produktów leczniczych będących produktem wysokiej technologii, w szczególności pochodzących z dziedziny biotechnologii. Poza tym, państwo członkowskie może również przedłużyć ten okres do 10 lat w drodze indywidualnej decyzji obejmującej wszelkie produkty lecznicze wprowadzone do obrotu na swoim terytorium, jeśli uważa to za niezbędne z uwagi na interes zdrowia publicznego. Państwa członkowskie mają swobodę w nie stosowaniu sześcioletniego okresu ponad datę wygaśnięcia patentu, chroniącego oryginalny produkt leczniczy.

Dokumentacja dotycząca pozostałości uwzględnia:

- a) wprowadzenie, określające przedmiot badań wraz z załączeniem wszystkich istotnych danych naukowych;
- b) 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;
- c) 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 przypadku braku któregokolwiek z wymaganych testów w protokole zamieszcza się pełne uzasadnienie jego pominięcia;
- d) wszystkie uzyskane wyniki; 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;
- e) statystyczną analizę wyników, jeżeli jest wymagana, zgodnie z programem badań, z określeniem zmienności w obrębie wyników;
- f) 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 powinna być przedstawiona zgodnie z podanym niżej 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:

- 1.1 Postać farmaceutyczną zastosowaną w badaniach pozostałości w odniesieniu do postaci produktu końcowego;
- 1.2 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 Najwyższe dopuszczalne 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 Metoda analityczna

- 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);

III B 4 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 B Badania tolerancji u docelowych gatunków zwierząt**
- IV C Dane z zakresu oporności**
- IV D 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 całości 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: biorównoważność, biodostępność, badania mające na celu ustalenie dawki, badania mające na celu potwierdzenie prawidłowości wyboru dawki, badania laboratoryjne, badania terenowe, liczbę przeprowadzonych badań danego rodzaju oraz liczbę uczestniczących w nich zwierząt.

Dokumentacja badań przedklinicznych i klinicznych uwzględnia:

- a) wprowadzenie określające przedmiot badań wraz z załączeniem wszystkich istotnych danych naukowych,
- b) wszystkie badania przedkliniczne i kliniczne przedstawione w szczegółowy sposób, umożliwiające ich obiektywną ocenę,
- c) wyniki uzyskane we wszystkich badaniach.

IV A Dokumentacja przedkliniczna

Dokumentacja dotycząca badań przedklinicznych zawiera dodatkowo:

- a) streszczenie badań;
- b) szczegółowy protokół doświadczenia uwzględniający opis metody, aparatury i materiałów zastosowanych w badaniu, opis zwierząt użytych w badaniu: gatunek, rasa lub szczep, masa ciała, płeć, oznakowanie, dawka, droga podania i sposób stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego;
- c) statystyczną analizę wyników, jeżeli jest wymagana;
- d) 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 na temat:

- a) działania farmakodynamicznego w kontekście oczekiwanego działania leczniczego z uwzględnieniem informacji na temat ustalenia optymalnej dawki oraz warunków stosowania produktu;

- b) 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 pasożyta, jak i żywiciela;
- c) oddziaływania na narządy i funkcje fizjologiczne organizmu z określeniem zależności pomiędzy wystąpieniem i nasileniem działań niepożądanych a wielkością zastosowanych dawek;
- d) 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 odnośne 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 czynnej (-ych) oraz aktywnych metabolitów, jeżeli to konieczne. W szczególności uwzględnia:

- a) szybkość i stopień wchłaniania,
- b) dystrybucję z uwzględnieniem wiązania z białkami krwi,
- c) metabolizm z uwzględnieniem tworzenia aktywnych i nieaktywnych metabolitów,
- d) wydalanie substancji czynnej w formie niezmiennionej 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 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 osiągnane jest maksymalne stężenie substancji w surowicy krwi), AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia produktu leczniczego od czasu)] streszcza się a odnośne 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 danych naukowych, należy precyzyjnie określić, w którym miejscu dokumentacji znajdują się odnośne dane oraz podać zasadność odwoływania się do tych danych.

Należy opisać wchłanianie systemowe 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 B 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 danych naukowych, należy precyzyjnie określić, w której części dokumentacji znajdują się odnośne dane oraz podać zasadność odwoływania się do tych danych.

IV C Dane z zakresu oporności

Należy przedstawić streszczenie danych na temat oporności drobnoustrojów lub pasożytów w stosunku do substancji czynnej, w tym mechanizm jej powstawania, szybkość narastania oraz geograficznego rozprzestrzenienia się oporności. 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, mające na celu ograniczenie rozwoju oporności. Jeżeli nie istnieją dowody świadczące o występowaniu oporności, właściwym i pomocnym jest przeanalizowanie 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 D 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:

- nazwę badań,

- kraj, w którym zostały przeprowadzone,
- plan badań,
- liczbę zwierząt uczestniczących w badaniu,
- dawkowanie i drogę podania produktu leczniczego weterynaryjnego,
- czas trwania leczenia,
- określenie produktu referencyjnego w przypadkach, których dotyczy,
- kryteria oceny,
- 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 przebiegu których uzyskano przekonujące dowody świadczące o skuteczności badanego produktu, a także potwierdzające prawidłowość zastosowanego dawkowania.

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

- celu badania,
- planu badania,
- charakterystyki uczestniczących w badaniu zwierząt,
- rodzaju i czasu trwania zastosowanego leczenia,
- kryteriów oceny skuteczności i bezpieczeństwa,
- analizy statystycznej wyników.

Wszelkie odstępstwa od protokołu w przebiegu badania należy opisać.

Protokół powinien zawierać ponadto:

- a) liczbę zwierząt uczestniczących w badaniu,
- b) analizę porównawczą poszczególnych grup zwierząt,
- c) liczbę zwierząt wycofanych z badania, z podaniem przyczyn ich wycofania,
- d) liczbie 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 wraz z odpowiednimi objaśnieniami, w których uzyskano pozytywne wyniki, jak również te zakończone 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 zafałszowania wyników poprzez wpływ czynników nieobiektywnych. Wyniki oceny skuteczności przedstawia się w odniesieniu do zastosowanych dawek produktu leczniczego weterynaryjnego. Powinno się 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 GCP.

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

Ponadto należy określić długoterminowy schemat dawkowania w kontekście prawdopodobieństwa narastania oporności, jeżeli dotyczy.

W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych, w których składzie znajduje się kilka substancji czynnych, uzyskany efekt terapeutyczny powinien być opisany w oparciu o skuteczność kliniczną poszczególnych komponentów produktu leczniczego weterynaryjnego.