

20121042739

АГЕНЦИЈА ЗА ХРАНА И ВЕТЕРИНАРСТВО

Врз основа на член 23 став (8) од Законот за ветеринарно-медицински препарати (“Службен весник на Република Македонија” бр. 42/10 и 136/11), директорот на Агенцијата за храна и ветеринарство, донесе

П Р А В И Л Н И К ЗА ИНФОРМАЦИИТЕ КОИ ТРЕБА ДА ГИ СОДРЖИ ИЗВЕШТАЈОТ ЗА ОЦЕНА НА ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИТЕ ПРЕПАРАТИ

Член 1

Со овој правилник се пропишуваат информациите кои треба да ги содржи извештајот за оцена на ветеринарно-медицинските препарати.

Член 2

(1) Поимите дефинирани со Законот за ветеринарно-медицински препарати се применуваат и во овој правилник.

(2) Поимите употребени во овој правилник го имаат следното значење:

1) **“Степен на незабележително дејство“** е степен на изложеност при кој не постојат значителни статистички или биолошки зголемувања на фреквенцијата или сериозноста на било кое дејство помеѓу изложеното население и соодветната контрола;

2) **“Степен на незабележително несакано дејство“** е највисокиот степен на изложеност при кој не постојат значителни биолошки зголемувања на фреквенцијата или сериозноста на несаканото дејство помеѓу изложеното население и соодветната контрола;

3) **“Референтна земја членка“** е земја членка која за одреден ветеринарно-медицински препарат го изготвува или ажурира извештајот за оцена на ветеринарно-медицинскиот препарат при одобрување за ставање во промет со меѓусебно признавање во Европската Унија;

4) **“Трета Земја“** се сите земји освен Република Македонија и земјите членки на Европската Унија и

5) **“Варијација“** е измена на содржините на поединостите и документите дадени во членовите 5, 7, 8, 9, 10, 11, Прилозите II и III од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат, како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет (*1).

Член 3

Извештајот за оцена треба да биде изготвен по разгледување на досието за ветеринарно-медицинскиот препарат како сеопфатен документ со критичка анализа на барањето за ставање во промет доставено од страна на подносителот на барањето.

Член 4

(1) Во случај на одобрување за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати со меѓусебно признавање во согласност со член 16 од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет, извештајот за оцена се заснова на ажурираното досие на ветеринарно-медицинскиот препарат кое се состои од документација со која препаратот е одобрен во референтната земја членка.

(2) При изготвување на извештајот од став (1) на овој член се земаат во предвид одобрените промени и податоците кои се дополнително доставени во текот на постапката за одобрување за ставање во промет, податоците доставени по одобрувањето (пр. податоци за ветеринарната фармаколошка внимателност) и одобрените варијации.

(3) Во случај на варијации одобрени по првично добиено одобрение за ставање во промет во референтната земја членка, извештајот од став (1) на овој член треба да се изготви откако е ажуриран извештајот за оцена во референтната земја членка.

(4) Извештајот од став (1) на овој член треба да содржи упатување за тоа дали се ажурирани деталните и критички извештаи од член 12 на Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет(*2), за да се земе во предвид ажурираното досие за препаратот.

(5) Извештајот од став (1) на овој член треба да потврдува дека предложениот збирен извештај за особените на препаратот и литературата за ветеринарно-медицинскиот препарат одговараат на оние во референтната земја членка.

(6) Од извештаите за оцената на ветеринарно-медицинскиот препарат од став (1) на овој член во случај кога податоците од досието не се во согласност со Законот за ветеринарно-медицински препарати(*3) и соодветните упатства за одобрување за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати, Комисијата за ветеринарно-медицински препарати (во понатамошниот текст: комисија) треба да ги утврди причините поради кои референтната земја членка ги прифатила тие податоци, или во случај на барања за варијација по првичното одобрување за ставање во промет, да утврди како се ажурирало одобрението за ставање во промет.

Член 5

(1) Извештајот за оцена на ветеринарно-медицинскиот препарат ги содржи особено следните информации:

- 1) датоци за ветеринарно-медицинскиот препарат:
 - име на препаратот,
 - активна супстанција(и),
 - целни видови;
- 2) основни податоци за барањето:
 - назив и адреса на подносителот на барањето (број на телефон и факс и e-mail),
 - број на барањето и други референтни броеви кои се поврзани со одобрувањето за ставање во промет,
 - датум на прием на барањето,
 - датум на почеток на постапката;
- 3) податоци за референтната земја членка, доколку е соодветно:
 - име на референтната земја членка,
 - датум на изготвениот извештај од страна на референтната земја членка,
 - број на одобрение за ставање во промет во референтната земја членка,
 - лице за контакт во референтната земја членка (адреса, број на телефон и факс и e-mail);
- 4) препорака;
- 5) индекс со изрази кои се употребени во извештајот;
- 6) краток воведен дел кој ги опфаќа општите информации за ветеринарно-медицинскиот препарат и неговата историја;
- 7) главен дел од извештајот, чија структура содржи исти делови како и досието на ветеринарно-медицинскиот препарат се дадени во Прилог II Наслов I и II од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање

во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет(*4), при што секој дел е составен од:

- кратка содржина на податоците од досието на ветеринарно-медицинскиот препарат или упатување кон постоечката содржина на досието,

- утврдување на усогласеноста на доставените податоци со Законот за ветеринарно-медицински препарати(*3), соодветните упатства за одобрување за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати, релевантните монографи на фармакопејата и научните сознанија (со цел да се олесни пристапот до податоците од досието на ветеринарно-медицинскиот препарат, може да се наведе бројот на односните страни од оригиналното досие),

- анализа пропратена со мислење на комисијата за доставените податоци или оправданоста за податоците кои недостасуваат;

8) заклучок на комисијата за секој дел од досието на ветеринарно-медицинскиот препарат (на пример, аналитички квалитет, безбедност и ефикасност) во кој се истакнати важните прашања;

9) заклучоци на комисијата во кои се истакнати значајните предности и недостатоци на ветеринарно-медицинскиот препарат и/или на доставените податоци и се дава коментар за односот ризик-бенефит, при што заклучокот треба да содржи причина за промена во збирниот извештај на особините на препаратот и литературата за ветеринарно-медицинскиот препарат, за да се гарантира дека доколку не постојат дополнителни податоци, збирниот извештај за особините на препаратот ги содржи тврдењата и препораките за употреба кои се соодветно подржани со податоци и дека мерките на претпазливост, предупредувањата и контраиндикациите се соодветни;

10) прилог на крајот од извештајот, во кој се наведуваат прашањата кои треба да се објаснат и прашањата кои комисијата смета дека треба да се достават на подносителот на барањето;

11) име, презиме, адреса и место за потпис на членовите на комисијата и

12) датум на изготвување на извештајот за оцена на ветеринарно-медицинскиот препарат.

(2) Извештајот за оцена на ветеринарно-медицински препарат различен од имунолошки ветеринарно-медицински препарат освен информациите од став (1) на овој член треба да ги содржи и информациите кои се дадени во Прилог 1 кој е составен дел на овој правилник.

(3) Извештајот за оцена на имунолошки ветеринарно-медицински препарат освен информациите од став (1) на овој член треба да ги содржи и информациите кои се дадени во Прилог 2 кој е составен дел на овој правилник.

(4) Извештајот за оцена на ветеринарно-медицински препарат различен од имунолошки ветеринарно-медицински препарат кој содржи или е составен од генетски модифицирани организми освен информациите од став (1) и (2) на овој член треба да ги содржи и информациите кои се дадени во Прилог 3 кој е составен дел на овој правилник.

(5) Извештајот за оцена на имунолошки ветеринарно-медицински препарат кој содржи или е составен од генетски модифицирани организми освен информациите од став (1) и (3) на овој член треба да ги содржи и информациите кои се дадени во Прилог 3 на овој правилник.

Член 6

Овој правилник влегува на сила осмиот ден од денот на објавувањето во “Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 21-1550/6
13 август 2012 година
Скопје

Директор,
Дејан Рунтевски, с.р.

Содржината на Извештајот за оцена на ветеринарно-медицински препарати различни од имунолошки ветеринарно-медицински препарати

ДЕЛ 1: СОДРЖИНА НА ДОСИЕТО

Глава А - Административни податоци

1. Ветеринарно-медицински препарат

Име на препаратот

Активна супстанција(и)

Силина

Фармакотерапевтска група

Фармацевтска форма

Начин на употреба

Целни видови

Комисијата треба да даде основни податоци од досието на ветеринарно-медицинскиот препарат за точката 1 од оваа Глава за да се обезбеди јасно упатување во извештајот.

2. Извор

Име и адреса на подносителот на барањето

Име и адреса на производителот(ите) на дозирачката форма

Име и адреса на производителот(ите) на активната супстанција(и)

Места кои се вклучени во различните фази на производство

Име и адреса на увозникот, доколку е релевантно

Комисијата треба да даде упатување на соодветноста на податоците на местото на производство и на прашањата за кои е потребно одлучување.

3. Треба да се наведе типот на барање за одобрување за ставање во промет и да се даде упатување на правната основа и оправданоста за поднесување на барањето.

Глава Б – ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ПРЕПАРАТОТ

Нацрт од Збирниот извештај за особините на препаратот

Предлог литература за препаратот

Глава В – ЕКСПЕРТСКИ ИЗВЕШТАИ

Фармацевтските (физичко-хемиски, биолошки или микробиолошки)

Безбедност и резидуи

Предклиничките и клинички

Еколошка проценка на ризик

ДЕЛ 2: ФАРМАЦЕВТСКИ КВАЛИТЕТ (ФИЗИЧКО-ХЕМИСКИ, БИОЛОШКИ ИЛИ МИКРОБИОЛОШКИ ПОДАТОЦИ)

Членовите на комисијата треба да се запознаени со релевантните упатства на Комитетот за Ветеринарно-медицински Препарати (CVMP) и упатствата за Меѓународна Соработка и Хармонизација на Техничките Барања за Регистрација на Ветеринарно-медицински Препарати (VICH) во однос на различните подкатегории наведени во Дел 2 од поднесеното досие за ветеринарно-медицинскиот препарат.

Овој Дел опфаќа :

- Доколку е релевантно, јасно идентификувана критичка оцена за делот од Главно Досие на Активната Супстанција на производителот (“closed part”).

- Оцена за добрата производна пракса на местото на производство на дозирачката форма.

Податоците за квалитет треба да се однесуваат на безбедноста и ефикасноста на ветеринарно-медицинскиот препарат, доколку е применливо.

Содржината на овој дел од извештајот е детално опишана во Глава А, Б, В, Г, Д, Ѓ и Е од овој Дел.

Глава А - КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ ПОЕДИНОСТИ НА СОСТАВНИТЕ СУПСТАНЦИИ

1. Формулација

Опис на фармацевтската форма со табела за квалитативните и квантитативните поединости на:

- Активната супстанција,
- Составните супстанции на ексципиенсите (вклучително и обојувачите, конзервансите, ароматичните материи, емулгаторите и сл.),
- составните супстанции кои се дел од надворешната обвивка на ветеринарно-медицинските препарати (пр. желатински капсули),
- Декларација за функцијата на секој од ексципиенсите,
- Референца на компедијални/не-компедијални стандарди за квалитет.

Табелата е составен дел од извештајот на комисијата при што доколку постојат неправилности во податоците од оваа точка (пр. доколку методот со кој подносителот на барањето го опишува составот не е најсоодветен), истото треба да се нагласи.

Треба да се наведе секој ексципиенс што е дел од формулацијата и се смета за атипичен за видот на фармацевтска форма.

2. Контејнери

- Опис на пакувањето и големината,
- Квалитативен состав на контејнерите,
- Опаковки,
- Уреди за дозирање (кој се набавува заедно со ветеринарно-медицинскиот препарат).

За секоја алинеја од оваа точка комисијата треба да наведе кратка содржина на податоците и да ја назначи соодветноста на материјалите кои се користат, со упатување кон барањата од фармакопејата како што е соодветно. Во случај на уредите за дозирање кои се набавуваат заедно со ветеринарно-медицинскиот препарат, комисијата треба да даде забелешки за точноста и прецизноста на уредите во однос на нивната употреба.

Доколку големината на пакувањата не е соодветна (пр. невообичаено голем број на дози има во единечно пакување), истото треба да се наведе.

3. Развој на фармацијата

- Стерео-хемиски карактеристики на активната супстанција(и),
- Состав на ветеринарно-медицинскиот препарат,
- Составни супстанции,
- Контејнери,
- Вишоци,
- Метод на производство, вклучително и стерилизација,
- Ефикасност на антимикуробни конзерванси,
- Големина на честичките, полиморфизам и растворање.

За секоја алинеја од оваа точка комисијата треба да се наведе кратка содржина на податоците и да ја назначи соодветноста на информациите.

Доколу подносителот на барањето одлучил да користи мешавина на стереоизомери, комисијата треба да даде забелешка за релативните дејства на различните изомери и оправданоста на подносителот на барањето за изборот на мешавина на стереоизомери.

Вклучувањето на хемиските конзерванси и/или антимицробните конзерванси во формулацијата треба да е поткрепено со податоци за стабилноста и ефикасноста на антимицробните конзерванси, соодветно. Методите кои се користат во овие испитувања треба да се валидирани. Треба да се дадат забелешка за податоците и за методите кои се користат. Доколку еден ветеринарно-медицински препарат ги исполнува само критериумите од “таргет Б“ на Европската фармакопеја за ефикасност на антимицробни конзерванси, истото треба да се забележи. Комисијата треба да даде мислење за аргументите, за да се докаже дека и покрај тоа што ветеринарно-медицинскиот препарат не ги исполнува критериумите од “таргет А“ на Европската фармакопеја, истиот не претставува опасност во однос на безбедноста на целните видови.

Комисијата треба да даде забелешки во оваа точка за испитувањата *fung integrity testing*.

За остатоците (вишоците) треба да постои соодветна оправданост за која комисијата треба да даде мислење.

Доколку наместо по пат на крајна стерилизација, ветеринарно-медицинскиот препарат се произведува асептично, комисијата треба да даде забелешка на аргументите за истото доставени од подносителот на барањето.

Глава Б – ОПИС НА МЕТОДОТ НА ПРОИЗВОДСТВО

- Графикон на производството со наведени фази на земање примероци и контролни тестови во текот на производството,

- Опис на фазите во производството, вклучително и чекорите со кои се гарантира дека е постигната хомогеност,

- Големина на сериите (опсег, доколку е применливо),

- Постоечка формула за производство, со забелешка за супстанциите што може да исчезнат во текот на процесот на производство и забелешка и поткрепување со факти на секој вишок на ветеринарно-медицинскиот препарат,

- Детали за супстанциите кои може да се користат при процесот на производство, но кои се отстрануваат во текот на производството (пр. гранулирани раствори),

- Резултати од анализата за валидација на процесот,

- Шема за валидација на процесот,

- Детали за процесите на стерилизација и/или асептичните постапки за стерилните ветеринарно-медицински препарати, и за валидација на процесите на стерилизација за циклуси на стерилизација кои не се наведени во фармакопеја.

Комисијата треба да даде забелешка доколку графиконите не се јасни и не се соодветно детално објаснети.

Комисијата треба да даде забелешка за тоа дали се доставени доволно податоци со кои се гарантира дека со методот на производство се добиваат безбедни и ефикасни ветеринарно-медицински препарати и се постигнува постојаност од една до друга серија.

Комисијата треба да даде забелешка за тоа дали е потполно оправдана дефиницијата на подносителот на барањето за стандарден или не-стандарден процес на производство.

Комисијата треба да наведе дали се достапни податоците за валидација на сите процеси. За секој процес, комисијата треба да забележи до кој степен податоците се соодветни и да наведе дали со нив се обезбедуваат потребните гаранции.

Доколку не е извршена валидација на процесот врз предложената количина на производствена серија, комисијата треба да даде мислење за релевантноста на податоците во однос на целото производство. Забелешки треба да се дадат и на соодветноста на предложената шема за валидација на процесот.

Кога тестовите кои се прават во текот на производството не се дел од спецификацијата на крајниот препарат, комисијата треба да даде забелешки за валидноста на тестовите кои се направени во текот на производството наместо за тестирањето на крајниот препарат.

Глава В - КОНТРОЛА НА ПОЧЕТНИТЕ МАТЕРИЈАЛИ

“Почетните материјали“ се однесуваат на сите составни супстанции на ветеринарно-медицинскиот препарат вклучувајќи и контејнерот.

1. Почетни материјали

1.1. Почетни материјали кои се наведени во фармакопејата

Применливост на фармакопеите по приоритетот: Европска фармакопеја, Национална фармакопеја, Фармакопеја на земјите-членки, Фармакопеја на трети земји.

Комисијата треба да даде мислење за соодветноста на монографот на фармакопејата да осигура квалитет на супстанцијата особено за монографите на фармакопеи од трети земји. Доколку се вршат дополнителни тестови покрај тестовите дадени во монографите (пр. за нивоата на резидуални растворувачи или величината на честичките), комисијата треба да даде мислење за тестирањето, соодветноста на користените методи и предложените ограничувања. Комисијата треба да го наведе начинот со кој е потврдено дека монографот на фармакопејата на соодветен начин ги контролира активните супстанции од наведениот извор(и) (пр. за активната супстанција со упатување на Главното Досие на Активната Супстанција или со Сертификат за соодветност за активната супстанција(и), или на друг начин).

За супстанции од животинско, растително или микробиолошко потекло, податоците за изворот треба да опфаќаат вид, земја на потекло, начин на берба и собирање и степенот со кој се соодветно опишани и назначени. Комисијата треба да наведе дали се прифатливи ризиците од материјалот, земајќи ги предвид промените кај предизвикувачите на болести или нови сознанија за видови приемчиви на заразните агенси.

Подносителот на барањето треба да достави прецизна спецификација и податоци за анализа на серијата (може во форма на Сертификат за соодветност за активната супстанција) за секој почетен материјал со цел да овозможи на комисијата да даде мислење за конзистентноста од серија-до-серија и адекватноста на рутинските тестови.

Комисијата треба да ги сумира поднесените податоци за безбедност на активната супстанција со особено упатување на условите за чување (вклучително и пакувањето кое се употребува). Треба да се наведе дали посебните мерки на претпазливост за чување и предложениот период за повторно тестирање се соодветно поддржани.

1.2. Почетни материјали кои не се наведени во фармакопејата

- Име(иња), структура,
- Метод на синтеза, дијаграм и опис,
- Спецификација, аналитички методи и валидација,
- Примеси,
- Податоци за анализа на серија,
- Стабилност (вклучувајќи дали посебните мерки на претпазливост за чување и предложениот период за повторно тестирање се соодветно поддржани).

Комисијата треба да даде мислење за соодветноста на предложената спецификација за да осигура дека сериите ги претставуваат оние серии кои се користени во испитувањата за безбедност и ефикасност.

Комисијата треба да даде мислење за нивоата на примесите, методите на контрола и за тоа дали е достигнат биланс на масата (mass balance). Комисијата треба да даде мислење за деталноста со која една компанија го испитала нивото на присутните примеси. Треба да се даде мислење дали граничните вредности на примесите во спецификацијата се прилагодени или оправдани со условите за безбедност (пр. со токсиколошките испитувања).

Комисијата треба да даде мислење за обојувачите кои треба да ги исполнуваат условите од националното законодавство со кое се дозволува додавање на обојувачи во ветеринарно-медицинските препарати.

За супстанции од животинско, растително или микробиолошко потекло, податоците за изворот треба да опфаќаат вид, земја на потекло, начин на берба и собирање и степенот со кој се соодветно опишани и назначени. Комисијата треба да наведе дали се прифатливи ризиците од материјалот, земајќи ги предвид промените кај предизвикувачите на болести или нови сознанија за видови приемчиви на заразните агенси.

За материјалите од животинско потекло, комисијата треба да даде мислење за предложените мерки за да осигура дека се слободни од патогени агенси.

Подносителот на барањето треба да достави прецизна спецификација и податоци за анализа на серијата (може во форма на Сертификат за соодветност за активната супстанција) за секој почетен материјал со цел да овозможи на комисијата да даде мислење за конзистентноста од серија-до-серија и адекватноста на рутинските тестови.

Комисијата треба јасно да наведе доколку ексципиентот е нов и да се даде мислење за адекватноста на аргументите од оваа точка.

Комисијата треба да ги сумира поднесените податоци за безбедност на активната супстанција со особено упатување на условите за чување (вклучително и употребеното пакување). Треба да се наведе дали посебните мерки на претпазливост за чување и предложениот период за повторно тестирање се соодветно поддржани.

1.3. Физичко-хемиски карактеристики кои влијаат на биорасположливоста

Доколку биорасположливоста на ветеринарно-медицинскиот препарат зависи од следните специфични фактори, треба да се обезбедат соодветни детали и мислење за нивното дејство: кристални форми и коефициенти на растворливост, големина на честичи (каде што е соодветно, по пулверизација), состојба на хидрација, коефициент на поделба на масло/вода, рКа/ рН вредности.

2. За изворни материјали како што се микроорганизми, ткива од растително или животинско потекло, клетки или течности (вклучувајќи крв), од човечко или животинско потекло или биотехнолошки клеточни структури.

Комисијата треба да даде мислење за потеклото и историјата на почетните материјали со осврт на крајниот квалитет, безбедноста и конзистентност од серија-до-серија на крајниот препарат.

За супстанции од животинско, растително или микробиолошко потекло, податоците за изворот треба да опфаќаат вид, земја на потекло, начин на берба и собирање и степенот со кој се соодветно опишани и назначени. Комисијата треба да наведе дали се прифатливи ризиците од материјалот, земајќи ги предвид промените кај предизвикувачите на болести или нови сознанија за видови приемчиви на заразните агенси.

Клеточни банки – треба да се даде потврда во извештајот за оцена дека карактеристиките на клетките останале непроменети до највисокото преодно ниво што се применува во производството.

Комисијата треба да даде мислење за тестирањето за присуство на страни агенси во семените материјали (seed materials), банките на клетки и резервоарите со серум и, кога е возможно, изворните материјали од кои потекнуваат, вклучувајќи и мислење за валидација на понатамошните постапки со кои се обезбедува елиминација и/или инактивација на агенсите.

Глава Г – ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ПРЕВЕНЦИЈА ОД ПРЕНЕСУВАЊЕ НА ТРАНСМИСИВНИ СПОНГИОФОРМНИ ЕНЦЕФАЛОПАТИИ

Извештајот за оцена на ветеринарно-медицинскиот препарат треба да содржи мислење за приказот на усогласеноста на производството на ветеринарно-медицинскиот препарат со Упатствата за минимизирање на ризикот од пренос на предизвикувачите на спонгиоформни енцефалопatii преку лековите и ветеринарно-медицинските препарати.

Глава Д – КОНТРОЛНИ ТЕСТОВИ КОИ СЕ КОРИСТАТ ВО ИНТЕРМЕДИЈАРНИ ФАЗИ ОД ПРОЦЕСОТ НА ПРОИЗВОДСТВО

За контролните тестови кои се користат во интермедијарни фази од процесот на производство, комисијата треба да даде мислење за начинот на кој тестовите кои се прават во текот на производството обезбедуваат соодветност со ветеринарно-медицинските препарати.

Треба да се опишат аналитичките методи и нивната валидација, вклучително и недостатоците. Кога тестовите кои се прават во текот на производството не се дел од спецификацијата на крајниот препарат, комисијата треба да даде забелешки за валидноста на тестовите кои се направени на меѓупроизводот наместо за тестовите на крајниот препарат.

Доколку меѓупроизводите се складираат, треба да се даде мислење за соодветноста на нивниот определен рок на траење.

Глава Ѓ –ТЕСТИРАЊЕ НА КРАЈНИОТ ПРЕПАРАТ

Кратка содржина на валидирани тестови и прифатливи критериуми треба да се вметне во табела и за секој тест да се наведе:

- Функција на тестот
- Краток опис на тестот
- Допуштени лимити (и лимит на рокот на траење, доколку е раличен)
- Резиме на тест на валидација
- Зачестеност на не-рутински тестови.

Доколку за ветеринарно-медицинскиот препарат се применуваат одредбите од општите монографи од Европската фармакопеја, комисијата треба да даде мислење како се применуваат одредбите.

За контролните тестови извршени за време на производството и на рокот на траење на ветеринарно-медицинскиот препарат, комисијата треба да ги сумира направените тестови и да наведе дали резултатите даваат доволна информација и контрола.

Комисијата треба да даде забелешка за тоа дали податоците за секој метод на тестирање дозволува тестот врз ветеринарно-медицинскиот препарат да се повтори во контролната лабораторија. Треба да се даде забелешка за адекватноста на податоците со кои се поткрепува валидацијата за секој метод на тестирање на краен препарат кој не е наведен во фармакопејата, кој може да опфаќа анализа на активната супстанција, анализа на конзервансите (хемиски и антимикуробни), тестови за растворување и за стерилитет. Комисијата треба да ја истакне важноста на секое изоставување на податоците за валидација. Во случај на *in vitro* тестови со цел да се следат *in vivo* карактеристиките на ветеринарно-медицинскиот препарат, комисијата треба да даде мислење за спроведените споредбени испитувања и за тоа дали методот на *in vitro* испитување е доволно диференцијален меѓу сериите со различни *in vivo* карактеристики.

Доколку границите за содржината на активната супстанција на крајниот препарат надминат 5% во текот на производството, истото треба да се наведе и да се даде забелешка за соодветноста на аргументите. Комисијата треба да даде забелешка доколку некои од гранични вредности (на пр. нивоа на распаѓање на продукти, рН, итн.) кои се применуваат во текот на производството се разликуваат од оние кои се применуваат во текот на употребата на ветеринарно-медицинскиот препарат, доколку истото е поткрепено со податоците за стабилност, и да го наведе влијанието врз безбедноста или ефикасноста на формулацијата. Комисијата треба да наведе дали граничните вредности на примесите (со осврт на деградационите производи) се на приспособливо ниво или се оправдани со токсиколошките испитувања.

Комисијата треба да даде мислење за доставените податоци за анализа на серијата особено со упатување на конзистентноста при производството и евиденцијата која покажува дека постапката на производство е добро контролирана.

Доколку Агенцијата врши тестирање на ветеринарно-медицинскиот препарат, копија од резултатите од тестирањето треба да се прикачи кон извештајот за оцена.

Глава Е –ТЕСТ ЗА СТАБИЛНОСТ

Стабилност на крајниот препарат:

Резултати од тестовите (најмалку три серии или минимум две серии за постоечка активна супстанција во вообичаени дозирачки форми) треба да се вметнат во табела со и да се наведе:

- Краток опис,
- Резултати со број на серија, големина на серија, датум на производство и тестирање, вклучувајќи јасно упатување на времетраењето на испитувањето,
- Анализирани параметри,
- Методи на тестирање, и анализа за валидацијата доколку тестовите се различни од оние опишани во Глава Д на овој Дел,
- Оправданост за предложениот рок на траење и предложените услови за чување.

Комисијата треба да даде зебелешка доколку дадените податоци за стабилност не се релевантни за ветеринарно-медицинскиот препарат што треба да се стави во промет (пр. разлика во контејнерот, составот, методот на производство). Корисно е да се наведе доколку една или сите анализирани серии се пилот серии.

Доколку се користат еден или повеќе видови контејнери, треба да се наведе дали се дадени податоци за секоја серија од складираните ветеринарно-медицински препарати во секој вид и големина на контејнер. Корисно е да се наведе до кој степен се ажурирани податоците по добивање на првичното одобрение од референтната земја членка.

Комисијата треба да даде мислење за условите во однос на температура, влажност и осветлување на кои бил изложен ветеринарно-медицинскиот препарат во текот на анализите за стабилност и усогласеноста со VICH упатствата.

Комисијата треба да даде мислење за предложениот рок на траење и условите за чување и дали истите се поткрепени со приложените податоци. Треба да се даде мислење за оправданоста и соодветноста на предложените спецификации на крајот од рокот на траење. Доколку е применливо, треба да се наведе најголемото дозволено ниво на разградливи производи. Доколку се изведат заклучоци за податоците со цел да се поткрепи предложениот рок на траење, истото треба да се наведе и комисијата треба да даде мислење за валидноста на изведените заклучоци.

Доколку комисијата има потврдно мислење најчесто се наведуваат зборовите: “...нема значителни промени“ или “.....забележаните физички и хемиски промени се мали и немаат значително влијание врз ефикасноста и безбедноста на ветеринарно-медицинскиот препарат кога се користи во согласност со насоките дадени во збирниот извештај за особините на препаратот“.

Може да се користат и следните зборови: “Целокупно, резултатите ги подржуваат рокот на траење и условите за чување како што е дефинирано во збирниот извештај за особините на препаратот“.

Стабилност на растворениот ветеринарно-медицински препарат, стабилност на ветеринарно-медицинскиот препарат кој се користи, или стабилност на ветеринарно-медицинскиот препарат кој е инкорпориран во средството за растворање (на пр. добиточна храна/вода/млеко), како што е соодветно.

Комисијата треба да ја сумира спецификацијата која е во употреба и да даде мислење за истата.

Комисијата треба да обезбеди табела со резултати од тестови која ќе ги содржи следните податоци:

- Краток опис на тестот,
- Резултати со број на серија, големина на серија, датум на производство и тестирање,
- Тестирани параметри,
- Методи на тестирање, и валидација доколку е применливо,
- Оправданост за предложениот рок на траење,
- Доколку е соодветно, компатибилност со уредите за администрирање.

Комисијата треба да даде мислење за предложениот рок на траење и условите за чување на растворениот ветеринарно-медицински препарат во употреба или во уредот за администрација, како што е соодветно и да забележи дали истите се поткрепени со податоци. Комисијата треба да се даде мислење за оправданоста на предложениот рок на траење. Доколку е применливо, треба да се наведе најголемото дозволено ниво на разградливи производи и да се даде мислење за нивните токсиколошки својства.

Во случај на ветеринарно-медицински препарати кои се инкорпорирани во храната за животни, комисијата треба да даде мислење за тоа дали ветеринарно-медицинскиот препарат може да се стави во крмната смеса и пелетите. Во случај на пелетирање, соодветни услови на преработка треба да се дефинираат во збирниот извештај за особините на препаратот. При анализите за стабилност на пелетираната храна за животни потребно е разграничување помеѓу разградувањето кое произлегува од процесот на пелетирање и разградувањето кое произлегува од понатамошното чување. Доколку се доставени повеќе резултати од анализите за медицираната добиточна храна, комисијата треба да даде забелешка за нивната важност во однос на ефикасноста и безбедноста. Комисијата треба да даде мислење за секоја можност за сегрегација на активната супстанција во медицираната добиточна храна за време на превозот.

Заклучоци на комисијата за квалитетот

Комисијата треба да наведе Глава со заклучоци која содржи забелешки за квалитетот на ветеринарно-медицинскиот препарат, како што е постојаноста од серија-до-серија, рокот на траење и стабилноста. Доколку постојат забелешки во однос на квалитетот на препаратот, комисијата треба да даде предлог за одредени измени на збирниот извештај за особините на препаратот или друго. Доколку квалитетот на ветеринарно-медицинскиот препарат е задоволителен се најчесто се наведуваат зборовите:

- “Податоците за развојот, производството и контролата на активната супстанција, и крајниот препарат се дадени на задоволителен начин. Резултатите од извршените тестови даваат задоволителна доследност и непроменливост на важните особености за квалитет што води до заклучок дека ветеринарно-медицинскиот препарат има задоволително и непроменливо дејство“, или

- “Квалитетот на ветеринарно-медицинскиот препарат се смета за прифатлив кога се користи во согласност со условите дефинирани во збириот извештај за особините на ветеринарно-медицинскиот препарат. Физичко-хемиските и биолошките аспекти релевантни за непроменливото дејство на ветеринарно-медицинскиот препарат се испитани и контролирани на задоволителен начин“.

При одговарање на листа на прашања во извештајот за оцена корисно е да се употребуваат следните зборови: “Постојат минорни нерешени спорни прашања кои немаат влијание на односот ризик-бенефит на ветеринарно-медицинскиот препарат. Истите треба да бидат предмет на последователни мерки и“

Доколку постојат податоци кои треба да се обезбедат во форма на последователни мерки, истото треба да се наведе и да се даде забелешка доколку има влијание на збирниот извештај за особините на препаратот.

ДЕЛ 3 – ТЕСТОВИ ЗА БЕЗБЕДНОСТ И РЕЗИДУИ

ВОВЕД

Членовите на комисијата треба да се запознаени со релевантните упатства на Комитетот за Ветеринарно-медицински Препарати (CVMP) и упатствата за Меѓународна Соработка и Хармонизација на Техничките Барања за Регистрација на Ветеринарно-медицински Препарати (VICH) во однос на различните подкатегории наведени во Дел 3 од поднесеното досие за ветеринарно-медицинскиот препарат.

Подносителот на барањето треба да докаже дека употребата на ветеринарно-медицинскиот препарат не претставува ризик по потрошувачите кои конзумираат храна од животинско потекло, целните видови, животната средина и луѓето кои го користат ветеринарно-медицинскиот препарат.

Документацијата за безбедност во согласност со Дел 3 од поднесеното досие за одобрување за ставање во промет треба да ги покаже:

1. Потенцијалната токсичност на ветеринарно-медицинскиот препарат и опасноста или несаканите дејства кои може да се појават при употреба кај животните под предложените услови. Треба да се направи евалуација за јачината на односните патолошки состојби.

2. Потенцијалните штетни дејства врз луѓето од резидуи од ветеринарно-медицински препарати или супстанции во храната произведена од третирани животни и потешкотиите кои резидуите може да ги предизвикаат во индустриското производство на храна.

3. Потенцијалните ризици кои се резултат на изложеноста на луѓето на ветеринарно-медицински препарат (пр. во текот на администрирањето на животното).

4. Потенцијалните ризици врз животната средина кои се резултат на употребата на ветеринарно-медицински препарат.

Во случај на одобрување за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати наменети за животни кои се користат за исхрана на луѓе, подносителот на барањето за одобрување за ставање во промет може да биде истиот кој поднел барање за одредување на максималното дозволено ниво на резидуи (понатаму во текстот: MRL) на фармаколошките активни супстанции со цел нивно вклучување во Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина(*5). Комисијата при пишување на извештајот за оценка треба да направи упатување на Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина(*5).

Насловите во извештајот за оценка треба да бидат усогласени со Правилата кои ги регулираат медицинските препарати во Европската Унија, Волумен 6Б, Забелешки до подносителите на барање, Ветеринарно-медицински препарати, Презентација и Содржина на Досието (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume VIB, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier). Дозите при испитувањата за токсичност и резидуи треба да се дадат во мг/кг телесна маса или мг/кг телесна маса/ден. Доколку се дадени други мерни единици, треба да се конвертираат во мг/кг телесна тежина/ден.

Испитувањата треба да се во согласност со CVMP упатствата или други релевантни упатства и да се сумираат за да се дадат релевантни и значајни информации од упатството или користениот протокол, дејствата и набљудуваните крајни точки и усогласноста со добрата лабораториска пракса (понатаму во текстот: GLP). Доколку не постојат податоци за усогласеност на објавените извештаи и постарите испитувања со GLP, истото треба да се наведе. Доколку тестовите се направени во согласност со CVMP, VICH или OECD упатствата, истото треба да се наведе. Доколку за одредено прашање не се обезбедени информации, истото треба да се наведе (пр. “Нема податоци на располагање”).

Кратката содржина треба да се прикаже во табела која ги содржи секциите од овој дел.

Краток и јасен заклучок треба да се наведе за секое испитување во поглед на валидноста, квалитетот и неговиот влијание за оцената на ризик. Заклучокот треба да биде критичен и да ги наведе јасните недостатоци во концептот на испитувањата или недостатоците во нивното спроведување, вклучувајќи и неусогласеност со GLP или релевантните упатства. Комисијата треба да даде заклучок за важноста на набљудуваните дејства за ризикот врз луѓето и животната средина и за значењето на отстапувањата од принципите за GLP или релевантните упатства, особено на влијанието на секое отстапување од потполноста/валидноста на дадените податоци. Комисијата треба да даде забелешки на оправданоста за отстапувањето од релевантните упатства и за оправданоста за изоставените податоци.

Согласно Законот за ветеринарно-медицински препарати(*3) ексципиенсот кој се користи за прв пат во фармацевтијата се смета за активна супстанција.

Потенцијалните ризици врз животната средина кои се резултат на употребата на ветеринарно-медицински препарат наведени во став (2) точка 4 од овој Дел се однесуваат на Дел 3А.

Глава А – ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА БЕЗБЕДНОСТ

1. ТОЧНА ИДЕНТИФИКАЦИЈА НА ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ И СУПСТАНЦИЈИТЕ ОПФАТЕНА СО БАРАЊЕТО

Потребно е познавање на основните физичко-хемијски својства на супстанциите на ветеринарно-медицинскиот препарат за согледување на неговите биолошки ефекти, вклучително и фармакологијата и токсикологијата, безбедноста на корисниците и животната средина. Комисијата треба да даде кратка содржина на овие особини и да ги внесе во табела.

2. РЕЛЕВАНТНИ ФАРМАКОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА

Фармаколошките испитувања се важни за разјаснување на механизмите на терапевтско дејство на ветеринарно-медицински препарат и се опишуваат во Дел 4 од овој Прилог. Фармаколошките испитувања може да придонесат за разбирање на токсиколошкиот феномен или појавување на фармаколошки дејства во отсуство на токсиколошки одговор и треба да се земат во предвид во евалуација на безбедноста на корисникот.

Доколку е потребно треба да се направи упатување на Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина(*5).

2.1. Фармакодинамика

Комисијата треба да даде забелешка за испитувањата кои се вршат за утврдување на фармакодинамичките дејства и начинот на дејство доколку е релевантно за евалуација на безбедноста на корисникот. Комисијата треба да ги земе во предвид испитувањата кои придонесуваат за разбирање на токсиколошкиот феномен и испитувањата кои може да предизвикаат фармаколошки дејства во отсуство на токсиколошки одговор или во дози помали од оние кои предизвикуваат токсичност, и испитувањата кои покажуваат секундарни фармакодинамички ефекти во отсуство на токсичност. Комисијата треба да ги сумира податоците за спроведените тестови (пр. видови и соеви на животни, начинот на администрација и доза на администрација), да ги опише значајните дејства, доколку се постојат и да идентификува Не-обсервираното ниво на дејство/ Не-обсервираното несакано ниво на дејство (NOEL/NOAELs).

На крајот од оваа точка, комисијата треба да се даде краток заклучок кој треба да ги потенцира главните точки на фармакодинамика и да ги идентификува најзначајната крајна точка и NOEL/NOAELs во однос на безбедноста на корисникот. Во заклучокот треба да се наведе дали податоците задоволуваат и доколку не задоволуваат да се наведат значајните недостатоци.

Доколку истите испитувања се вклучени во Дел 3 и 4 од овој Прилог, оцената се врши еднаш и се наведува во оваа точка, додека во другиот/ите дел/ови од извештајот се прави упатување на оцената наведена од оваа точка.

Комисијата треба да даде забелешка за поднесените податоци за губење на активната супстанција и нејзините метаболити во видовите на животни кои се употребуваат во токсиколошките испитувања, вклучувајќи апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција (АДМЕ). Комисијата треба да даде забелешки за поврзаноста на податоците со наодите за доза/ефект во фармаколошките и токсиколошките испитувања и утврдувањето на соодветната изложеност.

2.2. Фармакокинетика

Фармакокинетиката на активната супстанција по орална изложеност на резидуи може да се смета за дел од барањето за утврдување на MRL и комисијата треба да даде упатување на збирниот извештај за MRL. Оцената за фармакокинетиката на ветеринарно-медицинскиот препарат од оваа Глава се однесува особено на изложеност на корисникот.

Податоците треба да се опишат во следниот редослед:

- апсорпција; апсорпција од гастроинтестиналниот тракт, кожата, местото на инјектирање, *in vitro* податоци. Биодостапност на активната супстанција. Полето под кривата на мерење.

- дистрибуција; податоци за основниот начин на дистрибуција, идентификување на целните органи.

- метаболизам; податоци за хидролиза во гастроинтестиналниот тракт, оксидација во црниот дроб, соединување во црниот дроб, разградување во бубрезите. Квантитативните податоци за метаболитите треба да се дадат кадешто е возможно и да се обезбеди дијаграм за движењето на метаболизмот.

- Екскреција-излучување; начини на излучување, уринарно, фекално, излучување преку издишување, перкутно и излучување во млекото. Податоци за хепатобилијарната рециркулација, доколку се достапни. Треба соодветно да се забележи ослободување од плазмата и органите.

Доколку истите испитувања се вклучени во Дел 3 и 4 од овој Прилог, оцената се врши еднаш и се наведува во оваа точка, додека во другиот/ите дел/ови од извештајот се прави упатување на оцената наведена од оваа точка.

Податоците за биоеквиваленца се наведуваат во Дел 4 од досието на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Комисијата треба да даде забелешка за поднесените податоци за губење на активната супстанција и нејзините метаболити во видовите на животни кои се употребуваат во токсиколошките испитувања, вклучувајќи апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција (АДМЕ). Комисијата треба да даде забелешки за поврзаноста на податоците со наодите за доза/ефект во фармаколошките и токсиколошките испитувања и утврдувањето на соодветната изложеност.

3. ТОКСИКОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА

Токсиколошките испитувања обезбедуваат податоци за несаканите дејства на супстанциите во ветеринарно-медицинскиот препарат и најчесто тестовите се прават со активната супстанција наместо со крајниот препарат. Испитувањата се прават на крајниот

препарат доколку треба да се оцени безбедноста на корисникот кој е изложен. Тестовите треба да се во согласност со OECD упатствата или други релевантни упатства и секое отстапување треба да е оправдано.

Доколку е потребно треба да се направи упатување на Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина(*5).

Комисијата треба да даде забелешка за поднесените токсиколошки испитувања вклучувајќи релевантни и значајни информации од упатството или користениот протокол, дејствата и набљудуваните крајни точки и усогласноста со GLP. Доколку испитувањата кои се доставени не се релевантни за евалуација на безбедноста на корисникот, комисијата треба истото да го наведе и да не прави понатамошна оценка.

Во извештајот за оценување треба да се назначи сумирањето на значајни податоци за идентификување на и носење заклучок за ризиците во однос на корисниците и идентификувањето на ризиците доколку податоците доставени се задоволителни за евалуација, наместо повторување на детални описи на спроведени испитувања кои претходно се сумирани во експертските извештаи и досието за ставање во промет.

На крајот од оваа точка, комисијата треба да се даде краток заклучок кој треба да ги потенцира главните точки и да ги идентификува најзначајната крајна точка и NOEL/NOAELs во однос на безбедноста на корисникот. Во заклучокот треба да се наведе дали податоците задоволуваат и доколку не задоволуваат да се наведат значајните недостатоци.

3.1. Токсичност на единична доза

Испитувањата за средна летална доза (LD50) не се потребни иако може да се достават доколку постојат во архивирани испитувања или во објавената литература. За нови супстанции потребни се современи испитувањата на токсичност на единична доза за предвидување на можните дејства на акутното предозирање на целните видови, можните дејства од случајна примена на луѓе, дозите што се употребуваат во испитувања на повторена доза. Испитувањата кои се спроведуваат треба да бидат селектирани за да се обезбедат податоци за безбедност кај корисникот (на пример: ако се очекува значајна изложеност на корисникот на ветеринарно-медицински препарат, преку инхалирање или со дермален контакт, оваа рута на примена треба да се проучи).

Комисијата треба да ги сумира испитувањата и резултатите треба да ги даде во табела во која се наведени знаците за токсичност, смрт, дозите, доколку е можно целните органи, и за постарите испитувања, нумерички вредности за LD50.

Доколку резултатите од инхалационите испитувања се достапни, треба да се наведат на ист начин како и другите испитувања. Треба да се потенцираат локалните дејства на белите дробови. Времетраењето на изложеноста треба да се наведе во инхалационите испитувања. Испитувањата во кои се користат други начини на изложеност треба да се разгледуваат на ист начин.

3.2. Токсичност на повторена доза

Тестовите на токсичност на повторена доза се наменети за откривање на физиолошките и/или патолошките промени предизвикани со повторена употреба на активната супстанција или комбинација на активни супстанции во текот на испитувањето, со цел да се утврди поврзаноста меѓу промените и дозата.

Тестовите за токсичност на повторена доза вклучуваат орална администрација на тестираната супстанција во период од 90 дена и подолготрајно испитување од една година. Тестовите на токсичност на повторена доза се достапни во случај на ветеринарно-медицински препарати кои содржат активна супстанција со MRL кај животни чии производи се користат за исхрана на луѓе. За препарати наменети исклучиво за употреба кај домашни миленици, тестовите на токсичност не се задолжителни.

Комисијата треба да ги сумира испитувањата во табела со осврт на значајните податоци, наодите и општите заклучоци. Во тек на оценувањето на податоците, комисијата треба да направи евалуација на изборот на видот на животните, начинот и зачестеноста на администрација на ветеринарно-медицинскиот препарат и времетраењето на испитувањата и во извештајот за оцена треба да вклучи релевантни податоци за видот, сојот и полот на животните, дозата (во мг/кг телесна маса/ден), средството за превоз (доколку е соодветно), рута на примена, времетраење на дозирањето, и времетраење на периодот на реконвалесценција, како што е соодветно.

Комисијата треба да наведе и значајни информации во однос на клиничките знаци, биохемијата на крвта, промени во однесувањето, патолошко зголемување на телесната тежина и хистопатологија до завршување на испитувањето, и каде што е соодветно, убивања и угинувања кои меѓувремено се случиле. Комисијата треба да даде забелешка за смртните случаи кои се појавиле и да утврди дали спонзорот или надзорникот на испитувањето ја одредиле причината за смртта односно дали смртта настанала како резултат на дејството на одредена супстанција или друга причина, како што е инфекција или несреќен случај.

Треба да се идентификуваат целните органи, да се опишат заеднички дејства на соединенијата, и NOEL/ NOAELs доколку се идентификувани. Истите може да дадат навремена индикација за долгорочните дејства како што се пре-неопластичните промени и други хронични дејства. Доколку е применливо, механизмот на видливото токсичко дејство треба да се предложи или идентификува. NOEL/ NOAELs не треба да се разликуваат од оние кои се првично идентификувани во испитувањата кои се оценети во барањето за MRL. Целата содржина треба да се даде во табела.

За утврдување на безбедноста од резидуи на ветеринарно-медицинските препарати наменети за употреба на животни чии производи се користат за исхрана на луѓе, комисијата треба да даде забелешки на значајните девијации од постоечките барања наведени во последните CVMP и VICH упатства за испитувања на токсичност на повторена доза - со препорачано повторување на испитувањето за 90 дена (се врши врз најмалку два вида животни, од кои едниот од нив не е од видот глодари) и тестирање на хронична токсичност врз најосетливите видови.

3.3. Толерантност кај целните видови

Комисијата треба да ги сумира сите знаци на нетолерантност забележани во текот на испитувањата кои се направени врз целните видови. Деталната оцена на овие испитувања е вклучена во Дел 4 од овој Прилог и соодветно е да се даде упатување на оцената.

3.4. Репродуктивна токсичност вклучително и токсичност во развој

3.4.1. Испитувања на дејството врз репродуктивноста

Целта на ова испитување е да се одреди можно нарушување на репродуктивната функција кај мажјаците и женките или штетните дејства врз потомството, како резултат на примената на ветеринарно-медицинските препарати или супстанции кои се во тек на испитување.

Комисијата треба да ги сумира испитувањата во табела со осврт на значајните податоци, наодите и општите заклучоци. Комисијата треба да посочи на постоечките CVMP и VICH упатства во однос на репродуктивната токсичност и токсичност во развој. Комисијата треба да вклучи значајни податоци за функцијата на гонадите, влијанијата врз циклусот на естурс, однесувањето при парење, зачетокот, раѓањето, лактацијата, одбивањето и растот и развојот на подмладокот, кои се значајни за заклучоците за репродуктивната токсичност. Комисијата треба да го забележи критичниот недостиг на податоци и да даде забелешки на исклучителните недостатоци. Кај сложените режими на

дозирање и повеќегенерациските испитувања, корисно е да се даде генерациски дијаграм кој ги прикажува дозирањата и предозирањата на генерациите F₀, F₁ ..F_n итн, и истото да се приложи доколку е потребно.

Треба да се запишат податоците за несаканите дејства и да се забележат NOEL/NOAELs.

Значајните дејства од испитувањата на репродуктивноста кои се однесуваат на безбедноста на целните видови треба да се забележат во оваа точка и да се направи упатување на Дел 4 од овој Прилог, каде комисијата дава подетална оценка и забелешки во однос испитувањата на репродуктивноста.

3.4.2. Испитување на токсичност во развој

Испитувањата за токсичност во развој најчесто се вршат врз најмалку два вида животни (од кои едниот од нив не е од видот глодари). Последните CVMP и VICH упатства одобруваат пристап на повеќе нивоа кој може да резултира со редуцирано тестирање на животните. Комисијата треба да даде забелешка за соодветноста на пристапот предложена од подносителот на барањето.

Тестовите се наменети за детекција на несаканите дејства врз гравидните женки и развојот на ембрионот и фетусот, последователно при изложеност на женките, од нидација преку гестација, до денот пред да се предвиди раѓањето.

Комисијата треба да ги сумира испитувањата во табела со осврт на значајните податоци, наодите и општите заклучоци.

Комисијата треба да вклучи релевантни податоци за користената методологија, несаканите дејства како што се зголемена токсичност во однос на онаа која е забележана кај не-гравидни женки, мајчинска и ембрио-фетална токсичност, ембрио-фетална смрт, променет фетален раст и структурни промени на фетусот. Треба да се наведат периодите на дозирање и да се даде забелешка доколку не е покриен периодот од имплантација до денот кога се очекува партусот.

Комисијата треба да ги разграничи аномалиите кои настануваат предизвикани од токсичките дејства кај мајката и вистинските тератогенетички дејства и да ги идентификува NOEL/NOAELs.

Значајните дејства од испитувањата на токсичност во развој кои се однесуваат на безбедноста на целните видови треба да се забележат во оваа точка и да се направи упатување на Дел 4 од овој прилог каде комисијата дава подетална оценка и забелешки во однос испитувањата за токсичност во развој.

3.5. Генотоксичност

На активната супстанција(и) вообичаено се изведува стандардна група на *in vitro* и *in vivo* тестови (стандардна батерија) за генотоксичност од најмалку три различни типови тестови во согласност со воспоставен протокол. Во некои случаи, неопходно е тестирање на еден или повеќе метаболити кои се појавуваат како резидуи во храната.

CVMP и VICH упатствата за тестовите за генотоксичност за евалуација на безбедност од резидуите на ветеринарно-медицинските препарати во храната детално ги опишуваат *in vitro* и *in vivo* тестовите (стандардната батерија) дадени во оваа Глава.

Стандардната батерија на тестови за генотоксичност (мутагеност и кластогеност) се наменети за откривање на потенцијалот на супстанциите да предизвикаат преносни промени во генетскиот материјал на клетките. Секоја супстанција наменета за употреба во ветеринарно-медицинските препарати треба да се оцени во однос на мутагените својства.

Батерија на тестови за мутагеност во CVMP и VICH упатствата треба да се наведе и комисијата треба да даде забелешка на релевантноста на испитувањата кои се направени и извршената валидацијата, доколку се применува помалку вообичаен тест.

Комисијата треба да даде забелешка за важноста на резултатите од тестовите и за соодветноста на статистичките тестови кои се користат. Резултатите треба да се претстават во табела и да се даде заклучок за мутагеноста на супстанцијата базирана на доставените резултати од испитувањата и постоечките односи структура-дејство.

3.6. Канцерогеност

Целта на биотестирањата за канцерогеност е да се утврди канцерогениот потенцијал на супстанциите. Биотестирањата за канцерогеност кои се вршат на лабораториски животни претставуваат најсоодветен експериментален пристап за истражување на канцерогениот потенцијал на една супстанција. Доколку е соодветно, испитувањата за канцерогеност може да се комбинираат со долготрајните токсиколошки испитувања. Согласно хармонизираните CVMР и VICH упатства биотестирањата за канцерогеност се неопходни за супстанции за кои се претпоставува дека имаат канцероген потенцијал:

- доколку односите помеѓу структурата и активностите покажуваат сродна хемиска аналогија со познати карциногени,
- доколку наодите во испитувањата за токсичност укажуваат на потенцијални пре-неопластичните лезии или укажуваат на неоплазија,
- доколку генотоксичните тестови даваат резултати кои укажуваат на можност од карциногени дејства.

Комисијата треба да ги сумира испитувањата во табела, со осврт на значајните податоци, наодите и општите заклучоци. Комисијата треба да даде мислење за значајноста на секое изоставување на биотестирањата за канцерогеност и оправданоста за изоставувањето од страна на подносителот на барањето.

4. ИСПИТУВАЊА НА ДРУГИ ДЕЈСТВА

4.1. Специјални испитувања

Овие тестови се прават за да укажат на дејствата набљудувани за време на испитувањето на повторена доза врз животните, и може да вклучат промени карактеристични за имунотоксичност, неуротоксичност, ендокрина дисфункција, и други тестови за сензитивност или одложени тестови за неуротоксичност.

Други тестови како оние со изложеност на инхалација, иритација на кожа/очи и сензибилизација на кожа може да се вршат заради потенцијалот за изложеност на корисникот. Испитувањата на активната супстанција треба да се вклучат во оваа точка, а испитувањата на крајниот препарат треба да се вклучат во точката 4.4. од оваа Глава.

Комисијата треба да ги сумира испитувањата во табела, со осврт на значајните податоци, наодите и општите заклучоци. Комисијата треба да даде мислење за значајноста на поднесените испитувања и оправданоста за изборот на овие испитувања од страна на подносителот на барањето.

4.2. Набљудувања кај луѓето

Доколку за нови активни супстанции не постојат достапни информации за изложеност на луѓето, истото треба да се наведе во извештајот. За нови ветеринарно-медицински препарати чии активни супстанции се користат во други барања за одобрување за ставање во промет (на пример за лек во хуманата медицина), може да постојат достапни информации за лекот.

Комисијата треба да даде забелешка за важноста на податоците за оцената на безбедноста на корисникот. Комисијата треба да ги сумира податоците во табела наведувајќи ги набљудуваните дејства (вклучувајќи несакани дејства), бројот на пациенти или доброволци и употребените дози. Доколку супстанциите престанале да се користат како лекови за третман на луѓе, треба да се наведе причината за истото. Комисијата треба да даде извештај со општи заклучоци за значајноста на податоците за евалуација на безбедност на корисникот.

4.3. Микробиолошки испитувања

Овие испитувања го претставуваат микробиолошкиот ризик од резидуите на антимицробните соединенија по човечката цревна флора. Во одредени случаи, неопходно е да се извршат тестови за утврдување дали микробиолошки активните резидуи предизвикуваат потешкотии што влијаат врз технолошките процеси во индустриската преработка на храната.

Доставените податоци за дејствата на резидуите на човечката цревна флора и микроорганизмите кои се користат во производство на храна и се доставени како дел од процедурата за утврдување на MRL треба да се сумираат.

Комисијата треба да ги сумира испитувањата во табела, со осврт на значајните податоци, наодите и општите заклучоци. Комисијата треба да даде мислење доколку не постои микробиолошко дејство и не постојат податоци за евалуација.

4.4. Испитувања на метаболитите, примесите или други супстанции и формулации

Доколку испитувањата се прават на метаболит, ексципиенс или деградационен производ, истото треба да се наведе на сличен начин и во еднаков редослед како и испитувањата на активната супстанција и доколку е идентификувана повеќе од една супстанција, секоја треба да се разгледува посебно.

Испитувањата на формулацијата за изложеност на инхалација, иритација на кожа/очи и сензибилизација на кожа, кои се вршат за оценување на потенцијалот на изложеност на корисникот на крајниот препарат (спротивно на активната супстанција) треба да се вклучи во оваа точка.

Комисијата треба да ги сумира испитувањата во табела, со осврт на значајните податоци, наодите и општите заклучоци. Комисијата треба да даде мислење за значајноста на поднесените испитувања и оправданоста за изборот на овие испитувања од страна на подносителот на барањето.

5. БЕЗБЕДНОСТ НА КОРИСНИКОТ

Оваа точка вклучува дискусија за дејствата наведени во оваа Глава и се однесува на типот и степенот на изложеност на луѓето на ветеринарно-медицинскиот препарат со цел да се дефинираат соодветни предупредувања на корисникот. Оценка за ризикот од ветеринарно-медицинскиот препарат ги вклучува следните аспекти:

5.1. Процена на присутната токсичност или други штетни дејства како што се запаливост на активната супстанција или други компоненти, вклучувајќи доколку е потребно, испитувања на:

- иритација на кожата;
- иритација на очите;
- сензибилизација на кожата;
- испитување на перкутна токсичност;
- испитување на токсичност при вдишување; и
- познати несакани реакции на слични биолошки препарати.

Значајни податоци во поднесеното досие за одобрување за ставање во промет во однос на безбедноста на корисникот вклучуваат физичко-хемиски карактеристики на формулацијата, фармакокинетика, токсичност на еднична доза и репродуктивна токсичност. Во зависност од токсичноста на супстанцијата и типот на изложеност потребни се едно или повеќе од едно од испитувањата наведени во оваа потточка.

Комисијата треба критички да ги оцени резултатите од овие испитувања и да даде забелешки во однос на резултатите од тестовите за конкретни кориснички групи, на пример, бремени жени или полово-зрели жени, поединци за кои е познато дека се чувствителни на β -lactam антибиотици.

5.2. При процена на изложеност на корисникот или други лица кои може да дојдат во контакт со ветеринарно-медицинскиот препарат треба да се наведе:

- начин и степен на изложеност, на пример вдишување на испарливи супстанции, аеросоли, спрејови и прашина (вклучувајќи анализа на големината на честичките и генерација на честички), контакт со кожа (вклучувајќи со прскање и манипулација со животните по аплицирањето), ингестија (вклучително и случајна/намерна злоупотреба) и случајно самоинјектирање;

- зачестеност на употреба и употребена количина;

- идентификација на крајниот корисник (пр. доктор по ветеринарна медицина, фармер, сопственик на животното).

Безбедноста на корисникот се однесува на лицата кои ги третираат животните и кои манипулираат со ветеринарно-медицинските препарати и третираните животни. Со некои ветеринарно-медицински препарати како што се таблетите и капсулите, нема голема можност за контаминација кај лицата коишто ги употребуваат, додека кај други, оваа можност е поголема. Комисијата треба да даде мислење за веројатноста од изложеност, веројатниот степен и времетраење на изложеност како и поврзаноста на истото со токсичноста на ветеринарно-медицинскиот препарат. Резултатот за најлошиот случај на изложеност може да биде корисен за оценување на потенцијалниот ризик.

Комисијата треба да ги земе во предвид можната зачестеност, времетраењето и степенот на изложеност, фактот дека ветеринарно-медицинскиот препарат кој е наменет за повремена употреба (на пример од страна на сопственик на домашен миленик) нема да покаже исто ниво на ризик како и ветеринарно-медицинскиот препарат кој е наменет за честа употреба врз поголем број на животни (пр. од страна на фармер или доктор по ветеринарна медицина). Некои ветеринарно-медицински препарати кои се наменети за еднократна употреба, може да преставуваат значајна опасност за корисникот (пр. инјектирачки барбитурати и некои ветеринарно-медицински препарати на база на морфиум). Комисијата треба да го земе во предвид ризикот од неочекувана ингестија или инјекција.

5.3. Заклучоци, вклучително и предлози за управување со ризик и:

- контраиндикации и изрази за безбедносни предупредувања,
- техники на манипулација,
- други методи за контрола на изложеноста на корисникот - на пример механички методи како што се екстракција на прав, испарливи материи или гас и пакување (соодветни големини на пакувања/посебни опаковки),

- предложена заштитна облека (тип и соодветност),

- мерка која се превзема во случај на неочекувана изложеност,

- совет за докторите,

- професионални граници на изложеност (OELs), доколку е применливо,

- доволна информации за крајниот корисник да изврши проценка на ризикот, доколку е применливо.

Комисијата треба да направи критички преглед на предложените методи за ограничување на изложеноста на корисникот и препораките за безбедност и предупредување предложени во збирниот извештај за особините на препаратот.

6. ЕКОЛОШКА ПРОЦЕНКА НА РИЗИК

Испитувањата на екотоксичност се направени со цел да се истражат дејствата на ветеринарно-медицинскиот препарат (активната супстанција, резидуите, отпадните води и раствори) врз животната средина, и да се идентификуваат мерките кои може да се преземат за да се намали ризикот. Процената се спроведува во две фази, како што е опишано во Прилог II од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето

за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет(*4).

6.1. Фаза 1:

Проценката на можната изложеност на животната средина на ветеринарно-медицинскиот препарат, активната супстанција или релевантните метаболити.

6.2. Фаза 2:

Доколку е неопходно, се земаат во предвид степенот на изложеност на животната средина на ветеринарно-медицинскиот препарат и достапните информации за хемиско/физичките, фармаколошките и/или токсиколошките својства на супстанцијата(ите). Може да се бара понатамошно испитување на важноста и дејството на ветеринарно-медицинскиот препарат врз посебните екосистеми, доколку е неопходно за посебна употреба, влучувајќи и:

- Понатамошна трансформација и разградување во почвата,
- Понатамошна трансформација или однесување во вода или воздух,
- Ефекти врз водните организми,
- Депонирање во организмите и
- Дејства врз организми кои не се целни.

6.3. Соодветни инструкции за управување со ризик кои доколку е потребно треба да се вклучат во збирниот извештај за особините на препаратот

Испитувањата треба да се вршат во согласност со постоечките CVMP упатства, националните одредби за класификација, пакување и означување на опасни супстанции, или доколку испитувањата не се опишани во овие прописи, во согласност со други меѓународно прифатени упатства (пр. OECD упатства).

Заклучоците на комисијата на документацијата за безбедност, општи заклучоци и препораки за безбедност на корисникот и еколошката безбедност

Целокупната токсикологија на ветеринарно-медицинскиот препарат треба да се разработи во однос на безбедност на корисникот и еколошка безбедност. Оваа точка треба да даде кратка содржина на забележаните дејства, големите недостатоци во испитувањата и крајните заклучоци за токсичноста како и заклучок за тоа дали испитувањата задоволуваат за да се направи целосна проценка на ризик или идентификуваат постоечки недостатоци кои треба да се наведат пред да се направи понатамошна проценка.

Општите заклучоци за безбедноста треба да се прикажат во посебни наслови за безбедност на корисникот и еколошката безбедност. Треба да се наведат проценките направени од страна на меѓународни тела како што се The Joint Fao/Who Committee on Food Additives (JECFA) или The Joint Fao/Who Meetings on Pesticide Residues (JMPR). Доколку активната супстанција се внесе во Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина(*5), истото треба да се наведе во точка 5 од оваа Глава, како што е соодветно.

Глава Б – ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА РЕЗИДУИ

Општа одредба

Комисијата да даде извештај за различни видови животни во ист редослед низ секоја точка, доколку во испитувањата се вклучени повеќе видови животни.

1 ПРЕЦИЗНА ИДЕНТИФИКАЦИЈА НА ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ КОЈ Е ПРЕДМЕТ НА БАРАЊЕТО

За прецизна идентификација на ветеринарно-медицинскиот препарат се наведува следното:

- податоците кои го идентификуваат ветеринарно-медицинскиот препарат кој се користи во тестирањето, и условите за употреба релевантни за испитувањата за резидуи треба да се дадат во табела. Оваа точка треба да ги содржи следните податоци: формулација, датуми за активните супстанции и ексципиенси кои може да влијаат на испитувањата на резидуи,

- присуство на активни супстанции кои може да влијаат на однесувањето на супстанцијата која се испитува,

- индикација во однос на видовите животни, контраиндикации, препорачана доза, максимална доза и времетраење на третман,

- информација на опсегот и типот на употреба е корисно да се наведе (пр. ограничување на одредени географски подрачја во Република Македонија), дадена на основа на индивидуално животно или стадо,

- чистота,

- идентификација на серијата во однос на крајниот препарат,

- сродност со крајниот препарат и

- посебна активност, чистота во однос на радиоактивни супстанции и распоред на означените супстанции.

2. ИСПИТУВАЊА ЗА РЕЗИДУИ

Комисијата треба да даде упатување на Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина (*5).

2.1. Фармакокинетика

Оваа точка ги опфаќа општопризнатите фармакокинетички испитувања кај целниот вид и комисијата треба да направи упатување на Дел 4 Глава I Глава A точка A.2. од овој Прилог, каде е направена детална проценка и извештај. Во најголем број случаи проценката треба да се даде при описот на оваа точка и Дел 4 Глава I Глава A точка A.2. од овој Прилог, при што комисијата треба да наведе дека содржината на испитувањата е доволна за оваа точка и комисијата ќе го оцени испитувањето соодветно со упатување на Дел 4 Глава I Глава A точка A.2. од овој Прилог. Корисно е да се направи упатување или споредбена критика на фармакокинетиката на лабораториски животни од Дел 3 Глава A од овој Прилог. Комисијата во оваа точка треба да забележи дека испитувањата за резидуи се посебни форми на фармакокинетички испитувања.

Познавањето на апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција во секој целен вид е важно и понекогаш есенцијално во интерпретирање на податоците добиени при испитувањата за резидуи на целен вид. Следните информации може да бидат соодветно корисни:

- апсорпција; се утврдува дали се потребни испитувањата за резидуи (занемарлива апсорпција) кога се применува конкретен начин на администрирање на ветеринарно-медицинскиот препарат. Треба да се даде краток преглед на податоците за системска апсорпција на местото на инјектирање,

- дистрибуција; се обезбедуваат податоци за општата дистрибуција и особено за целните органи за резидуи на ветеринарно-медицинскиот препарат,

- метаболизам; се наведуваат карактеристики на метаболитот и податоци за формирање на метаболити кои се токсични кај лабораториските видови. Се наведуваат податоците за детоксификација на токсични агенси (изворни и метаболити). Каде што е применливо, треба да се дадат податоци за кинетиката која се применува и за квантитативните податоци за метаболитите. Треба да се вметне дијаграм за метаболичкиот циклус и

- излучување; се наведуваат податоци за кинетика на излучување, особено од плазмата и целните ткива, начини на излучување и присуство на хепатобилијарна рециркулација,

повторна појава на ветеринарно-медицинскиот препарат во плазмата и повторна дистрибуција до ткивата. Преку овие податоци може да се дојде до други значајни податоци за резидуите (пр. ако излучувањето во млекото или јајцата е значително).

Доколку фармакодинамиката во целните видови влијае на фармакокинетиката на ветеринарно-медицинскиот препарат и на карактеристиките во поглед на резидуите, истото треба да се наведе и да се направи упатување на Дел 4 Глава I Глава A точка A.1. од овој Прилог. Каде е применливо, треба да се направи компарација со резултатите од испитувањата на лабораториските видови сумирани во Дел 1 од овој Прилог, особено доколку е потврден општ феномен (посебен фармакодинамички ефект).

Треба да се даде коментар на влијанието врз метаболичките карактеристики во однос на начинот на администрација, и за степенот и типот на врзување на составните супстанции на биолошките системи, степенот на биорасположливост и важноста на наодите.

Треба да се даде краток преглед на фармакодинамиката и фармакокинетиката со осврт на точките кои се релевантни за резидуите.

2.2. Намалување на резидуите

Целта на испитувањата со кои се мери процентот на намалување на резидуите во целното животно по последната употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат е да се овозможи определување на каренцата на препаратот.

Постојат два различни типа на испитување за намалување на резидуи: испитувања за вкупното ниво на резидуи, каде се применуваат техники на маркирање со радиоактивен елемент (радиометриски или "hot" испитувања) и оние каде што се користат хемиски или микриобиолошки методологии ("cold" испитувања). "Cold" испитувањата обично се применуваат откако ќе се утврдат карактеристиките на резидуите, со првична употреба на техники на маркирање со радиоактивни елементи.

Техниките на маркирање со радиоактивни елементи обезбедуваат информации за намалување на вкупното ниво на резидуи, на количеството на клучни метаболити и изворни препарати (parent drug) во определените ткива и на количествата на врзани резидуи, и помагаат при изборот на маркер ткиво и маркер метаболит. Овие податоци заедно со резултатите од "cold" испитувањата, може да дадат информации за нивоата на маркер резидуи во маркер ткива, резидуи кои се важни за определените ткива и течности, и за времето по третманот за кое резидуите остануваат не-детектирани.

Испитувањата за резидуите треба да се опишат во оваа точка. Комисијата треба да даде коментар за:

- ткива кои се користат за исхрана на луѓето и се изоставени од испитувањето,
- секој метаболит кој е занемарен,
- влијанијата од начинот на администрација (особено за влијанијата на депо и други формулации со бавно ослободување) и режими на повеќе дози,
- резидуите на местата на инјектирање (вклучувајќи ги влијанијата на лезиите - воспаленија и фибрози, предизвикани од инјекцијата, доколку постојат),
- тоа дали животните биле претходно третирани (и значајноста на истото, доколку е позната),
- здравствениот статус на животните и важноста на истиот и
- неусогласеност на резултатите од испитувањата за резидуи и резултатите од фармаколошките испитувања кај целните животни и лабораториски видови.

Степенот на намалување на резидуи опфаќа неколку варијабилни: формулацијата, начинот на администрација, зачестеност на дозирањето, големината на дозата, староста на животното, здравствениот статус на животното.

Во извештајот треба да се наведе следното:

- видови, раса, пол, старост и телесна маса,

- ежим на дозирање,
- формулации на доза,
- начин на администрација,
- вкупен број на животни кои се користени и закрани во текот на едно колење,
- испитани ткива (вклучувајќи ги местото на инјектирање, млеко, јајца, мед, како што е применливо),
- распоред на колење,
- план за мострирање,
- аналитички метод (испитување со радиоактивни елементи, хемиски, микробиолошки),
- усогласеност со добра лабораториска пракса,
- испитувања на врзани резидуи, доколку е применливо,
- аргументи за направениот избор (пр. во однос на одреден аналитички метод, природата и причините за изборот на маркер резидуите и мислење за типот, степенот и релевантноста на врзаните резидуи, графичката крива за намалување на резидуи), доколку е потребно и
- статистички анализи на резултатите.

2.3. Вредности на MRL

Комисијата треба да даде упатување на Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина(*5).

Комисијата треба да ги наведе:

- максимално дозволено ниво на резидуи (мг/кг) наведено во Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина(*5).
- супстанција на која се однесува MRL (изворна супстанција или метаболит),
- прехранбени производи кои се опфатени,
- листа на MRL на ексципенсиите.

2.4. Каренца

Комисијата треба да изврши евалуација на каренцата во согласност со препорачаните CVMP упатства, да ги наведе отстапувањата, доколку постојат и да даде оправданост за истото.

Комисијата треба да даде забелешка дека доколку вредноста на MRL е специфична за супстанцијата, каренцата се однесува на дадена формулација или препарат, во дадена доза со посебен начин на администрација кај посебни видови животни. Измена на еден од овие фактори ја менува каренцата која треба да биде соодветна на вредноста на MRL и да гарантира дека не е надмината вредноста на прифатливата дневна доза (во понатамошниот текст: ADI). Комисијата треба да го наведе следното:

- каренцата се одредува за да гарантира дека вредноста на MRL не е надмината,
- каренцата за ветеринарно-медицинскиот препарат се одредува со намалување на резидуите до или под вредноста на MRL кај сите животни, во засегнатото време на колење (примерок од млеко или јајца).

Комисијата треба да испита дали спонзорот на испитувањата докажал дека со предложената каренца ќе дојде до намалување на резидуите до или под вредноста на MRL; треба да даде забелешка за употребените статистички методи или модели. Каренцата треба да се пресмета со статистичка методологија предложена во CVMP упатствата.

3. АНАЛИТИЧКИ МЕТОДИ ЗА ОТКРИВАЊЕ НА РЕЗИДУИ

Комисијата треба да ги наведе аналитичките методи кои се користат за испитување на намалувањето на резидуи и нивната валидација. Треба да се даде опис на методот и валидација на методот.

3.1. Опис на методот

Методот се доставува во меѓународно признаен формат (пр. ИСО 78/2) и комисијата треба да даде забелешка за значајните отстапувања.

3.2. Валидација на методот

Комисијата треба да наведе дали методот е потполно валидиран во однос на специфичност, точност (вклучувајќи сензитивност), прецизност, ограничување на детекција и квантификација, практичност и применливост, подложност на мешање, стабилност на примероците при складирање, како што е опишано во Упатството од Волумен 8, Забелешки до подносителите на барање, Ветеринарно-медицински препарати (Volume 8, Notice to applicants, Veterinary medicinal products).

Заклучоци на комисијата за документацијата за резидуи и општи заклучоци за безбедноста на корисникот.

Треба да се истакнат проблемите кои се увидени, вклучувајќи ги недостатоците во испитувањата (пр. неусогласеност со добра лабораториска пракса) и валидноста на испитувањата за резидуи врз основа на мислењето за аналитичкиот метод. Треба да се наведат: соодветноста на моделот, спроведувањето и анализата на испитувањата за резидуи, како и импликациите од врзаните резидуи, биорасположливоста, ограничувањата на аналитичките методи, резидуите на местото на инјектирање.

Треба да се даде мислење дали каренцата е правилно добиена и дали статистичките пресметки на податоците (пр. мислење за резултатите кои нумерички значително се разликуваат од останатите-outliers) се оправдани. Треба да се даде оправданост за отстапувањата од упатствата за одредување на каренца.

Дополнително може да се дадат забелешки и заклучоци за:

- полезноста на податоците за биоеквивалентност за други видови животни,
- проблеми со анализите (пр. губиток на дел од молекулот обележан со радиоактивна материја) и
- оправданост за неспроведување на испитувањата за резидуи во еден или повеќе од наведените видови, начини на администрација или режими на дозирање заради фармакокинетички мислења.

Треба да се обрне внимание на деловите каде заклучоците на комисијата се разликуваат од оние на спонзорот на испитувањата или авторот на експертскиот извештај.

ДЕЛ 4: ПРЕДКЛИНИЧКИ И КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

Членовите на комисијата треба да се запознаени со релевантните упатства на Комитетот за Ветеринарно-медицински Препарати (CVMP) и упатствата за Меѓународна Соработка и Хармонизација на Техничките Барања за Регистрација на Ветеринарно-медицински Препарати (VICH) во однос на различните подкатегории наведени во Дел 4 од поднесеното досие за ветеринарно-медицинскиот препарат.

ГЛАВА 1: ПРЕДКЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

Во случај на непроменлива комбинација, треба да се обезбеди оправданост од подносителот на барањето за комбинацијата. Доколку постојат податоци за повеќе целни видови, податоците за видовите треба да се прикажат во еднаков редослед.

Глава А. Фармакологија

А.1. Фармакодинамика

Треба да се опише начинот на дејство на активната супстанција, доколку е познат. Кај антибактериските и антипаразитските ветеринарно-медицински препарати, комисијата треба да го наведе влијанието на активната супстанција врз целните патогени агенси. Треба да се наведе датумот на изолација на патогените агенси и тестирањето на сензитивноста, животинските ткива кои се користени за изолација на патогените агенси и земјата на потекло.

Треба да се опише начинот на дејство на активната супстанција во органите и органските системи на животните во однос на делотворноста на ветеринарно-медицинскиот препарат која се очекува и неговиот терапевтски индекс.

Податоците за фармакодинамика треба да се користат при изборот на дози за испитувањата за утврдување на доза.

Во случај на непроменлива комбинација, треба да се утврди дејството на активната супстанција, доколку постои и да се провери усогласеноста на досието за одобрување за ставање во промет со релевантните упатства за ветеринарно-медицински препарати со непроменета комбинација.

A.2. Фармакокинетика

Фармакокинетичките карактеристики на активната супстанција треба се дадат со осврт на кинетичкиот профил на крајната формулација кога се администрира во релевантни дози на целните животински видови. Целта е да се подржат испитувањата за клиничкото дејство, толеранцијата кај третираното животно и безбедноста на корисникот.

Треба да се даде забелешка за големината и временскиот тек на системското изложување. Треба да се идентификуваат различните фактори кои влијаат на кинетичките карактеристики. Доколку е применливо, комисијата ги оценува кинетичките карактеристики во однос на времето на започнување и времетраењето на дејството на ветеринарно-медицинскиот препарат, со цел да ја оцени оправданоста на избраната почетна доза и/или интервалот меѓу две дози.

Треба да се оцени варијабилноста на фармакокинетичкиот модел. За ветеринарно-медицински препарати со голема варијабилност во системското изложување, треба да се даде забелешка за клиничката релевантност на варијабилноста. Доколку е применливо, комисијата треба да ја оцени оправданоста за флексибилно дозирање и титрација на доза.

Треба да се даде мислење за евидентираните разлики помеѓу групите на пациенти во големината или временскиот тек на системското изложување. Треба да се даде оправданост за предложениот текст за збирниот извештај за особините на препаратот предложен од подносителот на барањето. Разликите помеѓу групите може да се јават како резултат на здравствениот статус (пр. ренална слабост), исхраната (нахранети/не-нахранети) или физиолошките карактеристики (возраст, маса и раса).

Треба да се даде мислење за можните фармакокинетички интеракции со други препарати.

Доколку подносителот на барањето даде податоци за односот фармакокинетика/фармакодинамика за активната супстанција, податоците треба да се образложат во однос резултатите во соодветната Глава од досието на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Комисијата треба да ја земе во предвид прифатливоста на лабораториските методи кои се користеле за аналитички цели и валидацијата на методите. Комисијата треба внимателно да ги разгледа статистичките анализи применети од страна на подносителот на барањето, особено при оценување на испитувањата за биоеквиваленца. Доколку податоците не се статистички анализирани, истото треба да се наведе во извештајот и соодветно да се коментира недостатокот на статистичка анализа.

За испитувањата на биоеквивалентност, комисијата треба да го опише концептот на испитувањето (вкрстено/паралелно), бројот на животни кои се користат, начинот на одредување и распределување на животните во групите за терапија и изборот на расата, староста и физиолошкиот статус на животното. Комисијата треба да оцени дали референтниот препарат е соодветен за докажување на биоеквивалентност и да провери дали периодот на елиминација помеѓу првичната администрација на ветеринарно-медицинскиот препарат и вкрстувањето (надополнувањето) е доволна. Доколку е

потребно, треба да се направи упатување на упатствата за биеквивалентност за препарати. Комисијата треба да даде зебелешка за статистиката која се користи за докажување на биеквивалентност.

Комисијата треба да направи ревизија на текстот на збирниот извештај за особините на препаратот за да утврди дали е точен и разбирлив.

Комисијата треба да даде општ заклучок за оваа Глава наведувајќи ги главната сила и слабост на научните податоци и доставени аргументи. Треба да се наведат прашањата кои останале необјаснети, доколку постојат.

Глава Б. Толеранција

Комисијата треба да ги опише карактеристиките на толеранција на ветеринарно-медицинскиот препарат. Комисијата треба да ги разгледа сите составни супстанции на препаратот (активните супстанции и ексципиентите) и да направи евалуација на локалната и општата толеранција. Комисијата треба да обрне особено внимание на испитувањата за толеранција, доколку се користат повеќе различни формулации во испитувањата.

Треба да се наведе доколку разликите во резултатите се значајни и кое е нивното влијание на заклучоците.

Комисијата треба да ги користи упатствата за толеранција на целните видови животни, Евалуација на Безбедноста на Препаратите кај Целните Животни (TAS). Треба да се оцени локалната толеранција на ветеринарно-медицински препарати кои се аплицираат парентерално, ветеринарно-медицински препарати за интрамамарна употреба и формулации за надворешна употреба. Доколку е индициран повторен дозирачки третман, комисијата треба да даде мислење дали досието за препаратот соодветно ја поткрепува индикацијата.

Комисијата треба да даде краток коментар за секое доставено испитување за толеранција, и краток преглед на секое од значајните испитувања. Комисијата треба да ги истакне квалитетот и релевантноста на секое испитување и да даде мислење за усогласеноста со добра лабораториска пракса. Доколку се спроведени испитувања на лабораториски животни за утврдување на толеранцијата кај целните видови животни, комисијата треба да даде мислење за релевантноста на моделот на испитување.

Комисијата треба да ги разгледа дозите кои се користат при тестирањето. Доколку е утврдена гранична доза на безбедност, комисијата треба да направи евалуација на граничната доза на безбедност. Комисијата треба да направи јасно упатување на мерките на претпазливост предложени во збирниот извештај за особините на препаратот.

Комисијата треба да даде општ заклучок за толеранцијата на целните животински видови наведувајќи ги главните предности и слабости на научните податоци и доставени аргументи. Треба да се наведат прашањата кои останале необјаснети, доколку постојат.

Комисијата може да направи споредба помеѓу карактеристиките на толеранција на ветеринарно-медицинскиот препарат добиени врз основа на посебните испитувања за толеранција и сознанијата за толеранција добиени од останатите клинички испитувања. Комисијата треба да ја разгледува толеранцијата како релативна и да утврди дали посебните карактеристики на толеранција на ветеринарно-медицинскиот препарат во широка смисла одговараат на употребата на препаратот и да го наведе бенефитот од употребата.

Глава В. Резистентност

Оваа Глава се однесува на антимикробните, антипаразитските ветеринарно-медицински препарати и ветеринарно-медицинските препарати против малигнитет.

Комисијата треба да даде објаснување за тоа како патогените агенси станале резистентни на активната супстанција и како резистентните патогени влијаат на клиничкото дејство на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Во случај на антимикиробните супстанции, комисијата треба да даде упатување на релевантните упатства, доколку е соодветно (пр. VICH GL27). Како што е наведено во Дел 4 Глава 1 Глава А точка А.1. од овој Прилог, прашањата за резистентност треба да се разгледаат и да се даде мислење за целните патогени и за други бактерии.

Комисијата треба јасно да ги наведе разликите помеѓу резистентноста која се однесува на целните патогени агенси и на не-целните патогени агенси, без оглед на тоа што може да се сретнат во третираниите животни и имаат директно потенцијално влијание на здравјето на животното и резистентноста на бактериите кои се дел од сапрофитската микрофлора со потенцијално влијание на здравјето на потрошувачот. Забелешките за прашањата за резистентност се дел од или дополнение на експертските извештаи и содржат упатување на научната литература. Комисијата треба да даде осврт на податоците за минимална инхибиторна концентрација (MIC) на значајните патогени и сапрофитските организми и да ги наведе во контекст на последните податоци за механизмите на резистентност. Доколку е соодветно, комисијата треба да даде општ заклучок за оваа точка јасно наведувајќи ги прашањата кои постојат или може да се појават во однос на ризикот за зголемена резистентност.

Заклучоци за претклиничките испитувања

Комисијата треба да ги сумира резултатите од претклиничките испитувања и да даде заклучоци. Разликите во мислењата на комисијата и подносителот на барањето треба да се истакнат. Треба да се истакнат големите недостатоци и да се објасни потребата од нови испитувања.

ГЛАВА 2: КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

Комисијата треба да ги потенцира квалитетот и релевантноста на испитувањата и да даде мислење за усогласеноста со добра лабораториска пракса.

Комисијата треба да ги разгледа категориите на целните видови животни за кои е индициран ветеринарно-медицинскиот препарат и да направи евалуација доколку се утврдени можни интеракции.

Доколку постојат повеќе целни видови животни, податоците за видовите треба да се прикажат во ист редослед. Доколку постојат повеќе индикации или начини на администрација за секој целен вид, треба да се прикажат во ист редослед под секој наслов.

1. Лабораториски испитувања

Испитувања за одредување на дозата

Треба да се обезбеди кратка содржината на испитувањата која содржи податоци за животните, ветеринарно-медицински препарати за тест и контрола, очекувани резултати, третман, време на набљудување и критериуми за дејството. Резултатите треба да се сумираат и релевантните испитувања да се прикажат во табели. Треба да се даде забелешка за валидноста на секој модел на испитување и евалуација на резултатите во однос на предложената употреба на крајниот препарат.

Испитувања за потврдување на дозата

Треба да се обезбеди кратка содржината на испитувањата на ист начин како и за испитувањата за одредување на дозата. Треба да се наведат главните испитувања. Резултатите треба да се сумираат и релевантните испитувања да се прикажат во табели. Треба да се даде забелешка за валидноста на секој модел на испитување и евалуација на резултатите во однос на предложената употреба на крајниот препарат.

2. Испитувања на терен

За секое испитување кое се смета за релевантно треба да се обезбеди кратка содржина за експерименталниот протокол и резултатите. За секое испитување Комисијата треба да ја утврди соодветноста на експерименталниот модел, методот на случаен избор, критериумите за исклучување/вклучување на животни во испитувањето, статистичките методи и крајните точки за тестирање на ефикасноста на ветеринарно-медицинскиот препарат. Комисијата треба да обрне внимание на принципите на ефикасност кои се применуваат, системот на оценување и особините на групата животни кои се користат во испитувањата споредбено со целната популација. Комисијата треба да ја разгледа секоја употреба наведена во збирниот извештај за особините на препаратот и да ги идентификува бројот на третирани животни со тест препаратот и контролниот препарат. Комисијата треба да даде мислење за соодветноста на контролните препарати и статистичките анализи на резултатите кои се вршат. Комисијата треба внимателно да ги разгледа формулацијата на ветеринарно-медицинскиот препарат која се тестира, дозата и начинот на администрација кој се користи во секое испитување и да направи споредба со оние предложени во барањето за одобрување за ставање во промет.

Резултатите треба да се сумираат и во табели да се прикажат најрелевантните испитувања. Комисијата треба да го оцени секое испитување без оглед дали индикациите кои се наведени во збирниот извештај за особините на препаратот се добро прикажани за секој целен вид, и дали критериумите за исклучување/вклучување на животни во клиничките испитувања влијаат на наведените индикации, контраиндикации и мерки на претпазливост. Доколку постои научно упатство (особено CVMP или VICH упатство), комисијата треба да даде мислење за соодветноста на барањето со препораките во упатството. Доколку подносителот на барањето даде оправданост за неизвршување на тестот или извршување на тест различен од оној наведен во упатствата, комисијата треба да даде мислење дали оправданоста е прифатлива.

Комисијата треба да даде општ заклучок за клиничките испитувања наведувајќи ги главната сила и слабост на доставените податоци. Треба да се наведат прашањата кои останале нерешени, доколку постојат. Во заклучоците комисијата треба да наведе дали клиничките испитувања се доволни за категоризирање на односот ризик-бенефит на препаратот. Во изведување на анализите за ризик-бенефит, комисијата треба да го спореди ветеринарно-медицинскиот препарат со соодветно признаена терапија и да наведе доколку ефективната доза е прецизно дефинирана и режимот на дозирање е валидиран.

Заклучоци на комисијата на ефикасноста

Комисијата треба да даде заклучок за доставените клинички податоци и да наведе кои барања и препораки во збирниот извештај за особините на препаратот и литературата за препаратот се образложени со податоци. Разликите во мислењата на комисијата и подносителот на барањето треба да се назначат. Комисијата треба јасно да ги наведе сите приговори кон одобрувањето за ставање во промет на ветеринарно-медицинскиот препарат. Приговорите може да се дадат со измена на збирниот извештај за особините на препаратот (пр. преформулација на индикацијата, дополнување на контраиндикациите, или посебни меки на претпазливост при употреба).

Содржината на Извештајот за оцена на имунолошки ветеринарно-медицински препарати

ДЕЛ 1: СОДРЖИНА НА ДОСИЕТО

Глава А - Административни податоци

1. Ветеринарно-медицински препарат

Име на препаратот

Активна супстанција(и)

Силина

Фармакотерапевтска група

Фармацевтска форма

Начин на употреба

Целни видови

Комисијата треба да даде основни податоци од досието на ветеринарно-медицинскиот препарат за точката 1 од оваа Глава за да се обезбеди јасно упатување во извештајот.

2. Извор

Име и адреса на подносителот на барањето

Име и адреса на производителите

Места кои се вклучени во различните фази на производство

Име и адреса на увозникот, доколку е релевантно

Комисијата треба да даде упатување на соодветноста на податоците на местото на производство и на прашањата за кои е потребно одлучување.

3. Треба да се наведе типот на барање за одобрување за ставање во промет и да се даде упатување на правната основа и оправданоста за поднесување на барањето.

Глава Б – ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ПРЕПАРАТОТ

Нацрт од Збирниот извештај за особините на препаратот

Предлог литература за препаратот

Глава В – ЕКСПЕРТСКИ ИЗВЕШТАИ

Аналички (Квалитет)

Безбедност

Ефикасност

ДЕЛ 2: АНАЛИТИЧКИ ИНФОРМАЦИИ

Глава А - КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ ПОЕДИНОСТИ НА СОСТАВНИТЕ СУПСТАНЦИИ

1. Табела со квалитативни и квантитативни поединости за:

- Активната супстанција

- Составните супстанции на адјувансите (помошните супстанции)

- Составните супстанции на ексципиенсите

- Составните супстанции на растворувачот.

Во оваа точка, комисијата треба да даде краток извадок од табелата во кој се дадени супстанциите и количината на секоја супстанција. Треба да се наведат недостатоците доколку податоците не се во согласност со Правилата кои ги регулираат медицинските препарати во Европската Унија, Волумен 6Б, Забелешки до подносителите на барање,

Ветеринарно-медицински препарати, Презентација и Содржина на Досието (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume VI, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier) или доколку постојат потешкотии при толкување на методите (на пример со кои се искажуваат количествата).

2. Контејнери

- Природа на материјалите
- Квалитативен состав на контејнерите
- Опаковки

За секоја алинеја од оваа точка, откако ќе се обезбеди резиме на податоците, комисијата треба да ја назначи соодветноста на материјалите кои се користат, со упатување кон барањата од фармакопејата.

3. Развој на фармацијата

- Состав на ветеринарно-медицинскиот препарат (квалитативен и квантитативен)
- Контејнери
- Вишоци (overages) – се користат за да ја надокнадат загубата на активната супстанција или ексципиентот при производството
- Ефикасност на конзерванси

За секоја алинеја од оваа точка, откако ќе се обезбеди резиме на податоците, комисијата треба да обезбеди индикација за соодветноста на информациите.

За вишоците комисијата треба да даде упатување кон волумените за течните подготовки и потентноста или вишок на титар поврзани со разликите меѓу титарот при добивање на готов препарат и титарот при истекот на рокот на употреба или потентноста, доколку е потребно заради опаѓање во текот на чувањето.

Во случај на контејнери со повеќе дози, треба да се обезбедат податоци за секој конзерванс во ветеринарно-медицинскиот препарат или да се даде образложение во случај на изоставување на одреден конзерванс. Комисијата треба да даде забелешка за тоа дали ефикасноста на конзервансот е докажана со помош на валидиран метод во согласност со Упатствата за вклучување на антимицробни конзерванси кај имунолошките препарати.

Препораките за рокот на траење на ветеринарно-медицинскиот препарат треба да се засноваат на податоци добиени и доставени од подносителот на барањето и комисијата треба да даде мислење за подржаноста предлозите со доставените податоци.

Глава Б – ОПИС НА МЕТОДОТ НА ПРОИЗВОДСТВО

Оваа Глава го опишува спојувањето на различни компоненти од добивањето на активната супстанција до крајниот препарат, како што е наведено во збирниот извештај за особините на препаратот.

Оваа Глава треба да содржи графикон на производството со опис на фазите на производството од првичното добивање на активната супстанција до крајниот препарат.

Треба да се даде забелешка доколку графиконот не е доволно јасен и детален. Комисијата треба да даде забелешка за тоа дали се доставени доволно податоци со кои се гарантира дека со производствениот процес се добиваат безбедни и ефикасни ветеринарно-медицински препарати и се постигнува постојаност од една до друга серија.

Комисијата треба да утврди дали производствениот процес е добро и детално опишан и дали се дадени доволно конкретни спецификации. Доколку се утврдени пошироки ограничувања, комисијата треба да утврди дали се оправдани со цел да се гарантира дека не ја загорзуваат постојаноста од една до друга серија.

Глава В– КОНТРОЛА НА ПОЧЕТНИТЕ МАТЕРИЈАЛИ

1. Почетни материјали кои се наведени во фармакопејата
- Супстанција

- Наслов од Европската (или друга) фармакопеја

Применливост на фармакопеите по приоритетот: Европска фармакопеја, Национална фармакопеја, Фармакопеја на земјите-членки, Фармакопеја на трети земји.

2. Почетни материјали кои не се наведени во фармакопејата

2.1. Почетни материјали од биолошко потекло

Супстанција

Извор

Историјат на пасажи, подготовка, тестирање и чување на master и working seeds

Функција

Идентификација

Обработка, тестирање и граници на прифатливост

Детали за генетско инженерство

2.1.1. Семени материјали (seed materials)

Треба да се наведат историјата на изолацијата и пасажите на Master Seeds. Треба да се наведе и секој недостиг на одредени информации.

Тестовите за надворешни агенси треба да се спроведат во соодветните фази на производството и на нивоата на пасажи утврдени во упатствата, а комисијата да направи споредба помеѓу она што е направено со она што се бара. Тестовите треба да го прикажат ризикот од контаминација на материјалите со патогени агенси од видовите на потекло и ризиците за целните видови. Техничките забелешки и мислењето на комисијата треба да ја наведат прифатливоста или ризикот од контаминација.

Доколку се вклучени генетски модифицирани организми, потребни се следните дополнителни соодветни податоци:

- потекло и историја на почетните материјали кои се употребуваат во конструирањето на генетски модифицирани микроорганизми (родителски организми, организми-донори),
- опис и генетско инженерство на меѓупроизводите (пр. плазмиди, бактерии кои се користат за амплификација),
- опис на конструкцијата на рекомбинантни организми и опис на методот на бришење,
- контрола на хомогеноста на рекомбинантниот организам,
- контрола на експресијата на рекомбинантни организми или недостаток на експресијата за избришаните организми и
- контрола на генетската стабилност на рекомбинантни организми.

Во случај на барање за одобрување за ставање во промет со меѓусебно признавање во согласност со член 16 од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет, треба да се спроведат тестовите за чистота опишани во упатствата или новите монографи на фармакопејата, кои не биле извршени за време на првичното одобрение, а резултатите треба да се вклучат во ажурираното досие на ветеринарно-медицинскиот препарат. Комисијата да ги наведе целокупноста на извршеното тестирање и изоставувањата.

2.1.2. Други супстанции од животинско потекло

Подносителот на барањето треба да достави податоци за потеклото на супстанцијата вклучувајќи и видовите на животни. Треба да се наведе до кое ниво истото е одредено и соодветно опишано.

Постапките на стерилизација на и контролите направени на супстанциите треба да се опишат особено во однос на надворешни агенси. Треба да се обезбедат податоци за валидацијата.

Во случај на барање за одобрување за ставање во промет со меѓусебно признавање во согласност со член 16 од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет, комисијата треба да наведе доколку од добивање на првичното одобрение се направени измени во спецификацијата на потеклото на супстанцијата, дополнителни кинетички испитувања за инактивација на надворешните агенси или барањата за тестирање со цел да се забележат промените во начинот на ширење и однесување на болестите кои се појавуваат кај видовите на животни од кои потекнува материјалот.

Комисијата треба да наведе доколку ризикот од материјалите е прифатлив земајќи ги во предвид последните промени во начинот на ширење и однесување на болестите или нови сознанија за видовите на животни приемливи на инфективните агенси.

2.2. Почетни материјали од не-билошко потекло

Меѓународен монограф е потребен за секоја супстанција во кој се дадени:

- Име на супстанцијата,
- Функција,
- Идентификација,
- Чистота,
- Чување и
- Тестирање и граници на прифатливост.

За супстанциите, подносителот на барањето треба да обезбеди доволно јасни спецификации како што се спецификации на добавувачите и Сертификати за анализа на секоја супстанција за да го наведе нивото на сигурност на една супстанција да има постојаност од една до друга серија. Комисијата треба да даде мислење за степенот до кој е ова постигнато и особено да го наведе секое изоставување и степенот на загриженост.

Обојувачите треба да ги исполнуваат условите од националното законодавство со кое се дозволува додавање на обојувачи во ветеринарно-медицинските препарати и комисијата треба да даде мислење доколку не се исполнети условите. Комисијата треба да ја опише соодветноста на рутинските тестови извршени на секоја серија на почетен материјал.

Постапките на стерилизација на и контролите направени на супстанциите треба да се опишат особено во однос на надворешни агенси. Треба да се обезбедат податоци за валидацијата.

2.3. Медиум

Секој медиум треба да се земе во целост. Потребен е внатрешен монограф во кој се дадени:

- Состав (квалитативен и квантитативен),
- Подготовка,
- Складирање и
- Тестирање и граница на прифатливост.

Процесот на стерилизација и спроведените контроли на медиумот треба да се опишат, особено за надворешните агенси. Треба да се наведат податоците за валидација.

3. Производство

- Графикон на производството со наведени фази на тестирање во текот на производството

- Опис на фазите во производство
- Големина на сериите (опсег, доколку е применливо)
- Табела со информации за процесот на мешање (соединување)
- Резултати од анализата за валидација на процесот

Треба да се дадат забелешки доколку графиконите не се јасни или не содржат доволно податоци. Комисијата треба да даде забелешка за тоа дали се доставени доволно податоци со кои се гарантира дека со методот на производство се добиваат безбедни и ефикасни ветеринарно-медицински препарати и се постигнува постојаност од една до друга серија.

Комисијата треба да утврди дали производниот процес е добро и детално опишан и дали се дадени конкретни спецификации. Доколку се утврдени широки гранични вредности (пр. инкубација помеѓу два и шест дена), комисијата треба да утврди дали се оправдани со цел да се гарантира дека не ја загорзуваат постојаноста од една до друга серија.

Треба да се даде мислење за соодветноста на податоците за применетите постапки за пречистување при собирањето. Комисијата треба да забележи, доколку повеќе од еден метод може да се употреби за пречистување на антигенот (пр. филтрација или центрифугирање) дали досието за ставање во промет содржи задоволителен опис и податоци за валидација за двата методи за да покаже дека двата методи даваат задоволителни еднакви резултати.

Комисијата треба да се одговори на прашањето: дали се обезбедени доволно податоци за процесите и опремата кои се користат како би се овозможила проценката на ризикот од истите. (пр. доколку се врши филтрација, се наведуваат податоци за филтрите и начинот на нивно стерилизирање). Потребна е информација за тоа дали ризикот е минимизиран до прифатливо ниво.

Треба да се даде мислење за соодветноста на табелата со потребните податоци.

Комисијата треба да наведе дали се обезбедени податоци за валидација на сите процеси, како што се инактивирање и квантифицираните чекори за пречистување. За секој процес треба да се забележи нивото до кое податоците се соодветни и дека со податоците се обезбедуваат потребните гаранции за ефикасност (на пример, потврда дека податоците за кинетиката на инактивирање се релевантни со процесите на инактивирање кои се користат во текот на производството, може да се добие од испитување спроведено во лабораторија под услов да е применето сродно производство и постапка на инактивирање. Не е прифатливо земениот антиген да има титар многу повисок од оној кој се користел во текот на кинетичките испитувања на инактивација). Треба да се напомене доколку е релевантно, инхибиторното дејство на резидуалната инактивирачка супстанција (т.е. да се утврди и наведе дали подносителот на барањето покажал дека инхибиторното дејство на резидуалната инактивирачка супстанција влијае на сензитивноста на системот за детекција). Податоците за инактивирање треба да покажат дека во текот на производството се применува сигурносната граница од 33%.

Глава Г - МЕРКИ ЗА СПЕЦИФИЧНИ ТРАНСМИСИВНИ СПОНГИОФОРМНИ ЕНЦЕФАЛОПАТИИ (понатаму во текстот: ТСЕ)

За секоја суровина по потекло од преживари, треба да се достави Сертификат за Соодветност од Европскиот Директорат за Квалитет на Медицинските Препарати или научно досие кое ги содржи следните податоци:

- Номенклатура (прецизен состав на суровината и/или начинот на кој е добиена);
- Изјава од подносителот на барањето, во која се наведува дека описот на производствениот процес е прецизен, обезбедува следливост, може повторно да се врши, и дека компанијата има сертификат за соодветност со ISO стандарди и/или HACCP стандарди и/или правила за добра производна пракса;
- Потекло на суровината (финалната листа на земји на потекло која е во согласност со нивото на класификација Global Research Benchmarking-GRB).

Треба да се земат во предвид следните податоци:

- Потеклото на животните од кои е добиена суровината, особено доколку се погодни за исхрана на луѓе,
- Нештетното отстранување на животните заразени од ТСЕ, особено начинот на нивното уништување,
- Одобрувањето на кланиците од кои потекнуваат ткивата особено начинот на одобрување на кланиците за колење на животни кои се наменети за исхрана на луѓе,
- Утврдувањето дали начинот на зашметување со навлегување на остар предмет во кранијалната шуплина е одобрено во земјата на потекло на ткивата,
- Утврдувањето дали животните кои потекнуваат од крави кои се убиени како резултат на позитивен наод на ТСЕ се исклучени од производство и
- Утврдувањето дали постои забрана за хранење на преживарите со храна која содржи протеини од цицачи;
- Вид на ткивото кој се употребува (финалната листа на ткива кои се употребени и опис на начинот на отстранување на специфичниот ризичен материјал);
- Целосен опис на процесот на производство. Секој процес кој може да ја намали инфективноста треба да се назначи и подржи со научни податоци. Треба да се опише чистењето на материјалот потребен за производствениот процес;
- Можности за вкрстена контаминација (опрема посебно наменета за производство, листа на други суровини од животинско потекло кои се чуваат на страна и доколку постојат, мерки на претпазливост кои се преземени за избегнување на вкрстена контаминација, мерки кои се преземени за избегнување на вкрстена контаминација во кланиците од кои се набавуваат суровините);
- Следливост (доколку производителот на суровината нема сертификат за добра производна пракса, комплетен опис на системот за следливост треба да се обезбеди, покажувајќи дека системот овозможува идентификација на суровините - ткивата, животните на потекло, географската област на потекло- и опремата која се користи во производството на секоја серија од крајниот препарат кога производствениот процес е завршен. Релевантни стандардни оперативни процедури треба да се обезбедат);
- Систем на внатрешна контрола (доколку производителот на суровината нема сертификат за добра производна пракса, комплетен опис на системот на внатрешна контрола треба да се обезбеди, со релевантните стандардни оперативни процедури) и
- Експертски извештај.

Глава Д – КОНТРОЛНИ ТЕСТОВИ ВО ТЕКОТ НА ПРОЦЕСОТ НА ПРОИЗВОДСТВО И НА КРАЈНИОТ ПРЕПАРАТ СОГЛАСНО ГЛАВА Ѓ ОД ОВОЈ ДЕЛ

За секој тест потребно е да се наведе:

- Време на изведување на тестот/зачестеност,
- Функција,
- Краток опис,
- Граници на прифатливост,
- Резултати од три серии и
- Прилог со детали за тестирањето и детали на валидација.

За контролните тестови во текот на производството и на крајниот препарат, комисијата треба да даде краток преглед на тестовите кои се спроведени и во која фаза се направени истите.

Техничката расправа треба да покаже дали со тестирањето се обезбедуваат доволно податоци и контроли за да се гарантира можноста за утврдување на секоја серија која не е безбедна или ефикасна како серијата која се користела за испитувањата на безбедност и ефикасност. Треба да се покаже дека тестот може да ги детектира субпотентните серии.

Особено за инактивираните вакцини, комисијата треба да даде коментар за тоа до кој степен тестот на потенција е валидиран со задоволителни резултати. Треба да се испитаат сензитивноста и можноста за повторување на тестовите. Треба да се испитаат нивото и границите на прифатливост за тестот и предложените ограничувања кои ги прикажуваат податоците за сериите употребени при испитувањата на безбедност и ефикасност. Во извештајот треба да се истакне степенот до кој правното лице одговорно за тестирањето ја извршило потребната работа и степенот до кој предлозите се во согласност со податоците дадени во оваа Глава како и во останатите делови од досието.

Потребно е да се даде забелешка за тоа дали со податоците кои се дадени за секој метод на тестирање се овозможува тестот врз ветеринарно-медицинскиот препарат да се повтори во контролната лабораторија.

Во случај на барање за одобрување за ставање во промет со меѓусебно признавање во согласност со член 16 од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет, досието за одобрување за ставање во промет треба да е ажурирано за да се наведе дека тестирањето е во согласност со тековните барања од упатствата и монографите на фармакопејата.

Задолжително е во досието за одобрување за ставање во промет да се вклучат резултатите од контролните тестови за три серии. Резултатите треба да се претстават во стандарден формат за протокол на сериите кој во иднина ќе се користи за доставување на резултатите од сериите до Агенцијата. Резултатите треба да се во согласност со стандардниот формат и со нивото на податоци кој е потребен за протоколите за серии. Комисијата треба да наведе дали предложените протоколи се прифатливи.

Глава Г - СТАБИЛНОСТ

1. Стабилност на краен препарат

Треба да се даде табела со сумирани резултати од тестирањата на најмалку 3 серии. Секој тест содржи:

- Краток опис на тестот (тестирањето да се направи согласно Глава Д од овој Дел),
- Резултати со број на серија, датум на производство и тестирање и
- Оправданост за предложениот рок на траење.

Комисијата треба да направи споредба меѓу податоците доставени со барањата и податоците дадени во техничката расправа. Комисијата треба да даде коментар доколку дадените податоци за стабилност не се релевантни за ветеринарно-медицинскиот препарат кој треба да се стави во промет (на пр. разлики во контејнери, состав, метод на производство). Доколку е соодветно, треба да се наведе дали сериите кои се испитувани, се пилот серии. Доколку се користат еден или повеќе видови контејнери и/или опаковки, треба да се наведе дали се дадени податоци за трите серии кои се чуваат во секој вид на контејнер.

Во случај на барање за одобрување за ставање во промет со меѓусебно признавање во согласност со член 16 од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет, треба да се наведе до кој степен досието за одобрување за ставање во промет е ажурирано од датумот на одобрувањето за ставање во промет во референтната земја членка.

Комисијата треба да го наведе рокот на траење согласно дадените податоци и доколку е соодветно да наведе колкав може да биде губитокот на титарот или потенцијата. Во зависност од губитокот, треба да се предложи ослободен титар (т.е збир од минимален титар и губитокот при чување). Треба да се наведе дали постои согласност меѓу наведениот рок на траење и ослободениот титар предложен од подносителот на барањето.

2. Стабилност на рекоституираниот ветеринарно-медицински препарат

Комисијата треба да го наведе рокот на траење по рекоституирањето согласно дадените податоци и доколку е соодветно да наведе колкав може да биде губитокот на титарот или потенцијата. Во зависност од губитокот, треба да се предложи ослободен титар (т.е. збир од минимален титар и губитокот при чување по рекоституирањето).

Комисијата треба да ги провери пресметките и забелешките на подносителот на барањето за целокупниот вишок над минималниот ослободен титар, со цел да ја утврди стабилноста при употребата, доколку е потребно.

Заклучоци на комисијата во однос на квалитетот

Комисијата треба да даде забелешки во однос на квалитетот на ветеринарно-медицинскиот препарат како што се постојаност од една до друга серија или потреба за ажурирање на тестирањето на надворешните агенсии во контекст на промените во начинот на ширење на болеста, како што е соодветно.

ДЕЛ 3 - БЕЗБЕДНОСТ

Глава А - ВОВЕД

- Индикација за извршените тестови
- Оправданост за некои изоставувања
- Доколку е применливо, проценка на ризикот за не-целните видови

Комисијата може да даде мислење за валидноста на информациите од алиените 1, 2 и 3 на оваа Глава доколку не се разгледани во други секции од извештајот за оцена.

Треба да се даде забелешка за целосната/не-целосната усогласеност со добра лабораториска пракса и за достапноста на приложените сертификати.

Глава Б – ЛАБОРАТОРИСКИ ТЕСТОВИ

Комисијата треба да даде краток преглед на доставените податоци. Корисно е податоците да се претстават во табела.

Треба да се даде споредба на извршените тестови со барањата од Законот за ветеринарно-медицински препарати(*3), релевантните упатства и монографи на фармакопејата. Доколку е соодветно, споредбените податоци може да се претстават во табела.

Комисијата треба да даде мислење до кој степен се задоволителни резултатите дадени во точките 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 на ова Глава, земајќи во предвид дека испитувањето треба да биде направено со ветеринарно-медицинскиот препарат на максимална потенција и минимално ниво на атенуација за испитувањата како што е опишано во точките 1, 2, 3, 4 и 5 на оваа Глава.

1. Безбедност при употреба на една доза

- Секоја препорачана доза (на максимум можен титар)
- Секој препорачан начин на давање или најсензитивниот начин
- Сите предвидени животни и нивната категорија (или најсензитивната категорија) вклучително и минималната возраст

- Најмалку 14 дена треба да се врши набљудување на систематските и локалните реакции сè додека понатамошни реакции не може да се очекуваат

- Резултати од локалните и општите реакции, особено оние кои се во согласност со целните видови

- Доколку е соодветно, спроведените патоморфолошки и хистолошки испитувања.

2. Безбедност при употреба на единечна прекумерна доза

- Секој препорачан начин на давање или најсензитивниот начин

- Животните од најчувствителните категории од целните видови (вклучително и гравидните животни доколку не постојат контраиндикации за примена кај гравидни животни)

- Најмалку 14 дена треба да се врши набљудување на систематските и локалните реакции

- Резултати од мерењата на температурата и испитувањето.

3. Безбедност при повторно давање на една доза

- Примена на препорачаниот начин на давање или најсензитивниот начин

- Животните од најчувствителните категории од целните видови

- Најмалку 14 дена треба да се врши набљудување на систематските и локалните реакции.

Подносителот на барањето треба да спроведе испитувања за влијанијата на повеќекратното давање кога ветеринарно-медицинскиот препарат се препорачува за употреба во повеќе наврати или кога одредени карактеристики на препаратот доведуваат до пречувствителност кај примателот (на пр. содржи албумини или постои веројатност да содржи ендотоксин). Комисијата треба да даде мислење за соодветноста на испитувањата или оправданост за не-спроведување на истите.

4. Испитување на репродуктивната функција

Доколку е соодветно, оваа точка може да се опише како дел од точките 1, 2 или 3 од оваа Глава, како што е соодветно.

Се испитува секој препорачан начин на давање или најсензитивниот.

Се испитуваат репродуктивните карактеристики на мажјаците, негравидните и гравидните женки, штетните дејства на потомството, тератогените последици и предизвикувачите на абортус, како што е соодветно. Кај птиците се испитува несливоста, квачитетот на јајцата и испилувањето.

Овие испитувања се сметаат за соодветни и се спроведуваат кога ветеринарно-медицинскиот препарат кој се оценува во извештајот е жива вакцина, но треба да се земат во предвид резултатите од локалните или системските реакции од инактивираните или живи вакцини (на пр. болна реакција на местото на инјектирање може да влијае врз желбата за парење). Комисијата треба да даде мислење за соодветноста на испитувањата или оправданост за не-спроведување на истите.

5. Испитување на имунолошките функции

Ова испитување се спроведува доколку имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат има негативно дејство врз имуната реакција на вакцинирано животно или врз потомството.

6. Посебни барања за живи вакцини

6.1. Ширење на вакциналниот сој

- Препорачан начин на давање кој дава голема можност за ширење

- Ширење на целни видови невакцинирани животни
- Ширење на не-целни приемчиви животни

6.2. Ширење во вакцинираното животно

Се врши тестирање на фекалиите, урината, млекото, јајцата, оралните, назалните и другите секретите. Доколку е потребно, се врши испитување на ширењето на сојот на вакцината во телото, особено на предилекционите местата – треба да се направи кај зооноските живи вакцини за животни наменети за производство на храна

6.3. Повраток на вирулентноста на атенуирани вакцини

Најслабо атенуираниот материјал за пасажа меѓу master seed и крајниот препарат се употребува за почетната пасажа

Се дава на начин кој ќе обезбеди голема веројатност за повраток на вирулентност.

Најмалку пет понатамошни сериски пасажи кај целните видови (in vitro амплификацијата може да обезбеди доволно вирус за пасажа).

Во техничката расправа комисијата треба да даде мислење за соодветноста на спроведеното испитување земајќи ги предвид карактеристиките на организмот. Комисијата треба да ги земе во предвид следното:

- Дали испитувањето е повторено доколку организмот не можел да се опорави откако биле извршени помалку од пет понатамошни сериски пасажи?

- Дали се извршени доволен број на пасажи (не помалку од шест) земајќи ги во предвид ризиците?

- Дали при последната пасажа имало доволно количество на вирус за да се направи валидна споредба на патогеноста на првите и последните пасажи?

- Дали биле доволно долги периодите на набљудување на животните во првите и последните пасажи?

6.4. Биолошки својства на вакциналниот сој

Доколку е потребно се вршат други тестови (пр. невротропизам)

6.5. Рекомбинација или генетска прераспределба на соевите

Треба да се разгледа веројатноста за рекомбинација или генетската прераспределба со теренски или други соеви.

7. Испитување на резидуи

Треба да се разгледа можноста за резидуи на адјувансот (помошно средство) или конзервансот и да се тестира, доколку е потребно.

Треба да се разгледа можноста за резидуи на живи зооноски организми на местото на инјектирање.

Треба да се предложи каренцата и да се даде забелешка за адекватноста на истиот.

8. Интеракции

Сите познати интеракции со други препарати

Доколку во збирниот извештај за особините на препаратот е дадено заедничко дејство со други вакцини, треба да се обезбедат сите податоци за безбедноста и ефикасноста на заедничкото дејство.

Глава В - ИСПИТУВАЊА НА ТЕРЕН

Резултати со кои се поткрепуваат лабораториските испитувања

Во извештајот за оцена треба да се даде мислење за тоа до кој степен податоците од испитувањата на терен ги поткрепуваат податоците од лабораториските испитувања. Критериумите за безбедност може да се различни од критериумите кои се употребуваат во лабораториските испитувања (односно степен на неправилности во кланица, тежина при колење, производство на јајца и конзумација на храна)

Глава Г – ЕКОЛОШКА ПРОЦЕНКА НА РИЗИК

Проценка на задолжителната фаза I

Во случај на потенцијална изложеност, треба да се направи евалуација на потенцијалната екотоксичност

Фаза II – доколку е потребно

Доколку е релевантно, треба да се направи евалуација на потенцијалното влијание за безбедност на луѓето

Во случај на имунолошки ветеринарно-медицински препарат кој содржи или е составен од генетски модифицирани организми, се поднесува барање и документација во согласност со националните прописи за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати кои содржат или се составени од генетски модифицирани организми.

Резултати од испитувањата

Комисијата треба да даде мислење за адекватноста на направената проценка на ризик земајќи ги во предвид целните видови, предложениот начин на употреба, методот на администрација, вклучително и степенот до кој ветеринарно-медицинскиот препарат може директно да навлезе во природата, можното излучување на метаболитите на ветеринарно-медицинскиот препарат и постојаноста (отпорноста) на истите, нештетното отстранување на отпадот.

Заклучоците на комисијата во однос на безбедноста

Комисијата треба да даде Глава со заклучоци, наведувајќи кои препораки во збирниот извештај на особините на препаратот и литература за препаратот се поткрепени со податоци на пр. целните видови кои се опфатени, минималната возраст, препорачаните начини на давање и со кој ветеринарно-медицински препарат (максимална потенција или титар и најнизок степен на атенуација или ниво на пасажа). Доколку е потребно треба да се дадат соодветни предупредувања во збирниот извештај на особините на препаратот и литературата за препаратот за да се претстават несаканите десјтва кои се забележани, ризиците по не-целните видови вклучително и операторот и други лица, како и ризик од екотоксичност.

ДЕЛ 4 –ЕФИКАСНОСТ

Глава А - ВОВЕД

- Индикација за извршените тестови

- Оправданост за одредени изоставувања.

Комисијата може да даде мислење за валидноста на информациите од алиените 1 и 2 на оваа Глава доколку не биле претходно разгледани во извештајот за оцена.

Глава А - ОПШТИ БАРАЊА

Комисијата треба да даде краток преглед на доставените податоци.

Испитувањата се вршат со серии на вакцини кои содржат минимум или близу до минимумот на титар за секоја активна супстанција. Важно е да се даде споредба на податоците кои се обезбедени и оние кои се потребни за подржување на препораките за употреба и на тврдењата кои се дадени за ветеринарно-медицинскиот препарат. Комисијата треба да даде мислење за тоа до кој степен се задоволителни податоците од алинеите 1, 2, 3, 4, 5 и 6 на оваа Глава земајќи предвид дека испитувањето треба да биде направено со ветеринарно-медицинскиот препарат на минимална потенција и максимално ниво на атенуација.

Потребни се податоци од лабораториски и теренски опити за:

- Секоја категорија на секој од целните видови
- Секој препорачан начин на давање или најсензитивниот
- Препорачан план на администрација, вклучувајќи и ревакцинација
- Резултат од пасивно добиени мајчински антитела
- Тврдења во однос на почетокот и траењето на заштитата
- Секоја компонента

Податоците треба да бидат достапни за да ги поткрепат тврдењата кои се направени (на пример, доколку подносителот на барањето тврди дека со употребата на ветеринарно-медицинскиот препарат животното се штити од инфекции, извршените тестирања треба да вклучат испитувања за рековалесценција на организмите од вакцините и контроли, и треба да се прикаже секое намалување на бројот на рековалесцентни организми. Тврдењата за заштита од респираторни знаци и абортус треба да се поткрепени со резултати од испитувањата за намалување на појавата на двата симптоми кај вакцинирани животни post-challenge.

Глава Б - ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА

Потребни се добро контролирани challenge испитувања

Треба да се воспостави заштитнички механизам, доколку е соодветно.

Комисијата треба да даде мислење за тоа до кој степен се проучени релевантните параметри, и да се наведат изоставувањата (пр. недостаток на информации за времетраењето на имунитетот). Треба да се наведат недостатоците во вршење на испитувањето.

Глава В - ТЕРЕНСКИ ИСПИТУВАЊА

Резултати со кои се поткрепуваат лабораториските испитувања.

Комисијата треба да даде мислење за тоа до кој степен се контролирани испитувањата, видовите на контроли кои се применети и за тоа дали се појавува вообичаена реакција на едно или повеќе места.

Во извештајот за оцена треба да се даде мислење за тоа до кој степен податоците од испитувањата на терен ги поткрепуваат податоците од лабораториските испитувања.

Критериумите за ефикасност може да се различни од критериумите кои се употребуваат во лабораториските испитувања (односно степен на неправилности во кланица, тежина при колење, производство на јајца и конзумација на храна).

Доколку е релевантно, треба да се земе во предвид употребата на вакцината во контаминираниот подрачја.

Заклучоци на комисијата за ефикасноста

Комисијата треба да даде Глава со заклучоци, наведувајќи кои препораки во збирниот извештај на особините на препаратот и литература за препаратот се поткрепени со податоци на пр. ниво на заштита кај наведени целни видови, со кои препорачани начини на давање и со кој препарат (минимална потенција или титар и највисок степен на атенуација или ниво на пасажа). Треба да се наведе поткрепеноста со податоци за директните или индиректните тврдења (според упатување до планот за ревакцинација) за времетраење на имунитетот.

Комисијата треба да даде целосен заклучок на извештајот.

Дополнителна глава во Извештајот за оценување на проценка на ризикот по луѓето и животната средина за ветеринарно-медицинските препарати кои содржат или се состојат од генетски модифицирани организми

Во случај на одобрување за ставање во промет со признавање на централзираната постапка во Европската Унија во согласност со член 17 од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет, извештај за оценување на препаратот е потребен за препарати кои содржат или се составени од генетски модифицирани организми кој има способност за репликација или пренесување на генетски материјал.

Структурата и содржината треба да е во согласност со член 4 на овој правилник и евалуацијата е вклучена во извештајот за оцена. Треба да има упатување за тоа до кој степен подносителот на барањето ги обезбедил следните потребни податоци:

1. Копија од пишани согласности за претходни ставања во промет (за научни и испитувачки цели);

2. Релевантните податоци кои се бараат во согласност со националните прописи за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати кои содржат или се составени од генетски модифицирани организми.

3. Еколошка проценка на ризик согласно релевантните упатства.

Податоците од овој прилог треба да се обезбедат во дел засебен од досието за одобрување за ставање во промет на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Комисијата треба да даде краток преглед за доставените податоци, со упатување на броевите на страниците од досието за ветеринарно-медицинскиот препарат во согласност со последното ажурирање на извештајот издаден од ЕМЕА.

Комисијата треба да наведе дали податоците кои ги приложил подносителот на барањето се доволни, ги обезбедуваат потребните информации, претставуваат соодветна основа за спроведување на еколошка проценка на ризик и се во согласност со последното ажурирање на извештајот издаден од ЕМЕА.

Треба да се истакнат известувањата за очекуваните и неочекуваните несакани дејства кои се појавиле при ставање во промет на ветеринарно-медицинскиот препарат во тек на експерименталните испитувања.

Треба да се даде мислење за соодветноста на еколошката проценката на ризикот која ја извршил подносителот на барањето. За ризикот врз луѓето и за еколошката проценката на ризикот треба да се наведе доколку подносителот на барањето:

- ги идентификувал опасностите,
- ја проценил веројатноста за појава на опасност,
- го проценил изложувањето на опасност
- ги проценил последиците од изложувањето,
- го идентификувал нивото на ризик,
- дал предлози за намалување на ризикот и
- дошол до заклучоци кои се сметаат за валидни.

Треба да се наведе краен заклучок за тоа дали нивото на ризик може да се смета за прифатливо.

Треба да се наведат и заклучоците кои се постигнати по потребните консултации на органите на Европската Унија. Корисно е упатување на стандардните оперативни процедури за евалуација на ветеринарно-медицинските препарати кои содржат или се состојат од генетски модифицирани организми.

Заклучоци на комисијата

Комисијата треба да даде Глава со заклучоци за прифатливоста на ризиците по здравјето на луѓето и по животната средина врз основа на предложената употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат во рамките на Европската Унија, земајќи ги предвид чекорите кои се преземени за намалување на ризиците.

(*1) Членовите 5, 7, 8, 9, 10, 11, Прилозите II и III од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет се усогласени со членовите 12 став (3), 13, 13а, 13б, 13в, 13г и 14 и Анекс I од Директивата 2001/82/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 6 Ноември 2001 година за Кодекс во однос на ветеринарно-медицинските препарати на Заедницата CELEX бр. 32001L0082; изменета и дополнета со Директивата 2004/28/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 10 Февруари 2004 година CELEX бр. 32004L0028; изменета и дополнета со Директивата 2009/9/ЕК CELEX бр. 32009L0009; изменета и дополнета со Регулативата (ЕК) Бр. 470/2009 на Европскиот Парламент и на Советот од 6 мај 2009 година; изменета и дополнета со Директивата 2009/53/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 18 јуни 2009 година (32009L0053); изменета и дополнета со Регулативата (ЕК) Бр. 596/2009 на Европскиот Парламент и на Советот од 18 јуни 2009 година CELEX бр. 32009R0596.

(*2) Член 12 од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет е усогласен со член 15 од Директивата 2001/82/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 6 Ноември 2001 година за Кодекс во однос на ветеринарно-медицинските препарати на Заедницата CELEX бр. 32001L0082; изменета и дополнета со Директивата 2004/28/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 10 февруари 2004 година CELEX бр. 32004L0028; изменета и дополнета со Директивата 2009/9/ЕК CELEX бр. 32009L0009; изменета и дополнета со Регулативата (ЕК) Бр. 470/2009 на Европскиот Парламент и на Советот од 6 мај 2009 година; изменета и дополнета со Директивата 2009/53/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 18 јуни 2009 година (32009L0053); изменета и дополнета со Регулативата (ЕК) Бр. 596/2009 на Европскиот Парламент и на Советот од 18 јуни 2009 година CELEX бр. 32009R0596.

(*3) Законот за ветеринарно-медицински препарати е усогласен со одредбите на Директивата 2001/82/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 6 ноември 2001 година за Кодексот во однос на ветеринарно-медицинските препарати на Заедницата CELEX бр. 32001L0082; изменета и дополнета со Директивата 2004/28/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 10 Февруари 2004 година CELEX бр. 32004L0028; изменета и дополнета со Директивата 2009/9/ЕК CELEX бр. 32009L0009; изменета и дополнета со Регулативата (ЕК) Бр. 470/2009 на Европскиот Парламент и на Советот од 6 мај 2009 година; изменета и дополнета со Директивата 2009/53/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 18 јуни 2009 година (32009L0053); изменета и дополнета со Регулативата (ЕК) Бр. 596/2009 на Европскиот Парламент и на Советот од 18 јуни 2009 година CELEX бр. 32009R0596;

(*4) Прилогот 2 Наслов I и II од Правилникот за формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат како и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет е усогласен со Насловот 1 и 2 од Прилогот од Директивата 2001/82/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 6 Ноември 2001 година за Кодекс во однос на ветеринарно-медицинските препарати на Заедницата CELEX

бр. 32001L0082; изменета и дополнета со Директивата 2004/28/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 10 Февруари 2004 година CELEX бр. 32004L0028; изменета и дополнета со Директивата 2009/9/ЕК CELEX бр. 32009L0009; изменета и дополнета со Регулативата (ЕК) Бр. 470/2009 на Европскиот Парламент и на Советот од 6 мај 2009 година; изменета и дополнета со Директивата 2009/53/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 18 јуни 2009 година (32009L0053); изменета и дополнета со Регулативата (ЕК) Бр. 596/2009 на Европскиот Парламент и на Советот од 18 јуни 2009 година CELEX бр. 32009R0596;

(*5)Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина е усогласена со Регулативата на Комисијата (ЕУ) Бр. 37/2010 од 22 декември 2009 година за фармаколошките активни супстанции и нивната класификација во поглед на максималното дозволено ниво на резидуи во храна од животинско потекло CELEX бр 32010R0037.