

20111012412

МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗЕМЈОДЕЛСТВО, ШУМАРСТВО И ВОДОСТОПАНСТВО

Врз основа на член 19 став (2) од Законот за ветеринарно-медицински препарати („Службен весник на Република Македонија” број 42/2010), министерот за земјоделство, шумарство и водостопанство, донесе

ПРАВИЛНИК ЗА ФОРМАТА И СОДРЖИНАТА НА ОБРАЗЕЦОТ НА БАРАЊЕТО ЗА ИЗДАВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ НА ВETERИНАРНО-МЕДИЦИНСКИ ПРЕПАРАТ, КАКО И ОПШТИТЕ И ПОСЕБНИТЕ УСЛОВИ КОИ ТРЕБА ДА ГИ ИСПОЛНИ ВETERИНАРНО- МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ (*)

Член 1

Со овој правилник се пропишува формата и содржината на образецот на барањето за издавање на одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат и општите и посебните услови кои треба да ги исполни ветеринарно-медицинскиот препарат за ставање во промет.

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) **“Референтен ветеринарно-медицински препарат”** е ветеринарно-медицински препарат којшто е одобрен за ставање во промет согласно Законот за ветеринарно-медицински препарати и член 6 од овој правилник.

2) **“Главно Досие за Антитела на Вакцини”** е посебен дел од досието на барањето за ставање во промет на вакцина, кој ги содржи сите релевантни податоци за квалитетот на сите активни супстанции кои се составен дел на овој ветеринарно-медицински препарат. Посебниот дел може да биде заеднички за една или повеќе моновалентни и/или комбинирани вакцини кои се претставени од страна на истиот подносител на барањето за ставање во промет.

3) **“Досие за Мултивакцинален Сој”** е поединечно досие кое ги содржи сите релевантни податоци за единствени, и преку научниот извештај за различни соеви и комбинации на соеви за одобрување за ставање во промет на вакцини за антигенски варијабилни вируси.

4) **“ЕМЕА”** е Европска Медицинска Агенција која е одговорна за усогласување на постојните научни потенцијали ставени на располагање на земјите членки за евалуација, надзор и фармаколошка внимателност на медицинските препарати.

5) **“Земја членка”** е секоја земја членка на Европската Унија.

* Со овој правилник се врши усогласување со одредбите на 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 (32001L0082); изменета и дополнета со Директивата 2004/28/ЕК на Европскиот Парламент и на Советот од 10 Февруари 2004 година (32004L0028); изменета и дополнета со Директивата 2009/9/ЕК (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 (32009R0596).

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

Член 3

(1) Образецот на барањето за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат се состои од единаесет меѓусебно поврзани страни во А4 формат на хартија во бела боја.

(2) Образецот на барањето од став (1) на овој член ги содржи следниве податоци:

- 1) дел 1: Типови на барање
- 2) дел 2: Поединости за одобрувањето за ставање во промет
- 3) дел 3: Научни сознанија
- 4) дел 4: Барања за одобрување за ставање во промет за други земји
- 5) дел 5: Изјава и потпис
- 6) дел 6: Збирен извештај, Експертски извештаи и Техничка Документација
- 7) дел 7: Листа на приложени документи

(3) Образецот на барање од став (1) на овој член е даден во Прилог I кој е составен дел на овој правилник.

Член 4

Во зависност од условите за ставање во промет и потребната документација, во делот 1 од образецот на барање се пополнува соодветно типот на барање, и тоа:

- 1) комплетно барање за ставање во промет во согласност со член 5 од овој правилник;
- 2) барање за ставање во промет во случаите од член 7 став (1), (2) (3) и (4) од овој правилник (барање за генерички препарат);
- 3) барање за ставање во промет во случаите од член 7 став (5) од овој правилник (“хибридно барање”);
- 4) барање за ставање во промет во случаите од член 7 став (6) од овој правилник (барање за биолошки препарат);
- 5) барање за ставање во промет во случаите од член 8 од овој правилник (барање за препарат со добро етаблирана употреба);
- 6) барање за ставање во промет во случаите од член 9 од овој правилник (барање за непроменета комбинација);
- 7) барање за ставање во промет во случаите од член 10 од овој правилник (барање со информирана согласност);
- 8) барање за ставање во промет во случаите од член 11 од овој правилник;
- 9) барање за ставање во промет на хомеопатски ветеринарно-медицински препарат во согласност со член 13 од овој правилник;
- 10) барање за ставање во промет со меѓусебно признавање во согласност со член 16 од овој правилник;
- 11) барање за ставање во промет со признавање на централизираното одобрение во Европската Унија во согласност со член 17 од овој правилник;

Член 5

Комплетното барање за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарат ги содржи следниве податоци:

- 1) име или трговско име и постојана адреса или место на регистрација на дејноста на лицето одговорно за ставање во промет на ветеринарно-медицинскиот препарат, и доколку се различни, на вклучениот производител или производители и од местото на производство;
- 2) име на ветеринарно-медицинскиот препарат;

3) квалитативни и квантитативни поединости на сите составни супстанции на ветеринарно-медицинскиот препарат, вклучително и неговото вообичаено име или името на неговата хемиска формула;

4) опис на методот на производство;

5) терапевтски индикации, контраиндикации и несакани дејства;

6) дозирањето за различните видови на животни за коишто е наменет ветеринарно-медицинскиот препарат, негова фармацевтска форма, начин и рута на употреба и предложен рок на траење;

7) објаснување на мерките за претпазливост и безбедност што треба да се преземат во случај на чување на ветеринарно-медицинскиот препарат, апликација на животни и негово отстранување, заедно со индикации за потенцијални ризици што може ветеринарно-медицинскиот препарат да ги предизвика по животната средина и по здравјето на луѓето, животните и растенијата;

8) наведување на каренцата во случај на препарати наменети за видови животни чии производи се користат за исхрана на луѓе;

9) опис на методи на тестирање што ги користи производителот;

10) резултати од:

- фармацевтски (физичко-хемиски, биолошки или микробиолошки) тестови;

- тестови за безбедност и резидуи,

- предклинички и клинички испитувања,

- тестови со кој се проценува потенцијален ризик по животната средина, при што ова влијание се испитува за секој случај поединечно и се дава мислење за специфичните одредби коишто бараат негово ограничување.

11) детален опис на системот на ветеринарна фармаколошка внимателност и доколку е применливо, систем за управување со ризик кој подносителот на барањето ќе го воспостави;

12) збиен извештај за особените на препаратот во согласност со Прилог III кој е составен дел на овој правилник, примерок од контактното и надворешното пакување на ветеринарно-медицинскиот препарат, заедно со упатството за употреба согласно Правилникот за податоците кои треба да ги содржи контактното и надворешното пакување и информациите кои треба да ги содржи упатството за употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат *1.;

13) документ со кој се потврдува дека производителот е одобрен да ги произведува ветеринарно-медицинските препарати во својата земја;

14) копии од одобрение за ставање во промет на односниот ветеринарно-медицински препарат во земјите членки или трети земји, заедно со список на земјите членки или трети земји во кои се разгледува барањето за одобрување за ставање во промет поднесено во согласност со овој правилник или со пропис еквивалентен на него. Копии од збирниот извештај за особените на препаратот предложен од страна на подносителот на барањето во согласност со Прилог III од овој правилник или одобрен од страна на надлежниот орган на земјата членка или третата земја и примероци од упатството за употреба, поединости за сите одлуки за одбивање на одобрението во Европската Унија или во третата земја и причините за таа одлука. Секој од овие податоци треба да е редовно ажуриран;

15) доказ дека подносителот на барањето има вработено квалификувано лице одговорно за ветеринарната фармаколошка внимателност и ги поседува неопходните средства за нотификација на било каква несакана реакција која може да се појави или да биде сомнеж во Европската Унија или во третата земја;

16) во случај кога ветеринарно-медицинските препарати се наменети за еден или повеќе видови на животни чии производи се користат за исхрана на луѓето, но чии фармаколошки супстанции не се вклучени, за дадените видови, во Листата на

фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина*2, документ со кој се потврдува дека до Агенцијата за храна и ветеринарство е поднесено уредно барање за одредување на максимално дозволеното ниво на резидуи во согласност со прописите за ветеринарното јавно здравство; и

17) Документите и поединостите за резултатите од тестовите наведени во точка 10) на овој член треба да се пропратени со детален и критички извештај изготвен во согласност со член 12 од овој правилник.

Член 6

Кога за ветеринарно-медицинскиот препарат е добиено првично одобрение за ставање во промет во согласност со Законот за ветеринарно-медицински препарати, секое дополнување на видовите, силината, фармацевтските форми, начинот на примена, презентација како и промените и екстензиите, треба исто така да добијат одобрение согласно со Законот за ветеринарно-медицински препарати, или да бидат вклучени во првичното одобрување. Сите овие одобрувања за ставање во промет се смета дека припаѓаат на едно исто глобално одобрение, особено за целите на барањето поднесено согласно член 7 од овој правилник.

Член 7

(1) По исклучок од член 5 точка 10) на овој правилник и без да е во спротивност со Законот за индустриската сопственост не е потребно подносителот на барањето да обезбеди резултати од тестовите за безбедност и резидуи или од претклиничките и клиничките испитувања, доколку е во можност да покаже дека ветеринарно-медицинскиот препарат е генерички со референтен медицински препарат којшто е или бил одобрен во согласност со Законот за ветеринарно-медицински препарати или со пропис еквивалентен на него во период не пократок од осум години во Република Македонија, Европската Унија или трета земја.

(2) Генерички ветеринарно-медицински препарат одобрен во согласност со став (1) на овој член не се става во промет доколку не поминале десет години од првичното одобрување на референтниот ветеринарно-медицински препарат.

(3) Во случај кога референтниот ветеринарно-медицински препарат не е одобрен во Република Македонија, подносителот на барањето ја назначува земјата членка или третата земја каде што референтниот ветеринарно-медицински препарат е одобрен. По барање на Агенцијата за храна и ветеринарство, надлежниот орган на земјата членка или третата земја, во рок од еден месец, испраќа потврда дека референтниот ветеринарно-медицински препарат е одобрен, заедно со неговиот целосен состав и доколку е потребно, друга релевантна документација.

(4) Десетгодишниот период предвиден во став (2) на овој член се продолжува на тринаесет години за ветеринарно-медицински препарати за риби и пчели или останати видови одредени од страна на Агенцијата за храна и ветеринарство.

(5) Доколку ветеринарно-медицинскиот препарат не е опфатен со дефиницијата за генерички медицински препарат или не може да се докаже биоеквивалентноста преку проучувањата за биорасположливост, или во случај на промени кај активната(те) супстанција(и), терапевтските индикации, јачината, фармацевтската форма или начинот на администрација во однос референтниот ветеринарно-медицински препарат, се обезбедуваат резултатите од соодветните тестови за безбедност и резидуи и претклиничките тестови или клиничките испитувања.

(6) Доколку биолошкиот ветеринарно-медицински препарат којшто е сличен со референтниот биолошки медицински препарат не ги исполнува условите од дефиницијата за генерички медицински препарати, особено заради разликите во однос на сировините

или производствениот процес меѓу биолошкиот ветеринарно-медицински препарат и референтниот биолошки медицински препарат, се обезбедуваат резултатите од соодветните претклинички тестови или клинички испитувања. Видот и количеството на дополнителни податоци кои треба да се обезбедат треба да се во согласност со релевантните критериуми наведени во Прилог II кој е составен дел на овој правилник и соодветните детални упатства. Не се доставуваат резултатите од останатите тестови и испитувања од досието на референтниот медицински препарат.

(7) Доколку ветеринарно-медицинските препарати наменети за еден или повеќе видови на животни чии производи се користат за исхрана на луѓето, содржат нова активна супстанција којашто не била одобрена во Република Македонија, Европската Унија или трета земја до 30 април 2004 година, периодот од десет години предвиден со став (2) на овој член, се продолжува за една година за секое проширување на одобрението за ставање во промет на други видови на животни чии производи се користат за исхрана на луѓето, доколку е одобрен во рок од пет години од добивањето на првичното одобрение за ставање во промет.

Овој период не треба да е подолг од тринаесет години, за одобрение за четири или повеќе видови животни чии производи се користат за исхрана на луѓето. Продолжувањето на десетгодишниот период на единаесет, дванаесет, или тринаесет години за ветеринарно-медицински препарат наменет за животни чии производи се користат за исхрана на луѓето, се доделува само доколку носителот на одобрението за ставање во промет има поднесено уредно барање за одредување на максимално дозволеното ниво на резидуи во согласност со прописите за ветеринарното јавно здравство за тие видови животни.

(8) Спроведувањето на неопходни проучувања, тестови и испитувања со цел за примена на став (1), (2), (3), (4) и (5) на овој член и консеквентните практични услови, не се сметаат за противречни со патентските права или сертификатите за дополнителна заштита за медицинските препарати.

Член 8

(1) По исклучок од член 5 точка 10) на овој правилник и без да е во спротивност со Законот за индустриската сопственост, не е потребно подносителот на барањето да обезбеди резултати од тестовите за безбедност и резидуи или од претклиничките и клиничките испитувања, доколку е во можност да покаже дека активните супстанции на ветеринарно-медицинскиот препарат имаат добро етаблирана употреба во Република Македонија, Европската Унија или трета земја, во последните десет години со ефикасност и прифатливо ниво на сигурност во согласност со условите дадени во Прилог II од овој правилник. Во овој случај подносителот на барањето поднесува соодветна научна литература.

(2) Извештајот за проценка изготвен од Агенцијата за храна и ветеринарство од евалуацијата на барањето за одредување на максимално дозволеното ниво на резидуи животни чии производи се користат за исхрана на луѓето може да се користи на соодветен начин како литература, особено за тестовите за безбедност;

(3) Доколку подносителот на барањето користи соодветна научна литература за да добие одобрение за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати за примена на животни чии производи се користат за исхрана на луѓето, во однос на користење на ист препарат за друг вид на животно, и поднесе нови испитувања за резидуи во согласност со националните прописи за ветеринарното јавно здравство, заедно со останатите клинички испитувања, невозможно е трета страна да ги користи овие студии и испитувања за целите на член 7 од овој правилник во временски период од три години од добивањето на одобрението за препаратот за кои истите испитувања се направени.

Член 9

Во случај на ветеринарно-медицински препарати кои содржат активни супстанции кои се користат како составни супстанции на одобрен ветеринарно-медицински препарат кои досега не се користеле во комбинација за терапевтски цели, се доставуваат резултати од тестови за безбедност и резидуи, доколку е потребно, и нови предклинички тестови или нови клинички испитувања за односната комбинацијата во согласност со член 5 точка 10) од овој правилник, но не е потребно да се доставуваат научни референци за секоја активна супстанција поединечно.

Член 10

По добивање на одобрението за ставање во промет, носителот на одобрението може да одобри употреба на фармацевтската документација, документацијата за безбедност и резидуи, клиничката и предклиничка документација содржана во досието на ветеринарно-медицинскиот препарат за испитување на наредното барање за ветеринарно-медицински препарат кој има еднаков квалитивен и квантитативен состав на активните супстанции и идентична фармацевтска форма.

Член 11

По исклучок на член 5 точка 10) од овој правилник и во исклучителни случаи кај имунолошките ветеринарно-медицински препарати, не е потребно подносителот на барањето да обезбеди резултати од одредени испитувања на терен на целни видови, доколку овие испитувања не може да се извршат заради други важечки прописи.

Член 12

(1) Содржината на збирниот извештај за особините на ветеринарно-медицинскиот препарат е дадена во Прилог III од овој правилник.

(2) Деталните и критички извештаи кои се однесуваат на член 5 точка 17) од овој правилник, се изработени и потпишани од лица кои имаат неопходна техничка или професионална квалификација, која се потврдува со кратка биографија, пред да се достави до Агенцијата за храна и ветеринарство.

(3) Лицата кои имаат техничка или професионална квалификација наведени во став (2) на овој член треба да ја поткрепат секоја употреба на научната литература која се однесува на член 8 став (1) од овој правилник во согласност со условите наведени во Прилог II од овој правилник.

(4) Кратка биографија која се однесува на лицата од став (2) на овој член се приложува со деталните и критички извештаи.

(5) Деталните и критички извештаи за ветеринарно-медицинските препарати треба да бидат пропратени со фармаколошко мислење на Националната референтна лабораторија на Агенцијата за храна и ветеринарство.

(6) По исклучок на став (5) од овој член, за ветеринарно-медицинските препарати одобрени со признавање на централизираното одобрение во Европската Унија согласно член 17 од овој правилник не е потребно фармаколошко мислење на Националната референтна лабораторија на Агенцијата за храна и ветеринарство.

Член 13

(1) Без да е во спротивност со одредбите од Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина*2, барањето за одобрување за ставање во промет на хомеопатски ветеринарно-медицински препарати во поедноставена постапка се поднесува за хомеопатските ветеринарно-медицински препарати:

- кои се употребуваат на начин опишан во Европската Фармакопеја, или доколку непостои, националната фармакопеја;

- за кои не постојат специфични терапевтски индикации наведени на пакувањето на ветеринарно-медицинскиот препарат или поврзани со друга информација која се однесува на него;

- кај кои постои доволен степен на разредување за да се гарантира безбедноста на препаратот. Особено препаратот не треба да содржи повеќе од еден дел на десет илјади од основната тинктура.

(2) Во текот на одобрувањето за ставање во промет, Агенцијата за храна и ветеринарство ја одредува класификацијата на препаратот во однос на неговото издавање.

Член 14

(1) Барањето за ставање во промет од член 13 од овој правилник се однесува и на серии на медицински препарати добиени од истиот хомеопатски материјал или материјали.

(2) Со барањето се доставуваат следниве документи, со цел да се докаже фармацевтскиот квалитет и хомогеноста на сериите на односните препаратите:

1) научно име или друго име дадено во фармакопеја на хомеопатскиот материјал или материјали, заедно со изјава за различни начини на употреба, фармацевтски форми и степенот на растворање што треба да се регистрира,

2) досие во кое што е опишано како се добива или контролира хомеопатски материјал или материјали, и објаснување за нивната хомеопатска природа, врз основа на соодветна библиографија; во случај на хомеопатски ветеринарно-медицински препарати што содржат биолошки супстанции, опис на мерки што се преземени за да се обезбеди отсуство на патогени,

3) досие за производство и контрола на секоја фармацевтска форма и опис на метод на растворање и зајакнување,

4) одобрување за производство на односните медицински препарати,

5) примероци од сите одобренија добиени за истите медицински препарати во други земји,

6) еден или повеќе примероци или модели од надворешното и контактено пакување на медицинските препарати што треба да се одобрат,

7) податоци за стабилноста на медицинскиот препарат,

8) предложена каренца, заедно со оправданоста неопходна за истата.

Член 15

(1) За хомеопатските ветеринарно-медицински препарати опишани во член 13 од овој правилник кои добиле одобрение за ставање во промет во една или повеќе земји членки, важи член 16 од овој правилник.

(2) Хомеопатските ветеринарно-медицински препарати различни од оние од член 13 од овој правилник се одобруваат во согласност со членовите 5, 8, 9, 10, 11 и 12 став (1) од овој правилник.

(3) Агенцијата за храна и ветеринарство може да воведо или одржи специфични услови за тестовите за безбедност и предклиничките и клинички испитувања на хомеопатските ветеринарно-медицински препарати наменети за домашни миленици и за егзотични видови животни чиј производи не се користат за исхрана на луѓето, различни од условите утврдени со член 13 од овој правилник, во согласност со принципите и карактеристиките на хомеопатијата која е во пракса во Република Македонија.

(4) Одредбите од членовите 13 и 14 од овој правилник и став (1), (2) и (3) на овој член не се однесуваат на имунолошки хомеопатски ветеринарно-медицински препарати.

Член 16

(1) За барањето за ставање во промет со меѓусебно признавање, се применува следново:

1) барањето за ставање во промет од овој член може да се поднесе исклучиво за ветеринарно-медицински препарати кои добиле одобрение за ставање во промет во една или повеќе земји членки во постапка еквивалентна на постапката за одобрување за ставање во промет согласно Законот за ветеринарно-медицински препарати.

2) досието за ветеринарно-медицински препарати содржи најмалку:

- особености и документи во согласност со Секција А., Б. и Ц. во Дел I од Наслов I од Прилог II на овој правилник, за ветеринарно-медицински препарати различни од имунолошки ветеринарно-медицински препарати;

- особености и документи во согласност со Секција А., Б. и Ц. во Дел I од Наслов II од Прилог II на овој правилник, за имунолошки ветеринарно-медицински препарати;

- ажуриран извештај(и) за оцена на досието во поглед на резултатите за фармацевтските, безбедносните и тестовите за резидуи, како и предклиничките и клиничките испитувања на ветеринарно-медицинскиот препарат, изготвен од страна на надлежниот орган на референтната земја членка, заедно со одобрен збиен извештај за особините на препаратот, означувањето и упатство за употреба;

- копија од одобрението за ставање во промет издадено од референтната земја членка согласно соодветната легислатива на Европската Унија (страниците каде е наведен бројот на одобрението за ставање во промет, датумот на одобрување и страницата каде е ставен потписот на надлежниот орган се потребни)

- писмо(а) на согласност од постоечкиот носител на одобрение за ставање во промет на одобрениот препарат во земјата(ите) членка(и) за користење на документацијата за фармацевтските, безбедносните и тестовите за резидуи, како и предклиничките и клиничките испитувања на ветеринарно-медицинскиот препарат.

3) Кон барањето се доставуваат следните документи:

- изјава со која се потврдува дека носителот на одобрението ја информира Агенцијата за храна и ветеринарство доколку надлежниот орган на земјата(ите) членка(и) го отповикал, укинал, изменил или отфрлил одобрението за ставање во промет;

- листа на сите варијации на одобрението издадени од надлежниот орган на земјата(ите) членка(и) од датумот на поднесување на барањето.

Член 17

(1) За барањето за ставање во промет со признавање на централизираното одобрение во Европската Унија, се применува следното:

1) барањето за ставање во промет од овој член може да се поднесе исклучиво за ветеринарно-медицински препарати кои добиле одобрение за ставање во промет со централизираната постапка на одобрување во Европската Унија,

2) досието за ветеринарно-медицински препарати содржи најмалку:

- особености и документи во согласност со Секција А., Б. и Ц. во Дел I од Наслов I од Прилог II на овој правилник, за ветеринарно-медицински препарати различни од имунолошки ветеринарно-медицински препарати;

- особености и документи во согласност со Секција А., Б. и Ц. во Дел I од Наслов II од Прилог II на овој правилник, за имунолошки ветеринарно-медицински препарати;

- ажуриран извештај/и за оцена на досието во поглед на резултатите за фармацевтските, безбедносните и тестовите за резидуи, како и предклиничките и клиничките испитувања на ветеринарно-медицинскиот препарат, издаден од ЕМЕА, заедно со одобрен збиен извештај за особините на препаратот, означувањето и упатството за употреба;

- копија од одобрението за ставање во промет издадено од ЕМЕА (страниците каде е наведен бројот на одобрението за ставање во промет, датумот на одобрување и страницата каде е ставен потписот на надлежниот орган се потребни)

- писмо(а) на согласност од постоечкиот носител на одобрение за ставање во промет на одобрениот препарат во земјата(ите) членка(и) за користење на документацијата за фармацевтските, безбедносните и тестовите за резидуи, како и предклиничките и клиничките испитувања на ветеринарно-медицинскиот препарат.

3) Кон барањето се доставуваат следните документи:

- изјава со која се потврдува дека носителот на одобрението ја информира Агенцијата за храна и ветеринарство доколку ЕМЕА го отповикала, укинала, изменила или отфрлила одобрението за ставање во промет;

- листа на сите варијации на одобрението издадени од ЕМЕА од датумот на поднесување на барањето.

Член 18

Одредбите од член 7 став (3) од овој правилник ќе отпочнат да се применуваат со денот на пристапување на Република Македонија во Европската Унија.

Член 19

Овој правилник влегува на сила осмиот ден од денот на објавувањето во “Службен весник на Република Македонија“, а ќе отпочне да се применува од 1 јануари 2012 година.

Бр. 13-1579/4
18 јули 2011 година
Скопје

Министер,
Љупчо Димовски, с.р.

Прилог I

ОБРАЗЕЦ НА БАРАЊЕ ЗА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ НА ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИ ПРЕПАРАТИ

Овој образец се користи за барање за одобрување за ставање во промет на медицински препарати за ветеринарна употреба кое се доставува до Агенцијата за храна и ветеринарство.

Се доставува поединечно барање за секоја фармацевтска форма и сила.

1. ТИПОВИ НА БАРАЊЕ (пополни соодветно)

1.1. ☐ **Член 5 – Комплетно барање** (досие со административни податоци, податоци за квалитет, безбедност и ефикасност)

- ☐ Нова активна супстанција (составна супстанција на препарат кој не е одобрен од Агенцијата за храна и ветеринарство)
- ☐ Позната активна супстанција (составна супстанција на препарат кој е одобрен од Агенцијата за храна и ветеринарство)

1.2. ☐ **Член 7 ставови (1), (2), (3) и (4) – Барање за генерички препарат**

☐ **Референтен ветеринарно-медицински препарат одобрен во Република Македонија**

• Име на препаратот, сила, фармацевтска форма:

• Носител на одобрението за ставање во промет:

☐ **Референтен ветеринарно-медицински препарат одобрен во земја(и) членка(и)**

• Земја(и) членка(и):

• Име на препаратот, сила, фармацевтска форма:

• Носител на одобрението за ставање во промет:

• Број на одобрението за ставање во промет:

• Првично одобрување: Датум (гггг-мм-дд)

☐ **Референтен ветеринарно-медицински препарат одобрен во трета земја**

• Трета земја:

• Име на препаратот, сила, фармацевтска форма:

• Носител на одобрението за ставање во промет:

• Број на одобрението за ставање во промет:

• Првично одобрување: Датум (гггг-мм-дд):

☐ **Ветеринарно-медицински препарат користен за студии на биеквиваленца (каде што е применливо)**

• Име на препаратот, сила, фармацевтска форма:

• Носител на одобрението за ставање во промет:

• Земја членка / трета земја на испитување (доколку студиите на биеквиваленца не биле извршени во Р. Македонија):

1.3. ☐ **Член 7 став (5) - Хибридно барање**

☐ **Референтен ветеринарно-медицински препарат одобрен во Република Македонија**

• Име на препаратот, сила, фармацевтска форма:

• Носител на одобрението за ставање во промет:

☐ **Референтен ветеринарно-медицински препарат одобрен во земја(и) членка(и)**

• Земја(и) членка(и):

• Име на препаратот, сила, фармацевтска форма:

• Носител на одобрението за ставање во промет:

• Број на одобрението за ставање во промет:

• Првично одобрување: Датум (гггг-мм-дд)

☐ **Референтен ветеринарно-медицински препарат одобрен во трета земја**

• Трета земја:

• Име на препаратот, сила, фармацевтска форма:

• Носител на одобрението за ставање во промет:

• Број на одобрението за ставање во промет:

• Првично одобрување: Датум (гггг-мм-дд):

☐ **Ветеринарно-медицински препарат користен за студии на биеквиваленца (каде што е применливо)**

• Име на препаратот, сила, фармацевтска форма:

• Носител на одобрението за ставање во промет:

• Земја членка / трета земја на испитување (доколку студиите на биеквиваленца не биле извршени во Р. Македонија):

☐ **Разлики споредени со референтниот ветеринарно-медицински препарат**

☐ Промени во активната супстанција ☐ Промени во терапевтските индикации ☐ Промени во фармацевтската форма ☐ Промени во силата (квантитативна промена на активната супстанција/и) ☐ Промени во начинот на употреба ☐ Биоеквивалентноста не може да се докаже со студиите на биорасположливост
1.4. ☐ Член 7 став (6) – Барање за биолошки препарат ☐ Референтен ветеринарно-медицински препарат одобрен во Република Македонија • Име на препаратот, сила, фармацевтска форма: • Носител на одобрението за ставање во промет: ☐ Референтен ветеринарно-медицински препарат одобрен во земја(и) членка(и) • Земја(и) членка(и): • Име на препаратот, сила, фармацевтска форма: • Носител на одобрението за ставање во промет: • Број на одобрението за ставање во промет: • Првично одобрување: Датум (гггг-мм-дд) ☐ Референтен ветеринарно-медицински препарат одобрен во трета земја • Трета земја: • Име на препаратот, сила, фармацевтска форма: • Носител на одобрението за ставање во промет: • Број на одобрението за ставање во промет: • Првично одобрување: Датум (гггг-мм-дд) ☐ Ветеринарно-медицински препарат користен за студии на биоеквиваленца (каде што е применливо) • Име на препаратот, сила, фармацевтска форма: • Носител на одобрението за ставање во промет: • Земја членка / трета земја на испитување (доколку студиите на биоеквиваленца не биле извршени во Р. Македонија):
1.5. ☐ Член 8 - Барање за препарат со добро етаблирана употреба
1.6. ☐ Член 9 - Барање за непроменета комбинација
1.7. ☐ Член 10 - Барање со информирана согласност ☐ Одобрен препарат во Република Македонија/ земја(и) членка(и)/ трета земја • Земја членка(и)/ трета земја (доколку препаратот не е одобрен во Р. Македонија): • Име на препаратот, сила, фармацевтска форма: • Носител на одобрението за ставање во промет: • Број на одобрението за ставање во промет: ☐ Приложете писмо на согласност од носителот на одобрението за ставање во промет на одобрениот препарат во согласност со точка 7.2.
1.8. ☐ Член 11 – Барање за имунолошки ветеринарно-медицински препарати за кои резултатите од одредени испитувања не се доставени
1.9. ☐ Член 13 – Барање за хомеопатски ветеринарно-медицински препарати во поедноставена постапка
1.10. ☐ Член 16 - Барање за одобрување со меѓусебно признавање ☐ Одобрен ветеринарно-медицински препарат во земја(и) членка(и): • Земја(и) членка(и): • Датум на одобрување (гггг-мм-дд): • Број на одобрението за ставање во промет: • Број на постапка: ☐ Приложете актуриран извештај/и за оцена на досието во поглед на резултатите за фармацевтските, безбедносните и тестовите за резидуи, како и предклиничките и клиничките испитувања на ветеринарно-медицинскиот препарат, изготвен од страна на надлежниот орган на референтната земја членка, заедно со одобрен збиен извештај за особините на препаратот, означувањето и упатство за употреба во согласност со точка 7.18; ☐ Приложете копија од одобрението за ставање во промет издадено од референтната земја членка/ЕМА согласно соодветната легислатива на Европската Унија (страниците каде е наведен бројот на одобрението за ставање во промет, датумот на одобрување и страницата каде е ставен потписот на надлежниот орган/ЕМА се потребни) во согласност со точка 7.14; ☐ Приложете писмо/а на согласност од постоечкиот носител на одобрение за ставање во промет на одобрениот препарат во земја(и)те членка(и) за користење на документацијата за фармацевтските, безбедносните и тестовите за резидуи, како и предклиничките и клиничките испитувања на ветеринарно-медицинскиот препарат во согласност со точка 7.18.

1.11. ☐ Член 17 - Барање за одобрување со признавање на централизираната постапка на одобрување во Европската Унија

■ Одобрен ветеринарно-медицински препарат во Европската Унија:

• Датум на одобрување (гггг-мм-дд):

• Број на одобрението за ставање во промет:

• Број на постапка:

☐ Приложете ажуриран извештај/и за оцена на досието во поглед на резултатите за фармацевтските, безбедносните и тестовите за резидуи, како и предклиничките и клиничките испитувања на ветеринарно-медицинскиот препарат, издаден од ЕМЕА, заедно со одобрен збиен извештај за особините на препаратот, означувањето и упатството за употреба во согласност со точка 7.19.;

☐ Приложете копија од одобрението за ставање во промет издадено од референтната земја членка/ЕМЕА согласно соодветната легислатива на Европската Унија (страниците каде е наведен бројот на одобрението за ставање во промет, датумот на одобрување и страницата каде е ставен потписот на надлежниот орган/ЕМЕА се потребни) во согласност со точка 7.14.;

☐ Приложете писмо/а на согласност од постоечкиот носител на одобрение за ставање во промет на одобрениот препарат во земјата/ите членка/и за користење на документацијата за фармацевтските, безбедносните и тестовите за резидуи, како и предклиничките и клиничките испитувања на ветеринарно-медицинскиот препарат во согласност со точка 7.18.

☐ **Проширување на одобрението на друг вид животни** (една година за секое проширување на одобрението за ставање во промет на друг вид на животно чии производи се користат за исхрана на луѓето одобрен во рок од пет години од добивањето на првичното одобрение за ставање во промет)

(МНР) - **Максимум дозволено ниво на резидуи на фармаколошки активна(и) супстанција(и)** (рубриката МНР се пополнува за ветеринарно-медицински препарати за употреба само кај животни кои се користат за исхрана на луѓето)

Доколку ветеринарно-медицинскиот препарат е наменет за животни кои се користат за исхрана на луѓе, наведете ги следните податоци кои се однесуваат на датумот кога е поднесено барањето.

Максимум дозволено ниво на резидуи на фармаколошки активна(и) супстанција(и) во согласност со Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина.

Фармаколошки активна/и супстанција(и)	Вид на животно	Максимум дозволено ниво на резидуи	Таргет ткиво	Забелешки

Сите супстанции кои се составни делови на ветеринарно-медицинскиот препарат се предмет на ова барање доколку се фармаколошки активни во дозите во кои се аплицираат на животните. Експципиентите кои не се наоѓаат на Листата на фармаколошки активни супстанции кои се користат во ветеринарната медицина (со последна измена), исто така треба да се наведат и за нив да се даде соодветно објаснување.

2. ПОЕДИНОСТИ ЗА ОДОБРУВАЊЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**2.1. Име(и)на и АТЦ вет шифра**

Предлог име на ветеринарно-медицинскиот препарат во Република Македонија (кирилична и латинична транскрипција):

Име на активната супстанција(и):
(се наведува само едно име по следниов приоритет: вообичаено име (ИНН), европска фармаколеја, национална фармаколеја, вообичаено употребувано име, научно име)

Фармакотерапевтска група (користете го моменталниот АТЦ Вет Код):

Група:

АТЦ Вет Шифра:

Таргет видови:

2.2. Силина, фармацевтска форма, начин на употреба, контејнер и големина на пакување

(моментална листа на стандардни термини - Ph. Eur.)

Фармацевтска форма:

Активна супстанција(и):

Силина:

Начин(и) на употреба:

Контејнер, пакување и средства за апликација, вклучително опис на материјалот од кој е направен.
(моментална листа на стандардни термини - Ph. Eur.)

Големина/и на пакувањето:

Предлог рок на употреба:

Предлог рок на употреба (по првичното отворање на контејнерот):

Предлог рок на употреба (по растворање или разредување):

Предлог услови за складирање:

Предлог услови за складирање по првичното отворање:

☐ Приложете листа од мостри/примероци или модели кои се доставуваат со барањето во согласност со точка 5.15

2.3. Правен статус

Предлог за употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат:

- ☐ само од доктор по ветеринарна медицина
☐ од доктор по ветеринарна медицина или под негова директна одговорност
☐ друго

Предлог за издавање/класификација на ветеринарно-медицинските препарати:

- ☐ се издава само со рецепт во ветеринарна аптека
☐ се издава без рецепт во ветеринарна аптека
☐ препарати во слободен промет
☐ се употребуваат само во ветеринарни друштва
☐ издавање/ употреба само од доктор по ветеринарна медицина
☐ препарати со посебен начин на употреба
наведи:

2.4. Носител на одобрението за ставање во промет

Подносител на барање/ Предлог носител на одобрение за ставање во промет:

Име:

Адреса:

Телефон:

Факс:

E-Mail:

☐ Приложете Решение за запишување на правното лице (подносител на барање) во Централен Регистар на РМ во согласност со точка 7.3.

Лице/ Компанија ополномоштено/а од подносителот на барањето

Име/ Компанија:

Адреса:

Телефон:

Факс:

E-Mail:

☐ Приложете полномошно на претставникот на подносителот на барањето/ носителот на одобрението за ставање во промет за негово претставување односно потпишување, во согласност со точка 7.4. (пополни соодветно)

Одговорно лице за ветеринарна фармаколошка внимателност во Р. Македонија:

Име и квалификација:

Компанија:

Адреса:

24 часа телефон:

Факс:

E-Mail:

☐ Приложете кратка биографија од одговорното лице во согласност со точка 7.5.

☐ Приложете детален опис на Системот за фармаколошка внимателност, и соодветно, системот за менаџмент на ризик кој го спроведува подносителот на барањето согласно точка 7.17.

2.5. Производители 2.5.1. Одобрен производител(и) одговорен за производство и контрола на серии на препарати (како што е наведено во упатството за употреба и означувањето, доколку постои): Компанија: Адреса: Земја: Телефон: Факс: E-Mail: Одобрен број за производство: ☐ Приложете заверена копија од одобренијата за производство во согласност со точка 7.6. ☐ Приложете доказ, доколку еден или повеќе производители се предложени за производство на серии во согласност со точка 7.7. Детали за државната референтна лабораторија или друга назначена лабораторија (за вакцини) Име: Адреса: Земја: Телефон: Факс: E-Mail: Одговорно лице за ветеринарна фармаколошка внимателност Име: Адреса: Земја: Телефон: Факс: E-Mail:
2.5.2. Производител(и) на ветеринарно-медицинскиот препарат и место(а) на производство: Име: Компанија: Адреса: Земја: Телефон: Факс: E-Mail: ☐ Приложете шематски приказ во согласност со точка 7.8. за последователноста и активностите на различните места и активности вклучени во процесот на производство, вклучително и тестирањето. Одобрен број за производство: ☐ Приложете заверена копија од одобренијата за производство во согласност со точка 7.6. Одговорно лице за производство (доколку не е наведено во одобрението за производство): Име и квалификација: Телефон: Факс: E-Mail: Дали е извршена инспекциска контрола на местото на производство за утврдување на стандарди за Добра Производствена Пракса? ☐ Не ☐ Да ☐ Доколку е извршена инспекциска контрола, приложете изјава во согласност со точка 7.9. за секое место на производство, издадена од надлежниот орган кој ја извршил инспекцијата.
2.5.3. Производител(и) на активната супстанција(и) и место(а) на производство Активна супстанција: Компанија: Адреса: Земја: Телефон: Факс: E-Mail: ☐ Приложете шематски приказ во согласност со точка 7.8. за последователноста и активностите на различните страни и активности

вклучени во процесот на производство, вклучително и тестирањето.

☐ За секоја активна супстанција, во согласност со точка 7.16., приложете изјава од одговорно лице на носителот(те) на одобрувањето за производство во Секција 2.5.1. и од одговорното лице на носителот(те) на одобрувањето за производство во Секција 2.5.2. каде што активната супстанција се користи како почетен материјал, дека производителот на активната супстанција(и) од Секција 2.5.3. работи во согласност со деталните упатства за Добра Производна Практика за почетните материјали.

Дали е приложен Сертификат за соодветност за активната супстанција(и) со монографите на Европската Фармакопеја (European Pharmacopoeia Certificate of Suitability):

☐ Не

☐ Да

ИЛИ

Дали е приложена заверена копија од Главното Досие за Активната Супстанција (Active Substance Master File /European Drug Master File), односно податоци развојот, производството, контролата и стабилноста на активната супстанција:

☐ Не

☐ Да

☐ Приложете документација од Главното Досие за Активната Супстанција (Active Substance Master File /European Drug Master File), Active Substance Master File(s) (Drug Master File(s)) или копија од Сертификат за соодветност за активната супстанција(и) во согласност со точка 7.10.

☐ Приложете примерок од потврда во писмена форма од производителот на активната супстанција за информирање на подносителот на барањето во случај на промена на процесот на производство или спецификација во согласност со точка 5.11.

2.5.4 Договорни правни лица за студиите на биорасположливост и биоеквиваленца:

Име:

Адреса:

Земја:

Телефон:

Факс:

Email:

2.6 Квалитативен и квантитативен состав

2.6.1. Квалитативен и квантитативен состав на активната/ите супстанции/ја и ексципиенсот/ите:

Активна супстанција			
Име на активната супстанција(и)	Количина	Единица Мерка	Референца (пр. монограф на европска фармакопеја)
Ексципиенси			
Име на ексципиенсот(ите)*	Количина	Единица Мерка	Референца (пр. монограф на европска фармакопеја)

*се наведува само едно име по следниот приоритет: вообичаено име (ИНН), европска фармакопеја, национална фармакопеја, вообичаено употребувано име, научно име

Податоци за активната супстанција или ексципиенсите додадени во вишок се наведуваат само со нивното име:

активната супстанција(и):

ексципиенсот(ите):

2.6.2 Листа на материјали од животинско потекло кои биле вклучени во процесот на производство на ветеринарно-медицинскиот препарат:

☐ Не се присутни

☐ Биле вклучени (да се означат соодветните полиња):

Име	AS	EX	R	Животински материјал приемчив на TSE **	Животински материјал, останато	Сертификат за TSE (наведете го бројот)
1.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ИТН.						

* AS = активна супстанција,
EX = ексципиент (вклучително и почетни материјали кои се користат во производството на активната супстанција/ ексципиент)
R = реагенси или култури на медиум (вклучително и оние за припрема на мастер или работни клеточни банка)
** како што е дефинирано секција 2 (цели) на Правилата за минимален ризик на трансмисивни спонгиозни енцефалопатски
агенси преку хумани и ветеринарно-медицински препарати (Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform
encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products)
☐ Доколку Сертификатот за TSE (европска фармакопеја) постои, приложете го документот согласно точка 7.12.

☐ Ветеринарно-медицинскиот препарат не содржи/ не се состои од Генетски Модифицирани Организми (ГМО)

3. НАУЧНИ СОЗНАНИЈА

Дали постои научно сознание за ветеринарно-медицинскиот препарат?

☐ Не ☐ Да

Доколку постои,
Датум (гггг-мм-дд):
Доказ од референцата за научното сознание:
☐ Приложете копија од писмото за научно сознание во согласност со точка 7.13.

Дали постои препорака за научни сознанија за ветеринарно-медицинскиот препарат?

☐ Не ☐ Да

Доколку постои,
Датум (гггг-мм-дд):
Земја:

4. БАРАЊА ЗА ОДОБРУВАЊЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ ВО ДРУГИ ЗЕМЈИ

4.1. Добиено одобрение за ставање во промет

Земја:

Датум на одобрување:

Име на препаратот:

Број на одобрението за ставање во промет:

Земја:

Датум на одобрување:

Име на препаратот:

Број на одобрението за ставање во промет:
Земја:
Датум на одобрување:
Име на препаратот:
Број на одобрението за ставање во промет:
Земја:
Датум на одобрување:
Име на препаратот:
Број на одобрението за ставање во промет:
Земја:
Датум на одобрување:
Име на препаратот:
Број на одобрението за ставање во промет:
☐ Приложете копија/и од одобрението за ставање во промет во согласност со точка 5.14.
4.2. Барање во постапка
Земја:
Датум на барање:
Земја:
Датум на барање:
4.3. Одбиено барање
Земја:
Датум на одбиено барање:
Земја:
Датум на одбиено барање:
4.4. Барање повлечено од страна на подносителот на барањето пред издавање на одобрението
Земја:
Датум на повлекување:
Име на препаратот:
Причина за повлекување:
Земја:
Датум на повлекување:
Име на препаратот:
Причина за повлекување:
4.5. Одобрен препарат повлечен од страна на носителот на одобрението
Земја:

Датум на повлекување:

Број на одобрението за ставање во промет:

Причина за повлекување:

Име на препаратот:

4.6. Одобрен препарат повлечен од страна на надлежниот орган

Земја:

Датум на повлекување:

Причина за повлекување:

Име на препаратот:

5. ИЗЈАВА И ПОТПИС

Име на ветеринарно-медицинскиот препарат:

Силина:

Фармацевтска форма:

Активна супстанција(и):

Подносител на барање (правно лице):

Претставник на носителот на одобрението за ставање во промет:

Јас, долупотпишаниот претставник на носителот на одобрението за ставање во промет потврдувам дека сите релевантни податоци за квалитетот, безбедноста и ефикасноста на ветеринарно-медицинскиот препарат се соодветно наведени во досието.

Подносител на барање/ Во име на подносителот на барање (пополнете соодветно)

Потпис

Име/ Компанија

Функција

Место

датум (гггг-мм-дд)

* ☐ Приложете полномошно на претставникот на подносителот на барањето/носителот на одобрението за ставање во промет за негово претставување односно потпишување во согласност со точка 7.4.

** ☐ Приложете доказ за извршена уплата на трошоците за одобрување во согласност со точка 7.1.

6. ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ, ЕКСПЕРТСКИ ИЗВЕШТАИ И ТЕХНИЧКА ДОКУМЕНТАЦИЈА

- ☐ Збирен извештај за особините на препаратот
- ☐ Предлог за контактното и надворешното пакување
- ☐ Упатство за употреба
- ☐ Детални и критички извештаи - Експертски извештаи
- ☐ Хемиска, фармацевтска и биолошка документација
- ☐ Документација за безбедност и резидуи
- ☐ Предклиничка и клиничка документација

7. ЛИСТА НА ПРИЛОЖЕНИ ДОКУМЕНТИ

- 7.1. Доказ за извршена уплата
- 7.2. Писмо на согласност од носителот на одобрението за ставање во промет на одобрениот препарат.
- 7.3. Решение за запишување на правното лице во Централниот Регистар на Р. Македонија
- 7.4. Полномошно на претставникот на подносителот на барањето/носителот на одобрението за ставање во промет
- 7.5. Кратка биографија од одговорното лице за ветеринарна фармаколошка внимателност
- 7.6. Заверена копија од потребните одобренија за производство издадени во согласност со Законот за ветеринарно-медицински препарати или пропис еквивалентен на него. Референцата на националните или европските стандарди за добра производна пракса се доставува доколку постои.
- 7.7. Доказ, доколку еден или повеќе производители се предложени за производство на сериите на препарати.
- 7.8. Шематски приказ за сите места на производство на ветеринарно-медицинскиот препарат или активната супстанција (вклучително и местата на мострирање и тестирање за сериите на производство во трети земји). Забелешка: Сите производствени и контролни страни кои се споменати во целото досие треба да се соодветно наведени со нивните имиња, детални адреси и активности.
- 7.9. Изјава (или Сертификат за Добра Производна Пракса) издаден/а од надлежниот орган кој ја спровел инспекциската контрола на местата на производство (не постара од 3 години) Референцата на националните или европските стандарди за добра производна пракса се доставува доколку постои. Се доставуваат извештаи од инспекции за други стандарди за добра производна пракса направени во последните 2 години.
Изјавата треба да содржи:
- датум на последната инспекциска контрола за стандардите за добра производна пракса
- име на надлежниот орган кој ја извршил инспекциската контрола
- категорија на препаратот и активностите кои подлегнале на инспекциска контрола
- исход од инспекциска контрола
- 7.10. Документација од Главното Досие за Активната Супстанција (Active Substance Master File /European Drug Master File), Active Substance Master File(s) (Drug Master File(s)) или копија од Сертификат за соодветност за активната супстанција(и)
- 7.11. Примерок од потврда во писмена форма од производителот на активната супстанција за информирање на подносителот на барањето во случај на промена на процесот на производство или спецификација во согласност со Законот за ветеринарно-медицински препарати или пропис еквивалентен на него.
- 7.12. Сертификатот за ТСЕ (европска фармакопеја)
- 7.13. Научно сознание дадено од Агенцијата за храна и ветеринарство, надлежните органи на земји членки или трети земји, или од EMEA.

- | | |
|-------|--|
| 7.14. | Примерок (заверена копија) од одобрението за ставање во промет (страниците каде е наведен бројот на одобрението за ставање во промет, датумот на одобрување и страницата каде е ставен потписот на надлежниот орган се потребни) |
| 7.15. | Листа од мостри/примероци или модели кои се доставуваат со барањето, соодветно. |
| 7.16. | Носителите на одобрение за производство се обврзани да ги користат како почетни материјали активните супстанции кои се произведени во согласност со стандардите за добра производна пракса, при што изјава се доставува од секој носител на одобрение за производство кои ја употребува активната супстанција како почетен материјал.
Бидејќи одговорното лице за сертификација на производните серии е одговорно за секоја серија, дополнителна изјава од одговорното лице за сертификација на производните серии се бара кога местото на производство на серијата се разликува од она место опишано погоре. |
| 7.17. | Детален опис на Системот за фармаколошка внимателност, и соодветно, системот за менаџмент на ризик кој го спроведува подносителот на барањето. |
| 7.18. | Писмо/а на согласност од постоечкиот носител на одобрение за ставање во промет на одобрениот препарат во земјата/ите членка/и за користење на документацијата за фармацевтските, безбедносните и тестовите за резидуи, како и предклиничките и клиничките испитувања на ветеринарно-медицинскиот препарат во согласност со точка 5.18. |

Прилог II

Општи услови

1. Поединостите и документите кои го придружуваат барањето за одобрување за ставање во промет согласно со член 5, 6, 8, 9, 10 и 11 од овој правилник се доставуваат во форма на досие на ветеринарно-медицинскиот препарат врз основа на посебните услови наведени во овој прилог и се усогласуваат со упатствата издадени од Европската Комисија во Правилата кои ги регулираат медицинските препарати, 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 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier).
2. При составување на досието за барањето за одобрување за ставање во промет, подносителите на барање, се усогласуваат со најновите научни сознанија во областа на ветеринарно-медицинските препарати и научните напатствија кои се поврзани со квалитетот, безбедноста и ефикасноста на ветеринарно-медицински препарати публикувани од EMEA кои произлегуваат од акти донесени од страна на Европската Комисија и други Упатства кои се објавени во различни партии од Правилата кои ги регулираат и медицинските препарати (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Different Volumes).
3. За ветеринарно-медицински препарати различни од имунолошки ветеринарно-медицински препарати, за досието за квалитативните фармацевтски (физичко-хемиски, биолошки или микробиолошки) тестови на ветеринарно-медицинскиот препарат се применуваат релевантните монографии вклучително и општите монографии и општите делови од Европската фармакопеја. За имунолошките ветеринарно-медицински препарати, за досието за квалитет, безбедност и ефикасност, се применуваат сите релевантни монографии вклучително и општите монографии и општите делови од Европската фармакопеја.
4. Процесот на производство на ветеринарно-медицинскиот препарат е во согласност со Правилникот за начелата и упатствата за добра производна пракса за ветеринарно медицинските препарати³
5. Сите релевантни податоци за ветеринарно-медицинскиот препарат се вклучени во барањето, без оглед дали се поволни или неповолни за препаратот, заедно со релевантни податоци од нецелосните или неизвршените тестови или проби кои се однесуваат на ветеринарно-медицинскиот препарат.
6. Фармаколошките, токсиколошките и тестовите за безбедност и резидуи се спроведуваат во согласност со добра лабораториска пракса.
7. Агенцијата за храна и ветеринарство треба да обезбеди сите експерименти на животни да се спроведуваат согласно Правилникот за заштита и благосостојба на експериментални животи⁴
8. Со цел да се утврди односот ризик-бенефит, секоја нова информација која не се наоѓа во оригиналното барање како и сите информации за несакани дејства утврдени преку активностите на ветеринарната фармаколошка внимателност се доставуваат до Агенцијата за храна и ветеринарство. Откако е добиено одобрение за ставање во промет, сите промени во податоците и документите од досието се доставуваат до Агенцијата за храна и ветеринарство во согласност со националните прописи за разгледување на промени во условите за одобрување за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати.
9. За ветеринарно-медицински препарати кои содржат или се составени од генетски модифицирани организми се доставува еколошка проценка на ризик во согласност со

националните прописи за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати кои содржат или се составени од генетски модифицирани организми.

Посебните услови за ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати се поделени во четири Наслови:

Наслов I: Посебни услови за ветеринарно-медицински препарати различни од имунолошки ветеринарно-медицински препарати.

Наслов II: Посебни услови за имунолошки ветеринарно-медицински препарати.

Наслов III: Посебни типови на услови и досиеја за одобрување за ставање во промет.

Наслов IV: Посебни услови за досието на особени ветеринарно-медицински препарати.

НАСЛОВ I ПОСЕБНИ УСЛОВИ ЗА ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИ ПРЕПАРАТИ РАЗЛИЧНИ ОД ИМУНОЛОШКИ ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИ ПРЕПАРАТИ

За ветеринарно-медицински препарати различни од имунолошки ветеринарно-медицински препарати, важат следниве услови, доколку не е поинаку пропишано во Насловот III од овој Прилог.

ДЕЛ I: СОДРЖИНА НА ДОСИЕТО

Секција А. Административни податоци

Ветеринарно-медицинскиот препарат, кој е предмет на барањето се идентификува според неговото име, името на активната супстанција или повеќе активни супстанции доколку постојат, јачината, фармацевтската форма, рутата и начинот на употреба во согласност со член 5 точка 6) од овој правилник и опис на крајната презентација на препаратот, вклучително и пакувањето, означувањето и упатството за употреба во согласност со член 5 точка 12) од овој правилник.

Се наведува името и адресата на подносителот на барањето, името и адресата на производителите и местата кои се вклучени во различните фази на производство (вклучително и производителот на крајниот препарат и производителот на активните супстанции), а каде што е релевантно се наведуваат и името и адресата на увозникот.

Подносителот на барањето го идентификува бројот на страните и називите на деловите од документацијата која се доставува како дел од барањето и ги наведува мострите кои се приложени, доколку постојат.

Во делот административни податоци се приложува и документ со кој се потврдува дека производителот поседува одобрение за производство на соодветните ветеринарно-медицински препарати согласно Законот за ветеринарно-медицински препарати или еквивалентен на него пропис, заедно со листа на земји во кои е добиено одобрението, копии од збирниот извештај за особините на препаратот согласно со Прилог III од овој правилник и листа на земји во кои било поднесено барање за одобрение или истото било одбиено.

Секција Б. Збирен извештај на особините на препаратот, декларација и упатство за употреба

Подносителот на барањето доставува предлог од збирниот извештај на ветеринарно-медицинскиот препарат во согласност Прилог III од овој правилник. Предлог текст за

декларацијата на контактното и надворешното пакување на ветеринарно-медицинскиот препарат и доколку е потребно, упатството за употреба кои се во согласност со Правилникот за податоците кои треба да ги содржи контактното и надворешното пакување и информациите кои треба да ги содржи упатството за употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат.¹ Дополнително се доставува еден или повеќе примероци од крајната презентација(и) на ветеринарно-медицинскиот препарат напишани најмалку на официјалните јазици во Република Македонија, во хартиена црно-бела копија или во електронска верзија.

Секција В. Детален и критички извештај

Детални и критички извештаи се доставуваат во согласност со член 5 точка 10) од овој правилник за резултатите од фармацевтските (физичко-хемиски, биолошки или микробиолошки) тестови, тестовите за безбедност и резидуи, предклиничките и клинички испитувања и тестовите за еколошка проценка на ризик.

Секој детален и критички извештај:

- 1) се изработува врз основа на постоечките научни сознанија во времето кога се поднесува барањето;
- 2) содржи проценка на различни тестови и проби, кои го сочинуваат досието, укажува на сите точки кои се релевантни за проценка на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на ветеринарно-медицинскиот препарат;
- 3) содржи детални податоци за резултатите од тестовите и пробите кои се направени и точни библиографски податоци.

Сите важни податоци се сумираат и се ставаат во прилог на деталниот и критички извештај, а кога е тоа возможно, во форма на табела или графички приказ. Деталните и критички извештаи и прилозите, содржат точни вкрстени референци со податоците кои се содржани во главната документација.

Деталните и критички извештаи се изработени од лица кои имаат соодветни технички и професионални квалификации. Извештаите се потпишуваат и им се става датум, а информацијата за образованието на лицата, обуката и работното искуство се дадени во прилог на извештајот. Се наведува и професионалната поврзаност на авторот на деталниот и критички извештај со подносителот на барањето.

Во случај кога активната супстанција е составен дел на медицински препарат кој е одобрен за човечка употреба согласно Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет⁵ содржината на квалитативниот извештај наведена во модулот 2 од Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет⁵, може соодветно да го замени извештајот за документацијата која се однесува на активната супстанција или на соодветниот ветеринарно-медицински препарат.

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

Општи принципи и услови

Поединостите и документите кои го придружуваат барањето за одобрување за ставање во промет во согласност со член 5 точка 10) од овој правилник, резултатите од физичко-

хемиски, биолошки или микробиолошки податоци се доставуваат согласно условите, наведени подолу:

Фармацевтските (физичко-хемиски, биолошки или микробиолошки) податоци за активните супстанции и за крајниот ветеринарно-медицински препарат содржат информации за процесот на производство, карактеризација и особини, услови и процедури за контрола на квалитет, стабилност, опис на составот и презентација на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Сите монографи вклучително и општите монографи и општите делови од Европската фармакопеја или Националната фармакопеја се применливи.

Сите процедурите за тестирање ги исполнуваат критериумите за анализа и контрола на квалитет на почетните материјали и на крајниот препарат согласно со постоечките упатства и барања. Се доставуваат и резултати од валидацијата.

Сите процедури за тестирање се точно и детално опишани за да бидат повторно применети при контролните тестови, спроведени на барање на надлежниот орган.

Посебните апарати и опрема кои се користат при тестирањето се детално опишани, и доколку е можно описот е надополнет со графикон. Формулата на лабораториските реагенси треба да биде објаснета со методот на подготовка, доколку е потребно. Во случај на процедури за тестирање кои се вклучени во Националната фармакопеја или во Европската фармакопеја, овој опис може да се замени со детална референца за соодветната фармакопеја.

Каде што е релевантно се користи хемискиот и биолошкиот референтен материјал од Националната фармакопеја или од Европската фармакопеја. Доколку се користат други референтни препарати и стандарди, истите треба да бидат утврдени и детално опишани.

Во случај кога активната супстанција е составен дел на медицински препарат кој е одобрен за човечка употреба согласно Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет⁵, содржината фармацевтските податоци согласно модулот 3 на Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет⁵, може соодветно да ја замени документацијата која се однесува на активната супстанција или на соодветниот ветеринарно-медицински препарат.

Секција А. Квалитативни и квантитативни поединости на составните супстанции

1. Квалитативни поединости

Квалитативни поединости на сите составни супстанции на ветеринарно-медицинскиот препарат подразбираат обележување или опис на:

- активните супстанции;
- составните супстанции на ексипиенсите, без оглед на нивната природа или количината во која се употребени, вклучително и обојувачите, конзервансите, адјувансите (помошните хемиски додатоци), стабилизатори, згуснувачи, емулгатори, ароми и ароматични супстанции;
- составните супстанции наменети за ингестија или за администрација на животните на друг начин кои се дел од надворешната обвивка на ветеринарно-медицинските препарати - капсули, желатински капсули;

Овие особености се надополнуваат со сите релевантни податоци за контактното и надворешното пакување, начинот на неговото затворање, вклучително и деталите за средствата со кои ветеринарно-медицинските препарати се администрираат, а кои се набавуваат заедно со препаратот.

2. Вообичаената терминологија

Вообичаената терминологија што се користи при опишувањето на составните супстанции на ветеринарно-медицинските препарати, и покрај примената на другите одредби од член 5 точка 3) од овој правилник е следнава:

- во однос на составните супстанции кои се наведени во Европската фармакопеја или Националната фармакопеја, основниот наслов во заглавјето на односната монографија, со упатување на односната фармакопеја;
- во однос на другите составни супстанции, вообичаеното име препорачано од страна на Светската Здравствена Организација (СЗО), кое може да биде придружено со друго вообичаено име, или прецизно научно обележување;
- во однос на другите составни супстанции, кои немаат вообичаено име или прецизно научно обележување, се опишуваат со изјава за тоа како и од што се подготвени, дополнети, а доколку е соодветно, со други релевантни поединости;
- во однос на обојувачите, обележување со "Е" код во согласност со националното законодавство со кое се дозволува додавање на обојувачи во ветеринарно-медицинските препарати*6

3. Квантитативни поединости

3.1. За да се наведат квантитативните поединости на сите активни супстанции на ветеринарно-медицинските препарати, неопходно е, во зависност од односната фармацевтска форма, да се наведе масата, или бројот на единици на биолошката активност, во однос на единица доза или во однос на единица маса или волумен на секоја активна супстанција.

Единиците на биолошка активност се користат за супстанции што не можат хемиски да се дефинираат, и тоа:

- Меѓународна Единица на биолошка активност на Светската здравствена организација се користи, доколку истата е дефинирана;
- кога не постои дефинирана Меѓународна Единица, единиците на биолошка активност се изразуваат на начин што ќе даде недвосмислена информација за активноста на супстанцииите, со употреба на Единицата на Европската Фармакопеја, каде е применливо.

Каде што е возможно, се наведува биолошката активност на единици маса или волумен и тие информации се дополнуваат:

- во однос на препарати за инјектирање, со маса или единици на биолошка активност на секоја активна супстанција во единица контејнер, земајќи го предвид корисниот волумен на препаратот, по реструктурирањето, доколку е соодветно;
- во однос на ветеринарно-медицинските препарати што се даваат во капки, со маса или единици на биолошка активност на секоја активна супстанција содржана во капка или содржана во бројот на капки соодветни на 1 милилитар или 1 грам од подготовката;

- во однос на сирупи, емулзии, грануларни препарати и други фармацевтски форми, што се даваат во измерени количини, со маса или единици на биолошка активност на секоја активна супстанца на измерена количина.

3.2. Активните супстанции содржани во форма на составни супстанции или деривати се опишуваат квантитативно со нивната вкупна маса, а доколку е неопходно или релевантно, со масата на активното јадро или јадра на молекулата.

3.3. За ветеринарно-медицински препарати што содржат активна супстанција која е за прв пат предмет на барање за одобрение за ставање во промет во Република Македонија, квантитативниот приказ на активната супстанција како што е сол или хидрат, систематски се изразува во маса на активното јадро или јадра на молекулот. Сите следни одобрени ветеринарно-медицински препарати имаат ист наведен квантитативен состав како истата активна супстанција.

4. Развој на препаратот

Се доставува објаснување за изборот на составот, составните супстанции, контактното пакување, друго можно пакување, надворешното пакување, планираната функција на ексципиенсот во крајниот препарат и методот на производство на крајниот препарат.

Објаснувањето е поддржано со најновите научни податоци за развојот на фармацијата.

Секција Б. Опис на методот на производство

Се приложуваат името, адресата и одговорноста на секој производител и секое предложено место за производство или објект кои се вклучени во производството или тестирањето.

Во барањето согласно член 5 точка 4) од овој правилник се приложува опис на методот на производство кој се изготвува на начин што ќе обезбеди соодветен краток преглед на природата на операциите кои биле применети и истиот вклучува најмалку:

- различни фази од производството, за да може да се направи проценка дали користените процеси вклучени во производството на фармацевтската форма можат да произведат негативна промена кај составните супстанции;
- во случај на непрекинато производство, целосни детали за мерките на претпазливост што се преземени за да се обезбеди хомогеност на крајниот препарат;
- вистинската формула за производство, со квантитативните поединости за сите употребени супстанции, количините на ексципиенси, дадени со апроксимативни термини колку што налага фармацевтската форма. Се споменуваат сите супстанции што може да исчезнат во текот на процесот на производство и се наведува и поткрепува со факти секој вишок на препаратот;
- изјава за фазите на производство во кои се земени мостри за контролни тестови во текот на производството и применетите лимити, доколку другите податоци кои се приложени кон барањето за ставање во промет покажуваат дека овие тестови се неопходни за контрола на квалитетот на крајниот препарат;
- експериментални студии за валидација на процесот на производство, презентирани на скала на сериско производство, доколку се користи нестандартен метод на производство;
- експериментални студии за валидација на процесот на производство, презентирани на првите три серии на производство, доколку се користи стандарден метод на производство;
- поединости за процесот на стерилизација и/или асептичките процедури, за стерилни препарати кои не се произведени во стандардни фармаколошки стерилни услови.

Секција В. Контрола на почетните материјали

1. Општи услови

Почетни материјали се сите составни супстанции на ветеринарно-медицинскиот препарат и доколку е неопходно, на неговиот контејнер вклучително и опаковката, кои се опишани како што е наведено во точка 1 на Секција А од овој Дел.

Се приложуваат спецификации и податоци за тестовите што се прават за контрола на квалитетот на сите серии почетни материјали.

Се наведуваат рутинските тестови за секоја серија почетни материјали. Доколку се користат тестови различни од опишаните во Европската фармакопеја, се потврдува дека почетните материјали ги исполнуваат условите од истата.

Сертификатот за Соодветност издаден од страна на Европскиот Директорат за Квалитет на Медицинските Препарати за почетниот материјал, активната супстанција или ексципиентот треба да содржи референци на релевантен монограф од Европската фармакопеја.

Производителот дава писмена потврда до подносителот на барањето за добивање одобрение за ставање во промет дека процесот на производство не претрпел модификации до добивање на Сертификат за Соодветност од Европскиот Директорат за Квалитет на Медицинските Препарати.

Се приложуваат Сертификати за Анализа за почетните материјали за да се потврди усогласеноста со дефинираните спецификации.

1.1. Активни супстанции

Се приложуваат името, адресата и одговорноста на секој производител и секое предложено место или објект за производство кои се вклучени во процесот на производство и тестирање на активната супстанција.

За добро дефинирана активна супстанција, производителот на активната супстанција или подносителот на барањето за ставање во промет приложува поединечен документ директно до Агенцијата за храна и ветеринарство со следниве податоци во вид на Главно Досие за Активната Супстанција:

- (а) детален опис на методот на производство,
- (б) контрола на квалитет за време на процесот на производство, и
- (в) опис на процесот на валидација

Во овој случај, производителот му ги доставува на подносителот на барањето сите податоци неопходни за преземање на одговорноста за ставање во промет на ветеринарно-медицинскиот препарат. Производителот доставува писмена потврда на подносителот на барањето со која потврдува дека ќе ја оддржи конзистентноста од серија-до-серија и нема да ги модификува процесот на производство или спецификациите без претходно да го информира подносителот на барањето.

Документите и особеностите за секоја модификација, кои се доставуваат со барањето му бидат доставени на Агенцијата за храна и ветеринарство; овие документи и карактеристики исто така му се доставуваат на подносителот на барањето кога тие се однесуваат на делот од Главно Досие на Активната Супстанција кое го користи подносителот на барањето.

Дополнително, се доставуваат податоци за методот на производство, контрола на квалитетот и на примесите, и евиденција за молекуларната структура на активната супстанција, доколку за активната супстанција не е издаден Сертификат за соодветност:

1. Податоците за методот на производство содржат опис на методот на производство на активната супстанција кој е обврзувачки за подносителот на барањето, листа на сите

материјали кои се потребни за производство на активната супстанција со идентификација на материјалот кој се користи во одреден дел од производствениот процес. Се доставуваат податоци за квалитет и контрола на овие материјали и податоци за докажување на стандардите во зависност од соодветната намена.

2. Податоците за контрола на квалитетот содржат тестови (вклучително и критериуми за прифаќање) направени на секој критички чекор, информација за квалитетот и контролата на меѓупроизводите и процес на валидација и/или евалуација на студиите, како што е соодветно. Се доставуваат податоци за валидацијата на аналитичките методи кои се употребени на активната супстанција, како што е соодветно.
3. Податоците за примесите содржат предвидени вредности на примеси заедно со нивото и природата на испитуваните примеси. Се доставуваат податоци за безбедноста на примесите, доколку е релевантно.
4. Евиденцијата за молекуларната структура на активната супстанција се доставува за биотехнолошките ветеринарно-медицински препарати и содржи шематски приказ на секвенците на аминокиселини и релативна молекулска маса.

1.1.1. Активни супстанции кои се наведени во фармакопејата

Општите и посебните монографи од Европската фармакопеја се применливи за сите активни супстанции кои се споменуваат во неа.

За составните супстанции кои ги исполнуваат барањата од Европската фармакопеја или од Националната фармакопеја, се смета дека одговараат на член 6 точка 9) од овој правилник. Во овој случај описот на аналитичките методи и процедури се заменува во секоја релевантна секција со соодветна референца од фармакопејата.

Доколку спецификацијата која е содржана во монографот на Европската фармакопеја или Националната фармакопеја не е доволна за да се гарантира квалитетот на супстанцијата, Агенцијата за храна и ветеринарство може да побара несоодветни спецификации од лицето кое го поднесува барањето, вклучително и лимити за специфични примеси со валидни процедури за тестирање.

Агенцијата за храна и ветеринарство ги известува органите одговорни за односната фармакопеја. Носителот на одобрението за ставање во промет им обезбедува на органите на фармакопејата поединости за наводниот недостаток и за дополнително применетите спецификации.

Во случај на отсуство на монограф на Европската фармакопеја, за активната супстанција се применува монограф на Националната фармакопеја, доколку истиот постои.

Во случај кога активната супстанција не е опишана ниту во Европската фармакопеја ниту во Националната фармакопеја, прифатлива е согласноста со фармакопеја на трета земја доколку се докаже нејзината соодветност; во такви случаи, подносителот на барањето поднесува и копија од монографот која е бидеј придружена со превод, доколку е тоа потребно. Податоците кои ја докажуваат можноста на монографот соодветно да го контролира квалитетот на активната супстанција, исто така се доставуваат.

1.1.2. Активните супстанции кои не се наведени во фармакопејата

Составните супстанции кои не се наведени во ниту една фармакопеја се опишуваат во форма на монограф под следниве наслови:

- (а) името на составната супстанција, која ги исполнува условите од точка 2 на Секција А од овој Дел се дополнува со други трговски или научни синоними;
- (б) дефиницијата на супстанцијата, дадена во форма која е слична на онаа која се употребува во Европската фармакопеја, се проследува со сите неопходни докази, особено во однос на молекуларната структура. Доколку супстанциите може да се објаснат само со методот на

производство, описот е доволно детален за да ја окарактеризира супстанцијата која е постојана во составот и во ефектите;

(в) методите за идентификација се опишуваат во форма на целосни техники како што се користат во производството на супстанцијата, и во форма на тестови кои треба да се спроведат рутински;

(г) тестовите за чистота се опишуваат за секоја индивидуална предвидена примеса, особено за оние примеси кои може да имаат штетно дејство, а доколку е неопходно, земајќи ја во предвид комбинацијата на супстанции на кои се однесува барањето, оние примеси што може да имаат негативно дејство врз стабилноста на медицинскиот препарат или врз точноста на аналитичките резултати;

(д) се опишуваат тестовите и граничните вредности за контрола на релевантните параметри на крајните препарати, како што се големината на честичките и стерилноста, а методите подлежат на валидација, каде што е потребно;

(ф) во однос на сложени супстанции кои се од растително или животинско потекло, се прави разлика помеѓу случаите кога многукратните фармаколошките ефекти налагаат хемиска, физичката или биолошката контрола на основните компоненти, и случаите кога супстанциите кои содржат една или повеќе групи на основни составни супстанции со слична активност, при што се прифаќа сеопфатен метод на анализа.

Податоците покажуваат дека предложените процедури за тестирање се доволни за контрола на квалитетот на активната супстанција.

1.1.3. Физичко-хемиски карактеристики подложни да влијаат на биорасположливоста

Следниве информации кои се однесуваат на активните супстанции, без оглед на тоа дали се наведени во фармакопеите, се доставуваат како дел од општиот опис на активните супстанции, доколку биорасположливоста на ветеринарно-медицинскиот препарат зависи од нив:

- кристални форми и коефициенти на растворливост,
- големина на честици, каде што е соодветно по пулверизација,
- состојба на хидрација,
- коефициент на поделба на масло/вода,
- рК/ рН вредности.

Одредбите од став (1) алинеја 1, 2 и 3 од оваа точка не се применуваат на супстанции кои употребуваат исклучиво во раствор.

1.2. Експииенси

Општите и посебни монографи од Европската фармакопеја се применливи за сите супстанции кои се споменуваат во неа.

Експииенсите ги исполнуваат барањата од соодветниот монограф на Европска фармакопеја. Во отсуство на таков монограф, може да се направи референца од фармакопеја на друга земја, при што соодветноста на овој монограф треба да се докаже. Каде што е соодветно, барањата од монографот се надополнуваат со дополнителни тестови за контрола на параметрите како што се големина на честичките, стерилност и резидуални растворувачи. Во отсуство на монограф од фармакопејата, се предлага спецификација и истата се поткрепува со факти. Се следат барањата за активни супстанции, како што е наведено во став (1) потточка (а), (б), (в), (г) и (д) од точката 1.1.2. на Секција В од овој Дел. Се презентираат предложените методи и податоците за валидација кои ги придружуваат. Средствата за боење кои се користат во ветеринарно-медицински препарати ги исполнуваат барањата од националното

законодавство со кое се дозволува додавање на обојувачи во ветеринарно-медицинските препарати*6 освен за одредени ветеринарно-медицински препарати за локална употреба, како што се инсектицидните ремени и ушни маркици, каде што е приложен доказ за употребата на други средства за бојење.

Средствата за бојење треба да ги исполнуваат критериумите за чистота кои се пропишани во националното законодавство*8.

За ексипиентите кои за прв пат се користат во ветеринарно-медицински препарат или се врши нов начин на нивно администрирање, се обезбедуваат детални информации за производството, карактеристиките и контролите, со референци за поддршка на податоците за безбедност, клинички и не-клинички.

1.3. Систем за затворање на контејнери

1.3.1. Активна супстанција

Се наведува информација за системот за затворање на контејнерот со активните супстанции. Степенот на потребните информации се одредува според состојбата на активната супстанција (течна, цврста).

1.3.2. Краен препарат

Се наведува информација за системот за затворање на контејнерот со крајниот производ. Степенот на потребните информации се одредува според начинот на употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат и состојба на дозирачката форма (течна, цврста).

Материјалите за пакување се во согласност со барањата на соодветниот монограф од Национална фармакопеја или Европска фармакопеја. Во отсуство на таков монограф, може да се направи референца кон фармакопеја на трета земја, но откако се покажува соодветноста на овој монограф.

Во отсуство на монограф од фармакопеја, се предлага спецификација за материјалот за пакување и истата се поткрепува со докази.

Се презентираат и научните податоци за изборот и соодветноста на материјалот за пакување. За материјали за пакување кои за првпат се во контакт со препаратот, се презентираат информации за нивниот состав, производство и безбедност.

За секој уред кој се користи за дозирање или администрирање, а кој се набавува заедно со ветеринарно-медицинскиот препарат, се презентираат спецификации и соодветни информации за употреба.

1.4. Супстанции од биолошко потекло

Кога изворниот материјал како што се микроорганизмите, ткивата од растително или животинско потекло, клетките или течностите (вклучително и крвта) од човечко или животинско потекло или биотехнолошките клеточни структури, се користат во производството на ветеринарно-медицински препарати, се опишува и документира потеклото и историјата на почетните материјали.

Описот на почетниот материјал вклучува производна стратегија, процедури за прочистување/инактивација со нивна валидација и сите внатре-процесни контролни процедури кои се дизајнирани да обезбедат квалитет, безбедност и конзистентност од серија-до-серија на крајниот препарат.

Кога се користат банки на клетки, се докажува дека карактеристиките на клетките останале непроменети на преодното ниво кое се користи за производство, но и потоа.

Семените материјали (seed materials), банките на клетки и резервоарите со серум и, кога е возможно, изворните материјали од кои тие потекнуваат, се тестираат за присуство на страни тела.

Кога се користат почетни материјали од човечко или животинско потекло, се опишуваат мерките кои се користат за да обезбеди ослободување од потенцијалните патогени агенси. Доколку е неизбежно присуството на потенцијално патогени страни агенси, материјалот се користи единствено доколку понатамошната преработка гарантира нивно елиминирање и/или инактивација, при што за истото е направена валидација.

Се доставува документација со која се докажува дека зародишниот материјал, зародишните клетки, сериите на серум и други материјали од животински видови приемливи на трансмисивни спонгиозни енцефалопатии, се во согласност со Забелешките за Насоките за минимизирање на ризикот од пренос на животински спонгиозни енцефалопатски агенси преку хуманите и ветеринарно-медицинските препарати, издадено од страна на Европската Комисијата како и со соодветните монографи од Европската фармакопеја. Сертификатите за Соодветност кои се издадени од страна на Европскиот Директорат за Квалитет на Медицинските Препарати, со референца на релевантниот монограф на Европската фармакопеја, се користат за да се докаже усогласеноста.

Секција Г. Контролни тестови кои се користат во интемедијарни фази од процесот на производство

Во досието се вклучуваат поединости од контролните тестови на препаратот во интемедијарните фази на процесот на производство, со цел да се обезбеди доследност на техничките карактеристики и на процесот на производство.

Овие тестови се од суштинско значење за проверка на сообразноста на ветеринарно-медицинскиот препарат со формулата, доколку подносителот на барањето особено предлага аналитички метод за тестирање на крајниот препарат кој не вклучува анализа на сите активни супстанции (или на сите компоненти на експлиенсите кои се предмет на истите барања како и активните супстанции).

Истото се применува доколку контролата на квалитет на крајниот препарат зависи од контролните тестови кои се спроведуваат за време на самиот процес, особено ако супстанцијата е суштински определена со неговиот метод на производство.

Кога меѓупроизводот се складира пред понатамошната преработка или примарно составување, рокот на траење на меѓупроизводот се дефинира врз основа на податоците од истражувањето за стабилност.

Секција Д. Тестирање на крајниот препарат

За контрола на крајниот препарат, серијата на крајниот препарат ги опфаќа сите единици на фармацевтска форма кои се подготвени од истата првична количина на материјал и поминале низ истите серии на процесот на производство и/или стрилизација, или во случај на континуиран процес на производство, сите произведени единици во одреден временски период.

Во барањето за добивање одобрение за ставање во промет се наведуваат тестовите што се вршат рутински на секоја серија на крајниот препарат. Се наведува динамиката на тестовите што не се вршат рутински. Се наведуваат допуштените лимити.

Во досието се вклучуваат поединости од контролните тестови на крајниот препарат при негово отпуштање. Тие се доставуваат во согласност со оваа Секција.

Се применуваат одредбите од општите монографии и поглавја од Европската фармакопеја или доколку не постојат, од Националната фармакопеја за сите препарати кои се дефинирани во фармакопеите.

Доколку се користат постапки за тестирање и лимити различни од оние кои се наведени во општите монографии и поглавја од Европската фармакопеја или доколку не постојат, во Националната фармакопеја, се доставува доказ дека крајниот препарат, ако е тестиран во согласност со овие монографии, би ги исполнувал условите за квалитет на споменатата фармакопеја за односната фармацевтска форма.

1. Општи карактеристики на крајниот препарат

Одредени тестови за општите карактеристики на препаратот се вклучуваат во тестирањето на крајниот производ. Овие тестови, доколку се применливи, се однесуваат на контролата на просечните маси и максималните отстапувања, до механички, физички или микробиолошки тестови, органолептички карактеристики, физички карактеристики, како што е густината, рН-вредноста, индекс на рефракција и други. За секоја од овие карактеристики подносителот на барање ги определува стандардите и границите на толеранција во секој поединечен случај.

Условите за тестирање, доколку е соодветно, опремата/апаратурата што се користи и стандардите прецизно се опишуваат, доколку не се дадени во Европската фармакопеја или во Националната фармакопеја; истото се применува и за случаи каде методите пропишани со овие фармакопеи не се применливи.

Освен тоа, цврстите фармацевтски форми што се применуваат орално се предмет на *in vitro* испитувања за процентот на ослободување и растворање на активната супстанција или супстанции, освен во случаи кога е поинаку предвидено; овие испитувања, исто така, се спроведуваат доколку се применуваат на други начини, ако надлежните органи на засегнатата земја членка сметаат дека истото е неопходно.

2. Идентификација и анализа на активната супстанција

Идентификацијата и анализата на активната супстанција(и) се врши на репрезентативна мостра од произведената серија или на одреден број единечни дози, анализирани поединечно.

Доколку не постои соодветна оправданост, максимално прифатеното отстапување на содржината на активна супстанција во крајниот препарат не надминува $\pm 5\%$ во периодот на производство.

Врз основа на тестовите за стабилност, производителот треба да предложи и да ги оправда максималните нивоа за отстапувања во содржината на активната супстанција во крајниот препарат, до крајот на предложениот рок на траење.

Во одредени случаи на особено комплексни смеси, каде анализата на активните супстанции кои се многубројни или се присутни во многу мали количини налага комплексно истражување што е тешко да се врши во однос на секоја произведена серија, не се изврши анализа на една или повеќе активни супстанции во крајниот препарат, под услов овие анализи да се вршат при интермедијарните фази во процесот на производство. Ова олеснување не важи за карактеризацијата на односните супстанции. Оваа поедноставена техника се надополнува со метод на квантитативно оценување, со што му се овозможува на надлежниот орган да ја оправда сообразноста на медицинскиот препарат со спецификацијата по неговото ставање во промет.

In vivo или in vitro биолошка анализа е задолжителна во случај кога со физичко-хемиските методи не може да се обезбедат соодветни информации за квалитетот на препаратот. Доколку е возможно, оваа анализа вклучува референтни материјали и статистичка анализа за да се овозможи пресметување на границите на доверливост. Доколку овие тестови не можат да се извршат на крајниот препарат, се вршат во интермедијарните фази, колку што е можно подоцна во процесот на производство.

Доколку се појави деградација во текот на процесот на производство на крајниот препарат, се наведуваат максималните прифатливи нивоа на засебните и вкупните деградациони продукти добиени непосредно во производството.

Доколку поединостите наведени во Секција Б од овој Дел покажуваат дека се користи значителен вишок на активни супстанции при производството на препаратот или податоците за стабилност покажуваат дека анализата на активната супстанција за стабилност е намалена, во описот на контролниот тест на крајниот препарат, доколку е соодветно, се вклучува хемиско испитување, а ако е потребно, токсико-фармаколошко испитување на промените што ги претрпела оваа супстанција, и по можност карактеризација и/или анализа на деградационите продукти.

3. Идентификација и анализа на компонентите на ексципиентите

Задолжителен е идентификационен тест и тестирање на горната и долната граница за секоја индивидуална антимикробна заштитна компонента и за секој ексципиент, ако е склон да влијае врз биорасположивоста на активната супстанција, доколку биорасположивоста не е потврдена со друг соодветен тест. Задолжителен е идентификационен тест и тестирање на горната граница за секој антиоксидант и за секој ексципиент ако е склон да влијае неповолно врз психолошките функции, со тестирање на долната граница вклучително за антиоксидантите во време на отпуштање.

4. Тестови за безбедност

Освен токсико-фармаколошките тестови доставени со барањето за добивање одобрение за ставање во промет, како дел од аналитичките поединости се вклучуваат и податоци од тестови за безбедност, како што се, стерилност и бактериски ендотоксини, доколку овие тестови треба да се направат рутински за да се провери квалитетот на препаратот.

Секција Г. Тест за стабилност

1. Активна супстанција(и)

Се наведуваат условите за складирање и повторно тестирање на активната супстанција, освен кога активната супстанција е опишана во монограф на Европската фармакопеја и производителот на крајниот препарат повторно ја тестира активната супстанција во целост пред употребата во производството на крајниот препарат.

Податоците за стабилност се наведуваат за да ги поддржат условите за складирање и дефинираниот период за повторно тестирање. Се наведува и видот на спроведените истражувања за стабилност, користените протоколи, користените аналитички постапки и нивната валидација заедно со деталните резултати. Се обезбедува задолжителноста за тестовите за стабилност и содржината на протокол за стабилност.

Кога е издаден и доставен Сертификатот за Соодветност за активната супстанција и во него се наведени условите за складирање и повторно тестирање на активната супстанција при што истиот укажува на периодот за повторно тестирање и условите за складирање, не е потребно да се достават податоци за стабилност на активната супстанција.

2. Краен препарат

Се дава опис на испитувањата кои го одредуваат рокот на употреба, препорачаните услови за складирање и спецификациите за поминатиот рок на употреба, предложени од подносителот на барањето.

Се наведува видот за спроведените студии за стабилност, користените протоколи, користените аналитички процедури и нивна валидација заедно со детални резултати.

Доколку крајниот препарат пред употребата треба да се реконструира или разреди, се наведува предлог за рокот на употреба и спецификација за реконструирање/разредување на препаратот, поткрепени со релевантни податоци за стабилност.

Во случај на повеќе-дозни контејнери, доколку е релевантно, се наведуваат податоците за стабилност за да се докаже рок на употреба на препаратот по негово првично отворање и се дефинира упатство за употреба.

Доколку крајниот препарат е склон да го зголеми бројот на деградационите продукти, подносителот на барањето го наведува тоа задолжително и ги назначува методите за идентификација и процедурите за тестирање.

Заклучоците содржат резултати од анализите, со потврдување на предложениот рок на употреба на препаратот и, доколку е соодветно, сегашниот рок на употреба под препорачаните услови за складирање и спецификациите на крајниот препарат за истекувањето на рокот на употреба, и сегашниот рок на употреба доколку е соодветно, на крајниот препарат според овие препорачани услови за складирање.

Се наведуваат максималните прифатливи нивоа на засебните и вкупните деградациони продукти кон истекот на рокот на употреба.

Се доставува и испитување за интеракцијата меѓу препаратот и контејнерот, доколку постои можност за ризици на оваа интеракција, особено ако се однесува на препарати подготвени за инјектирање. Се обезбедува задолжителноста за тестовите за стабилност и содржината на протокол за стабилност.

Секција Е. Други информации

Во досието се вклучуваат информации за квалитетот на ветеринарно-медицинскиот препарат кои не се наведени во претходните секции.

За премикси за медицинска добиточна храна, неопходно е да се достават информации за степенот на вклучување, упатства за инкорпорирање, хомогеност на добиточната храна, компатибилноста/соодветноста на добиточната храна, стабилноста на добиточната храна и предложениот рок на употреба на добиточната храна. Се доставуваат спецификации за медицинска добиточна храна, произведена со употреба на овие премикси во согласност со препорачаните упатства.

ДЕЛ 3: ТЕСТОВИ ЗА БЕЗБЕДНОСТ И РЕЗИДУИ

Поединостите и документите кои го придружуваат барањето за одобрување за ставање во промет во согласност со втората и четвртата алинеја од член 6 точка 10) од овој правилник, се доставуваат согласно условите, наведени во овој Дел.

Секција А. Тестови за безбедност

Глава I: Изведување на тестовите

Со документацијата за безбедност се докажува следново:

- а) потенцијалната токсичност на ветеринарно-медицинскиот препарат и сите опасни или несакани ефекти што може да се настанат под предложените услови за користење кај животните; истото треба да се оцени во однос на тежината на односната патолошка состојба;
- б) потенцијалните несакани ефекти по луѓето од резидуите на ветеринарно-медицински препарати или супстанции во прехранбените производи добиени од третирани животни и потешкотиите што можат да ги создадат овие резидуи во индустриската преработка на прехранбени производи;
- в) потенцијални ризици што можат да произлезат од изложеноста на луѓето на ветеринарно-медицинскиот препарат, на пример, во текот на примената на препаратот на животното;
- г) потенцијалните ризици по животната средина како резултат на употребата на медицинскиот препарат.

Сите резултати се веродостојни и валидни. Доколку е соодветно, се користат математички и статистички постапки во планирањето на експериментални методи и проценувањето на резултатите. Освен тоа, се обезбедуваат информации за терапевтскиот на препаратот и за опасностите поврзани со неговата употреба.

Во одредени случаи неопходно е да се тестираат метаболитите од матичната смеса, доколку истата содржи резидуи што загрижуваат.

Експлиенс што за прв пат се употребува на полето на фармацевтиката се третира како активна супстанца.

1. Точни информации за препаратот и неговите активни супстанции

- вообичаено име (меѓународно незаштитено име (INN)),
- Меѓународна Унија за Чисто и Применето Хемиско Име (*International Union of Pure and Applied Chemistry Name-IUPAC*),
- Сериски Број на Хемиска Супстанција (CAS number),
- терапевтска, фармаколошка и хемиска класификација,
- синоними и кратенки,
- структурна формула,
- молекуларна формула,
- молекуларна тежина,

- стапен на нечистотии,
- квалитативен и квантитативен состав на примесите,
- опис на физичките својства,
- точка на топење,
- точка на вриење,
- притисок на пареа,
- растворливост во вода и органски растворувачи изразени во грам/литар, со индикации на температура,
- густина,
- спектар на рефракција, ротација и други;
- формулација на производот.

2. Фармакологија

Испитувањата на полето на фармакологијата се од фундаментално значење за разјаснување на механизмите преку кои ветеринарно-медицинскиот препарат ги продуцира своите терапевтски дејства и заради тоа овие испитувања направени врз експериментални и целни видови на животни треба да се вклучат во Дел 4 од овој Наслов.

Испитувањата на полето на фармакологија, можат да помогнат и во разјаснувањето на токсиколошките феномени. Доколку ветеринарно-медицинскиот препарат продуцира фармаколошки дејства во отсуство на токсична реакција, или во дози помали од потребните за предизвикување на токсичност, овие фармаколошки дејства се земаат во предвид во текот на оценувањето на безбедноста на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Документацијата за безбедност редовно се проследува со поединости за фармаколошки испитувања што се вршат врз лабораториски животни и сите релевантни информации воочени во текот на клиничките испитувања врз целното животно.

2.1. Фармакодинамика

Се наведува информација за механизмот на активноста на активните супстанции, заедно со информација за примарните и секундарни фармакодинамични ефекти со цел да помогне во разбирањето на несаканите ефекти од лабораториските испитувања врз животните.

2.2. Фармакокинетика

Се наведува датумот на истекување на важноста на активната супстанција и нејзините метаболити на видовите кои се користат при токсиколошките студии, кои опфаќаат апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција (АДМЕ). Податоците се однесуваат на наодите на доза/ефект во фармаколошките и токсиколошките студии, со цел да се одреди соодветната изложеност. Споредбата со фармакокинетичките податоци добиени од студиите на целните видови според точка А.2 од Секција А од Глава I на Дел 4 од овој Наслов, се вклучуваат во Дел 4 од овој Наслов со цел да се одреди релевантноста на резултатите од токсиколошките студии за токсичност врз целните видови.

3. Токсикологија

Документацијата за токсикологија ги следи упатствата издадени од страна на ЕМЕА за генералниот пристап за тестирање и упатства за посебни студии кои вклучуваат:

1. основни тестови, потребни за сите нови ветеринарно-медицински препарати за употреба на животни чии производи се користат за исхрана на луѓе, со цел да се процени безбедноста на резидуите кои се присутни во храната,

2. дополнителни тестови, се потребни при посебни токсиколошки интереси поврзани со структурата, групата и начинот на дејствување на активната супстанција(и), и
3. посебни тестови, кои го олеснуваат толкувањето на податоците добиени од основните или дополнителните тестови.

Во поголемиот број случаи, истражувањата се спроведуваат со активната(ите) супстанција(и). Доколку се бараат истражувања на формулираниот препарат, истото се спроведува на начин кој е специфициран во одредбите од точката 3 од Глава I на Секција A од овој Дел.

3.1. Токсичност на единична доза

Испитувањата за токсичност на единична доза се користат за предвидување на:

- можните дејства на акутното предозирање на целните видови,
- можните ефекти од случајната примена на луѓе,
- дозите што се употребуваат во испитувања на повторена доза.

Испитувањата на токсичност на единична доза ги откриваат акутните токсични дејства на супстанцијата и потребното време за нивна појава и завршеток.

Истражувањата кои се спроведуваат, треба да бидат селектирани при што се обезбедуваат податоци за безбедност кај корисникот (на пример: ако се очекува значајна изложеност на корисникот на ветеринарно-медицински препарати, преку инхалирање или со дермален контакт, ваквиот правец треба да се проучи.)

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 овие промени и дозата.

Во случај на фармаколошки активни супстанции или ветеринарно-медицински препарати наменети само за употреба на животни кои не се користат за исхрана на луѓе, вообичаено е доволно испитување на токсичноста на повторена доза само кај еден вид на експериментално животно. Ова испитување може да се замени со испитување извршено кај целното животно. Се одредува фреквенцијата и начинот на употреба, и времетраењето на испитувањето, земајќи ги предвид предложените услови на клиничка употреба. Истражувачот ги наведува причините за опсегот и времетраењето на испитувањата и дозите што ги избрал.

Во случај на супстанции или ветеринарно-медицински препарати наменети за употреба на животни чии производи се користат за исхрана на луѓе, испитувањето на токсичност на повторена доза (90 дена) се врши врз најмалку два вида животни, од кои едниот од нив не е од видот глодари, а со цел да се утврдат целните органи и токсиколошките крајни точки, да се идентификуваат соодветните видови и дози за тестирање на хронична токсичност, доколку е потребно.

Истражувачот ги наведува причините за изборот на видовите, имајќи го предвид достапното сознание за метаболизмот на препаратот кај животните и луѓето. Супстанцијата за тестирање се дава орално. Истражувачот јасно ги наведува причините за користењето на методот, дозирањето и начинот на употреба, како и за должината на испитувањата. Вообичаено треба

да се одбере максималната доза, со цел да се откријат штетните дејства. Најмалата доза не треба да даде никаков доказ за токсичност.

Оценувањето на токсичните дејства се заснова на следење на однесувањето, растот, хематолошки и физиолошки тестови, особено во однос на органите на излучување, како и извештаите од аутопсијата и придружните хистолошки податоци. Изборот и опсегот на секоја група на тестови зависи од видот на животни што се користат и од научното сознание во тој период.

3.3. Толерантност кај целните видови

Се обезбедува извештај за сите знаци на нетолерантност забележани во текот на испитувањата вршени врз целните видови, вообичаено со финална формулација, во согласност со условите од Секција Б од Глава I на Дел 4 од овој Наслов. Се назначуваат односните испитувања за дозите при кои нетолерантноста се јавува кај односните видови и раси. Се назначуваат деталите од секоја неочекувана физиолошка промена. Целосните извештаи од овие испитувања се вклучуваат во докуменатцијата од Дел 4 од овој Наслов.

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 мажјаките и женките или штетните дејства врз потомството, како резултат на примената на ветеринарно-медицинските препарати или супстанции кои се во тек на испитување.

Во случај на супстанции или ветеринарно-медицински препарати наменети за употреба на животни чии производи се користат за исхрана на луѓе, испитувањето на дејствата врз репродуктивноста се изведува во форма на повеќе генерациско испитување за репродукција, со цел да се детектираат сите ефекти на репродукцијата на цицачите. Овие испитувања на ефектите врз репродукцијата вклучуваат ефекти на плодноста на машките и женските животни, парење, концепцијата, нидација, можноста да се одржува бременоста до терминот, породување, лактација, преживување, растење и развој на подмладокот од раѓање до одбивање, полова зрелост и последователни репродуктивните функции од подмладок до возрасно.

Поединости за испитувањето на дејството врз репродуктивноста:

- 1) се употребуваат најмалку три нивоа на дозирање,
- 2) се одбира максималната доза за да се откријат штетните дејства,
- 3) најмалото ниво на доза не треба да даде никаков доказ за токсичност.

3.4.2. Испитување на токсичност во развој

Во случај на фармаколошки активни супстанции или ветеринарно-медицински препарати наменети за употреба на животни чии производи се користат за исхрана на луѓе се спроведуваат испитувања на токсичност во развојот. Овие тестови се наменети за детекција на сите неповолни 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. Овие неповолни дејства вклучуваат зголемена токсичност во однос на онаа кај не-гравидни животни, ембрио-фетална смрт, променет фетален раст и структурни промени на фетусот. Се врши тест за токсичност во развојот кај стаорци. Во зависност од резултатите, испитувањето кај други видови се спроведува, во согласност со воспоставени упатства.

Во случај на фармаколошки активни супстанции или ветеринарно-медицински препарати наменети за употреба на животни чии производи не се користат за исхрана на луѓе, испитувањата на токсичност во развојот се спроведуваат на најмалку еден вид на животно, кое може да биде и целниот вид, ако препаратот е наменет за жени кои се користат за расплод. Доколку при употребата на ветеринарно-медицинските препарати постои значајна изложеност на корисниците, стандардни истражувања за токсичноста во развојот се спроведуваат.

3.5. Генотоксичност (мутагеност)

Тестовите за генотоксичност (мутагеност) се наменети за откривање на потенцијалот на супстанциите да предизвикаат преносни промени во генетскиот материјал на клетките.

Сите нови супстанции наменети за употреба во ветеринарно-медицинските препарати се испитуваат во однос на мутагените својства.

Стандардна батерија на *in vitro* и *in vivo* тестови за генотоксичност во согласност со воспоставен протокол вообичаено се изведува на активната супстанција(и). Во некои случаи, неопходен е тест на еден или повеќе метаболити кои се појавуваат како резидуи во прехранбените производи.

3.6. Канцерогеност

При донесување на одлуката за испитување на канцерогеноста на супстанциите, се земаат во предвид резултатите од:

- 1) генотоксичните тестови,
- 2) односите помеѓу структурата и активностите, и
- 3) наодите во системските тестови за токсичност кои се релевантни за неопластичните лезии во долготрајните испитувања.

Се зема во предвид секој познат вид специфичност на механизмот на токсичност, како и секоја разлика во метаболизмот помеѓу видот на тестот, целните видови на животни и луѓето. Онаму каде е неопходно тестирањето за канцерогеност, општо земено двегодишно истражување на стаорци и осумнаесетмесечно истражување на глвци. Со соодветно научно објаснување, испитувањето за канцерогеноста може да се изведува на еден вид на глодари, по можност стаорци.

3.7. Исклучоци

Доколку ветеринарно-медицинскиот препарат е наменет за локална употреба, се испитува системската апсорпција кај целните животински видови. Доколку системската апсорпција е незначителна, се изоставуваат тестовите за токсичност на повторена доза, тестовите за репродуктивна токсичност и тестовите за канцерогеност, освен ако:

- според утврдените начини на употреба, постои можност за орално внесување на ветеринарно-медицинскиот препарат од страна на животното,
- според утврдените начини на употреба, можна е изложеност на корисникот на ветеринарно-медицинските препарати на друг начин освен дермалниот, или
- постои можност активната супстанција или метаболитите да навлезат во прехранбени производи добиени од третирано животно.

4. Други услови

4.1. Специјално испитување

За одредени групи на супстанции или доколку дејствата кои се набљудуваат за време на истражувањето на повторените дози врз животните вклучуваат промени карактеристични за имунотоксичност, неуротоксичност, или ендокрина дисфункција, се бараат понатамошни испитувања за сензитивност или одложени тестови за неуротоксичност.

Во зависност од природата на препаратот, дополнителни испитувања се изведуваат за да се оцени основниот механизам на токсично дејство или потенцијалот на иритација. Овие испитувања вообичаено се спроведуваат со финална формулација.

Научните сознанија во периодот на поднесување на барањето се земаат предвид при подготвувањето на овие студии и оценувањето на нивните резултати.

4.2. Микробиолошки својства на резидуи

4.2.1. Потенцијални дејства врз човечката цревна флора

Микробиолошкиот ризик од резидуите на антимикробните соединенија по човечката цревна флора се испитува во согласност со утврден протокол.

4.2.2. Потенцијалните дејства врз микроорганизмите што се користат за индустриска преработка на храна за луѓе

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 за луѓе.

4.3. Набљудувања кај луѓето

Се обезбедуваат информации дали фармаколошки активните супстанции на ветеринарно-медицинскиот препарат се употребуваат како медицински препарати во терапија за луѓе; во тој случај, се изработува извештај за сите забележани дејства (вклучително и несакани дејства) кај луѓето и причина за истите, и степенот на важност за проценка на безбедноста на ветеринарно-медицинскиот препарат, доколку е соодветно вклучително и резултатите од објавените испитувања, каде составните супстанции на ветеринарно-медицинскиот препарат не се користеле или не се користат како медицински препарат во терапија за луѓе, при што причините треба да се наведат.

4.4. Развој на резистентност

Се доставуваат податоци за потенцијалната опасност од резистентни организми кои се релевантни за човековото здравје. Природата на развојот на ваквата резистентност е од особено значење. Доколку е неопходно, се предлагаат мерки за да се ограничи развојот на резистентноста при употребата на ветеринарно-медицинскиот препарат. Резистентноста релевантна за клиничката употреба на препаратот се утврдува во согласност со Дел 4 од овој Наслов. Доколку е релевантно се прави вкрстена референца кон податоците наведени во Дел 4 од овој Наслов.

5. Безбедност на корисникот

Оваа точка вклучува дискусија за дејствата наведени во Секцијата А од овој Дел, и за типот и степенот на изложеност на човекот на препаратот со цел да се формулираат соодветни предупредувања на корисникот и други мерки за управување со ризикот.

6. Еколошка проценка на ризик за ветеринарно-медицински препарати кои не содржат или не се составени од генетски модифицирани организми

Целта на испитувањето на еколошка проценка на ризик на ветеринарно-медицински препарат е да се изврши проценка на потенцијалните штетни дејства, што можат да се предизвикаат со употребата на препаратот врз животната средина и да се утврдат мерките за претпазливост што се неопходни за намалување на овие ризици.

Оваа проценка вообичаено се врши во две фази.

Првата фаза од проценката е задолжителна. Деталите од проценката се обезбедуваат во согласност со прифатени упатства. Проценката ја означува потенцијалната изложеност на животната средина на препаратот, и нивото на ризик поврзано со таа изложеност, земајќи ги во предвид:

- целните видови и предложениот начин на употреба,
- начинот на примена на препаратот, особено можниот обем на влегување на препаратот директно во системите на животната средина,
- можното излучување на препаратот, неговите активни супстанции или релевантни метаболити во животната средина од страна на третираните животни, перзистентноста во таквите екскрети,
- отстранувањето на неупотребениот ветеринарно-медицински препарат или отпаден производ.

Во втората фаза, се врши понатамошно испитување на важноста и дејството на препаратот врз посебните екосистеми, во согласност со прифатени упатства. Се земаат во предвид степенот на изложеност на животната средина од страна на препаратот и достапните информации за хемиско/физичките, фармаколошките и/или токсиколошките својства на супстанцијата(ите), вклучително и за метаболити во случај на идентификуван ризик, кои се добиени во текот на други тестови или испитувања во согласност со овој правилник.

7. Еколошка проценка на ризик за ветеринарно-медицински препарати кои содржат или се составени од генетски модифицирани организми

Во случај на 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.

Глава II: Презентирање на поединости и документи

Досието со тестовите за безбедност ги содржи следнове податоци:

- индекс на сите испитувања вклучени во досието;
- изјава со која се потврдува дека сите податоци со кои ги поседува подносителот на барањето се вклучени, без разлика дали се поволни или неповолни;
- објаснување за изоставување на секој тип на испитување;
- објаснување за вклучување на алтернативни типови на истражување;
- дискусија во прилог на тоа дека секое испитување кое претходи на испитувањата направени во согласност со Добра Лабораториска Пракса (ДЛП) утврдена со националните прописи допринесува во целата проценка на ризикот.

Секој извештај за испитувањето вклучува:

- копија од планот (протоколот) на испитувањето;
- изјава за усогласеност со Добра Лабораториска Пракса (ДЛП), доколку е применливо;
- опис на методите, апаратите и материјалите кои се користат;
- опис и објаснување на системот за тестирање;
- опис на резултатите кои се добиваат, во доволни детали за да се дозволи резултатите да бидат критички прегледани и независно од нивната интерпретација од страна на авторот;
- статистичка анализа на резултатите, доколку е применливо;
- дискусија за резултатите, со коментар за нивото на ефектот и нивото кога нема ефект, како и за сите невообичаени наоди;
- детален опис и објективно објаснување за резултатите од испитувањето за профилот на безбедност на активната супстанција и неговата релевантност за проценката на потенцијалниот ризик од резидуите на луѓето.

Секција Б. Тестови за резидуи

Глава I: Изведување на тестовите

1. Вовед

Целта на испитувањето на намалувањето на нивото на резидуите во јастивите ткива или во јајцата, млекото и медот кои се добиени од третирани животни, е да се одреди под кои услови и до кој степен резидуите опстојуваат во прехранбените производи добиени од овие животни. Овие испитувања овозможуваат да се одреди каранцата.

Во случај кога ветеринарно-медицински препарати се наменети за животни кои се користат за ихрана на луѓе, со документацијата за резидуи се докажува следново:

- до кој степен и колку долго резидуите од ветеринарно-медицинскиот препарат или неговите метаболити опстојуваат во јастивите ткива на третираното животно или во млекото, јајцата и/или медот кој се добиени од него;
- дека со цел да се спречи ризик по здравјето на потрошувачот од прехранбените производи кои се произведени од третирани животни, или да се спречат потешкотии при индустриска преработка на прехранбените производи, се утврдуваат реалните каренци што можат да се набљудуваат под практични фармски услови;
- дека аналитичките методи кои се користат при испитување на падот на резидуите се доволно валидни да ја обезбедат неопходната гаранција дека приложените податоци за резидуите се соодветни за основа за каранцата.

2. Метаболизам и кинетика на резидуи

2.1. Фармакокинетика (апсорпција, дистрибуција, метаболизам, лачење [АДМЛ])

Содржина на податоците за фармакокинетиката се поднесува со вкрестена референца кон фармакокинетичките испитувања на целните видови, поднесени во согласност со Дел 4 од овој Наслов.

Целта на фармакокинетичките испитувања во однос на резидуите од ветеринарно-медицинските препарати е оценување на апсорпцијата, дистрибуцијата, метаболизмот и лачењето на препаратот во целниот вид.

Крајниот препарат, или формулацијата која има карактеристики на биорасположливост како крајниот препарат, се применува на целниот вид во максимално препорачаната доза.

Споредбено со начинот на примена на препаратот, детално се опишува степенот на апсорпција на ветеринарно-медицинскиот препарат. Ако се докаже дека систематската апсорпција на препаратите за локална употреба е занемарлива, нема потреба од понатамошно испитување на резидуите.

Се опишува дистрибуцијата на ветеринарно-медицинскиот препарат во целното животно; се разгледува можноста од врзување за плазматските протеини, или преминувањето во млекото или јајцата и акумулацијата на липофилните соединенија.

Се опишува патот на излучување на препаратот од целното животно. Главните метаболити се утврдуваат и опишуваат.

2.2. Намалување на резидуите

Целта на овие испитувања, со кои што се мери процентот на намалување на резидуите во целното животно по последната употреба на медицинскиот препарат, е да се овозможи определување на каренцата на препаратот.

Во различни периоди од примената на последната доза од ветеринарно-медицинскиот препарат, количините на содржаните резидуи се определуваат со соодветни докажани методи; се наведуваат техничките постапки, објективноста и чувствителноста на методите што се користат.

3. Аналитички метод за откривање на резидуи

Детално се опишуваат аналитичките методи за испитување на намалувањето на нивото на резидуите и нивна валидација. Се опишуваат следниве карактеристики:

- специфичност,
- точност,
- прецизност,
- граница на откривање,
- граница на квантификација,
- практичност и применливост под нормални лабораториски услови,
- подложност на интерференција,
- стабилност на настанатите резидуи.

Соодветноста на предложениот аналитички метод се оценува врз основа на научните и техничките сознанија во периодот на поднесување на барањето.

Аналитичкиот метод се презентира во меѓународно признаен формат.

Глава II: Презентирање на поединости и документи

Идентификацијата на ветеринарно-медицинскиот препарат(и) кој се користи во тестирањето вклучува:

- состав,
- резултати од физички и хемиски тестови за силина и чистота на релевантната(ите) серија(и),

- идентификација на серии,
- поврзаност со крајниот препарат,
- специфична активност и изотопна чистота на супстанците наведени на етикетата,
- местото на означените атоми во молекулот;

Досието со тестовите за резидуи ги содржи следнове податоци:

- индекс на сите испитувања вклучени во досието;
- изјава со која се потврдува дека сите податоци со кои ги поседува подносителот на барањето се вклучени, без разлика дали се поволни или неповолни;
- објаснување за изоставување на секој тип на испитување;
- објаснување за вклучување на алтернативни типови на истражување;
- дискусија во прилог на тоа дека секое испитување кое претходи на испитувањата направени во согласност со Добра Лабораториска Пракса (ДЛП) утврдена со националните прописи може да допринесе во целата проценка на ризикот.
- предлог за каренца

Секој извештај за испитувањето вклучува:

- копија од планот (протоколот) на испитувањето;
- изјава за усогласеност со Добра Лабораториска Пракса (ДЛП), доколку е применливо;
- опис на методите, апаратите и материјалите кои се користат;
- опис на резултатите кои се добиваат, во доволни детали за да се дозволи резултатите да бидат критички прегледани и независно од нивната интерпретација од страна на авторот;
- статистичка анализа на резултатите, доколку е применливо;
- дискусија за резултатите,
- детален опис и објективно објаснување на добиените резултати и предлог период на каренца неопходна да обезбеди дека нема резидуи во прехранбените производи добиени од третирани животни, што можат да претставуваат опасност по потрошувачите.

ДЕЛ 4: ПРЕДКЛИНИЧКИ И КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

Поединостите и документите кои го придружуваат барањето за одобрување за ставање во промет во согласност со третата алинеја од член 6 точка 10) од овој правилник, се доставуваат согласно условите, наведени во овој Дел.

Глава I: Предклинички услови

Предклиничките испитувања се неопходни за да се утврди фармаколошката активност и толерантноста на препаратот.

Секција А. Фармакологија

А.1. Фармакодинамика

Се опишуваат фармакодинамичните ефекти на активната супстанција(и) кои се вклучени во ветеринарно-медицинскиот препарат.

Соодветно се опишува механизмот на дејство и фармаколошките ефекти врз кои е заснована препорачаната примена во праксата. Резултатите се изразуваат со квантитативни изрази (на пример, криви на дозата и ефектот, криви на времето и ефектот и други), а доколку е возможно, се споредуваат со супстанција со позната активност. Доколку се тврди дека активната супстанција има повисока ефикасност, се докажува и статистичката значајност на разликата.

Се обезбедува севкупна фармаколошка проценка на активната супстанција, со посебно упатување на можноста од придружни фармаколошки ефекти. Практично се испитуваат главните функции.

Се истражува влијанието на рутата на примената на препаратот, формулацијата и други особини на препаратот врз фармаколошката активност на активната супстанца.

Испитувањата се интензивираат кога препорачаната доза ја достигнува дозата што може да предизвика несакани реакции.

Експерименталните техники, со исклучок на стандардните постапки, се опишуваат детално за да се овозможи нивно повторување, а лицето кое го врши истражувањето ја востановува нивната валидност. Експерименталните резултати се утврдуваат јасно, а за одредени видови тестови се наведува нивната статистичка значајност.

Се испитуваат сите квантитативни модификации на реакции што произлегуваат од повторното давање на супстанцијата.

Фиксните комбинации се прават и даваат на фармаколошка основа или со клинички индикации.

Во случај на фармаколошка основа, со испитувањата на фармакодинамиката и/или фармакокинетиката се покажуваат оние интеракции што се комбинираат заради потребите од клиничка употреба. Во случај на клинички индикации, доколку преку клинички експерименти се утврди научната оправданост на медицинската комбинација, со испитувањето се утврдува дали очекуваните дејства од комбинацијата можат да се докажат кај животни, или се проверува најмалку важноста на сите несакани дејства. Ако комбинацијата содржи нова активна супстанцијаа, истата треба претходно детално да биде испитана.

Доколку е потребно, вкрстено повикување се прави на податоците од Дел 3 од овој Наслов. Научни упатства се усвојуваат од Агенцијата за храна и ветеринарство за поднесување и оценување на главното досие за антитела и вакцини. Процедурата за поднесување и оценување на главното досие за антитела и вакцини ги следи насоките објавени од Европската Комисија во Правилата кои ги регулираат медицинските препарати, Волумен 6Б, Забелешки до подносителите на барање (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume VIБ). Научни упатства се усвојуваат од Агенцијата за храна и ветеринарство за поднесување и оценување на главното досие за антитела и вакцини. Процедурата за поднесување и оценување на главното досие за антитела и вакцини ги следи насоките објавени од Европската Комисија во Правилата кои ги регулираат медицинските препарати, Волумен 6Б, Забелешки до подносителите на барање (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume VIБ).

А.2. Развој на резистентност

Доколку е соодветно, податоците за евентуалната појава на отпорни организми за клиничката релевантност се неопходни во случајот на ветеринарно-медицински препарати. Механизмот на развојот на таквата резистентност е особено важна. Мерките за ограничување на развојот на резистентност од оригиналната намена на ветеринарно-медицинскиот препарат се предлагаат од подносителот на барањето.

А.3. Фармакокинетика

Основните фармакокинетички податоци за нова активна супстанција се бараат за оцена на клиничката безбедност и ефикасност на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Целите на фармакокинетичките испитувања во целните животни можат да се поделат во три главни области:

- i. описна фармакокинетика за одредување на основните параметри,
- ii. употреба на параметрите за да се испитаат врските помеѓу начинот на дозирање, концентрација на плазма и ткиво во одреден временски период и фармаколошките, терапевтските или токсичните ефекти,
- iii. доколку е соодветно, се споредува кинетиката помеѓу различни целни видови и се испитуваат можните разлики кај видовите имајќи влијание на безбедноста и ефективноста на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Фармакокинетичките испитувања кај целните видови се неопходни за дополнување на фармакодинамичните испитувања во утврдувањето на режимите на дозирање (начин и место на примена на препаратот, доза, интервал за дозирање, број на примени и други)

Дополнителни фармакокинетичките испитувања се потребни за утврдувањето на режимите на дозирање во зависност од варијациите во популацијата.

Доколку фармакокинетичките испитувања се поднесени во согласност со Дел 3 од овој Наслов се врши вкрстено упатување на тие испитувања.

Во случај на нови комбинации на познати супстанции испитани во согласност со одредбите од овој правилник, фармакокинетичките испитувања на фиксна комбинација не се потребни, ако може да се докаже дека примената на активни супстанции во вид на фиксна комбинација не ги менува нивните фармакокинетички својства.

Се спроведуваат соодветни испитувања на биодостапност, за да се утврди биеквивалентност при:

- споредување на реформулиран медицински препарат со веќе постоечки медицински препарат,
- доколку е неопходно, за споредување на нов метод или начин на примена со веќе утврден метод и начин на примена.

Секција Б. Толеранција на целните животински видови

Целта на ова испитување што се врши врз сите видови на животни за кои е наменет ветеринарно-медицинскиот препарат е да се спроведат испитувања на локалната и општата толеранција кај сите видови целни животни, за да се утврди границата на толерираната доза што е доволно голема за да се овозможи соодветна граница на безбедност и клинички симптоми на нетолерантност, со користење на препорачаниот(ите) начин(и) на употреба. Оваа цел се постигнува со зголемување на терапевтската доза и/или времетраењето на третманот.

Извештајот од испитувања содржи што е можно повеќе поединости за очекуваните фармаколошки дејства и несакани дејства.

Глава II: Клинички услови

1. Општи принципи

Целите на клиничките испитувања се да се докаже или потврди дејството на ветеринарно-медицинскиот препарат по примената на препорачаната доза и со предложениот начин на употреба и да се утврдат неговите индикации и контраиндикации во зависност од видот, возраста, расата и полот, упатствата за употреба, несаканите дејства што може да се појават и безбедноста и толерантноста под нормални услови на употреба.

Освен ако не е поинаку утврдено, клиничките испитувања се вршат на контролирани животни (контролирани клинички испитувања).

Експерименталните податоци се потврдуваат со податоци кои се добиени под практични теренски услови.

Добиените резултати за ефектот се споредуваат со оние од целните животински групи кои примиле плацебо или со отсуство на третманот и/или дејството на одобриениот ветеринарно-медицински препарат користен за истите индикации и истите целни видови. Се доставуваат сите добиени резултати, без оглед дали се позитивни или негативни.

Во случај на ветеринарно-медицински препарат примарно наменет за зголемување на производствените особини кај животните, особено внимание се става на:

- приходот од животински производи,
- квалитетот на животински производи (органолептички, нутритивни, хигиенски и технолошки квалитети),
- нутритивната ефикасност и растот на целното животно,
- општата здравствена состојба на животното.

2. Извршување на клинички испитувања

Сите ветеринарни клинички испитувања се вршат во согласност со целосниот детален протокол за испитувања.

Клинички теренски испитувања се вршат во согласност со воспоставени принципи на добра клиничка пракса, освен ако не е поинаку утврдено.

Пред започнување на секое теренско испитување се доставува писмо на согласност од сопственикот на животните за користење во испитувањето. Сопственикот на животното во писмена форма се известува за последиците од испитувањето во однос на последователното располагање со третираните животни или во однос на исхраната со прехранбените производи, добиени од третираните животни. Еден примерок од ова известување, потпишан и означен со датум од сопственикот на животните, се вклучува во документацијата на испитувањето.

Доколку испитувањето не се врши со слепа проба, одредбите од Законот за ветеринарно-медицински препарати се применуваат по аналогија на означување на формулации, наменети за користење во ветеринарни клинички испитувања. Во сите случаи, зборовите „само за ветеринарни клинички испитувања“ се наведуваат видливо и неизбрижливо на етикетата.

Глава III: Поединости и документи

Досието за ефикасност се состои од предклиничка и клиничка документација и/или резултати од испитувањата, без оглед дали се поволни или неповолни за ветеринарно-медицинскиот препарат со цел да овозможат севкупна објективна оценка за односот ризик-беневит на препаратот.

1. Резултати од предклинички испитувања

Доколку е возможно, се даваат поединости за резултатите од:

- (а) тестови за докажување на фармаколошките активности;
- (б) тестови за докажување на фармакодинамичките механизми за истакнување на терапевтските ефекти;
- (в) тестови за докажување на главниот фармакокинетички профил;
- (г) тестови со кои се докажува безбедноста на целното животно.
- (д) тестови со кои се испитува резистентноста.

Доколку за време на спроведувањето на тестовите се добијат неочекувани резултати, истите детално се опишуваат.

Следниве поединости се наведуваат дополнително во предклиничките испитувања:

- (а) збиен извештај;
- (б) детален експериментален протокол со опис на методите, апаратурата и материјалите што се користат, поединостите за видот, возраста, тежината, полот, бројот, расата или сојот на животни, идентификацијата на животните, дозата, начинот и распоредот на администрација на препаратот;
- (в) статистичка анализа на резултатите, доколку е соодветно;
- (г) објективно објаснување на добиените резултати, со заклучок за безбедноста и ефикасноста на ветеринарно-медицинскиот препарат.

Доколку недостасуваат сите или дел од податоците од потточките (а), (б), (в) и (г) од оваа точка, се дава образложение.

2. Резултати од клиничките испитувања

Сите поединости се доставуваат од страна на секој истражувач во поединечна евиденција, во случај на поединечно третирање и заедничка евиденција во случај на заедничко третирање.

Доставените поединости ја имаат следна форма:

- (а) име, адреса, функција и квалификации на одговорниот истражувач;
- (б) место и датум на третирање; име и адреса на сопственикот на животните;
- (в) поединости на протоколот за испитување со опис на методите што се користат, вклучително и методите на случаен избор и слепи проби, поединости за дозата, начинот и распоредот на администрација на препаратот, идентификација на животните во испитувањето, видовите, расите или соевите, возраста, тежината, полот, физиолошката состојба;
- (г) метод на одгледување и хранење, наведување на составот на добиточна храна и природата и количината на сите додатоци што се содржат во неа;
- (д) историја на случајот во најдетален опис, појава или тек на сите заболувања кои се појавиле во меѓувреме;
- (е) дијагноза и инструменти за дијагностицирање;
- (ж) клинички симптоми по можност, според конвенционални критериуми;

(ж) прецизна идентификација на формулацијата на ветеринарно-медицинскиот препарат кој се користи во клиничкото испитување и резултати од физичките и хемиските тестови за соодветните серии;

(з) доза на медицинскиот препарат, метод, начин и фреквенција на примена и мерки на претпазливост, доколку постојат, дадени во текот на примената на препаратот (времетраење на инјектирање и други);

(с) времетраење на третманот и период на последователно набљудување;

(и) сите поединости за други ветеринарно-медицински препарати што се давале во текот на периодот на испитување, или пред или истовремено паралелно со тестираниот препарат, и во случај на истовремено давање, поединости за забележаните интеракции;

(ј) сите резултати од клиничките испитувања со целосен опис на резултати кои се базираат на критериумот за ефективност и крајните точки специфицирани во протоколот на клиничкото испитување вклучувајќи ги резултатите од статистичките анализи, доколку се соодветни;

(к) сите поединости за секое неочекувано дејство, штетно или не, и за сите преземени мерки за последиците; доколку е можно, се испитува односот причина-последица;

(л) дејство врз производствените особини на животните, доколку е можно;

(љ) дејства врз квалитетот на прехранбените производи добиени од третираниите животни, особено, во случај на ветеринарно-медицински препарати наменети за употреба за зголемување на производствените својства на животните;

(м) заклучок за ефективноста и безбедноста на секој поединечен случај, или сумирано во поглед на фреквентност и други соодветни варијабилности каде што е засегнат посебен масовен третман.

За изоставување на една или повеќе податоци од потточките (а), (б), (в), (г), (д), (е), (ж), (з), (с), (и), (ј), (к), (л), (љ) и (м) од оваа точка, се дава образложение.

Носителот на одобрението за ставање во промет ги спроведува сите потребни постапки за да обезбеди дека оригиналните документи, што претставуваат основа на доставените податоци, ги чува најмалку пет години по прекинот на одобрението за ветеринарно-медицинскиот препарат.

Во однос на секое клиничко испитување, клиничките наоди се сумираат во краток преглед на испитувањата и резултати од истите, особено укажувајќи на:

(а) бројот на контрола, бројот на тестирани животни, третирани поединечно или заедно, со добиените резултати според вид, раса или сој, возраст и пол;

(б) бројот на животни предвреме повлечени од испитувањата и причината за истото;

(в) во случај на контролни животни, дали тие:

- не биле третирани;
- примиле плацебо;
- примиле друг ветеринарно-медицински препарат одобрен согласно Законот за ветеринарно-медицински препарати или еквивалентен пропис со кој се регулира ставање во промет на ветеринарно-медицински препарати; или
- ја примиле истата активна супстанција која се испитува, во различна формулација или на различен начин на употреба

(г) фреквенција на забележаните несакани дејства;

(д) наоди кои влијаат врз производствените особини на животните;

(е) поединости за тестираните животни кои претставуваат зголемен ризик поради нивната возраст, начинот на нивното одгледување и хранење, целта за која тие се наменети, психолошката или патолошката состојба што бара посебно внимание;

(е) статистичка евалуација на резултатите.

Лицето кое го врши испитувањето донесува генерални заклучоци за ефективноста и безбедноста на ветеринарно-медицинскиот препарат под предложените услови за употреба,

и особено за секоја информација која е поврзана со индикациите и контраиндикациите, дозирањето и просечното времетраење на третманот и каде што е соодветно сите приметени интеракции со други ветеринарно-медицински препарати или адитиви на добиточна храна како и сите посебни мерки на претпазливост кои треба да се превземат за време на третманот и клиничките знаци на предозирањето, кога истото е забележано.

Во случај на фиксни комбинации на препарати, лицето кое го врши испитувањето извлекува заклучоци за безбедноста и ефективноста на препаратот при споредба на различни начини на примена на вклучените активни супстанции.

НАСЛОВ II

ПОСЕБНИ УСЛОВИ ЗА ИМУНОЛОШКИ ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИ ПРЕПАРАТИ

Без оглед на посебните услови пропишани со националното законодавство за контрола и сузбивање на посебни заболувања кај животните, за имунолошките ветеринарно-медицински препарати се применуваат условите од овој Наслов, освен во случај кога препаратите се наменети за користење на посебни видови или со посебни индикации како што е дефинирано во Наслов III и соодветните упатства.

ДЕЛ I: СОДРЖИНА НА ДОСИЕТО

Секција А. Административни податоци

Имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат, кој е предмет на барањето се идентификува според неговото име и името на активната супстанција, заедно со биолошката активност, потентноста или титар, фармацевтската форма, рутата и доколку е соодветно начинот на употреба и опис на крајната презентација на препаратот, вклучително и пакувањето, означувањето и упатството за употреба.

Разредувачите може да бидат спакувани заедно со ампулите со вакцина или одделно.

Во досието се вклучува информација за разредувачот за правење на крајните подготовки на вакцините.

Имунолошки ветеринарно-медицински препарат се смета за еден препарат, и покрај тоа што повеќе од еден разредувач е потребен за различни подготовки на крајниот препарат, кои се употребуваат на различни начини или методи.

Се наведува името и адресата на подносителот на барањето, името и адресата на производителите и местата кои се вклучени во различните фази на производство и контрола (вклучително и производителот на крајниот препарат и производителот на активните супстанции), а каде што е релевантно се наведуваат и името и адресата на увозникот.

Подносителот на барањето го идентификува бројот на страните и називите на деловите од документацијата која се доставува како дел од барањето ги наведува мострите кои се приложени, доколку постојат.

Во делот административни податоци се приложува и документ со кој се потврдува дека производителот поседува одобрение за производство на соодветните имунолошки ветеринарно-медицински препарати согласно законот за ветеринарно-медицински препарати или еквивалентен на него пропис, заедно со листа на земји во кои е добиено

одобрението и листа на земји во кои било поднесено барање за одобрение или истото било одбиено. Се приложува и листа на микроорганизми со кои се манипулира на местото на производство.

Секција Б. Збирен извештај на особините на препаратот, декларација и упатство за употреба

Подносителот на барањето доставува предлог од збирниот извештај на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат во согласност Прилог III од овој правилник.

Предлог текст за декларацијата на контактното и надворешното пакување на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат и упатството за употреба кои се во согласност со одредбите од Правилникот за податоците кои треба да ги содржи контактното и надворешното пакување и информациите кои треба да ги содржи упатството за употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат¹. Дополнително се доставува еден или повеќе примероци од крајната презентација(и) на ветеринарно-медицинскиот препарат напишани најмалку на македонски јазик, во хартиена црно-бела копија или во електронска верзија.

Секција В. Детален и критички извештај

Секој детален и критички извештај се доставува во согласност со втората алинеја од член 5 точка 10) на овој правилник и:

- 1) се изработува врз основа на постоечките научни сознанија во времето кога се поднесува барањето;
- 2) содржи проценка на различни тестови и проби, кои го сочинуваат досието, укажува на сите точки кои се релевантни за проценка на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат;
- 3) содржи детални податоци за резултатите од тестовите и пробите кои се направени и точни библиографски податоци.

Сите важни податоци се сумираат и се ставаат во прилог на деталниот и критички извештај, а кога е тоа возможно, во форма на табела или графички приказ. Деталните и критички извештаи и прилозите, содржат точни вкрстени референци со податоците кои се содржани во главната документација.

Деталните и критички извештаи се изработени од лица кои имаат соодветни технички и професионални квалификации. Извештаите се потпишуваат и им се става датум, а информацијата за образованието на лицата, обуката и работното искуство се дадени во прилог на извештајот. Се наведува и професионалната поврзаност на авторот на деталниот и критички извештај со подносителот на барањето.

ДЕЛ 2: ХЕМИСКИ, ФАРМАЦЕВТСКИ БИОЛОШКИ/МИКРОБИОЛОШКИ ПОДАТОЦИ (КВАЛИТЕТ)

Општи принципи и услови

Сите процедури за тестирање ги исполнуваат критериумите за анализа и контрола на квалитет на почетните материјали и на крајниот препарат согласно со постоечките упатства и барања. Се доставуваат и резултати од валидацијата. Посебните апарати и опрема кои се користат при тестирањето се детално опишани, и доколку е можно описот е дополнет со графикон. Формулата на лабораториските реагенси треба да биде објаснета со методот на подготовка, доколку е потребно.

Во случај на процедури за тестирање кои се вклучени во Националната фармакопеја или во Европската фармакопеја, овој опис може да се замени со детална референца за соодветната фармакопеја.

Каде што е релевантно се користи хемискиот и биолошкиот референтен материјал од Националната фармакопеја или од Европската фармакопеја. Доколку се користат други референтни препарати и стандарди, истите треба да бидат утврдени и детално опишани.

Секција А. Квалитативни и квантитативни поединости на составните супстанции

1. Квалитативни поединости

Квалитативни поединости на сите составни супстанции на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат подразбираат обележување или опис на:

- активната супстанција/и;
- составните супстанции на адјувансите (помошни супстанции)
- составните супстанции на ексипиенсите, без оглед на нивната природа или количината во која се употребени, вклучително и обојувачите, конзервансите, помошните хемиски додатоци, стабилизатори, згуснувачи, емулгатори, ароми и ароматични супстанции, маркери и други;
- составните супстанции на фармацевтската форма која се применува на животните.

Овие особености се дополнуваат со сите релевантни податоци за контејнерот, начинот на неговото затворање, вклучително и деталите за средствата со кои имунолошките ветеринарно-медицински препарати се администрираат, а кои се набавуваат заедно со препаратот. Доколку средството не се достави со медицинскиот препарат, а е неопходно за оценување на препаратот, се обезбедува релевантна информација и за средството за администрација.

2. Вообичаената терминологија

Вообичаената терминологија што се користи при опишувањето на составните супстанции на имунолошките ветеринарно-медицински препарати, и покрај примената на другите одредби од член 6 точка 3) од овој правилник е следнава:

- во однос на составните супстанции кои се наведени во Европската фармакопеја или Националната фармакопеја, основниот наслов во заглавјето на односната монографија, со упатување на односната фармакопеја;
- во однос на другите составни супстанции, вообичаеното име препорачано од страна на Светската Здравствена Организација (СЗО), кое може да биде придружено со друго вообичаено име, или прецизно научно обележување;
- во однос на другите составни супстанции, кои немаат вообичаено име или прецизно научно обележување, се опишуваат со изјава за тоа како и од што се подготвени, дополнети, а доколку е соодветно, со други релевантни поединости;
- во однос на обојувачите, обележување со "Е" код во согласност со националното законодавство со кое се дозволува додавање на обојувачи во ветеринарно-медицинските препарати*6.

3. Квантитативни поединости

За да се наведат квантитативните поединости на сите активни супстанции на имунолошки ветеринарно-медицински препарат, се наведува доколку е возможно, број на

микроорганизми, специфичната содржина на протеини, масата, бројот на интернационални единици (IU), или единици на биолошката активност, во однос на единица доза или волумен, а во однос на адјувансот и во однос на составните супстанции на ексципиентот, на маса или волумен на секој од нив земајќи ги предвид поединостите наведени во Секција Б од овој Дел. Интернационални единиците на биолошка активност се користат, доколку се дефинирани. Единици на биолошката активност, за коишто не постојат објавени податоци, се изразуваат на начин на кој се даваат недвосмислени информации за активноста на состојките, како на пример со наведување на имунолошкото дејство на кое се базира методот за одредување на дозата.

4. Развој на препаратот

Се дава објаснување во однос на составот, составните супстанции и контејнерите, поддржано со научни податоци за развојот на препаратот. Се наведува вишокот на производот, заедно со неговата оправданост.

Б. Опис на методот на производство

Во барањето согласно член 6 точка 4) од овој правилник се приложува опис на методот на производство кој се изготвува на начин што ќе обезбеди соодветен краток преглед на природата на операциите кои биле применети и истиот вклучува најмалку:

- различни фази од производството (вклучително и производството на антигенот и постапките за прочистување), за да може да се направи проценка на репродуктивноста на производната постапка и на ризиците од несакани дејства врз крајниот препарат, како што е микробиолошката контаминација; се покажува валидација на клучните фази во процесот на производство и на производствениот процес како целина, со обезбедување на резултатите од три последователни серии произведени со опишаниот метод на производство.
- во случај на непрекинато производство, целосни детали за мерките на претпазливост што се преземени за да се обезбеди хомогеност и постојаност на секоја серија на крајниот препарат;
- вистинската формула за производство, со квантитативните поединости за сите употребени супстанции, количините на ексципиенси, дадени со апроксимативни термини колку што налага фармацевтската форма. Се споменуваат сите супстанции што може да исчезнат во текот на процесот на производство и се наведува и поткрепува со факти секој вишок на препаратот;
- список на сите супстанции што се користат во соодветните фази, вклучително и оние кои не можат да се надокнадат при процесот на производство;
- детали за мешавината, со квантитативните карактеристики на сите супстанции кои се користат;
- изјава за фазите на производство во кои се земени мостри за контролни тестови во текот на производството.

Секција В. Производство и контрола на почетни материјали

Медиуми за клеточни култури кои се состојат од неколку компоненти и се користат за производство на активна супстанција се разгледуваат како еден почетен материјал. Квалитативниот и квантитативниот состав од сите медиуми за клеточни култури се наведува доколку Агенцијата и храна и ветеринарство смета дека оваа информација е релевантна за квалитетот на крајниот препарат и ризиците што може да се појават. Доколку во изготвување

на овие медиуми за клеточни култури се користат материјали од животинско потекло, се наведуваат животинските видови и ткивата.

Се приложуваат спецификации и податоци за тестовите што се прават за контрола на квалитетот на сите серии почетни материјали и резултати за сите компоненти кои се користат во серија, а се поднесуваат во согласност со оваа Секција.

1. Почетни материјали кои се набројани во фармакопите

Монографите од Европската фармакопеја се применливи за сите активни супстанции кои се споменуваат во неа.

Во поглед на останатите супстанции, Агенцијата за храна и ветеринарство може да побара придружување кон Националната фармакопеја за препарати кои се произведени на територијата на Република Македонија.

За составните супстанции кои ги исполнуваат барањата од Европската фармакопеја или од Националната фармакопеја, се смета дека одговараат на член 5 точка 9) од овој правилник. Во овој случај описот на аналитичките методи се заменува со соодветно упатување кон фармакопејата.

Средствата за боење треба да ги задоволат барањата од националното законодавство⁶.

Рутинските тестови кои се спроведуваат на секоја серија на почетни материјали се приложуваат со барањето за ставање во промет. Доколку се користат тестови кои не се споменати во фармакопејата, се приложува доказ дека почетните материјали ги исполнуваат квалитативните барања од соодветната фармакопеја.

Во случаи кога спецификацијата која е содржана во монографот на Европската фармакопеја или Националната фармакопеја не е доволна да обезбеди квалитет на супстанцијата, Агенцијата за храна и ветеринарство може да побара несоодветни спецификации од подносителот на барањето. Наведениот недостаток се соопштува на надлежните органи одговорни за соодветната фармакопеја.

Во случај кога активната супстанција не е опишана ниту во Европската фармакопеја ниту во Националната фармакопеја, согласноста со фармакопеја на трета земја е прифатлива доколку се докаже нејзината соодветност; во овие случаи, подносителот на барањето поднесува и копија од монографот која е придружена со неопходна валидација на постапките за тестирање и превод, доколку е потребно.

Кога се користат почетни материјали од животинско потекло, за нив се применуваат релевантните монографи вклучително и општите монографии и општите делови од Европската фармакопеја. Тестовите и контролите кои се спроведуваат се соодветни за почетниот материјал.

Подносителот на барањето обезбедува документација за да докаже дека почетните материјали и производството на ветеринарно-медицински препарат е во согласност со Забелешките за Насоките за минимизирање на ризикот од пренос на животински спонгиозни енцефалопатски агенси преку хуманите и ветеринарно-медицинските препарати, како и со соодветен монограф од Европската фармакопеја. Сертификатите на Соодветност издадени од страна на Европскиот Директорат за Квалитет на Медицинските Препарати со упатување на соодветен монограф од Европската фармакопеја се користат за да се докаже усогласеноста.

2. Почетни материјали кои не се набројани во фармакопеја

2.1. Почетни материјали од билошко потекло

Описот се дава во форма на монограф.

Доколку е возможно, производството на вакцини се заснова на систем на зародишни серии (seed-lot system) и на утврдени зародишни клетки (cell seeds). За производство на имунолошки ветеринарно-медицински препарати што содржат серуми, се наведува потеклото, општиот здравствен и имунолошки статус на животните за производство; се користат дефинирани количини (резервоари) на изворни материјали.

Потеклото и историјата на почетните материјали се опишува и документира. За почетни материјали добиени со генетски инженеринг се наведуваат детали, како што се опис на почетните клетки или соеви, конструкцијата на векторот за експресија (име, потекло, функција на репликон, засилувачот на производствените својства и други регулаторни елементи), ефикасно внесена контрола на секвенциите на Дезоксирибонуклеинска киселина (ДНК) и Рибонуклеинска киселина (РНК), олигонуклеотидни секвенци на плазмиден вектор во клетките, плазмиди кои се користат за контранфекција, додадени или избришани гени, биолошки својства на крајната конструкција и на експресираниите гени, број на примерокот и генетска стабилност.

Зародишниот материјал, вклучително и зародишните клетки, и сировиот серум за производство на анти-серум, се тестираат за идентитет и присуство на надворешни агенси.

Се даваат информации за сите супстанции од биолошко потекло, што се користат во сите фази во производство кои вклучуваат:

- поединости за изворот на материјалите,
- поединости за секоја преработка, прочистување и деактивирање што се применуваа, заедно со податоци за валидација на овие процеси и контроли за време на производството,
- поединости за сите тестови за контаминација извршени на секоја серија на супстанцијата.

Доколку се открие или постои сомнение за присуство на надвоешни агенси, соодветниот материјал се отстранува или се употребува во исклучителни околности, само доколку со понатамошната преработка на препаратот се осигура нивно отстранување и/или деактивирање; отстранувањето и/или деактивирањето на овие надвоешни агенси се докажува.

Кога се користат зародишни клетки, се докажува дека карактеристиките на клетките останале непрометни до највисокото преодно ниво што се применува во производството.

За живи разредени вакцини, се дава доказ за стабилноста на разредените карактеристики на семето.

Се доставува документација со која се докажува дека зародишниот материјал (seed material), зародишните клетки (cell seeds), сериите на серум и други материјали од животински видови приемливи на Трансмисивни Спонгиоформни Енцефалопатии, се во согласност со Забелешките за Насоките за минимизирање на ризикот од пренос на животински спонгиоформни енцефалопатски агенси преку хуманите и ветеринарно-медицинските препарати, издадено од страна на Европската Комисијата како и со соодветните монографи од Европската фармакопеја. Сертификатите за Соодветност кои се издадени од страна на

Европскиот Директорат за Квалитет на Медицинските Препарати, со референца на релевантниот монограф на Европската фармакопеја, се користат за да се докаже усогласеноста.

Доколку е неопходно, се обезбедуваат мостри од биолошкиот почетен материјал или реагенси што се користат во постапките за тестирање, за да се овозможи Агенцијата за храна и ветеринарство да организира тестови за преглед.

2.2. Почетни материјали од не-биолошко потекло

Описот се дава во форма на монограф со следниве поглавја:

- името на почетниот материјал, кој ги исполнува условите од точка 2 од Секција А на овој Дел, се дополнува со било кој трговски или научен синоним;
- описот на почетниот материјал, даден во формата што се користи во описниот дел во Европската фармакопеја,
- функцијата на почетниот материјал,
- методи на идентификација,
- сите посебни мерки за претпазливост што се потребни во текот на чувањето на почетниот материјал, а доколку е неопходно, се наведува максималниот период на чување,
- сите посебни мерки на претпазливост кои е можно да се превземат за време на складирањето на почетниот материјал и доколку е потребно, се наведува неговиот рок на складирање.

Секција Г. Контролни тестови кои се користат во процесот на производство

1. Во досието се вклучуваат поединости од контролните тестови кои се спроведуваат на меѓупроизводите со цел да се обезбеди доследност на процесот на производство и на крајниот препарат.
2. За инактивираниите или детоксицираните вакцини, инаktivацијата или детоксикацијата се тестира при секоја производна фаза непосредно по процесот на инktivација или детоксикација и по евентуалната неутрализација, но пред наредниот чекор од производството.

Секција Д. Тестирање на крајниот препарат

За сите тестови се дава детален опис на техниките за анализа на крајните препарати заради квалитативна проценка.

Во досието се вклучуваат поединости од контролните тестови на крајниот препарат. Кога постојат соодветни монографи и се користат постапки за тестирање и лимити различни од оние кои се наведени во монографите од Европската фармакопеја или доколку не постојат, во Националната фармакопеја, се доставува доказ дека крајниот препарат, ако е тестиран во согласност со овие монографи, би ги исполнувал условите за квалитет на споменатата фармакопеја за односната фармацевтска форма.

Во барањето за добивање одобрение за ставање во промет се наведуваат тестовите што се вршат рутински на репрезентативните мостри на секоја серија на крајниот препарат. Се наведува динамиката на тестовите што не се вршат на секоја серија. Се наведуваат границите на ослободување.

Каде што е релевантно се користи хемискиот и биолошкиот референтен материјал од Европската фармакопеја. Доколку се користат други референтни препарати и стандарди, истите треба да бидат утврдени и детално опишани.

1. Општи карактеристики на крајниот препарат

Тестовите за општите карактеристики на препаратот, доколку се применливи, се однесуваат на контролата на просечните маси и максималните отстапувања, до механички, физички или хемиски тестови, физички карактеристики, како што е густината, рН-вредноста, вискозитетот и други. За секоја од овие карактеристики, подносителот на барање ги определува спецификациите со соодветни граници на доверливост во секој поединечен случај.

2. Идентификација на активната супстанција(и)

Доколку е неопходно, се прават специфични тестови за идентификација на активната супстанција(и).

3. Сериска потентност или титар

Се врши квантификација на активната супстанција од серија-до-серија за да се потврди дека секоја серија содржи соодветна потентност или титар за да ја осигура безбедноста и ефикасноста.

4. Идентификација и анализа на адјувансите

Доколку се достапни постапките за тестирање, количината и природата на адјувансот и на неговите компоненти се потврдуваат на крајниот препарат.

5. Идентификација и анализа на компонентите на ексципиесот

Доколку е неопходно, се врши тест на идентификација на ексципиесот(ите).
Задолжително е тестирање на горната и долната граница во однос на заштитните агенси; задолжително е и тестирањето на горната граница за сите други состојки на ексципиесот склони да предизвикаат несакано дејство.

6. Тестови за безбедност

Освен резултатите од тестовите поднесени во согласност со Дел 3 од овој Наслов, се доставуваат и поединости за тестови за безбедност на сериите. Овие тестови претставуваат испитување на прекумерната доза извршени на најмалку еден од најосетливите целни видови и со препорачан начин на употреба што предизвикува најголем ризик. Рутинските тестови за секоја серија почетни материјали се изоставуваат во интерес на благосостојбата на животните, доколку доволен број на произведените последователни серии се соодветни со тестовите.

7. Тестови за стерилност и чистота

Соодветни тестови за да се докаже отсуството на контаминација со надворешни агенси или други супстанции, се спроведуваат во зависност од природата на имунолошкиот ветеринарно- медицински препарат, методот и условите за производство. Доколку за секоја серија се воведуваат помал број рутински тестови одколку според релевантниот монограф

од Европската фармакопеја, спроведените тестови треба да се критични на сообразноста со монографот. Се обезбедува доказ за исполнување на барањата на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат, доколку е во целост тестиран според монографот.

8. Резидуална влажност

Секоја серија на лиофилизиран препарат се тестира за проверка на резидуалната влажност.

9. Инактивација

На инактивираниите вакцини се врши тестирање за проверка на деактивацијата на препаратот во крајниот контејнер, освен доколку не е тестиран во подоцнежните фази на производство.

Секција Г. Доследност на сериите

Со цел да се осигура дека квалитетот на препаратот е постојан од серија-до-серија и да се докаже сообразност со спецификациите, се обезбедува целосен протокол од три последователни серии со резултати од сите тестови направени во текот на производството и на крајниот препарат.

Секција Е. Тестови за стабилност

Поединостите и документите кои го придружуваат барањето за одобрување за ставање во промет во согласност со член 5 точки 6) и 9) од овој правилник, се доставуваат согласно условите, оваа Секција.

Се дава опис на тестовите направени за проверка на рокот на траење предложен од страна на подносителот на барањето. Тестовите секогаш претставуваат испитувања во реално време, се вршат на доволен број серии произведени во согласност со опишаниот процес на производство и на препаратите што се чуваат во крајниот контејнер(и) и вклучуваат биолошки и физичко-хемиски тестови за стабилност.

Заклучоците се состојат од резултатите од анализите кои го оправдуваат предложениот рок на траење според сите предложени услови за чување.

Во случај на препарати што се употребуваат за добиточна храна, исто така, неопходно е да се достават информации за рокот на траење на препаратот, во различни фази на мешање, кога мешањето е во согласност со препорачаните инструкции.

Доколку е потребно крајниот препарат да се реконституира пред примената или се употребува во водата за пиење, потребно е да се наведат детали за предложениот рок на траење на реконституираниот препарат според препораките. Се доставуваат податоци за потврдување на предложениот рок на траење за реконституираниот препарат.

Податоците за стабилност кои се однесуваат на комбинирани препарати се искористуваат како прелиминарни податоци за изведените препарати кои содржат една или повеќе од тие компоненти.

Се докажува предложениот постоечки рок на употреба.

Се докажува ефикасноста на системот за заштита. Доволна е информацијата за ефикасноста на конзервансите кај други слични имунолошки ветеринарно-медицински препарати од истиот производител.

Секција Ж. Други информации

Во досието се вклучуваат информации за квалитетот на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат кои не се наведени во Секциите А, Б, В, Г, Д, Ѓ и Е од овој Дел.

ДЕЛ 3: ТЕСТОВИ ЗА БЕЗБЕДНОСТ

Секција А: Вовед и општи услови

Тестовите за безбедност ги покажуваат потенцијалните ризици од имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат, што можат да се појават според предложените начини на употреба кај животни. Проценката за ризиците се прави во однос на потенцијалните придобивки од препаратот.

Доколку имунолошките ветеринарно-медицински препарати се состојат од живи организми, особено оние што се пренесуваат преку вакцинирани животни, се оценува потенцијалниот ризик на невакцинираните животни од истиот вид или од други потенцијално изложени видови.

Испитувањата за безбедност се спроведуваат на целни видови. Дозата која се користи како мостра е препорачаната доза за употреба на препаратот, а серијата која се користи за тестот за безбедност се зема од серија или повеќе серии произведени во согласност со процесот на производство опишан во Дел 2 од овој Наслов.

Во случај на имунолошки ветеринарно-медицински препарати што содржат живи организми, дозата која се користи како мостра во лабораториските тестови опишани во точки 1 и 2 од Секција Б од овој Дел е количина на препаратот со максимум титар. Доколку е неопходно, концентрацијата на антигенот се менува со цел да се постигне бараната доза. За инактивирани вакцини, дозата која се користи како мостра е препорачаната доза за употреба која содржи максимум антиген, освен доколку не е поинаку докажано.

Документацијата за безбедност укажува на потенцијалните ризици кои се појавуваат како резултат од изложеноста на луѓето на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат, на пример за време на негова употреба на животното.

Секција Б. Лабораториски тестови

1. Безбедност на употреба на една доза

Имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат се дава според препорачаната доза и според секој препорачан начин на давање на препаратот на животни од секој вид и категорија за која е наменет, вклучително и животни од најмала возраст. Животните се набљудуваат и се испитуваат на знаци на системски и локални реакции. Доколку е соодветно, овие испитувања содржат детални обдукциски макроскопски и микроскопски испитувања на местото на инјектирање. Се евидентираат и други објективни критериуми, како што се ректална температура и мерења на перформансите.

Животните се набљудуваат и се испитуваат се додека се очекуваат реакции, но во сите случаи, периодот на набљудување и испитување трае најмалку четиринаесет дена по давање на препаратот.

Испитувањето од оваа точка може да биде дел од испитувањето за безбедност при повторно давање на една доза од точка 3 од Секција Б од овој Дел или изоставено доколку резултатите од студијата за безбедност на употреба на единечна прекумерна доза од точка 2 од Секција Б од овој Дел не покажуваат знаци на системски или локални реакции.

2. Безбедност на употреба на единечна прекумерна доза

Тестирањето за безбедност на употреба на единечна доза се врши само на живи имунолошки ветеринарно-медицински препарати.

Прекумерната доза на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат се дава според препорачаниот начин(и) на давање на препаратот на животни од најчувствителните категории на целните видови, освен ако е докажана селекција на најчувствителните на неколку слични начини на употреба. Во случај на имунолошки ветеринарно-медицински препарати кои се даваат инјекционо, дозата(ите) и начинот(ите) на давање на препаратот претставуваат максимални количини инјектирани на едно место на инјектирање. Животните се набљудуваат и испитуваат на знаци на системски или локални реакции, најмалку четиринаесет дена од давањето на препаратот. Се евидентираат и други објективни критериуми, како што се ректална температура и мерења на перформансите.

Доколку е соодветно, испитувањата од оваа точка содржат детални обдукциски макроскопски и микроскопски испитувања на местото на инјектирање, во случај истите да не се направени во согласност со точка 1 од Секција Б од овој Дел.

3. Безбедност при повторно давање на една доза

Во случај кога имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат се дава повеќе од еднаш, како дел од основната шема на вакцинација, тестови за безбедност при повторно давање на една доза се потребни заради откривање на негативни дејства предизвикани со вакво давање на препаратот. Овие тестови се вршат на најосетливите категории на целните видови (како што се одредени раси, старосни групи и други), со користење на препорачаниот начин на употреба.

Животните се набљудуваат и испитуваат најмалку четиринаесет дена од последното давање на препаратот за да се откријат знаци на систематски и локални реакции. Се евидентираат и други објективни критериуми, како што се ректална температура и мерења на перформансите.

4. Испитување на репродуктивната функција

Испитувањето на репродуктивната функција се применува, кога податоците укажуваат дека почетниот материјал од којшто е добиен препаратот е потенцијален ризичен фактор. Репродуктивната функција кај мажјаци, гравидни и негравидни женки се испитуваат со препорачана доза и со секој од препорачаните начини на давање на препаратот. Се испитуваат и штетните дејства на потомството, како и тератогените последици и предизвикувачите на абортус.

Овие испитувања сочинуваат дел од испитувањата за безбедност опишани во точките 1, 2, и 3 од Секција Б од овој Дел или дел од теренските испитувања од Секција В од овој Дел.

5. Испитување на имунолошките функции

Доколку имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат има негативно дејство врз имуната реакција на вакцинирано животно или врз неговото потомство, се спроведуваат соодветни тестови на имунолошките функции.

6. Посебни услови за живи вакцини

6.1. Ширење на вакциналниот сој

Се испитува ширењето на вакциналниот сој од вакцинираните на невакцинираните животни, со користење на препорачаниот начин на давање на препаратот што дава голема можност за ширење. Дополнително се испитува ширење на вакциналниот сој и на нецелните видови што би можеле да бидат високо приемливи на сојот на живата вакцина.

6.2. Ширење во вакцинираното животно

Фекалиите, урината, млекото, јајцата, оралните, назалните и другите секрети се тестираат соодветно заради присуството на организмите. Доколку е потребно, дополнително се врши испитување на ширењето на сојот на ваксината во телото, со особено внимание на местата во организмот што се склони кон реплицирање. Во случај на живи вакцини за зоонози, согласно Правилникот за начинот на вршење на официјалните контроли и постапките за мониторинг на зоонози и предизвикувачи на зоонози и листа на зоонози и предизвикувачи на зоонози кои се редовно предмет на мониторингот*7 со испитувањата се утврдува особено опстојувањето на организмот на местото на инјектирање.

6.3. Повраток на вирулентноста на атенуирани вакцини

Повраток на вирулентноста на атенуираните вакцини се испитува со master seed. Доколку master seed не е присутен во доволни количини, се испитува најмалиот материјал за пасажа кој се користи за производство. Се докажува уште еден начин на пасажа. Првичната вакцинација се дава на начин кој ќе обезбеди голема веројатност за повратна вирулентност. Се вршат неколку сериски пасажи кај пет групи на животни од целниот вид, освен ако е оправдано да се вршат повеќе пасажи, или ако организмот набргу исчезне од тестираното животно. Доколку организмот адекватно се реплицира, се прават колку што е можно повеќе пасажи на целните видови.

6.4. Биолошки својства на вакциналниот сој

Може да бидат потребни други тестови со цел колку што е можно попрецизно да се утврдат присутните биолошки својства на вакциналниот сој (како што е неуротропизам).

6.5. Рекомбинација или генетска прераспределба на соевите

Се опишува веројатноста за рекомбинација или генетската прераспределба со теренски или други соеви.

7. Безбедност на корисникот

Се образложуваат ефектите наведени во точките 1, 2, 3, 4, 5 и 6 на Секција Б од овој Дел кои се однесуваат на ефектите на типот и степенот на изложеност на човекот на препаратот со цел да се формулираат соодветни предупредувања и други мерки за управување со ризик.

8. Испитувања на резидуи

Испитување на резидуите за имунолошките ветеринарно-медицински препарати само доколку во производството на имунолошки ветеринарно-медицински препарати се употребуваат адјуванси и/или конзерванси при што се зема во предвид можноста од остаток во прехранбените производи. Доколку е неопходно, се испитуваат дејствата од овие резидуи.

Се дава предлог за каренца на препаратот и соодветноста се разгледува во однос на направените испитувања на резидуите.

9. Интеракции

Доколку се даде изјава за компатибилност со други имунолошки ветеринарно-медицински препарати во збирниот извештај за особините на ветеринарно-медицинскиот препарат, се испитува безбедноста на ваквото здружување. Се наведуваат сите други познати интеракции со не-имунолошки ветеринарно-медицински препарати.

Секција В. Испитувања на терен

Доколку не се потврдат, резултатите од лабораториските испитувања се дополнуваат со податоци од испитувањата на теренот со користење на примерок на серии од процесот на производство опишан во барањето за одобрување за ставање во промет. Испитувањата на теренот со користење на примерок на серии од процесот на производство се користат и за испитување на безбедноста и ефективноста.

Секција Г. Еколошка проценка на ризик

Целта на испитувањето на еколошка проценка на ризик на ветеринарно-медицински препарат е да се изврши проценка на потенцијалните штетни дејства, што можат да се предизвикаат со употребата на препаратот врз животната средина и да се утврдат мерките за претпазливост што се неопходни за намалување на овие ризици.

Оваа проценка вообичаено се врши во две фази.

Првата фаза од проценката е задолжителна. Деталите од проценката се обезбедуваат во согласност со прифатени упатства. Проценката ја означува потенцијалната изложеност на животната средина на препаратот, и нивото на ризик поврзано со таа изложеност, земајќи ги во предвид:

- целните видови и предложениот начин на употреба,
- начинот на примена на препаратот, особено можниот обем на влегување на препаратот директно во системите на животната средина,
- можното излучување на препаратот, неговите активни супстанции или релевантни метаболити во животната средина од страна на третираниот животни, перзистентноста во таквите екскрети,
- отстранувањето на неупотребениот ветеринарно-медицински препарат или отпаден производ.

Во случај на живи вакцинални соеви, кои може да се зоонотски, се оценува ризикот по луѓето.

Доколку заклучоците од првата фаза укажуваат на потенцијална изложеност на животната средина на препаратот, подносителот на барањето продолжува со втората фаза и врши проценка на потенцијалниот ризик на ветеринарно-медицинскиот препарат врз животната средина. Доколку е потребно, се вршат и понатамошни испитувања на влијанието на препаратот (почва, вода, воздух, водени системи, нецелни организми).

Секција Д. Проценка на ризик за ветеринарно-медицински препарати кои содржат или се составени од генетски модифицирани организми

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.

ДЕЛ 4: ТЕСТОВИ ЗА ЕФИКАСНОСТ

Глава I:

1. Општи принципи

Целта на испитувањата опишани во овој Дел е да се докаже или потврди ефикасноста на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат. Сите тврдења дадени од страна на подносителот на барањето во однос на својствата, дејствата и употребата на препаратот се целосно поддржани со резултатите од посебните испитувања што се содржат во барањето за одобрување за ставање во промет на препаратот.

2. Изведување на тестовите

Сите тестови за ефикасност се вршат во согласност со целосниот детален протокол за испитување, што се евидентира во писмена форма пред започнувањето на испитувањето. Благосостојбата на испитуваните животни е предмет на ветеринарен надзор и целосно се зема предвид во текот на елаборирањето на протоколот за испитување и во текот на испитувањето.

Потребно е претходно да се утврдат систематски напишани постапки за организацијата, водењето, собирањето на податоците, документацијата и проверката на клиничките испитувања.

Теренски испитувања се вршат во согласност со воспоставени принципи на добра клиничка пракса, освен ако не е поинаку утврдено.

Клинички теренски испитувања се вршат во согласност со воспоставени принципи на добра клиничка пракса, освен ако не е поинаку утврдено.

Пред започнување на секое теренско испитување се обезбедува и документира информативната согласност од сопственикот на животните што треба да се користат во

испитувањето. Сопственикот на животното во писмена форма се известува за последиците од испитувањето во однос на последователното располагање со третираниите животни или во однос на исхраната со прехранбените производи, добиени од третираниите животни. Еден примерок од ова известување, потпишан од двете страни и со датум ставен од сопственикот на животните, се вклучува во документацијата на испитувањето.

Доколку испитувањето не се врши со слепа проба, одредбите од Законот за ветеринарно-медицински препарати се применуваат по аналогија на означување на формулации, наменети за користење во ветеринарни клинички испитувања. Во сите случаи, зборовите „само за ветеринарни клинички испитувања“ се наведуваат видливо и неизбришливо на етикетата.

Глава II:

Секција А. Општи услови

1. Изборот на антигените или вакциналните соеви се потврдува врз основа на епизоотиолошките податоци.
2. Испитувањата на ефикасноста во лабораторијата се контролни испитувања, кои вклучуваат и нетретирани контролни животни, освен ако испитувањата не се вршени од причини поврзани со благосостојбата на испитуваните животни, и ефикасноста се покажува на друг начин.
Испитувањата во лабораторија се поддржани со испитувања извршени во теренски услови што вклучува и нетретирани контролни животни.
Сите испитувања се опишуваат со доволно прецизни детали, за да можат да се репродуцираат при контролните испитувања, што се вршат на барање на Агенцијата за храна и ветеринарство. Истражувачот ја докажува оправданоста на вклучените техники. Сите резултати се презентираат што е можно попрецизно.
Се доставуваат сите добиени резултати, без оглед дали се позитивни или негативни.
3. Ефикасноста на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат се докажува за секоја категорија на целни видови препорачани за вакцинација, според секој препорачан начин на давање на препаратот и според предложениот распоред на давање на препаратот. Влијанието на пасивно добиените антитела и антителата добиени од мајката, врз ефикасноста на вакцината соодветно се оценува. Почетокот и времетраењето на имунитетот се утврдуваат и поддржуваат со податоците добиени од испитувањата, доколку се образложени.
4. Се докажува ефикасноста на сите компоненти на мултивалентни и комбинирани имунолошки ветеринарно-медицински препарати. Ако препаратот се препорачува да се употребува во комбинација или истовремено со друг ветеринарно-медицински препарат, се докажува компатибилност на двата препарати.
5. Доколку некој препарат е дел од шемата за вакцинација препорачана од страна на подносителот на барањето, се докажува првичниот, доополнителниот ефект или придонесот на препаратот за ефикасноста на шемата во целина.
6. Дозата која се користи како мостра е препорачаната доза за употреба на препаратот, а серијата која се користи за тестот за ефикасност се зема од серија или повеќе серии произведени во согласност со процесот на производство опишан во Дел 2 од овој Наслов.
7. Доколку се даде изјава за компатибилност со други имунолошки ветеринарно-медицински препарати во збирниот извештај за особините на ветеринарно-

медицинскиот препарат, се испитува ефикасноста на ваквото здружување. Се наведуваат сите други познати интеракции со не-имунолошки ветеринарно-медицински препарати.

8. За дијагностички имунолошки ветеринарно-медицински препарати, што се даваат на животни, подносителот на барањето наведува како да се толкуваат реакциите на препаратот.
9. За вакцини со кои се утврдува разлика помеѓу вакцинирани и заразени животни (маркер вакцини), доколку барањата за ефикасност се гарантираат со *in vitro* дијагностички тестови, се обезбедуваат доволно податоци за дијагностичките тестови за да се овозможи адекватна проценка на барањата што е поврзана со својствата на маркерот.

Секција Б. Лабораториски испитувања

1. Докажувањето на ефикасноста се врши под добро контролирани лабораториски услови со провокација, по давањето на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат на целното животно, според препорачаниот начин на употреба. Доколку е возможно, условите при кои се извршува провокацијата, треба да произведат природни услови за инфекција. Се обезбедуваат детали за типот на провокација и нејзиното значење. За живи вакцини се користат серии што содржат минимум потентност или титар. За други препарати се користат серии што содржат минимум активна составна супстанција.
2. Доколку е возможно, се документира имунолошкиот механизам (меѓуклеточни/хуморални, локални/општи класи на имуноглобулини) што се активира по давањето на имунолошкиот ветеринарно-медицински препарат на целните животни, според препорачаниот начин на употреба.

Секција В. Теренски испитувања

1. Доколку не се потврдат, резултатите од лабораториските испитувања се дополнуваат со податоци од испитувањата на теренот со користење на примерок на серии од процесот на производство опишан во барањето за одобрување за ставање во промет. Испитувањата на теренот со користење на примерок на серии од процесот на производство се користат и за испитување на безбедноста и ефикасноста.
2. Доколку лабораториските испитувања не дадат резултати за ефикасноста, се прифаќаат само испитувањата на теренот.

ДЕЛ 5: ПОЕДИНОСТИ И ДОКУМЕНТИ

Секција А. Вовед

Досието за испитувањата за безбедност и ефикасност вклучува вовед кој го дефинира предметот и ги назначува тестовите кои се изведуваат во согласност со Дел 3 и Дел 4 од овој Наслов, вклучително и резиме, со детално повикување кон издадената литература. Резимето содржи објективно разгледување на сите добиени резултати и води до заклучок кој се однесува на безбедноста и ефикасноста на имунолошките ветеринарно-медицински препарати. Пропустите во некои од тестовите или испитувања кои се наведени се назначуваат и се разгледуваат.

Секција Б. Лабораториски испитувања

За сите испитувања се обезбедува:

1. резиме;
2. името на институцијата што ги вршела испитувањата;
3. детален експериментален протокол со даден опис на методите, апаратурата и материјалите што се користат, поединости за видот, расата и категоријата на животните, број за идентификација, доколку постои, условите на сместување и хранење (се наведува и дали се ослободени од специфични патогени и/или специфични антитела, природата и количината на сите додатоци содржани во добиточната храна), доза, начин, распоред и датуми на давање на препаратот, опис и доказ за користените статистички методи;
4. во случај на третирани животни, дали тие примиле плацебо или не биле третирани;
5. во случај на контролни животни, и доколку е соодветно, ако го примиле тест препаратот или друг препарат одобрен за ставање во промет во Република Македонија;
6. сите општи и поединечни набљудувања и резултати кои се добиени (со просечни и стандардни отстапувања), без оглед дали се поволни или неповолни. Податоците се опишуваат детално за да се овозможи критичко оценување на резултатите, независно од нивното толкување од страна на авторот. Податоците за сировините се доставуваат во табеларна форма. По пат на објаснување и илустрации, резултатите можат да бидат проследени со репродукции од снимени записи, фотомикрографи или на друг начин;
7. природата, интензитетот и времетраењето на набљудуваните несакани дејства;
8. бројот на животни предвреме повлечени од испитувањата и причината за истото;
9. статистичка анализа на резултатите, доколку се налага заради програмата за тестирање и отстапувањето во рамките на податоците;
10. појава и тек на интеркурентно заболување;
11. сите поединости за ветеринарно-медицинските препарати (со исклучок на препаратот што се испитува), чија употреба била неопходна во текот на испитувањето;
12. објективно објаснување на добиените резултати, со заклучок за безбедноста и ефикасноста на препаратот.

Секција В. Теренски испитувања

Поединостите за испитувањата на теренот се доволно детални за да овозможат објективна проценка. Тие се состојат од следново:

1. резиме;
2. име, адреса, функција и квалификации на одговорниот истражувач;
3. место и датум на давање на препаратот; код на идентификација кој се поврзува со името и адресата на сопственикот на животното(е);
4. поединости за протоколот на испитувањето со опис на користените методи, апаратура и материјали, поединости за начинот и распоредот на давање на препаратот, дозата, категориите на животни, времетраењето на набљудувањето, серолошката реакција и други испитувања вршени врз животните, по давањето на препаратот;
5. во случај на контролни животни, дали тие примиле плацебо или не биле третирани;

6. идентификација на третираните и контролните животни (заедно или поединечно, како што е соодветно), како на пример, видови, раси или соеви, старост, тежина, пол, физиолошки статус;
7. краток опис на методот на одгледување и хранење, наведување на природата и количината на сите додатоци содржани во добиточната храна;
8. сите поединости за набљудувањето, изведувањето и резултатите (со просечно и стандардно отстапување); поединечните податоци се наведуваат по извршувањето на поединечните тестови и мерења;
9. сите набљудувања и резултати од испитувањата, позитивни или негативни, со целосен извештај за набљудувањата и резултатите од објективните тестови на активност, потребни за оценување на препаратот; се наведуваат користените техники, како и објаснување на важноста на сите отстапувања во резултатите;
10. влијание врз производствените карактеристики;
11. бројот на животни предвреме повлечени од испитувањата и причината за истото;
12. природата, интензитетот и времетраењето на набљудуваните несакани дејства;
13. појава и тек на интеркурентно заболување;
14. сите поединости за ветеринарно-медицинските препарати (со исклучок на препаратот што се испитува), што се употребувале пред или паралелно со тестираниот препарат, или во текот на периодот на набљудување; поединости за сите забележани интеракции;
15. објективно објаснување на добиените резултати, со заклучок за безбедноста и ефикасноста на препаратот.

ДЕЛ 6: БИБЛИОГРАФСКИ РЕФЕРЕНЦИ

Детално се наведуваат библиографските референци наведени во содржината од Дел 1 на овој Наслов и копии за истите.

НАСЛОВ III

ПОСЕБНИТЕ ТИПОВИ НА УСЛОВИ И ДОСИЕЈА ЗА ОДОБРУВАЊЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

1. Генерички ветеринарно-медицински препарати

Барањето за ставање во промет во согласност со член 7 ставовите (1), (2) (3) и (4) од овој правилник (барање за генерички ветеринарно-медицински препарат) содржи податоци кои се опишани во Дел 1 и 2 од Наслов I од овој Прилог, заедно со еколошката проценка на ризик и податоците кои потврдуваат дека препаратот има ист квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција и иста фармацевтска форма како референтниот ветеринарно-медицински препарат и податоците кои покажуваат биоеквивалентност со референтниот ветеринарно-медицински препарат. Доколку референтниот ветеринарно-медицински препарат е биолошки медицински препарат, се пополнуваат условите во документација од точка 2 од овој Наслов за сличен биолошки ветеринарно-медицински препарат.

За генеричките ветеринарно-медицински препарати, деталните и критички извештаи за безбедноста и ефикасноста особено се фокусираат на следниве елементи:

- основа за да се бара неопходната сличност;
- резиме за примесите кои се присутни во сериите на активната супстанција(и) и оние на крајниот медицински препарат (и каде е релевантно, производите од распаѓањето кои растат за време на складирањето) како што се предложено да се употребува во препаратот наменет за продажба заедно со проценката на овие примеси;
- проценка на истражувањето за биоеквивалентност или докажување на причината заради која истражувањето не се изведува во согласност со утврдени упатства;

- доколку е применливо, од страна на подносителот на барањето се обезбедуваат дополнителни податоци со цел да се демонстрира еднаквоста на својствата на безбедност и ефикасност на различните соли, естри или деривати на одобрени активни супстанции. Овие податоци вклучуваат докази за тоа дека нема промени во фармакокинетичките или фармакодинамичките својства на терапевтскиот дел и/или токсичноста, кои можат да влијаат на безбедноста/ефикасноста на профилот.

Секое барање во збирниот извештај за особините на препаратот кое не е познато или не е вклучено во својствата на медицинскиот препарат и/или неговата терапевтска група, се разгледува во клиничките и неклиничките извештаи и се потврдува со објавена литература и/или дополнително испитување.

За генерички ветеринарно-медицински препарати кои се даваат интрамускуларно, подкожно или трансдермално, се обезбедуваат следниве дополнителни податоци:

- доказ за еднакво или не-еднакво намалување на резидуите на местото на апликација, што се потврдува со соодветни испитувања за намалување на резидуите.
- доказ за подносливост на целните животни на местото на апликација, што се потврдува со соодветни испитувања за толеранцијата на целните животни.

2. Сличен биолошки ветеринарно-медицински препарат

Во согласност со член 7 став (6) од овој правилник, доколку биолошкиот ветеринарно-медицински препарат којшто е сличен со референтниот биолошки медицински препарат не ги исполнува условите од дефиницијата за генерички медицински препарати, покрај резултатите од Деловите 1 и 2 од Наслов I од овој Прилог и податоците за биеквивалентност и биодостапност, се обезбедуваат дополнителни податоци, особено за безбедноста и ефикасноста на препаратот, при што:

- видот и количеството на дополнителните податоци (токсиколошки и други студии за безбедност и соодветни клинички студии) се одредуваат индивидуално во согласност со релевантните научни упатства.
- во однос на разликата на биолошките ветеринарно-медицински препарати, Агенцијата за храна и ветеринарство ги утврдува потребните испитувања предвидени во Деловите 3 и 4 од Наслов I од овој Прилог, земајќи ги во предвид специфичните карактеристики за секој биолошки ветеринарно-медицински препарат.

Општите принципи кои се применуваат се однесуваат на упатства усвоени од ЕМЕА, земајќи ги во предвид карактеристиките на односниот биолошки ветеринарно-медицински препарат. Доколку референтниот биолошки ветеринарно-медицински препарат има една и повеќе индикации, се докажува ефикасноста и безбедноста на биолошкиот ветеринарно-медицински препарат за кој се тврди дека е сличен, или доколку е неопходно, поединечно за секоја постоечка индикација.

3. Добро етаблирана ветеринарна употреба

За ветеринарно-медицински препарати, чишто активни супстанции имаат воспоставено 'добро етаблирана ветеринарна употреба' како што е наведено во член 8 од овој правилник со препознатлива ефикасност и прифатливо ниво на безбедноста, се применуваат следниве специфични правила:

Подносителот на барањето ги обезбедува податоците од Деловите 1 и 2 од Насловот I од овој Прилог.

За Деловите 3 и 4 од Наслов I од овој Прилог, детална научна библиографија ги упатува сите аспекти на безбедноста и ефикасноста.

За да се покаже 'добро етаблирана ветеринарна употреба', се применуваат следниве специфични правила:

3.1. Следниве фактори се земаат во предвид со цел да се воспостави 'добро етаблирана ветеринарна употреба' на составните супстанции на ветеринарно-медицинскиот препарат:

- а) време за кое активната супстанција се употребува,
- б) квантитативни аспекти за употреба на активната супстанција,
- в) степенот на научниот интерес во користењето на активната супстанција (рефлектирана во издадената научна литература) и
- г) поврзаност со научната проценка.

Различните временски периоди може да бидат неопходни за воспоставување на добро етаблирана употреба на различни супстанции. Во секој случај, временскиот период потребен за воспоставување на добро етаблирана ветеринарна употреба на составната супстанција на медицински препарат не е помалку од десет години од првичната систематска и документирана употреба на супстанцијата како ветеринарно-медицински препарат во Република Македонија, во Европската Унија или во трета земја.

3.2. Документацијата која е поднесена од страна на подносителот на барањето ги покрива сите аспекти за проценка на безбедност и/или ефикасност на препаратот за предложената индикација кај целните видови при употреба на предложениот начин на апликација и режим на дозирање. Таа вклучува или да се однесува на ревизија на релевантната литература, земајќи ги во предвид предмаркетиншките и постмаркетиншките испитувања и издадената научна литература која се однесува на искуството во форма на епидемиолошки испитувања особено во компаративните епидемиолошки испитувања. Се доставува целата документација, без оглед дали е поволна или неповолна. Со оглед на одредбите за добро етаблирана ветеринарна употреба, неопходно е да се разјасни дека библиографската референца на другите извори на докази (постмаркетиншки испитувања, епидемиолошки испитувања, извештаи за јавната проценка и други) и не само податоците за тестовите и испитувањата, може да служат како валиден доказ за безбедноста и ефикасноста на препаратот, доколку со барањето се објаснуваат и докажуваат овие извори на податоци како задоволителни.

3.3. Се забележува секоја информација која недостасува и се дава објаснување за подржувањето на приказот на прифатливо ниво на безбедност и/или ефикасност иако некои истражувања недостасуваат.

3.4. Деталните и критичките извештаи за безбедноста и ефикасноста ја објаснуваат важноста на сите податоци кои се поднесени и се однесуваат на препарати различни од препаратите наменети за пазарот. Се носи одлука дали испитаниот препарат се смета за сличен на препаратот за кој е поднесено барање за добивање одобрение за ставање во промет во смисол на постоечките разлики.

3.5. Постмаркетиншкото искуство со другите препарати кои содржат исти составни супстанции е од особена важност и подносителите на барање треба особено да се осврнат на постмаркетиншкото искуство.

4. Комбинација на ветеринарно-медицински препарати

За барањето за ставање во промет во согласност со член 9 од овој правилник (барање за непроменета комбинација), се доставува досието кое ги содржи Деловите 1, 2, 3 и 4 од

Наслов I од овој Прилог. Не е потребно да се вршат испитувања за безбедност и резидуи за секоја активна супстанција. Во барањето за ставање во промет на непроменета комбинација се вклучува информација за поединечните супстанции. Поднесувањето на податоците на секоја поединечна активна супстанција поврзани со бараните испитувања за безбедност, испитувања за намалувањето на нивото на резидуи и клинички испитувања на фиксната комбинација, се сметаат за соодветен доказ за да се изостават податоците за комбинирани ветеринарно-медицински препарати, на основа на благосостојбата на животните и непотребните тестирања на животните, освен доколку постои сомнителна интеракција која укажува на токсичност. Доколку е применливо се обезбедуваат податоци за местата на производство и се прави проценка на безбедноста на споредните причинители.

5. Барање со информирана согласност

Барањето за ставање во промет во согласност со член 10 од овој правилник ги содржи податоците од Дел 1 од Наслов I од овој Прилог, со потврдување дека носителот на одобрението за ставање во промет на оригиналниот ветеринарно-медицински препарат му доставил на подносителот на барањето согласност за упатување на содржините од Дел 2, 3 и 4 од Наслов I од овој Прилог од досието на тој препарат. Во овој случај не е потребно да се доставуваат детални и критички извештаи за квалитет, безбедност и ефикасност.

6. Документација за барања во исклучителни околности

Одобрување за ставање во промет за одредени специфични обврски кои бараат подносителот на барањето да воведо специфични процедури, особено за безбедноста и ефикасноста на ветеринарно-медицинскиот препарат, во случаи кога како што е наведено во член 27 став (2) од Законот за ветеринарно-медицински препарати, подносителот на барањето доставува документација со која ја покажува неможноста да обезбеди опсежни информации за безбедност и ефикасност во нормални услови на употреба.

Идентификацијата на основните услови за барања од оваа точка е предмет на барање на упатства усвоени од Агенцијата за храна и ветеринарство.

НАСЛОВ IV ПОСЕБНИ УСЛОВИ ЗА ОСОБЕНИ ВЕТЕРИНАРНО-МЕДИЦИНСКИ ПРЕПАРАТИ

Во овој Наслов се пропишани специфични услови за одредени ветеринарно-медицински препарати кои се однесуваат на природата на активната супстанција која е вклучена во нив.

1. Имунолошки ветеринарно-медицински препарати

Секција А. Главно Досие за Антитела на Вакцини

По исклучок на одредбите за активната супстанција од Секција В на Дел 2 од Наслов II од овој Прилог, за особени имунолошки ветеринарно-медицински препарати, воведен е концепт за употреба на Главно Досие за Антитела на Вакцини.

Научни упатства се усвојуваат од Агенцијата за храна и ветеринарство за поднесување и оценување на главното досие за антитела и вакцини. Процедурата за поднесување и оценување на главното досие за антитела и вакцини ги следи насоките објавени од Европската Комисија во Правилата кои ги регулираат медицинските препарати, Волумен 6Б,

Забелешки до подносителите на барање (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume VIB).

Секција Б. Досие за Мултивакцинален Сој

По исклучок на одредбите за активната супстанција од Секција В на Дел 2 од Наслов II од овој Прилог, за одредени имунолошки ветеринарно-медицински препарати (лигавка и шап, авијарна инфлуенца и син јазик), воведен е концепт за употреба на Досие за Мултивакцинален Сој.

Научни упатства се усвојуваат од Агенцијата за храна и ветеринарство за поднесување и оценување на досие за мултивакцинален сој. Процедурата за поднесување и оценување на досие за мултивакцинален сој ги следи насоките објавени од Европската Комисија во Правилата кои ги регулираат медицинските препарати, Волумен 6Б, Забелешки до подносителите на барање (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume VIB).

2. Хомеопатски ветеринарно-медицински препарати

Во оваа секција се пропишани одредби за барањето за ставање во промет на хомеопатски ветеринарно-медицински препарати од член 13 и 14 на овој правилник.

Дел 2

Одредбите од овој Дел се однесуваат на документите поднесени во согласност со член 14 од овој правилник за одобрување за ставање во промет на хомеопатски ветеринарно-медицински препарати во поедноставена постапка кои упатуваат на член 13 од овој правилник како и за документите за одобрување на други хомеопатски ветеринарно-медицински препарати, кои упатуваат на член 15 став (2) од овој правилник со следниве промени:

(а) Терминологија

Латинското име на хомеопатскиот материјал опишан во досието за одобрување за ставање во промет е во согласност со Латинскиот Наслов на Европската Фармакопеја или Националната Фармакопеја. Доколку е соодветно, се наведува традиционалното име(иња) користено во Република Македонија. Доколку е соодветно се употребува името(ињата) користени во земјата(ите) членка(и).

(б) Контрола на почетните материјали

Поединостите и документите за почетните материјали, односно сите користени материјали вклучително и сировините и меѓупроизводите до крајното разредување инкорпоририрани во крајниот хомеопатски ветеринарно-медицински препарат, кои го придружуваат барањето се дополнуваат со дополнителни податоци за хомеопатскиот материјал.

Условите за општиот квалитет се однесуваат на сите почетни и сирови материјали вклучително и меѓупроизводите од процесот на производство до крајното разредување инкорпоририрани во крајниот хомеопатски ветеринарно-медицински препарат. Доколку е присутна токсична компонента, се прави контрола во финалното разредување, доколку е

возможно. Доколку истото е невозможно заради големото разредувањето, контролата на токсичната компонента се врши нормално во рана фаза. Секој чекор од процесот на производство од почетните материјали до крајното разредување инкорпорирани во крајниот хомеопатски ветеринарно-медицински препарат, целосно се опишуваат.

Во случај на разредувања, чекорите на разредување се вршат во согласност со хомеопатски методи на производство пропишани во релевантен монограф на Европската Фармакопеја или Националната Фармакопеја.

(в) Контролни тестови на крајниот медицински препарат

Условите за општиот квалитет се однесуваат на крајните хомеопатски ветеринарно-медицински препарати. Секој исклучок точно се докажува од подносителот на барањето.

Се врши идентификација и анализа на сите релевантни токсиколошки составни супстанции. Доколку се докаже дека идентификацијата и/или анализата на сите релевантни токсиколошки составни супстанции е невозможна, како на пример заради нивното разредување во финалниот медицински препарат, се покажува квалитетот со комплетна валидација на процесот на производство и разредување.

г) Тестови на стабилност

Се покажува стабилноста на крајниот препарат. Податоците за стабилност на хомеопатските материјали се пренесуваат на разредувањето/потентноста која е добиена. Доколку не е можна идентификација и анализа на активната супстанција заради степенот на разредување, се земаат во предвид податоците за стабилност на фармацевтската форма.

Дел 3

Одредбите од овој Дел се однесуваат на одобрување на хомеопатски ветеринарно-медицински препарати во поедноставена постапка за кои важат одредбите од член 13, со соодветните спецификации, без да се во спротивност со одредбите од Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина*2.

Секоја информација која недостасува се докажува, како на пример докажување на причината поради која презентираното прифатливо ниво на безбедност е подржано и покрај тоа што некои испитувања недостасуваат.

Прилог III

Збирниот извештај на особините на препаратот ги содржи следниве информации:

- 1) Име на ветеринарно-медицинските препарати;
- 2) Квалитативен и квантитативен состав во смисла на активните супстанции и состојките на ексципиентот, чии познавања се суштински за правилно давање на медицинскиот препарат; се користат меѓународно незаштитени имиња препорачани од Светската здравствена организација, доколку постојат, или, во спротивно, вообичаеното незаштитено име на хемискиот опис;
- 3) Фармацевтски облик;
- 4) Клинички поединости:
 - 4.1. целни видови,
 - 4.2. индикации за примена, со наведување на целниот вид,
 - 4.3. контраиндикации,
 - 4.4. посебни мерки за секој целен вид,
 - 4.5. заштитни мерки на претпазливост при употреба, вклучително и заштитни мерки што ги превзема лицето кое врши администрација на препаратот и животните;
 - 4.6. несакани дејства (интензитет и сериозност),
 - 4.7. употреба во тек на бременост, лактација или квачење,
 - 4.8. интеракција со други препарати и други облици на интеракција,
 - 4.9. дозирање и начин на употреба,
 - 4.10. предозирање (симптоми, итни постапки, антидот), доколку е потребно
 - 4.11. каренца кај различни видови храна, вклучително и онаа со каренца нула,
- 5) Фармаколошки поединости:
 - 5.1. особини на фармакодинамика
 - 5.2. особини на фармакокинетика
- 6) Фармацевтски поединости:
 - 6.1. листа на ексципиенси
 - 6.2. значајни некомпатибилности
 - 6.3. рок на траење, ако е потребно, по растворање на медицинскиот препарат, или по првото отворање на контејнерот,
 - 6.4. посебни мерки на претпазливост за чување,
 - 6.5. природа и содржина на контактното пакување,
 - 6.6. посебни мерки за претпазливост за отстранување на неупотребениот медицински препарат или отпадните материјали кои остануваат по употребата на истиот, доколку постојат;
- 7) Носител на одобрението за ставање во промет
- 8) Број/еви на одобрението за ставање во промет
- 9) Датум на првичното одобрение за ставање во промет или датум на обновувањето на одобрението за ставање во промет
- 10) Датум на ревизија на текстот

*1 Правилникот за податоците кои треба да ги содржи контактното и надворешното пакување и информациите кои треба да ги содржи упатството за употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат е усогласен со Наслов V од Директивата 2001/82/EK на Европскиот Парламент и на Советот од 6 Ноември 2001 година за Кодекс во однос на ветеринарно-медицинските препарати на Заедницата (32001L0082);

*2 Листата на фармаколошки супстанции одобрени за употреба во ветеринарната медицина е усогласена со Регулацијата на Комисијата (ЕУ) Бр. 37/2010 од 22 декември 2009 година за фармаколошки активни супстанции и нивна класификација во однос на максимално дозволеното ниво на резидуи во храната од животинско потекло (32010R0037) донесена во согласност со Регулацијата (ЕК) Бр. 470/2009 на Европскиот Парламент и на Советот од 6 Мај 2009 година за утврдување на дозволеното ниво на фармаколошки активни супстанции во храната од животинско потекло која ја укинува Регулацијата (ЕЕЗ) бр. 2377/90 и ја дополнува Директивата 2001/82/EK на Европскиот Парламент и на Советот и Регулацијата (ЕК) бр. 726/2004 на Европскиот Парламент и на Советот, особено член 27(1)

*3 Правилникот за начелата и упатствата за добра производна пракса за ветеринарно медицинските препарати е усогласен со Директивата на Комисијата 91/412/EEK од 23 Јули 1991 која ги пропишува принципите и упатствата за добра производна пракса на ветеринарно медицинските препарати (31991L0412)

*4 Правилникот за заштита и благосостојба на експериментални животи е усогласен со Директивата на советот 86/609/EK од 24 ноември 1986 година за приближување на законите, регулативите и административните одредби на земјите-членки кои се однесуваат на заштита на животните (31986L0609)

*5 Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет е усогласен со Директивата 2001/83/EK на Европскиот Парламент и на Советот од 6 ноември 2001 година за Кодексот на Европската Заедница во однос на медицински препарати за човечка употреба (32001L0083)

*6 Националниот пропис од областа на ветеринарно-медицинските препарати е предмет на усогласување со Директива на Советот 78/25/EK од 12 декември 1977 за апроксимација на правото на Земјите Членки во однос на употребата на средства за боење кои се користат за додавање на ветеринарно-медицинските препарати (31978L0025)

*7 Правилникот за начинот на вршење на официјалните контроли и постапките за мониторинг на зоонози и предизвикувачи на зоонози и листа на зоонози и предизвикувачи на зоонози кои се редовно предмет на мониторингот е усогласен со Директивата 2003/99/EK од Европскиот Парламент и од Советот од 17 Ноември 2003 за мониторинг на зоонози и предизвикувачи на зоонози и амандман на Одлуката на Советот 90/424/EEZ кој се однесува на Директивата на Советот 92/117/EEZ (32003L0099)

*8 Националниот пропис од областа на безбедност на храна е предмет на усогласување со Директивата на Комисијата 95/45/EK за специфичните критериумите за чистота на средствата за боење кои се употребуваат во храната. (31995L0045)