

Załącznik nr 2

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 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 produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

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

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

Zamieszczone w Części I C raporty ekspertów powinny uwzględniać:

- 1) skrócony profil produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego, w którym określa się:
 - a) rodzaj wniosku weterynaryjnego:
 - 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 środki przedsięwzięte 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 zależności między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym występującym z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego;

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 większe 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 chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej dokonuje krytycznej oceny danych zawartych w dokumentacji.

Raport zawiera opis:

- 1) 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) ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym immunologicznym z przedstawieniem uzasadnienia wyboru użytych szczepów w odniesieniu do istniejącej sytuacji epizootycznej: w przypadku GMO należy podać uzasadnienie użytych metod i trwałości otrzymanych zmian; uzasadnienie wyboru i ilości użytego adiuwantu, stabilizatora, rozpuszczalnika;
- 3) metody wytwarzania wraz z uzasadnieniem, czy wybrana metoda oraz kontrole prowadzone w trakcie procesu wytwarzania gwarantują otrzymanie serii produktu o żądanej jakości;
- 4) walidacji procesu z podaniem oceny; należy wskazać, że przedstawione dane zapewniają właściwą jakość produktu;
- 5) kontroli substancji czynnych wymienionych w farmakopei wraz z oceną wszelkich odstępstw od danych zawartych w farmakopei;
- 6) kontroli substancji czynnych niewymienionych w farmakopei 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) substancji pomocniczych wraz z uzasadnieniem proponowanej specyfikacji: w przypadku nowych substancji pomocniczych pełne dane wraz z odniesieniem do danych zawartych w raporcie eksperta dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu;

- 8) materiału, z którego wykonane jest opakowanie bezpośrednio oraz wyników badań potwierdzających zasadność wyboru użytego materiału w kontekście proponowanych warunków przechowywania i sposobu stosowania produktu;
- 9) środków podjętych w odniesieniu do materiałów pochodzenia zwierzęcego w kontekście ochrony przed gąbczastymi encefalopatiami;
- 10) kontroli produktów pośrednich;
- 11) kontroli produktu końcowego z uzasadnieniem proponowanej specyfikacji oraz metod kontroli; dobór metod testowych powinien być uzasadniony z punktu widzenia badań walidacyjnych, analizy partii i danych na temat zmienności procesu wytwarzania; wyniki badań poszczególnych partii powinny zostać porównane w celu udowodnienia powtarzalności procesu produkcyjnego;
- 12) 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) trwałości produktu końcowego wraz z oceną wyników badań trwałości i analizą danych, metod określania okresu trwałości wraz z uzasadnieniem proponowanych warunków przechowywania;
- 14) 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) listy publikacji wykorzystanych przez autora raportu, innych niż dane zawarte w dokumentacji;

I C 2 Raport eksperta na temat dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej, w tym 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 większe 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 antygenów lub mikroorganizmów zawartych w produkcie leczniczym weterynaryjnym immunologicznym, w tym także zmodyfikowanych genetycznie, dla środowiska.

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 większe 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, jeśli 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 partii produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego użytych do badań klinicznych

II B Opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

II B 1 Schemat blokowy procesu wytwarzania z uwzględnieniem wszystkich etapów

II B 2 Szczegółowy opis każdego etapu w schemacie blokowym

II B 3 Wyniki walidacji procesu wytwarzania

II C Kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

II C 1 Materiały wyjściowe wymienione w farmakopei

II C 2 Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei

- 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 kodu etapów produkcji, na których przeprowadzane są badania kontrolne produktów pośrednich
- II E 2 Etap kontroli
- II E 3 Wyniki badań 3 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 3 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

II A 1. Skład produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego:

Nazwa substancji	Ilość ¹⁾	Funkcja	Odniesienie do wymagań jakościowych
Substancja czynna			
Składniki adiuwantu			
Substancje pomocnicze			
Substancje wchodzące w skład postaci farmaceutycznej			

⁽¹⁾ - 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.

II A 2. Pojemnik (krótki opis);

W opisie opakowania bezpośredniego podaje 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 użytej do badań klinicznych;

II B Opis metody wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

II B 1. Schemat blokowy procesu wytwarzania z uwzględnieniem wszystkich etapów oraz wielkość typowej partii 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;

II C Kontrola surowców użytych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego

II C 1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopei

1.1 Tytuł stosownej monografii farmakopealnej;

1.2 Nazwa i kod jednoznacznie identyfikujące materiał wyjściowy;

II C 2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei;

2.1 Biologiczne materiały wyjściowe;

2.1.1 Nazwa i kod jednoznacznie identyfikujące materiał wyjściowy;

2.1.2 Opis materiału wyjściowego:

a) pochodzenie wszystkich użytych materiałów wyjściowych,

b) historię pasażu wszystkich użytych materiałów posiewowych,

c) przygotowanie i opis puli szczepu wyjściowego,

d) kontrolę i badania wykonane na puli szczepu wyjściowego,

e) przygotowanie i opis szczepu produkcyjnego danej serii szczepionki,

f) kontrolę i badania wykonane na szczepie produkcyjnym danej serii szczepionki,

g) 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:
 - a) wzmacnianie/hodowla,
 - b) oczyszczanie,
 - c) inaktywacja;
- 2.1.6 Szczepionki produkowane na drodze inżynierii genetycznej przy użyciu technologii rekombinacji DNA:
 - a) materiały wyjściowe:
 - użyty gen: nazwa, pochodzenie, sposób izolacji, sekwencja,
 - opis wyjściowego szczepu lub linii komórkowej: nazwa, pochodzenie, historia, identyfikacja, cechy, potencjalne zanieczyszczenia mikrobiologiczne lub wirusowe,
 - b) przygotowanie szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej:
 - 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,
 - istotne dane dotyczące fuzji i klonowania,
 - c) opis powstałego szczepu produkcyjnego lub linii komórkowej:
 - biologiczne właściwości różnych elementów stwierdzonych w końcowej strukturze i szczegóły dotyczące genów podlegających ekspresji, występowanie w komórkach wektora zintegrowanego lub pozachromosomalnego, liczba kopii,
 - wykazanie, że budowa jest identyczna z oczekiwaną;
 - d) ekspresja konstytutywna lub kontrolowana,
 - e) stabilność genetyczna:
 - stabilność konstrukcji,
 - stabilność segregacji,
 - 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:
 - a) nazwa handlowa,
 - b) 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 włączając procedury sterylizacji i metody ich walidacji;
 - 2.3.4 Kontrole i badania przeprowadzone na podłożach przygotowanych we własnym zakresie;

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

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 kodu 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 3 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;

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 badań;

II F 6 Wyniki badań 3 kolejnych cykli produkcyjnych

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 3 partiach produktu immunologicznego obejmujące:

1.2.1 Przeprowadzane badania;

1.2.2 Krótki opis badań;

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

1.2.3 Tabelaryczne zestawienie wyników z uwzględnieniem numeru serii, daty produkcji i daty badania wraz z uzasadnieniem okresu trwałości;

II G 2. Stabilność produktu po rekonstytucji;

2.1 Warunki przechowywania i okres trwałości (w formie tabelarycznej);

2.2 Dla każdego badanego parametru informacje o co najmniej 3 partiach produktu immunologicznego obejmujące:

2.2.1 Przeprowadzane badania;

2.2.2 Krótki opis badań;

2.2.3 Tabełaryczne zestawienie wyników, z uwzględnieniem numeru serii, daty produkcji i daty badania

2.3 Uzasadnienie proponowanego okresu trwałości;

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;

CZĘŚĆ III - DOKUMENTACJA TOKSYKOLOGICZNA I FARMAKOLOGICZNA, W TYM 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

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 Wytyczne Nta tom 6B

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

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 Wytyczne Nta tom 6B