

Вимоги до реєстраційного досьє на ветеринарний лікарський засіб та інших документів, що додаються до заяви про державну реєстрацію ветеринарного лікарського засобу, та особливості державної реєстрації певних видів ветеринарних лікарських засобів

1. Ці Вимоги визначають перелік відомостей та інформації, що повинні міститися в реєстраційному досьє на ветеринарний лікарський засіб (далі – Досьє) та інших документах, що додаються, до заяви про державну реєстрацію ветеринарних лікарських засобів (далі – Заява), а також особливості державної реєстрації певних видів ветеринарних лікарських засобів (далі – ВЛЗ).

2. Ці Вимоги структуровано за таким змістом і нумерацією, наведеними в табличній формі:

Буквено-цифрова нумерація структурної одиниці (розділи та частини)	Назва структурної одиниці
Розділ I	Загальні принципи та вимоги
I.1.	Загальні принципи
I.2.	Вимоги до складу Досьє
I.2.1.	Частина 1 Досьє: резюме (стислий виклад) Досьє
I.2.2.	Частина 2 Досьє: документація з якості (фізико-хімічна,

	біологічна або мікробіологічна інформація)
I.2.3.	Частина 3 Досьє: документація з безпечності (тестування на безпечність та залишки)
I.2.4.	Частина 4 Досьє: документація з ефективності (доклінічні дослідження та клінічні випробування)
I.2.5.	Детальні вимоги до Досьє на різні види ВЛЗ
Розділ II	Вимоги до ВЛЗ, крім біологічних ВЛЗ
II.1.	Частина 1 Досьє: резюме (стислий виклад) Досьє
II.2.	Частина 2 Досьє: документація з якості (фізико-хімічна, біологічна або мікробіологічна інформація)
II.2A.	Опис ВЛЗ
II.2A1.	Якісний та кількісний склад
II.2A2.	Розробка ВЛЗ
II.2Б.	Опис методу виробництва
II.2В.	Виробництво та контроль вихідного матеріалу
II.2В1.	Діюча речовина (діючі речовини)
II.2В1.1.	Діючі речовини, що зазначені у фармакопеях
II.2В1.2.	Діючі речовини, що не зазначені у фармакопеї
II.2В1.3.	Фізико-хімічні характеристики, що можуть впливати на біодоступність
II.2В2.	Допоміжні речовини
II.2В3.	Пакування (системи закупорювання ємностей)
II.2В3.1.	Діюча речовина

П.2В3.2.	Готовий ВЛЗ
П.2В4.	Речовини біологічного походження
П.2Г.	Контрольні тестування, проведені на ізольованих проміжних продуктах під час виробничого процесу
П.2Г.	Контрольні тестування готового ВЛЗ
П.2Г1.	Загальні характеристики готового ВЛЗ
П.2Г2.	Ідентифікація та аналіз діючої речовини (діючих речовин)
П.2Г3.	Ідентифікація та аналіз компонентів допоміжних речовин
П.2Г4.	Мікробіологічний контроль
П.2Г5.	Послідовність якості від серії до серії
П.2Г6.	Інші заходи контролю
П.2Д.	Тестування на стабільність
П.2Д1.	Діюча речовина (діючі речовини)
П.2Д2.	Готовий ВЛЗ
П.2Д.	Інша інформація
П.3	Частина 3 Досьє: документація з безпечності (тестування на безпечність та залишки)
П.3А.	Тестування на безпечність
П.3А1.	Точна ідентифікація ВЛЗ та його діючої речовини (речовин)
П.3А2.	Фармакологія
П.3А2.1.	Фармакодинаміка
П.3А2.2.	Фармакокінетика

П.3А3.	Токсикологія
П.3А4.	Інші вимоги
П.3А.4.1.	Спеціальні дослідження
П.3А.4.2.	Спостереження у людей
П.3А.4.3.	Розвиток стійкості та пов'язаний із цим ризик у людей
П.3А5.	Безпека користувача
П.3А6.	Оцінка ризику для навколишнього природного середовища
П.3Б.	Тестування на залишки
П.3Б1.	Ідентифікація ВЛЗ
П.3Б2.	Виведення залишків (метаболізм і кінетика залишків)
П.3Б3.	Аналітичні методи залишків
П.4.	Частина 4 Досьє: документація з ефективності (доклінічні дослідження та клінічні випробування)
П.4А.	Доклінічні дослідження
П.4А1.	Фармакологія
П.4А.1.1.	Фармакодинаміка
П.4А.1.2.	Фармакокінетика
П.4А2.	Розвиток стійкості та пов'язаний з цим ризик у тварин
П.4А3.	Визначення та підтвердження дози
П.4А4.	Толерантність у цільових видах тварин
П.4Б.	Клінічні випробування
П.4Б1.	Загальні принципи

II.4B2.	Документація
II.4B2.1.	Результати доклінічних досліджень
II.4B2.2.	Результати клінічних випробувань
Розділ III	Вимоги до біологічних ВЛЗ
Розділ IIIa	Вимоги до біологічних ВЛЗ, крім імунобіологічних ВЛЗ
IIIa.1.	Частина 1 Досьє: резюме (стислий виклад) Досьє
IIIa.2.	Частина 2 Досьє: документація з якості (фізико-хімічна, біологічна або мікробіологічна інформація)
IIIa.2A.	Опис ВЛЗ
IIIa.2A1.	Якісний та кількісний склад
IIIa.2A2.	Розробка ВЛЗ
IIIa.2A3.	Характеризація
IIIa.2A3.1.	Визначення структури та інших характеристик
IIIa.2A3.2.	Домішки
IIIa.2B.	Опис методу виробництва
IIIa.2B.	Виробництво та контроль вихідних матеріалів
IIIa.2B1.	Вихідні матеріали, що зазначені у фармакопеях
IIIa.2B2.	Вихідні матеріали, що не зазначені у фармакопеї
IIIa.2B2.1.	Вихідні матеріали біологічного походження
IIIa.2B2.2.	Вихідні матеріали небіологічного походження
IIIa.2Г.	Контрольні тестування під час виробничого процесу
IIIa.2Г.	Контрольні тестування готового ВЛЗ

IIIa.2Г1	Специфікація готового ВЛЗ
IIIa.2Г2	Опис методів і валідація тестувань для випуску
IIIa.2Г3.	Референтні стандарти або матеріали
IIIa.2Д.	Постійність якості від серії до серії
IIIa.2Д1.	Діюча речовина
IIIa.2Д2.	Готовий ВЛЗ
IIIa.2Е.	Тестування на стабільність
IIIa.2Є.	Інша інформація
IIIa.3.	Частина 3 Досьє: документація з безпечності (тестування на безпечність та залишки)
IIIa.3А.	Тестування на безпечність
IIIa.3А1.	Точна ідентифікація ВЛЗ та його діючої речовини (діючих речовин)
IIIa.3А2.	Фармакологія
IIIa.3А2.1.	Фармакодинаміка
IIIa.3А2.2.	Фармакокінетика
IIIa.3А3.	Токсикологія
IIIa.3А3.1.	Токсичність разової дози
IIIa.3А3.2.	Токсичність при повторних дозах
IIIa.3А3.3.	Толерантність у цільових видах
IIIa.3А3.4.	Репродуктивна токсичність, включаючи токсичність, що розвивається

ІІа.3А3.5.	Генотоксичність
ІІа.3А3.6.	Канцерогенність
ІІа.3А3.7.	Винятки
ІІа.3А4.	Інші вимоги
ІІа.3А4.1.	Спеціальні дослідження
ІІа.3А4.2.	Спостереження у людей
ІІа.3А4.3.	Розвиток стійкості та пов'язаний з цим ризик у людей
ІІа.3А5.	Безпека користувача
ІІа.3А6.	Оцінка ризику для навколишнього природного середовища
ІІа.3А6.1.	Оцінка ризику для навколишнього природного середовища ВЛЗ, що не містять або не складаються з ГМО
ІІа.3А6.2.	Оцінка ризику для навколишнього природного середовища ВЛЗ, що містять або складаються з ГМО
ІІа.3Б.	Тестування на залишки
ІІа.3Б1.	Ідентифікація ВЛЗ
ІІа.3Б2.	Виведення залишків
ІІа.3Б3.	Аналітичні методи залишків
ІІа.4.	Частина 4 Досьє: документація з ефективності (доклінічні дослідження та клінічні випробування)
ІІа.4А.	Доклінічні дослідження
ІІа.4А1.	Фармакологія
ІІа.4А1.1.	Фармакодинаміка

ІІа.4А1.2.	Фармакокінетика
ІІа.4А2.	Розвиток стійкості та пов'язаний з цим ризик у тварин
ІІа.4А3.	Визначення та підтвердження дози
ІІа.4А4.	Толерантність у цільових видів тварин
ІІа.4Б.	Клінічні випробування
ІІа.4Б1.	Загальні принципи
ІІа.4Б2.	Документація
ІІа.4Б2.1.	Клінічні випробування
ІІа.4Б2.2.	Клінічні випробування
Розділ ІІб	Вимоги до імунобіологічних ВЛЗ
ІІб.1.	Частина 1 Досьє: резюме (стислий виклад) Досьє
ІІб.2.	Частина 2 Досьє: документація з якості (фізико-хімічна, біологічна та мікробіологічна інформація)
ІІб.2.А.	Опис ВЛЗ
ІІб.2А1.	Якісний та кількісний склад
ІІб.2А2.	Розробка ВЛЗ
ІІб.2Б.	Опис методу виробництва
ІІб.2В.	Виробництво та контроль вихідних матеріалів
ІІб.2В1.	Вихідні матеріали, що зазначені в фармакопеях
ІІб.2В2.	Вихідні матеріали, що не зазначені у фармакопеї
ІІб.2В2.1.	Вихідні матеріали біологічного походження
ІІб.2В2.2.	Вихідні матеріали небіологічного походження

ШБ.2Г.	Контрольні тестування під час виробничого процесу
ШБ.2Г.	Контрольні тестування готового ВЛЗ
ШБ.2Д.	Постійність якості від серії до серії
ШБ.2Е.	Тестування на стабільність
ШБ.2Є.	Інша інформація
ШБ.3.	Частина 3 Досьє: документація з безпечності (тестування на безпечність та залишки)
ШБ.3А.	Загальні вимоги
ШБ.3Б.	Доклінічні дослідження
ШБ.3В.	Клінічні випробування
ШБ.3Г.	Оцінка ризику для навколишнього природного середовища
ШБ.3Г.	Оцінка, необхідна для ВЛЗ, що містять або складаються з ГМО
ШБ.3Д.	Тестування на залишки, які включаються в лабораторні дослідження
ШБ.4.	Частина 4 Досьє: документація з ефективності (доклінічні дослідження та клінічні випробування)
ШБ.4А.	Загальні вимоги
ШБ.4Б.	Доклінічні дослідження
ШБ.4В.	Клінічні випробування
Розділ IV	Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для певних видів ВЛЗ
IV.1.	Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для генеричних ВЛЗ

IV.2.	Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для гібридних ВЛЗ
IV.3.	Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для комбінованих ВЛЗ
IV.4.	Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для ВЛЗ на підставі письмового дозволу
IV.5.	Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для ВЛЗ на підставі бібліографічних даних
IV.6.	Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для ВЛЗ, призначених для обмеженого ринку
IV.7.	Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для ВЛЗ за виняткових обставин
Розділ V	Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для окремих ВЛЗ
V.1.	ВЛЗ новітніх терапій
V.1.1	Загальні вимоги
V.1.2.	Вимоги до якості
V.1.3.	Вимоги до безпечності
V.1.4.	Вимоги до ефективності
V.1.5.	Спеціальні вимоги до даних для окремих видів ВЛЗ новітньої терапії
V.1.5.1.	Принципи
V.1.5.2.	ВЛЗ генної терапії
V.1.5.3.	ВЛЗ регенеративної медицини, тканинної інженерії та клітинної

	терапії
V.1.5.4.	ВЛЗ, спеціально розроблений для фаготерапії
V.1.5.5.	ВЛЗ, виготовлений за допомогою нанотехнологій
V.1.5.6.	ВЛЗ антисенсової РНК-терапії та інтерференційної РНК-терапії
V.2.	Мастер-файл антигену вакцини
V.3.	Мультиштамове досьє
V.4.	Платформна технологія вакцин
V.5.	Гомеопатичні ВЛЗ

Розділ І. Загальні принципи та вимоги

І.1. Загальні принципи

І.1.1. Досьє та документи, що додаються до Заяви, повинні відповідати вимогам, викладеним у цьому Додатку, а також враховувати настанови, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону, та формат, затверджений відповідно до частини другої статті 55 Закону.

Досьє викладається державною мовою, крім результатів досліджень (випробувань) та бібліографічних даних, які можуть викладатися англійською мовою.

І.1.2. При складанні Досьє заявник повинен враховувати найсучасніші знання у сфері ветеринарної медицини та настанови, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону, та формат, затверджений відповідно до частини другої статті 55 Закону.

І.1.3. Для ВЛЗ застосовуються усі відповідні монографії Державної фармакопеї України, Європейської фармакопеї, офіційної фармакопеї держави – члена Європейського Союзу включаючи загальні монографії та загальні розділи, що стосуються відповідних частин Досьє.

I.1.4. Виробничі процеси для діючої речовини (діючих речовин) та готового ВЛЗ повинні відповідати вимогам належної виробничої практики.

I.1.5. Уся інформація, яка стосується оцінки відповідного ВЛЗ, повинна бути включена до Досьє, незалежно від того, чи є вона позитивною або негативною для ВЛЗ. Зокрема, надаються всі відповідні деталі, пов'язані з будь-яким незавершеним або припиненим дослідженням чи випробуванням, що стосується ВЛЗ.

I.1.6. Фармакологічні дослідження, токсикологічні дослідження, дослідження меж залишків та доклінічні дослідження безпечності повинні проводитися з дотриманням вимог належної лабораторної практики, затвердженими відповідно частини сьомої статті 55 Закону.

I.1.7. Усі експерименти на тваринах повинні проводитися з урахуванням вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження».

I.1.8. Оцінювання ризику на навколишнє природне середовище, що пов'язане з випуском ВЛЗ, що містять або складаються з ГМО подається у складі Досьє у вигляді окремого документа. Відповідна інформація має бути представлена відповідно до пункту 3 частини п'ятої статті 55 Закону.

I.1.9. Заявник повинен підтвердити у Частині 1 Досьє, що всі надані відомості та/або дані, що стосуються якості, безпечності та ефективності ВЛЗ, включаючи загальнодоступні дані, не підлягають захисту відповідно до законодавства.

I.2. Вимоги до складу досьє

Досьє складається з таких частин:

I.2.1. Частина 1 Досьє: резюме (стислий виклад) Досьє

Частина 1 Досьє повинна включати адміністративну інформацію, яка відповідає відомостям та/або інформації, передбачену Додатком 1 до Положення про державну реєстрацію ВЛЗ (далі – Додаток 1 до Положення), а саме:

а) частина 1А Досьє повинна включати інформацію, передбачену підпунктами 1 - 4 пункту 2 та підпунктами а - г підпункту 6 пункту 2 Додатка 1 до Положення;

б) частина 1Б Досьє – пунктом 5 Додатку 1 до Положення;

в) частина 1В Досьє – підпунктом г пункт 6 Додатку 1 до Положення.

У разі якщо ВЛЗ пропонується як такий, що відпускається без ветеринарного рецепта, у Частину 1Б Досьє включається критичний огляд характеристик ВЛЗ з метою обґрунтування придатності такої класифікації, беручи до уваги безпечність для цільових і нецільових видів тварин, громадського здоров'я, а також безпечність для навколишнього природного середовища, з урахуванням критеріїв, встановлених частиною третьою статті 77 Закону.

Кожен критичний експертний звіт готується з урахуванням стану наукових знань на момент подання Заяви. Він повинен містити оцінку різних тестувань і випробувань, що зазначені в Досьє, і охоплювати всі аспекти, пов'язані з оцінкою якості, безпечності та ефективності ВЛЗ. Критичний експертний звіт має містити детальні результати тестувань та випробувань, та точні бібліографічні посилання. До критичного експертного звіту додаються копії наведених бібліографічних посилань.

Критичні експертні звіти повинні бути завірені підписом із зазначенням дати завірення автором цих звітів, а також доповнені інформацією про освіту, професійну підготовку та досвід роботи автора. Автор має задекларувати свої професійні відносини із заявником.

Критичні експертні звіти та їх додатки повинні містити точні та зрозумілі перехресні посилання на інформацію, що міститься в технічній документації.

Якщо частина 2 Досьє подається у форматі Загального технічного документа (CTD), для підготовки критичного експертного звіту з якості повинно використовуватися Загальне резюме з якості (QOS).

Для частини 3 Досьє і частини 4 Досьє критичний експертний звіт повинен також включати резюме усієї поданої технічної документації та відповідних даних у табличній формі.

I.2.2. Частина 2 Досьє: документація з якості (фізико-хімічна, біологічна або мікробіологічна інформація)

1. Фармацевтичні дані з якості (фізико-хімічні, біологічні або мікробіологічні) включають для діючої речовини (діючих речовин) та готового ВЛЗ інформацію про виробничий процес, характеристикацію та властивості, процедури та вимоги до контролю якості, стабільність, а також опис складу, розробки та презентації ВЛЗ.

2. Усі монографії Державної фармакопеї України, Європейської Фармакопеї, офіційної фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, включаючи спеціальні монографії, загальні монографії та загальні розділи є застосовними. Для імунобіологічних ВЛЗ можуть застосовуватися всі монографії Державної фармакопеї України, Європейської Фармакопеї, включаючи спеціальні монографії, загальні монографії та загальні розділи, якщо не обґрунтовано інше. За відсутності монографії Державної фармакопеї України, Європейської Фармакопеї може застосовуватися монографія фармакопеї держави-члена. У разі якщо речовина не описана в Державній фармакопеї України, Європейській Фармакопеї, чи в фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, може бути прийнята відповідність монографії фармакопеї іншої держави, за умови якщо буде продемонстрована її придатність; в таких випадках заявник надає копію такої монографії разом із перекладом на державну мову, де це доречно. Повинні бути надані дані, що демонструють здатність монографії адекватно контролювати якість речовини.

3. У разі використання тестування, відмінних від тих, що згадані у фармакопеї, використання таких тестувань повинно бути обґрунтовано шляхом надання доказів того, що матеріали, у разі їх тестування згідно з фармакопеєю, відповідали б вимогам до якості відповідної фармакопейної монографії.

4. Усі процедури тестування для аналізу та контролю якості повинні враховувати вимоги, встановлені Законом. Повинні бути надані результати валідаційних досліджень. Процедура (процедури) тестування описується (описуються) настільки детально, щоб її можна було відтворити під час контрольних тестувань, що проводяться на запит Держпродспоживслужби, а також щоб забезпечити належну оцінку Держпродспоживслужбою. Будь-які спеціальні прилади та обладнання, що можуть використовуватися, повинні бути належним чином описані та, якщо це доречно, супроводжуватися діаграмою. Формули лабораторних реагентів повинні бути, за необхідності, доповнені інформацією про метод (методи) приготування. У разі якщо застосовуються процедури тестування, включені до Державної фармакопеї України, Європейської Фармакопеї або фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, такий опис може бути замінений детальним посиланням на відповідну фармакопею.

5. За наявності використовуються хімічні та біологічні референтні матеріали Державної фармакопеї України та/або Європейської Фармакопеї. Якщо використовуються інші референтні матеріали і стандарти, вони повинні бути ідентифіковані і детально описані.

6. Фармацевтичні дані щодо якості (фізико-хімічні, біологічні або мікробіологічні) для діючої речовини та/або готового ВЛЗ можуть, за вибором заявника, бути включені до досьє у форматі Загального технічного документа (CTD).

7. Для біологічних ВЛЗ, у тому числі імунобіологічних, у досьє включається інформація про розчинники, необхідні для приготування кінцевої форми ВЛЗ. Біологічний ВЛЗ вважається одним ВЛЗ, навіть якщо потрібно більше одного розчинника для приготування різних форм кінцевого ВЛЗ, які можуть бути призначені для введення різними шляхами або методами введення. Розчинники, що постачаються з біологічними ВЛЗ, можуть пакуватися разом із флаконами з діючою речовиною або окремо.

8. Тестування повинні проводитися таким чином, щоб використовувати мінімальну кількість тварин і спричиняти найменший біль, страждання, стрес

чи тривалу шкоду. За наявності, повинно використовуватися альтернативне тестування *in vitro*, якщо це призводить до заміни або зменшення використання тварин або зменшення страждань.

I.2.3. Частина 3 Досьє: документація з безпечності (тестування на безпечність та залишки)

1. Досьє щодо досліджень безпечності повинно включати:

а) узагальнення тестувань, проведених відповідно до цієї частини, з детальними посиланнями на опубліковану літературу, що містить об'єктивний розгляд всіх отриманих результатів. Необхідно вказати та обґрунтувати відсутність будь-яких перелічених тестувань чи випробувань та включення альтернативного типу дослідження;

б) твердження про відповідність вимогам належної лабораторної практики, затвердженими відповідно до частини сьомої статті 55 Закону, для доклінічних досліджень безпечності, де це застосовано, разом з розглядом внеску, який може зробити будь-яке дослідження, що не відповідає вимогам належної лабораторної практики, у загальну оцінку ризику, та обґрунтуванням його статусу як такого, що не відповідає вимогам належної лабораторної практики.

2. Досьє повинно включати:

а) показчик усіх досліджень та випробувань, включених до Досьє;

б) обґрунтування відсутності будь-якого типу дослідження або випробування;

в) пояснення включення альтернативного типу дослідження або випробування;

г) розгляд внеску, який може зробити будь-яке дослідження чи випробування, що не відповідає вимогам належної лабораторної практики, затвердженими відповідно до частини сьомої статті 55 Закону, у загальну оцінку ризику, та аналіз його статусу як такого, що не відповідає вимогам належної лабораторної практики.

I.2.4. Частина 4 Досьє: документація щодо ефективності (доклінічні дослідження та клінічні випробування)

1. Досьє щодо ефективності повинно включати всю доклінічну та клінічну документацію, як позитивну, так і негативну для ВЛЗ, з метою забезпечення об'єктивної загальної оцінки співвідношення «користь – ризик» ВЛЗ.

2. Досьє щодо досліджень з ефективності повинно включати:

а) узагальнення тестувань, які були проведені відповідно до цієї Частини, з детальними посиланнями на опубліковану літературу, що містить об'єктивний розгляд всіх отриманих результатів. Необхідно вказати та обґрунтувати відсутність будь-яких перелічених тестувань чи випробувань та включення альтернативного типу дослідження;

б) твердження про відповідність вимогам належної лабораторної практики, затвердженими відповідно до частини сьомої статті 55 Закону, для доклінічних досліджень з безпечності, де це застосовано, разом з розглядом внеску, який може зробити будь-яке дослідження, що не відповідає вимогам належної лабораторної практики, у загальну оцінку ризику, та обґрунтуванням його статусу як такого, що не відповідає вимогам належної лабораторної практики.

3. Досьє повинно включати:

а) показчик усіх досліджень, включених у Досьє;

б) обґрунтування відсутності будь-якого типу дослідження;

в) пояснення включення альтернативного типу дослідження.

4. Метою випробувань, описаних у цій частині, є демонстрація ефективності ВЛЗ. Усі твердження, зроблені заявником щодо властивостей, дії та застосування ВЛЗ повинні бути повністю підтверджені результатами конкретних випробувань, що містяться в Досьє.

5. Усі випробування ефективності повинні проводитися відповідно до ретельно продуманого детального протоколу, який повинен бути зафіксований

письмово до початку випробування. Благополуччя досліджуваних тварин повинно підлягати ветеринарному нагляду і повинно бути повністю враховано під час розробки будь-якого протоколу випробування та протягом проведення усього випробування.

6. Клінічні випробування повинні проводитися відповідно до вимог належної клінічної практики, якщо інше не обґрунтовано.

7. Перед початком будь-якого клінічного випробування необхідно отримати та задокументувати поінформовану згоду власника тварин, які будуть використовуватися у випробуванні. Зокрема, власник тварини повинен бути письмово поінформований про наслідки участі у випробуванні для подальшої утилізації тварин, що пройшли лікування, або для отримання харчових продуктів від тварин, що були піддані лікуванню.

I.2.5. Детальні вимоги до Досьє на різні види ВЛЗ

1. Детальні вимоги до Досьє на різні види ВЛЗ викладені в таких Розділах цих Вимог:

а) Розділ II цих Вимог описує стандартизовані вимоги до Досьє на ВЛЗ, крім біологічних ВЛЗ;

б) Розділ III цих Вимог описує стандартизовані вимоги до Досьє на біологічні ВЛЗ:

Розділ IIIа цих Вимог описує стандартизовані вимоги до Досьє на біологічні ВЛЗ, крім імунобіологічних ВЛЗ;

Розділ IIIб цих Вимог описує стандартизовані вимоги до Досьє на імунобіологічні ВЛЗ;

в) Розділ IV цих Вимог описує вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для певних видів ВЛЗ;

г) Розділ V цих Вимог описує вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для окремих ВЛЗ.

Розділ II. Вимоги до ВЛЗ, крім біологічних ВЛЗ

Цей Розділ визначає вимоги до ВЗЛ, крім біологічних ВЛЗ, за винятком випадків, якщо інше не передбачено Розділом IV цих Вимог.

II.1. Частина 1 Досьє: короткий виклад досьє

Застосовуються вимоги, визначені у Розділі I цих Вимог.

II.2. Частина 2 Досьє: документація з якості (фізико-хімічна, біологічна або мікробіологічна інформація)

II.2A. Опис ВЛЗ

II.2A1. Якісний та кількісний склад

1) Якісний склад усіх складових ВЛЗ означає позначення або опис:

а) діючої речовини (діючих речовин);

б) допоміжних речовин, складових допоміжних речовин, незалежно від їх характеру чи використаної кількості, включаючи барвники, консерванти, ад'юванти, стабілізатори, загусники, емульгатори, ароматизатори та ароматичні речовини;

в) інших складових, що призначені для ковтання або введення тваринам в інший спосіб, зовнішньої оболонки ВЛЗ, таких як капсули, желатинові капсули, інтрарумінальні вироби;

г) будь-яких відповідних даних щодо первинного пакування та, де це доречно, зовнішнього пакування та, у відповідних випадках, способу його закриття, разом із деталями виробів, за допомогою яких ВЛЗ застосовуватиметься або вводитиметься та які постачатимуться разом із ВЛЗ.

2. Під час опису складових ВЛЗ застосовуються такі вимоги:

а) для речовин, які містяться в Державній фармакопеї України, а в разі відсутності в ній відповідного опису – Європейській фармакопеї або офіційній фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, зазначається головна назва у заголовку відповідної монографії з посиланням на відповідну фармакопею;

б) для інших речовин – міжнародна непатентована назва речовини, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я, яка може супроводжуватися іншою непатентованою назвою, або, за її відсутності, точним науковим позначенням;

в) компоненти, які не мають міжнародної непатентованої назви або точного наукового позначення, описуються шляхом викладу того, як і з чого вони були виготовлені, доповненого, де це доречно, будь-якими іншими відповідними деталями;

г) для барвників, позначення кодом «Е», присвоєним їм відповідно до законодавства про харчові продукти.

3. Для того, щоб надати кількісний склад усіх діючих речовин і допоміжних речовин ВЛЗ, необхідно, залежно від відповідної фармацевтичної форми, вказати масу або кількість одиниць біологічної активності на одиницю дозування або одиницю маси чи одиницю об'єму кожної діючої речовини та допоміжної речовини.

4. Одиниці біологічної активності повинні використовуватися для речовин, які не можуть бути визначені хімічно. Якщо міжнародна одиниця біологічної активності визначена, вона повинна використовуватися. Якщо міжнародна одиниця не визначена, одиниці біологічної активності повинні бути виражені таким чином, щоб надати однозначну інформацію про активність речовин із використанням, де це можливо, Одиниць Європейської Фармакопеї.

5. Кількісний склад повинен бути доповнений:

а) щодо однодозових форм: за масою або одиницями біологічної активності кожної діючої речовини в одиничній ємності, з урахуванням обсягу ВЗЛ, придатного для застосування після відновлення, де це доречно;

б) щодо ВЛЗ, що вводяться крапельно: за масою або одиницями біологічної активності кожної діючої речовини, що міститься в краплі або міститься в кількості крапель, що відповідає 1 мл або 1 г форми;

в) щодо фармацевтичних форм, що вводяться у відміряних кількостях: за масою або одиницями біологічної активності кожної діючої речовини на відміряну кількість.

6. Діючі речовини, присутні у формі сполук або похідних, повинні бути описані кількісно за їхньою загальною масою та, якщо це необхідно чи доречно – за масою активної одиниці або одиниць молекули.

7. Для ВЛЗ, що містять діючу речовину, яка вперше подається на державну реєстрацію у складі такого ВЛЗ, та такий ВЛЗ не був авторизований (зареєстрований) у Європейському Союзі та/або у державі – члені Європейського Союзу, кількісне значення діючої речовини, що є сіллю або гідратом, повинно виражатися систематично через масу активної одиниці або одиниць у молекулі. Усі в подальшому зареєстровані ВЛЗ повинні мати кількісний склад, зазначений однаковим чином для тієї самої діючої речовини.

II.2A2. Розробка ВЛЗ

1. Необхідно надати пояснення щодо вибору складу, компонентів, пакування, призначеної функції допоміжних речовин у готовому ВЛЗ та методу виробництва, включаючи обґрунтування вибору методу та деталей процесів стерилізації та/або асептичних процедур, що використовуються для готового ВЛЗ. Це пояснення повинно бути підкріплене науковими даними з фармацевтичної розробки. За наявності, вказується будь-який надлишок з відповідним обґрунтуванням. Мікробіологічні характеристики (мікробіологічна чистота та протимікробна активність) і показання до застосування повинні бути обґрунтовані як такі, що відповідають призначеному застосуванню ВЛЗ, як зазначено в Досьє.

2. У випадках, коли ризик взаємодії готового ВЛЗ і первинного пакування вважається можливим, особливо якщо це стосується ін'єкційних форм, заявник надає інформацію про таку взаємодію.

3. Запропоновані розміри пакування повинні бути обґрунтовані щодо запропонованого шляху введення, дозування та цільових видів тварин, зокрема для протимікробних речовин, що є діючими речовинами.

4. Якщо дозуючий виріб постачається разом із готовим ВЛЗ, повинна бути продемонстрована точність дози (доз).

5. Якщо рекомендовано використовувати супровідний тест із готовим ВЛЗ (наприклад, діагностичний тест), необхідно надати відповідну інформацію про такий тест.

6. Для ВЛЗ, призначених для додавання в корм, повинна бути надана інформація щодо норм включення, інструкцій щодо додавання, гомогенності в кормі та сумісності/придатності корму.

II.2Б. Опис методу виробництва

1. Опис методу виробництва, поданий у Досьє, повинен бути складений таким чином, щоб дати належний короткий опис характеру застосовуваних операцій.

2. Він повинен включати щонайменше:

а) фактичну виробничу формулу для запропонованого комерційного розміру (розмірів) серії з кількісними даними щодо всіх використаних речовин. Мають бути зазначені будь-які речовини, що можуть зникати в ході виробництва, та вказані будь-які перевищення;

б) опис різних етапів виробництва з інформацією про умови операційного процесу в описовій формі та супроводжуватися блок-схемою процесу;

в) у разі безперервного виробництва – повну інформацію про запобіжні заходи, вжиті для забезпечення однорідності готового ВЛЗ. Повинна бути надана інформація про те, як визначається серія (наприклад, виражена одним із таких способів: за періодом часу, за кількістю ВЛЗ або у вигляді діапазонів);

г) перелік заходів контролю в процесі виробництва, включаючи етап виробництва, на якому вони здійснюються, і критерії прийнятності;

г) експериментальні дослідження, що валідують виробничий процес, і де це доречно, схему валідації процесу для серій виробничого рівня;

д) для стерильних ВЛЗ, де застосовуються нефармакопейні умови стерилізації, деталі процесів стерилізації та/або асептичних процедур, що застосовуються.

II.2В. Виробництво та контроль вихідного матеріалу

1. У цій частині термін «вихідні матеріали» означає діючі речовини, допоміжні речовини та пакування (первинне пакування з закупорювальною системою та, якщо застосовано, вторинне пакування, а також будь-який дозуючий виріб, що постачається разом із ВЛЗ).

2. Досьє має включати специфікації та інформацію про тестування, які необхідно провести для контролю якості всіх серій вихідних матеріалів.

3. Регулярні тестування вихідних матеріалів повинні проводитися таким же чином, як зазначено в Досьє.

4. У разі наявності сертифіката придатності (certificate of suitability), виданого Європейським Директоратом з якості лікарських засобів та охорони здоров'я для вихідного матеріалу, діючої речовини або допоміжної речовини, цей сертифікат використовується як посилання на відповідну монографію Європейської Фармакопеї.

5. У разі посилання на сертифікат придатності (certificate of suitability), виробник повинен письмово запевнити заявника (у випадку, якщо заявник не є виробником), що виробничий процес не був змінений після видачі сертифіката придатності (certificate of suitability) Європейським Директоратом з якості лікарських засобів та охорони здоров'я. Якщо поле «box of access» у сертифікаті придатності (certificate of suitability) заповнене та завірене підписом, така вимога вважається виконаною та не потребує додаткового підтвердження.

6. Необхідно надати сертифікати аналізу вихідних матеріалів, щоб продемонструвати відповідність визначеній специфікації.

II.2В1. Діюча речовина (діючі речовини)

Необхідні дані подаються одним із таких трьох способів:

1) шляхом надання інформації про:

ідентичність, структуру та перелік фізико-хімічних та інших відповідних властивостей діючої речовини, зокрема фізико-хімічних властивостей, які потенційно можуть впливати на безпечність та ефективність діючої речовини. Де це застосовно, дані молекулярної структури повинні включати схематичну послідовність амінокислот і відносну молекулярну масу;

виробничий процес повинна включати опис виробничого процесу діючої речовини, який становить зобов'язання заявника щодо виробництва діючої речовини. Необхідно зазначити всі матеріали, необхідні для виробництва діючої речовини (діючих речовини), із вказанням місця в процесі, де використовується кожен матеріал. Повинна бути надана інформація щодо якості та контролю цих матеріалів, а також інформація, яка демонструє, що матеріали відповідають стандартам, необхідним для їх призначеного використання;

контроль якості повинна містити тестування (включаючи критерії прийнятності), що проводяться на кожному критичному етапі, інформація про якість і контроль проміжних продуктів і валідація процесу та/або дослідження оцінки, якщо це необхідно. Вона також повинна містити валідаційні дані для аналітичних методів, що застосовуються до діючої речовини, де це доречно;

домішки повинна вказувати передбачувані домішки разом із рівнями та характером спостережуваних домішок. Також повинна міститися інформація про безпечність цих домішок, де це доцільно.

2) у вигляді мастер-файлу діючої речовини.

Для небіологічної діючої речовини заявник може на запит Держпродспоживслужби домовитися з виробником діючої речовини, що виробник діючої речовини надасть інформацію про діючу речовину, зазначену в пункті 1 цієї частини, безпосередньо до Держпродспоживслужби у вигляді мастер-файлу діючої речовини. У цьому випадку виробник діючої речовини повинен надати заявнику всі дані (частину мастер-файлу діючої речовини заявника), які можуть бути необхідними для того, щоб заявник міг узяти на

себе відповідальність за ВЛЗ. Копія даних, наданих виробником діючої речовини заявнику, включається до досьє на ВЛЗ. Виробник діючої речовини повинен письмово підтвердити заявнику, що він буде забезпечувати постійність якості від серії до серії та не змінювати виробничий процес або специфікації без інформування заявника;

3) шляхом надання сертифіката придатності (certificate of suitability), виданого Європейським Директоратом з якості лікарських засобів та охорони здоров'я.

У разі наявності, необхідно надати сертифікат придатності (certificate of suitability) та будь-які додаткові дані, що стосуються форми дозування, на які не поширюється сертифікат придатності (certificate of suitability).

II.2B1.1. Діючі речовини, що зазначені у фармакопеях

1. Діючі речовини, що відповідають вимогам Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї або, за відсутності монографії Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї – офіційної фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, вважаються такими, що повністю відповідають вимогам до Досьє. У цьому випадку опис аналітичних методів і процедур замінюються в кожному відповідному розділі посиланням на відповідну фармакопею.

2. У разі якщо специфікація, що міститься в монографії Державної фармакопеї України, Європейської Фармакопеї або в офіційній фармакопеї держави-члена Європейського Союзу, є недостатньою для забезпечення якості речовини, Держпродспоживслужба може звернутися до заявника із запитом надати більш відповідні специфікації, включаючи критерії прийнятності для специфічних домішок із валідованими процедурами тестування.

3. У такому випадку, Держпродспоживслужба повинна поінформувати про недостатність специфікації для забезпечення якості речовини орган, відповідальний за відповідну фармакопею, а власник реєстраційного посвідчення повинен надати органу відповідної фармакопеї деталі заявленої недостатності та додаткових специфікацій, що застосовуються.

II.2B1.2. Діючі речовини, що не зазначені у фармакопеї

1. Діючі речовини, що не зазначені в жодній фармакопеї, повинні бути описані у формі монографії за такими заголовками:

а) назва компонента, що відповідає вимогам пункту 2 частини II.2A1 Розділу II цих Вимог, повинна бути доповнена будь-якими торговими чи науковими синонімами;

б) визначення речовини, викладене у формі, подібній до тієї, що використовується в Державній фармакопеї України або Європейській Фармакопеї, має супроводжуватися будь-якими необхідними пояснювальними доказами, зокрема щодо молекулярної структури. Якщо речовини можуть бути описані лише за їхнім методом виробництва, опис повинен бути достатньо детальним, щоб охарактеризувати речовину, яка є сталою як за своїм складом, так і за своїми властивостями;

в) методи ідентифікації можуть бути описані у формі повних методик, що використовуються для виробництва речовини, та у формі тестувань, які проводяться як регулярний процес;

г) тестування на чистоту повинно бути описане стосовно кожної окремої передбачуваної домішки, особливо тих, які можуть мати шкідливий вплив, і, якщо необхідно, тих, які, враховуючи комбінацію речовин, які зазначені в Досьє, можуть негативно вплинути на стабільність ВЛЗ або спотворювати аналітичні результати;

г) тестування та критерії прийнятності для контролю параметрів, що мають відношення до готового ВЛЗ, таких як стерильність повинні бути описані, а методи – валідовані, де це доцільно;

д) щодо складних речовин рослинного або тваринного походження необхідно розмежувати випадки, коли численні фармакологічні характеристики роблять необхідним хімічний, фізичний або біологічний контроль основних компонентів, і випадки, коли речовин, що містять одну або більше груп компонентів, що мають подібну дію, щодо яких може бути прийнятий загальний метод визначення.

2. Ці дані повинні продемонструвати, що запропонований набір процедур тестування є достатнім для контролю якості діючої речовини з визначеного джерела.

II.2B1.3. Фізико-хімічні характеристики, що можуть впливати на біодоступність

У разі якщо від діючих речовин залежить біодоступність ВЛЗ, як частина загального опису діючих речовин надаються такі дані:

- а) кристалічна форма та розчинність;
- б) розмір частинок;
- в) стан гідратації;
- г) коефіцієнт розподілу олія/вода;
- г) значення рК/рН.

Підпункти а – в цієї частини не застосовуються до речовин, що використовуються виключно в розчині.

II.2B2. Допоміжні речовини

1. Допоміжні речовини, що відповідають вимогам Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї або, за відсутності монографії Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї – офіційної фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, повинні вважатися такими, що відповідають вимогам до Досьє. У такому випадку опис аналітичних методів і процедур замінюються в кожному відповідному розділі посиланням на відповідну фармакопею. Де це доречно, додаткові тестування для контролю таких параметрів, як розмір частинок, стерильність та/або залишки розчинника, повинні доповнювати вимоги монографії.

2. За відсутності фармакопейної монографії має бути запропонована та обґрунтована специфікація. Для діючої речовини повинні бути дотримані вимоги до специфікацій, як викладено в підпунктах а - д пункту 1 частини II.2B1.2 Розділу II цих Вимог. повинні бути представлені запропоновані методи та підтверджуючі валідаційні дані.

3. Необхідно надати декларацію для підтвердження того, що барвники для включення до ВЛЗ відповідають вимогам законодавства про харчові продукти, за винятком випадків, якщо Заява стосується певних ВЛЗ для місцевого застосування, такі як лікувальні нашійники та вушні бирки.

4. Необхідно надати декларацію для підтвердження того, що використані барвники відповідають критеріям чистоти, встановленим відповідно до законодавства про харчові продукти.

5. Для новітніх допоміжних речовин, а саме допоміжних речовин, які вперше використовуються в Україні та/або Європейському Союзі у ВЛЗ або за новим шляхом введення, необхідно надати детальну інформацію про виробництво, характеристикацію та контроль, з перехресними посиланнями для підтвердження клінічних та неклінічних даних з безпечності. Для барвників, декларації, зазначені у пунктах 3 і 4 цієї частини вважаються достатніми.

II.2B3. Пакування (ємності та системи закупорювання)

II.2B3.1. Діюча речовина

1. Необхідно надати інформацію про ємність для діючої речовини та її закупорювальну систему, включаючи ідентичність кожного матеріалу первинного пакування та їх специфікації. Необхідний рівень інформації повинен визначатися фізичним станом діючої речовини (рідкий, твердий).

2. У разі якщо надається сертифікат придатності (certificate of suitability) на діючу речовину із запропонованого джерела, в якому зазначені ємність і закупорювальна система, детальна інформація про діючу речовину з цього джерела може бути замінена посиланням на чинний сертифікат придатності (certificate of suitability).

3. Якщо подається мастер-файл діючої речовини із запропонованого джерела та вказується ємність і закупорювальна система, детальна інформація про діючу речовину з цього джерела може бути замінена посиланням на мастер-файл діючої речовини.

II.2B3.2. Готовий ВЛЗ

1. Необхідно надати інформацію про ємність та закупорювальну систему, та будь-який виріб для готового ВЛЗ, включаючи ідентичність кожного матеріалу первинного пакування та їх специфікації. Рівень необхідної інформації визначається шляхом введення ВЛЗ та фізичним станом форми дозування (рідкий, твердий).

2. За відсутності фармакопейної монографії повинна бути запропонована та обґрунтована специфікація для пакувального матеріалу.

3. Для пакувальних матеріалів, які вперше використовуються в Україні та/або Європейському Союзі та які контактують з ВЛЗ, повинна бути представлена інформація про їх склад, виробництво та безпечність.

II.2B4. Речовини біологічного походження

1. Необхідно надати інформацію про джерело, обробку, характеристику та контроль усіх матеріалів біологічного походження (людського, тваринного, рослинного або з мікроорганізмів), що використовуються у виробництві ВЛЗ, включаючи дані про вірусну безпечність, згідно з відповідними настановами, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

2. Необхідно надати документацію, щоб продемонструвати, що матеріали, що походять від видів тварин, які можуть передавати трансмісивну губчастоподібну енцефалопатію (далі – ТГЕ), відповідають настановам, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону, а також відповідній монографії Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї. Сертифікати придатності (certificate of suitability), видані Європейським Директоратом з якості лікарських засобів та охорони здоров'я, з посиланням на відповідну монографію Європейської Фармакопеї, можуть використовуватися для демонстрації відповідності (у разі наявності).

II.2Г. Контрольні тестування, що проводяться на ізолюваних проміжних продуктах під час виробничого процесу

1. У цій Частині термін «ізолюваний проміжний продукт» означає частково оброблений матеріал, який може зберігатися протягом певного

періоду часу та який повинен пройти подальший етап чи етапи обробки, перш ніж він стане готовим ВЛЗ.

2. Для кожного проміжного продукту повинна бути встановлена специфікація, а також описані та валідовані аналітичні методи, якщо застосовано.

3. Необхідно надати інформацію про первинне пакування проміжного продукту, якщо він відрізняється від пакування для готового ВЛЗ.

4. Термін придатності та умови зберігання проміжного продукту повинні визначатися на основі даних, отриманих у результаті досліджень стабільності.

II.2Г. Контрольні тестування готового ВЛЗ

1. Для контролю готового ВЛЗ, серія готового ВЛЗ включає всі одиниці фармацевтичної форми, виготовлені з однакової початкової кількості матеріалу та пройшли однакову серію виробничих операцій та/або операцій стерилізації. У разі безперервного виробництва розмір серії може бути виражений за періодом часу чи кількістю ВЛЗ, або у вигляді діапазонів.

2. Необхідно надати перелік тестувань, які проводяться на готовому ВЛЗ, та обґрунтування запропонованої специфікації, зазначити та обґрунтувати частоту тестувань, які не проводяться регулярно, і вказати критерії прийнятності для випуску.

3. Досьє повинно містити відомості про контрольні тестування готового ВЛЗ під час випуску та їх валідацію. Вони повинні бути надані відповідно до таких вимог.

4. У разі якщо використовуються процедури тестування та критерії прийнятності, відмінні від тих, що згадані у відповідних монографіях та загальних розділах Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї, а в разі відсутності в них, у офіційній фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, ці процедури та критерії повинні бути обґрунтовані шляхом надання доказів того, що готовий ВЛЗ, відповідає

вимогам якості відповідної фармакопеї для відповідної фармацевтичної форми, якщо його тестування проведено відповідно до цих монографій.

II.2Г1. Загальні характеристики готового ВЛЗ

1. Деякі тестування загальних характеристик ВЛЗ обов'язково включаються до тестування готового ВЛЗ. Ці тестування, де це застосовано, стосуються контролю середніх мас/об'ємів і максимальних відхилень, механічних, фізичних тестувань, зовнішнього вигляду, фізичних характеристик, таких як рН або розмір часток. Для кожної з цих характеристик заявник повинен визначити стандарти та критерії прийнятності.

2. Умови тестувань, де це доречно, обладнання/прилади, що використовується, і стандарти повинні бути описані досить детально, якщо вони не наведені в Державній фармакопеї України, Європейській Фармакопеї або офіційній фармакопеї держави-члена Європейського Союзу. Така вимога також поширюється на випадки, коли методи, передбачені такими фармакопеями, не є застосовними.

II.2Г2. Ідентифікація та аналіз діючої речовини (діючих речовин)

1. Ідентифікація та аналіз діючої речовини (діючих речовин) повинні проводитися або в репрезентативному зразку з виробничої серії, або в кількох одиницях дозування, що аналізуються окремо.

2. У разі якщо відсутнє належне обґрунтування, максимально прийнятне відхилення вмісту діючої речовини в готовому ВЛЗ не повинно перевищувати $\pm 5\%$ на момент виробництва.

3. У деяких випадках особливо складних сумішей, коли аналіз діючих речовин, які є дуже численними або присутні у дуже низьких кількостях, потребує складного дослідження, яке важко провести щодо кожної виробничої серії, аналіз однієї або кількох діючих речовин у готовому ВЛЗ можуть бути упущені за умови, що такі аналізи проводяться на проміжних стадіях виробничого процесу. Така спрощена методика може не поширюватися на характеристизацію відповідних речовин. У таку разі аналіз необхідно доповнити методом кількісної оцінки, що дасть можливість Держпродспоживслужбі

перевірити відповідність ВЛЗ його специфікації після його розміщення на ринку.

4. Біологічний аналіз *in vivo* або *in vitro* повинен бути обов'язковим, якщо фізико-хімічні методи не можуть забезпечити адекватну інформацію про якість ВЛЗ. Такий аналіз повинен, коли це можливо, включати довідкові матеріали та статистичний аналіз, що дозволяє розрахувати межі достовірності. Якщо ці тестування не можуть бути проведені на готовому ВЛЗ, вони можуть бути виконані на проміжній стадії, якомога пізніше у виробничому процесі.

5. Необхідно вказати максимально прийнятні рівні окремих і загальних продуктів розпаду відразу після виробництва та надати обґрунтування для включення або виключення продуктів розпаду в специфікації.

II.2Г3. Ідентифікація та аналіз компонентів допоміжних речовин

Тестування на ідентифікацію, а також тестування на верхню та нижню межі повинні бути обов'язковими для кожного окремого протимікробного консерванту та будь-якої допоміжної речовини, яка може впливати на біодоступність діючої речовини, якщо біодоступність не гарантується іншими відповідними тестуваннями. Тестування на ідентифікацію та тестування на верхню межу повинні бути обов'язковими для будь-якого антиоксиданту та будь-якої допоміжної речовини, здатної негативно вплинути на фізіологічні функції, з тестуванням на нижню межу, яке також включається для антиоксидантів під час випуску.

II.2Г4. Мікробіологічний контроль

Особливості мікробіологічних тестувань, таких як на стерильність і бактеріальні ендотоксини, включаються в аналітичні дані, якщо такі тестування проводяться в регулярному порядку з метою перевірки якості ВЛЗ.

II.2Г5. Постійність якості від серії до серії

Щоб гарантувати, що якість ВЛЗ є постійною від серії до серії та продемонструвати відповідність специфікаціям, необхідно надати дані серії з результатами всіх тестувань, проведених загалом на трьох серіях, вироблених

на запропонованій виробничій дільниці (виробничих дільницях) відповідно до описаного виробничого процесу.

II.2Г6. Інші заходи контролю

Будь-яке інше тестування, яке вважається необхідним для підтвердження якості ВЛЗ, повинно підлягати контролю Заявником.

II.2Д. Тестування на стабільність

II.2Д1. Діюча речовина (діючі речовини)

1. Необхідно вказати період повторного тестування та умови зберігання діючої речовини, за винятком випадків, коли виробник готового ВЛЗ проводить повне повторне тестування діючої речовини безпосередньо перед її використанням у виробництві готового ВЛЗ.

2. Необхідно представити дані про стабільність для того, щоб надати докази того, як якість діючої речовини змінюється з часом під впливом різноманітних факторів навколишнього природного середовища та підтвердити визначений період повторного тестування та умови зберігання, якщо застосовано. Необхідно представити тип проведених досліджень стабільності, використані протоколи, використані аналітичні процедури та їх валідація разом із детальними результатами.

3. У разі якщо сертифікат придатності (certificate of suitability) для діючої речовини із запропонованого джерела є доступним і визначає період повторного тестування та умови зберігання, дані про стабільність для діючої речовини з цього джерела можуть бути замінені посиланням на дійсний сертифікат придатності (certificate of suitability).

4. У разі якщо подається мастер-файл діючої речовини із запропонованого джерела та вказуються дані про стабільність, детальна інформація про стабільність діючої речовини з цього джерела може бути замінена посиланням на мастер-файл діючої речовини.

II.2Д2. Готовий ВЛЗ

1. Необхідно надати опис досліджень, за допомогою яких було визначено термін придатності, рекомендовані умови зберігання та специфікації наприкінці терміну придатності, запропоновані заявником.

2. Необхідно представити тип проведених досліджень стабільності, використані протоколи, використані аналітичні процедури та їх валідація разом із детальними результатами.

3. У разі якщо готовий ВЛЗ потребує відновлення або розведення перед введенням, необхідні деталі запропонованого терміну придатності та специфікації для відновленого/розведеного ВЛЗ, що підтверджується відповідними даними про стабільність.

4. У разі багатодозових ємностей, де це доцільно, необхідно надати дані про стабільність, щоб обґрунтувати термін придатності ВЛЗ після того, як він був розпакований або відкритий вперше, а також повинні бути визначені специфікації під час використання.

5. У разі якщо готовий ВЛЗ може призвести до утворення продуктів розпаду, заявник повинен задекларувати ці продукти та вказати використані методи ідентифікації та процедури тестувань.

6. У разі якщо аналіз даних про стабільність показують зниження рівня діючої речовини при зберіганні, опис контрольних тестувань готового ВЛЗ повинен включати, де це доречно, хімічне та, якщо необхідно, токсико-фармакологічне дослідження змін, яких зазнала така речовина, та, можливо, характеристикацію та/або аналіз продуктів розпаду.

7. Необхідно вказати та обґрунтувати максимально прийнятний рівень окремих і загальних продуктів розпаду наприкінці терміну придатності.

8. На основі результатів тестування на стабільність, тестування, що проводяться на готовому ВЛЗ протягом терміну придатності та критерії їх прийнятності, повинні бути перераховані та обґрунтовані.

9. Висновки повинні містити результати аналізів, що обґрунтовують запропонований термін придатності та, за доцільності, термін придатності під час застосування за рекомендованих умов зберігання.

10. Для ВЛЗ, призначених для додавання в корм, повинна бути надана інформація щодо стабільності та запропонованого терміну придатності після додавання в корм. Необхідно надати специфікацію на лікувальний корм, виготовлений з використанням таких ВЛЗ відповідно до рекомендованих інструкцій із застосування.

II.2E. Інша інформація

Може включатися інформація щодо якості ВЛЗ, яка не охоплена іншими положеннями частини II.2 Розділу II цих Вимог.

II.3 Частина 3 Досьє: документація з безпечності (тестування на безпечність та залишки)

1. Кожен звіт про дослідження повинен містити:

- а) копію плану (протоколу) дослідження;
- б) твердження про відповідність вимогам належної лабораторної практики, де це застосовано;
- в) опис використаних методів, приладів та матеріалів;
- г) опис та обґрунтування системи тестування;
- г) опис отриманих результатів, який має бути достатньо деталізований, щоб дозволити критично оцінити результати незалежно від їх інтерпретації автором;
- д) статистичний аналіз результатів, де це доречно;
- е) розгляд результатів із коментарями щодо спостережуваних і неспостережуваних рівнів впливу та будь-яких незвичайних спостережень;
- є) найменування лабораторії;
- ж) прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) керівника дослідження;
- з) підпис і дату;
- и) місце та період часу, протягом якого було проведено дослідження;

і) ключ для аббревіатур і кодів, незалежно від того, прийняті вони на міжнародному рівні чи ні;

ї) опис математичних і статистичних процедур.

2. Опубліковані дослідження є достатніми, у разі якщо такі дослідження містять достатню кількість даних та інформації для їх незалежної оцінки дослідником. У разі якщо використовуються експериментальні методики, такі методики повинні бути описані так детально, щоб їх можна було відтворити, а дослідник повинен встановити їхню валідність. Резюме досліджень, щодо яких відсутні детальні звіти про проведення таких досліджень, не приймається як належна документація. У разі якщо максимальна межа залишків встановлена відповідно до частини четвертої статті 54 Закону, подання результатів відповідних досліджень не вимагається. У такому випадку в Досьє зазначається інформація виключно про встановлення такої максимальної межі залишків із посиланням на відповідний нормативно-правовий акт. Якщо шлях введення (наприклад, для користувача) не є ідентичним шляху, який використовувався для встановлення максимальної межі залишків відповідно до частини четвертої статті 54 Закону, може виникнути необхідність у нових дослідженнях.

II.3A. Тестування на безпечність

1. Документація з безпечності повинна бути достатньою для оцінки:

а) потенційної токсичності ВЛЗ та будь-яких небезпечних чи небажаних ефектів у цільових видах тварин, які можуть виникнути за запропонованих умов застосування;

б) потенційних ризиків, які можуть виникнути внаслідок контакту людей з ВЛЗ, наприклад, під час його введення тварині;

в) потенційні ризики для навколишнього природного середовища в результаті застосування ВЛЗ.

2. У деяких випадках може бути необхідним тестування метаболітів вихідної сполуки, якщо вони є залишками, що становлять ризик.

3. Допоміжна речовина, яка вперше використовується у ВЛЗ або за новим шляхом введення, повинна розглядатися так само, як і діюча речовина.

II.3A1. Точна ідентифікація ВЛЗ та його діючої речовини (діючих речовин)

- а) Міжнародна непатентована назва;
- б) Назва Міжнародного союзу чистої та прикладної хімії (IUPAC);
- в) номер Хімічної реферативної служби (CAS);
- г) терапевтична, фармакологічна та хімічна класифікація;
- г) синоніми та аббревіатури;
- д) структурна формула;
- е) молекулярна формула,
- є) молекулярна маса;
- и) ступінь чистоти;
- і) якісний та кількісний склад домішок;
- ї) опис фізичних властивостей:
 - точка плавлення;
 - точка кипіння;
 - тиск пари;
 - розчинність у воді та органічних розчинниках, виражена в г/л, із зазначенням температури;
 - щільність;
 - заломлення світла, оптичне обертання тощо;
- й) рецептура ВЛЗ.

II.3A2. Фармакологія

1) Враховуючи, що фармакологічні дослідження мають фундаментальне значення для з'ясування механізмів, за допомогою яких ВЛЗ

виробляє свої терапевтичні ефекти, у Досьє повинні бути включені фармакологічні дослідження, проведені на експериментальних і цільових видах тварин. Дозволяється робити перехресні посилання, якщо застосовано, на дослідження, надані в частині 4 Досьє.

2) У разі якщо ВЛЗ викликає фармакологічні ефекти за відсутності токсичної відповіді або в дозах, нижчих за ті, які необхідні для викликання токсичності, необхідно врахувати такі фармакологічні ефекти під час оцінки безпечності ВЛЗ для користувача.

3) Документація з безпечності повинна передувати деталям фармакологічних досліджень, проведених на лабораторних тваринах, і всій відповідній інформації, отриманій під час клінічних досліджень на цільових тваринах.

II.3A2.1. Фармакодинаміка

Необхідно надати інформацію про механізм дії діючої речовини (діючих речовин) разом з інформацією про первинні та вторинні фармакодинамічні ефекти, щоб допомогти зрозуміти будь-які побічні ефекти під час досліджень на тваринах. Детальний звіт про фармакодинамічні властивості, пов'язані з терапевтичним ефектом, має бути наданий у частині 4A Досьє.

II.3A2.2. Фармакокінетика

Надаються дані про долю діючої речовини та її метаболітів у лабораторних тварин, охоплюючи абсорбцію, дистрибуцію, метаболізм та екскрецію. Дані повинні бути пов'язані з висновками про дозу/ефект у фармакологічних і токсикологічних дослідженнях для визначення адекватного впливу.

II.3A3. Токсикологія

1. Документація з токсикології повинна враховувати настанови, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону щодо загального підходу до тестування та щодо окремих досліджень. Як правило, дослідження токсичності проводяться з діючою речовиною (діючими

речовинами), а не зі сформульованим ВЛЗ, якщо інше не встановлено законодавством.

2. Дослідження на тваринах повинні проводитися на встановлених лініях лабораторних тварин, для яких, бажано, є наявні історичні дані.

3. Токсичність разової дози.

Дослідження токсичності разової дози можуть бути використані для прогнозування:

а) можливих наслідків гострого передозування у цільових видах тварин;

б) можливих наслідків випадкового введення людям;

в) дози, які можуть бути корисно використані в дослідженнях щодо повторних доз.

Дослідження токсичності разової дози повинні виявити гострі токсичні ефекти речовини та часовий перебіг їх початку та ремісії.

Дослідження, які необхідно провести, повинні бути обрані з огляду надання інформації про безпеку користувача, наприклад, якщо очікується значний вплив шляхом вдихання або шкірного контакту користувача з ВЛЗ. У такому разі необхідно вивчити ці шляхи впливу.

4. Токсичність при повторних дозах.

Тестування на токсичність при повторних дозах призначені для виявлення будь-яких фізіологічних та/або патологічних змін, спричинених повторним введенням досліджуваної діючої речовини або комбінації діючих речовин, а також для визначення того, як ці зміни пов'язані з дозуванням.

Як правило, дослідження токсичності повторної дози на одному виді експериментальних тварин є достатніми. Це дослідження може бути замінено дослідженням, проведеним на цільовій тварині. Частота та шлях введення, а також тривалість дослідження повинні бути обрані з урахуванням запропонованих умов клінічного застосування та/або впливу на користувача.

Заявник повинен надати свої аргументи щодо обсягу та тривалості досліджень та обраних дозувань.

5. Толерантність у цільових видах.

Необхідно надати короткий виклад будь-яких ознак толерантності, які спостерігалися під час досліджень, проведених, як правило, з кінцевою рецептурою, у цільових видах відповідно до вимог частини II.4A4 Розділу II цих Вимог. Відповідні дослідження, дози, при яких виникла толерантність, а також відповідні види та породи повинні бути визначені. Повинні бути також надані деталі будь-яких неочікуваних фізіологічних змін. Повні звіти про ці дослідження повинні бути включені до частини 4 Досьє.

6. Репродуктивна токсичність, включаючи токсичність, що розвивається.

Дослідження впливів на репродукцію.

Для ВЛЗ, призначених для застосування в племінних тваринах, необхідно надати дослідження репродуктивної безпечності з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону. Дослідження репродуктивної токсичності на лабораторних тваринах для оцінки впливу на користувача не вимагаються.

7. Дослідження токсичності, що розвивається.

Для оцінки впливу на цільові види тварин дослідження токсичності, що розвивається не вимагається для ВЛЗ, призначених лише для застосування у неплемінних тварин. Для інших ВЛЗ необхідно провести дослідження токсичності, що розвивається принаймні в одного виду тварин, який може бути цільовим видом тварин. У разі якщо дослідження проводиться на цільових видах тварин, необхідно надати короткий виклад, а повний звіт про дослідження – включити до частини 4 Досьє.

Для оцінки безпеки користувача стандартне тестування на токсичність, що розвивається, повинно бути виконане з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону, в усіх випадках, коли можливий суттєвий вплив на користувача.

8. Генотоксичність.

Для виявлення змін в генетичному матеріалі клітин, які може спричинити речовина, необхідно провести тестування на генотоксичний потенціал. Будь-яка речовина, призначена для включення до складу ВЛЗ вперше, повинна бути оцінена на генотоксичні властивості.

Стандартна лінійка тестувань на генотоксичність з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону, повинна бути проведена на діючій речовині (діючих речовинах).

9. Канцерогенність.

Рішення щодо необхідності тестування на канцерогенність повинно враховувати результати тестувань на генотоксичність, співвідношення структура-активність та результати тестування на токсичність при повторних дозах, які можуть продемонструвати потенціал для гіпер-/неопластичних змін.

Необхідно врахувати будь-які відомі для видів тварин особливості механізму токсичності, а також будь-які відмінності в метаболізмі між видами тварин, які були піддані тестуванню, цільовими видами тварин і людьми.

Тестування на канцерогенність повинно проводитися з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону.

10. Винятки.

Якщо ВЛЗ призначений для місцевого застосування, необхідно дослідити системну абсорбцію у цільових видах тварин. Якщо доведено, що системна абсорбція є незначною, тестування на токсичність при повторних дозах, тестування на репродуктивну токсичність і токсичність, що розвивається, та тестування на канцерогенність можуть не проводитися, крім випадків якщо:

а) за умов застосування за призначенням очікується пероральне ковтання ВЛЗ твариною, або

б) за умов застосування за призначенням очікується оральний контакт користувача ВЛЗ.

II.3A4. Інші вимоги

II.3A.4.1. Спеціальні дослідження

Для певних груп речовин або якщо ефекти, які спостерігаються під час досліджень повторних доз на тваринах, включають зміни, що вказують, наприклад, на імунотоксичність, нейротоксичність або ендокринну дисфункцію, необхідні подальші тестування, наприклад, дослідження на сенсibilізацію або тестування на відтерміновану нейротоксичність. Залежно від характеру ВЛЗ може виникнути необхідність проведення додаткових досліджень для оцінки основного механізму токсичного ефекту або потенціалу подразнення.

Для ВЛЗ, для яких можливий вплив на шкіру та очі, необхідно надати дослідження на подразнення та сенсibilізацію. Ці дослідження повинні проводитися з кінцевою рецептурою.

При плануванні таких тестувань та оцінці їх результатів необхідно враховувати стан останніх наукових знань і настанови, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

II.3A.4.2. Спостереження у людей

Необхідно надати інформацію про те, чи використовуються фармакологічно діючі речовини ВЛЗ як лікарські засоби. У разі якщо такі речовини використовуються як лікарські засоби, необхідно, де це доречно, зробити компіляцію всіх спостережуваних ефектів (включаючи побічні реакції) у людей та їх причини, якщо вони можуть бути важливими для оцінки безпечності ВЛЗ, включаючи результати опублікованих досліджень. У разі якщо компоненти ВЛЗ не використовуються або більше не використовуються як лікарські засоби, необхідно вказати відповідні причини, якщо вони є публічно доступними.

II.3A.4.3. Розвиток стійкості та пов'язаний із цим ризик у людей

Вимоги до даних, описані в цьому пункті, поширюються на протибактеріальні речовини та можуть не застосовуватися в повному обсязі до інших видів протимікробних ВЛЗ (зокрема противірусних, протигрибкових та

протипротозойних ВЛЗ). Водночас, цих вимог, у принципі, можна дотримуватися й у інших випадках, де це застосовно.

Для таких ВЛЗ необхідно надати дані про потенційну появу стійких бактерій або детермінантів стійкості, які мають значення для здоров'я людини і які пов'язані з застосуванням ВЛЗ. У зв'язку з цим особливо важливим є механізм розвитку та виділення такої стійкості. Де необхідно, заявник повинен запропонувати заходи для обмеження розвитку стійкості до ВЛЗ, при його застосуванні за призначенням.

Дані щодо стійкості, що стосуються клінічного застосування ВЛЗ на цільових тваринах, повинні розглядатися відповідно до частини II.4A2 Розділу II цих Вимог. Де це доцільно, необхідно зробити перехресне посилання на дані, викладені в Частині II.4A2 Розділу II цих Вимог.

1. Для тварин, призначених для виробництва харчових продуктів, оцінка ризику повинна стосуватися:

а) ідентифікації стійкості бактерій або детермінантів стійкості, які можуть бути пов'язані із захворюванням людини (зоонозні та/або комменсальні бактерії) і обрані шляхом застосування протимікробного ВЛЗ на цільових тваринах (ідентифікація небезпеки);

б) ймовірності вивільнення визначеної небезпеки (небезпек) від цільових видів тварин у результаті застосування ВЛЗ, що розглядається;

в) ймовірності подальшого впливу на людину ідентифікованої небезпеки (небезпек) шляхом споживання харчових продуктів або прямого контакту, а також наслідки, що виникають (несприятливий вплив на здоров'я) для здоров'я людини.

2. Для домашніх тварин розгляд ризику для здоров'я людини чи громадського здоров'я повинен стосуватися:

а) ідентифікації стійких бактерій або детермінантів стійкості, які можуть бути пов'язані із захворюванням людини та обрані шляхом застосування протимікробного ВЛЗ на цільових тваринах;

б) оцінки впливу зоонозних та комменсальних бактерій на цільові види тварин на основі умов застосування ВЛЗ, що розглядається;

в) розгляду подальшого впливу на людину стійкості до протимікробної речовини і наслідків, що виникають для здоров'я людини.

3. Повинна бути розглянута стійкість у навколишньому природному середовищі.

II.3A5. Безпека користувача

Ця частина включає оцінку ефектів, описаних у частинах II.3A - II.3A4 Розділу II цих Вимог, і пов'язує це з типом і ступенем впливу ВЛЗ на людину з метою формулювання відповідних попереджень для користувачів та інших заходів з управління ризиками.

Безпека користувача повинна розглядатися відповідно до настанов, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

II.3A6. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища

1. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища повинна бути виконана для оцінки потенційних шкідливих наслідків застосування ВЛЗ, що можуть спричинити для навколишнього природного середовища, і для визначення ризику таких наслідків. Оцінка також повинна визначити будь-які запобіжні заходи, які можуть бути необхідними для зменшення такого ризику.

2. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища складається з двох етапів. Перший етап оцінки проводиться в усіх випадках. Деталі оцінки надаються відповідно до настанов, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. У деталях такої оцінки зазначаються потенційний вплив ВЛЗ на навколишнє середовище та рівень ризику, пов'язаний із будь-яким таким впливом, беручи до уваги, зокрема:

а) цільовий вид тварин і запропонований спосіб застосування;

б) метод введення, зокрема вірогідний ступінь потрапляння ВЛЗ безпосередньо в системи навколишнього природного середовища;

в) можливе виділення ВЛЗ, його діючих речовин або відповідних метаболітів у навколишнє середовище тваринами, що були піддані лікуванню; персистенція в таких виділеннях;

в) утилізацію невикористаного ВЛЗ чи інших відходів.

3. На другому етапі необхідно провести подальше спеціальне дослідження долі та впливу ВЛЗ на окремі екосистеми відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. Ступінь впливу ВЛЗ на навколишнє природне середовище та доступна інформація про фізичні/хімічні, фармакологічні та/або токсикологічні властивості відповідної речовини (речовин), включаючи метаболіти у разі виявленого ризику, яка була отримана під час проведення інших тестувань і випробувань, які передбачені Законом, повинні бути взяті до уваги.

4. Для ВЛЗ, призначених для видів тварин, що призначені для виробництва харчових продуктів, стійкі, біоаккумулятивні та токсичні речовини (РВТ-речовини) або дуже стійкі та дуже біоаккумулятивні речовини (vPvB-речовини) необхідно класифікувати відповідно до Закону України «Про забезпечення хімічної безпеки та управління хімічною продукцією» та оцінити відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

II.3Б. Тестування на залишки

1. Метою дослідження виведення залишків із їстівних тканин або з яєць, молока та меду (воску, за доцільності), отриманих від тварин, що були піддані лікуванню, є визначення, за яких умов і в якому обсязі залишки можуть зберігатися в харчових продуктах, вироблених із цих тварини. Такі дослідження повинні дозволити визначити період виведення.

2. Щодо ВЛЗ, призначених для застосування у тварин, призначених для виробництва харчових продуктів, документація щодо залишків повинна показувати:

а) якою мірою та протягом якого часу залишки ВЛЗ або його метаболітів зберігаються в їстівних тканинах тварин, що були піддані лікуванню, або в отриманому з них молоці, яйцях та/або меді (воску, за доцільності);

б) можливість встановити реалістичні періоди виведення, яких можна дотримуватися в практичних умовах ведення тваринництва з метою запобігання будь-якому ризику для здоров'я споживача харчових продуктів від тварин, що були піддані лікуванню;

в) що аналітичний метод (аналітичні методи), використаний (використані) у дослідженні виведення залишків, належним чином валідований (валідовані), щоб забезпечити необхідну впевненість у тому, що подані дані про залишки є придатними як основа для періоду виведення.

II.3Б1. Ідентифікація ВЛЗ

Надається ідентифікація ВЛЗ, використаного при тестуванні, включаючи:

а) склад;

б) результати фізико-хімічних (активність і чистота) тестувань для відповідної серії (серій);

в) ідентифікацію серії.

II.3Б2. Виведення залишків (метаболізм і кінетика залишків)

1. Метою цих досліджень, які вимірюють швидкість, з якою залишки виводяться в цільовій тварині після останнього введення ВЛЗ, є визначення періодів виведення, необхідних для забезпечення відсутності залишків, які можуть становити небезпеку для споживачів, наявні в харчових продуктах, отриманих від тварин, що були піддані лікуванню.

2. Необхідно повідомити про поточний статус максимальної межі залишків для компонентів ВЛЗ у відповідних цільових видів тварин.

3. Рівні наявних залишків повинні бути визначені через достатню кількість часових точок після того, як дослідні тварини отримали останню

дозу ВЛЗ. Дослідження на ссавцях, птахів і водних видів тварин, а також дослідження залишків у меді повинні проводитися з урахуванням вимог, передбачених статтею 63 Закону.

4) На основі проведеної оцінки має бути обґрунтовано запропонований період виведення.

П.3БЗ. Аналітичний метод залишків

Дослідження виведення залишків, аналітичний метод (аналітичні методи) та його (їх) валідація повинні проводитися з урахуванням вимог, передбачених статтею 63 Закону.

Аналітичний метод повинен враховувати стан наукових і технічних знань на момент подання заяви.

П.4. Частина 4 Досьє: документація щодо ефективності (доклінічні дослідження та клінічні випробування)

П.4А. Доклінічні дослідження

Доклінічні дослідження спрямовані на вивчення безпечності та ефективності ВЛЗ для цільових тварин і необхідні для встановлення фармакологічної активності, фармакокінетичних властивостей, дози та інтервалу дозування, стійкості (якщо застосовано) і толерантності ВЛЗ у цільових тварин.

П.4А1. Фармакологія

П.4А.1.1. Фармакодинаміка

1. Повинні бути охарактеризовані фармакодинамічні ефекти діючої речовини (речовин), що входять до складу ВЛЗ.

2. Механізм дії та фармакологічні ефекти, на яких рекомендоване застосування базується на практиці, мають бути належним чином описані, включаючи вторинні ефекти (за наявності). Повинен бути досліджений вплив на основні функції організму. Результати повинні бути виражені в кількісних значеннях (наприклад, з використанням кривих доза-ефект та/або кривих час-ефект) і, де це можливо, у порівнянні з речовиною, активність якої добре

відома (у випадках, де активність стверджується як вища в порівнянні з речовиною, активність якої добре відома, повинна бути продемонстрована різниця та показана як статистично значуща).

3. Повинен бути досліджений будь-який вплив інших характеристик ВЛЗ (таких як шлях введення або рецептура) на фармакологічну активність діючої речовини.

4. У разі використання експериментальних методик, що не є стандартними процедурами, такі методики повинні бути детально описані, щоб дозволити їх відтворити та встановити їх валідність. Експериментальні результати повинні бути викладені чітко, а результати будь-яких статистичних порівнянь – представлені.

5. Будь-яка кількісна зміна реакцій внаслідок повторного введення речовини повинна бути вивчена, якщо не надано вагомих причин для протилежного.

II.4A.1.2. Фармакокінетика

1. Базові фармакокінетичні дані про діючу речовину є необхідними для оцінки безпеки та ефективності ВЛЗ для цільових видів тварин, зокрема у разі нової речовини або рецептури.

2. Цілі фармакокінетичних досліджень на цільових видах тварин можуть бути розділені на такі складові:

а) для опису основних фармакокінетичних характеристик діючої речовини у рецептурі, а саме засвоєння, дистрибуцію, метаболізм та виведення);

б) використання цих базових фармакокінетичних характеристик для оцінки взаємозв'язків між схемою дозування, концентрацією в плазмі та тканинах протягом часу, а також фармакологічними, терапевтичними чи токсичними ефектами;

в) де це доречно, для порівняння фармакокінетичних параметрів між різними цільовими видами тварин і виявлення можливих видових

відмінностей, що впливають на безпечність та ефективність ВЛЗ для цільових тварин;

г) де це доречно, для порівняння біодоступності для підтримки обміну інформацією з безпечності та ефективності між різними ВЛЗ, фармацевтичними формами, силами дії або шляхами введення, або порівнювати вплив змін у виробництві або складі.

3. У цільових видах тварин фармакокінетичні дослідження переважно необхідні як доповнення до фармакодинамічних досліджень для допомоги у встановленні безпечних та ефективних схем дозування (шлях і місце введення, доза, інтервал між дозами, кількість введень тощо). За потреби можуть проводитися додаткові фармакокінетичні дослідження для встановлення схем дозування з урахуванням певних популяційних змінних.

4. Якщо фармакокінетичні дослідження надані відповідно до Частини 3 Досьє, дозволяється зробити перехресне посилання на ці дослідження. Для фіксованих комбінацій застосовуються вимоги, визначені у Розділі IV цих Вимог.

II.4A2. Розвиток стійкості та пов'язаний з цим ризик у тварин

1. Для відповідних ВЛЗ (наприклад, протимікробних, протипаразитарних) надається інформація про наявну стійкість (якщо застосовано) та про потенційне виникнення стійкості, що може мати клінічне значення для заявленого показання у цільових видах тварин. За можливості, необхідно представити інформацію про механізм (механізми) стійкості, молекулярно-генетичну основу стійкості та швидкість передачі детермінантів стійкості. У разі доцільності має бути представлена інформація про спільну та перехресну стійкість. Заявник пропонує заходи щодо обмеження розвитку стійкості організмів, які мають клінічне значення для призначеного застосування ВЛЗ.

2. Стійкість, що стосується ризиків для людей, повинна розглядатися відповідно до пункту 3 частини II.3A4 Розділу II цих Вимог. Де це доцільно, необхідно зробити перехресне посилання на дані, викладені в пункті 3 частини II.3A4 Розділу II цих Вимог.

П.4А3. Визначення та підтвердження дози

Надаються відповідні дані для обґрунтування запропонованої дози, інтервалу дозування, тривалості лікування та будь-якого інтервалу повторного лікування.

Для досліджень, проведених у реальних умовах, відповідна інформація надається, як зазначено в частині П.4В Розділу II цих Вимог, якщо інше не обґрунтовано належним чином.

П.4А4. Толерантність у цільових видах тварин

Місцева та системна толерантність ВЛЗ повинна бути досліджена на цільових видах тварин. Метою досліджень безпечності на цільових тваринах є визначення ознак нетолерантності та встановлення адекватного запасу безпечності при використанні рекомендованого шляху (шляхів) введення. Досягнення цієї мети може здійснюватися шляхом збільшення дози та/або тривалості лікування. Звіт (звіти) про дослідження повинні містити детальну інформацію про всі очікувані фармакологічні ефекти та всі побічні реакції. Дослідження безпечності на цільових тваринах повинні проводитися з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону та відповідати настановам, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. Інші доклінічні дослідження, включаючи дослідження, наведені в частині 3 Досьє, і клінічні випробування, а також відповідна інформація з опублікованої літератури також можуть надати інформацію про безпечність для цільових видів тварин. Дослідження токсичності, що розвивається, проведені на цільових видах тварин, повинні бути включені до цієї частини, а їх короткий виклад повинен бути наданий у Частині 3 Досьє.

П.4Б. Клінічні випробування

П.4Б1. Загальні принципи

1. Клінічні випробування повинні бути сплановані, проводитися та передбачати звітування з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону та настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. Дані, що є результатом клінічного випробування, проведеного за

межами України можуть бути враховані відповідно до частини шостої статті 63 Закону та за умови, якщо такі дані є достатньо репрезентативними для ситуації в Україні.

2. Експериментальні дані, такі як дослідницькі або пілотні випробування, або результати неекспериментальних підходів повинні бути підтверджені клінічними випробуваннями, якщо інше не обґрунтовано.

3. Метою клінічних випробувань є перевірка в реальних умовах цільової тварини щодо безпечності та ефективності ВЛЗ за звичайних умов утримання тварин та/або як частини звичайної ветеринарної практики. Вони повинні продемонструвати дію ВЛЗ після введення передбачуваним цільовим видам із застосуванням запропонованої схеми дозування та запропонованого шляху (запропонованих шляхів) введення. План випробування має бути спрямований на підтримку показань та врахування будь-яких протипоказань відповідно до виду тварини, її віку, породи та статі, вказівок для застосування ВЛЗ, а також будь-яких побічних реакцій, які він може мати.

4. Клінічні випробування повинні проводитися відповідно до детального протоколу випробувань.

5. Для рецептур, призначених для використання у клінічних випробуваннях в Україні, слова «тільки для ветеринарного клінічного випробування» на маркуванні мають бути помітними та чіткими, і наноситися у спосіб, що унеможлиблює їх видалення.

6. Якщо інше не обґрунтовано, клінічні випробування проводяться на контрольних тваринах (контрольовані клінічні випробування). Результати ефективності, отримані з новим ВЛЗ, повинні бути порівняні з результатами у цільових видах тварин, які отримали зареєстрований ВЛЗ, що продемонстрував прийнятний рівень ефективності та пройшов державну реєстрацію для запропонованого показання (запропонованих показань) у тих самих цільових видах тварин, або плацебо, або тварин, що не отримували лікування. Необхідно повідомляти про всі отримані результати, як позитивні, так і негативні.

7. Під час розробки протоколу, а також при аналізі та оцінці результатів клінічних випробувань необхідно використовувати статистичні принципи, з урахуванням настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону, якщо інше не обґрунтовано.

II.4Б2. Документація

II.4Б2.1. Результати доклінічних досліджень

У разі можливості, необхідно надати відомості про результати:

а) тестувань, що демонструють фармакологічну активність, включаючи тестування, що демонструють фармакодинамічні механізми, що лежать в основі терапевтичного ефекту, і тестування, що демонструють основний фармакокінетичний профіль;

б) тестувань та досліджень на стійкість, якщо застосовано;

в) тестувань, що демонструють безпечність у цільових тварин;

г) тестувань для визначення та підтвердження дози (включаючи інтервал дозування, тривалість лікування та будь-який інтервал повторного лікування).

Якщо під час тестування виникають неочікувані результати, вони повинні бути детально описані. Відсутність будь-яких даних має бути обґрунтована. У звітах про доклінічні дослідження надаються такі відомості:

а) резюме (стислий виклад);

б) протокол дослідження;

в) детальний опис цілей, розробки та проведення, включаючи використані методи, прилади та матеріали, а також дані про вид, вік, вагу, стать, кількість, породу або лінію тварин, ідентифікацію тварин, дозу, шлях і графік введення;

г) статистичний аналіз результатів, якщо застосовано;

г) об'єктивний розгляд отриманих результатів, яке веде до висновків щодо ефективності та безпечності ВЛЗ для цільових тварин.

II.4B2.2. Результати клінічних випробувань

Усі відомості вносяться кожним із дослідників в індивідуальні аркуші запису у разі індивідуального лікування та колективні аркуші у разі колективного лікування.

Власник реєстраційного посвідчення повинен вжити всіх необхідних заходів для забезпечення того, щоб оригінали документів, які стали основою наданих даних, зберігалися протягом щонайменше п'яти років після того, як державну реєстрацію ВЛЗ припинено.

Стосовно кожного клінічного випробування клінічні спостереження повинні підсумовуватися в короткому описі випробувань та їх результатів із зазначенням, зокрема:

а) кількості контрольних і дослідних тварин, які отримували лікування індивідуально або колективно, з розподілом за їх видами, породами або лініями, віком і статтю;

б) кількості тварин, передчасно вилучених з випробувань, і причини такого вилучення;

в) у випадку контрольних тварин, чи вони:

не отримували лікування,

отримували плацебо, або

отримували інший ВЛЗ, зареєстрований в Україні та/або авторизований (зареєстрований) в Європейському Союзі чи в державі – члені Європейського Союзу, який продемонстрував прийнятний рівень ефективності із показанням (показаннями) для застосування у тих самих цільових видах тварин, або

отримували ту саму досліджувану діючу речовину у відмінній рецептурі або відмінним шляхом;

г) частоти спостережуваних побічних реакцій;

г) спостережень щодо впливу на продуктивність тварин, за доцільності;

д) деталей щодо дослідних тварин, які можуть бути у підвищеному ризику через їхній вік, спосіб вирощування чи відгодівлі, або мету, для якої вони призначені, або тварин, фізіологічний або патологічний стан яких потребує особливої уваги;

е) статистичної оцінки результатів.

Головний дослідник повинен зробити загальні висновки щодо ефективності та безпечності для цільових тварин ВЛЗ за запропонованих умов застосування, та зокрема будь-якої інформації щодо показань та протипоказань, дозування та середньої тривалості лікування і, де це доречно, будь-яких взаємодій, що спостерігалися з іншими ВЛЗ або кормовими добавками, а також будь-яких особливих застережень, яких слід дотримуватися під час лікування, та клінічних ознак передозування, якщо такі спостерігаються.

Розділ III. Вимоги до біологічних ВЛЗ

Біологічні ВЛЗ, за винятком випадків, коли вони призначені для застосування, як визначено у Розділах IV і V повинні відповідати Закону та вимогам, викладеним у цьому Розділі.

Розділ IIIa. Вимоги до біологічних ВЛЗ, крім імунобіологічних ВЛЗ

Біологічні ВЛЗ, за винятком імунобіологічних ВЛЗ та інших випадків, визначених у Розділі IV цих Вимог, повинні відповідати вимогам, зазначеним у цьому Розділі.

Дозволяється гнучкість щодо дотримання вимог, зазначених у цьому Розділі, за умови, що відхилення від вимог будуть науково обґрунтованими та базуватися на конкретних властивостях біологічного ВЛЗ. Залежно від характеру ВЛЗ, для окремих речовин можуть бути необхідні дані про безпечність на додаток до вимог, зазначених у цьому Розділі.

IIIa.1. Частина 1 Досьє: резюме (стислий виклад) досьє

Застосовуються вимоги, зазначені у розділі I цих Вимог.

Ша.2. Частина 2 Досьє: документація з якості (фізико-хімічна, біологічна або мікробіологічна інформація)

Ша.2А. Опис ВЛЗ

Ша.2А1. Якісний та кількісний склад

1. Необхідно зазначити якісний та кількісний склад біологічного ВЛЗ, зокрема інформацію про:

а) діючу речовину (діючі речовини);

б) складову (складові) допоміжної речовини (допоміжних речовин), незалежно від їх характеру чи використаної кількості, включаючи ад'юванти, консерванти, стабілізатори, загусники, емульгатори, барвники, ароматизатори та ароматичні речовини, маркери тощо;

в) склад, а саме перелік усіх компонентів форми дозування та їх кількість у розрахунку на одиницю (включаючи надлишки, за наявності), функцію компонентів та посилання на їхні стандарти якості (наприклад, збірні монографії або специфікації виробника);

г) супровідний розчинник (розчинники) для відновлення;

д) тип ємності та закупорювальної системи, що використовується для форми дозування та для будь-яких супровідних розчинників для відновлення і виробів, якщо застосовно. Якщо виріб не постачається разом із біологічним ВЛЗ, необхідно надати відповідну інформацію про виріб.

2. Щоб надати кількісний склад усіх діючих речовин і допоміжних речовин ВЛЗ, необхідно, залежно від відповідної фармацевтичної форми, вказати масу або кількість одиниць біологічної активності, або на одиницю дозування або на одиницю маси чи об'єму кожної діючої речовини та допоміжної речовини.

3. Біологічна активність зазначається на одиницю маси або об'єму де це можливо. У разі встановлення міжнародної одиниці біологічної активності, використовується така одиниця, якщо інше не обґрунтовано. Якщо

міжнародна одиниця біологічної активності не встановлена, одиниці біологічної активності виражаються таким чином, щоб надати однозначну інформацію про активність речовин з використанням, де це можливо, одиниць Європейської фармакопеї.

4. Під час опису складових біологічних ВЛЗ застосовуються такі вимоги:

а) для речовин, які містяться в Державній фармакопеї України, а в разі відсутності в ній відповідного опису – Європейській фармакопеї або офіційній фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, зазначається основна назва відповідної монографії, яка буде обов'язковою для всіх таких речовин, з посиланням на відповідну фармакопею;

б) для інших речовин – міжнародна непатентована назва речовини, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я, яка може супроводжуватися іншою непатентованою назвою або, за її відсутності – точним науковим позначенням; речовини, які не мають міжнародної непатентованої назви або точного наукового позначення описуються шляхом викладу того, як і з чого вони були виготовлені, доповненого, де це доречно, будь-якими іншими відповідними деталями;

в) для барвників – позначення кодом «Е», присвоєним їм відповідно до законодавства про харчові продукти.

Ша.2А2. Розробка ВЛЗ

1. Надається пояснення, але не обмежуючись, щодо:

а) вибору складу та вибору компонентів, зокрема їх призначених функцій і відповідних концентрацій;

б) включення до складу консерванту, яке підлягає обґрунтуванню;

в) первинного пакування, а також придатності ємності та закупорювальної системи, що використовуються для зберігання та застосування готового ВЛЗ. Дослідження взаємодії між готовим ВЛЗ і первинним пакуванням надається у випадках, коли існує ризик такої взаємодії, зокрема для ін'єкційних форм;

г) мікробіологічних характеристик (мікробіологічної чистоти та протимікробної активності), а також інструкції щодо застосування;

г) можливого подальшого пакування, вторинного пакування, якщо це необхідно;

д) запропонованого розміру пакування, з урахуванням запропонованого шляху введення, дозування та цільових видів тварин;

е) будь-якого надлишку (надлишків) у рецептурі для гарантування мінімальної активності наприкінці терміну придатності, з відповідним обґрунтуванням;

є) вибору виробничого процесу діючої речовини та готового ВЛЗ;

ж) відмінностей між виробничим процесом (виробничими процесами), що застосовувався для виготовлення серій для клінічних випробувань, та виробничим процесом, призначеним для виробництва ВЛЗ промисловим способом або методом, що включає промисловий процес, описаним у Досьє;

з) точності дози (доз), у разі якщо дозуючий виріб постачається разом із готовим ВЛЗ, що має бути продемонстровано;

и) використання супровідного тесту із готовим ВЛЗ (наприклад, діагностичного тесту), у разі якщо таке використання рекомендоване, з наданням відповідної інформації про такий тест.

2. Пояснення, зазначене у пункті 2 цієї Частини має бути підтверджено науковими даними щодо розробки ВЛЗ.

ІІІа.2А3. Характеризація

ІІІа.2А3.1. Визначення структури та інших характеристик

1. Характеризація біотехнологічної або біологічної речовини, яка включає визначення фізико-хімічних властивостей, біологічної активності, імунохімічних властивостей, чистоти та домішок, із використанням відповідних методик є необхідною для встановлення відповідної специфікації. Посилання виключно на літературні дані не допускається, якщо інше не обґрунтовано наявними попередніми знаннями про подібні молекули для

модифікацій, які не викликають занепокоєння з точки зору безпечності. Така характеристика повинна бути виконана на етапі розробки та, де необхідно, після внесення істотних змін у процес.

2. Надається вся відповідна інформація про первинну структуру, вторинну структуру та структуру вищого порядку, включаючи посттрансляційні модифікації (наприклад, глікоформи) та інші модифікації діючої речовини.

3. Надаються деталі щодо біологічної активності, а саме специфічної здатності або здатності ВЛЗ досягати визначеного біологічного ефекту. Біологічна активність, як правило, визначається або оцінюється із використанням відповідного, надійного та кваліфікованого методу. Відсутність такого аналізу повинно бути обґрунтованим. Визнається, що обсяг даних щодо характеристики збільшуватиметься під час розробки.

4. Надається обґрунтування вибору методів, що використовуються для характеристики, а також їх придатність.

Ша.2А3.2. Домішки

1. Враховуються домішки, пов'язані з технологічним процесом, (наприклад, білки клітини-господаря, ДНК клітини-господаря, залишки середовища, вилуговувані речовини з колонок), а також домішки, пов'язані з ВЛЗ (наприклад, прекурсори, розщеплені форми, продукти розпаду, агрегати). Надається кількісна інформація про домішки, включаючи максимальну кількість для найвищої дози. Для окремих домішок, пов'язаних із технологічним процесом, наприклад, протипінних агентів, допускається оцінка очищення.

2. У разі надання для окремих домішок лише якісних даних таке надання підлягає обґрунтуванню.

Ша.2Б. Опис методу виробництва

1. Опис методу виробництва повинен бути складений таким чином, щоб дати належний опис характеру застосовуваних операцій.

2. Надається інформація про найменування, місцезнаходження та обов'язки кожного виробника, включаючи підрядників, і кожної запропонованої виробничої дільниці чи потужності, задіяної у виробництві, тестуванні та випуску серії.

3. Опис виробничого процесу повинен включати щонайменше:

а) різні етапи виробництва, включаючи виробництво діючої речовини та опис етапів очищення;

б) технологічну схему всіх послідовних етапів, для оцінки відтворюваності виробничої процедури та ризиків несприятливого впливу на готові ВЛЗ, зокрема мікробіологічного забруднення;

в) у разі безперервного виробництва – повні відомості про запобіжні заходи, вжиті для забезпечення однорідності та консистенції кожної серії готового ВЛЗ, а також інформацію про те, як визначається серія та запропонований розмір (розміри) комерційної серії;

г) перелік усіх речовин, що використовуються на відповідних стадіях, у тому числі речовини, які не можуть бути відновлені в процесі виробництва;

г) деталі операцій змішування, із зазначенням кількісних даних про всі використані речовини, включаючи зразок для репрезентативної виробничої серії;

д) перелік заходів контролю в процесі виробництва, включаючи стадію виробництва, на якій вони здійснюються, та критерії прийнятності;

е) для стерильних ВЛЗ, де використовуються нефармакопейні умови стерилізації – деталі процесів стерилізації та/або асептичних процедур, що використовуються.

4. Для критичних кроків або критичних аналізів, що використовуються у виробничому процесі (наприклад, валідації процесу стерилізації або асептичної обробки чи наповнення) надається їх опис, документація та результати їх валідації та/або оцінки. Валідація виробничого процесу в цілому повинна бути продемонстрована із наданням результатів трьох послідовних серій, вироблених із використанням описаного методу.

ІІа.2В. Виробництво та контроль вихідних матеріалів

1. У цьому пункті термін «вихідні матеріали» означає усі компоненти, включаючи діючі речовини, що використовуються у виробництві біологічного ВЛЗ. Поживне середовище, яке використовується для виробництва діючих речовин, вважається одним вихідним матеріалом.

2. Інформація про якісний та кількісний склад надається з урахуванням її значення для якості готового ВЛЗ та пов'язаних з ним ризиків.

3. У разі якщо для приготування поживних середовищ використовуються матеріали тваринного походження, зазначаються вид тварин і використана тканина, а також підтверджується відповідність відповідним монографіям, включаючи загальні монографії та загальні розділи Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї.

4. Заявник повинен надати документацію, щоб продемонструвати, що вихідні матеріали, включаючи посівні матеріали, посівні культури (cell seeds), серії сироватки та інший матеріал, що походить від видів тварин, які можуть передавати ТГЕ, а також виробництво ВЛЗ відповідають настановам, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону, а також відповідній монографії Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї.

5. Сертифікати придатності (certificate of suitability), видані Європейським Директоратом з якості лікарських засобів та охорони здоров'я, з посиланням на відповідну монографію Європейської Фармакопеї, можуть використовуватися для демонстрації відповідності (у разі наявності).

6. Досьє повинно включати специфікації, інформацію про тестування, які необхідно провести для контролю якості всіх серій вихідних матеріалів і результати з серії всіх використаних компонентів, які надаються відповідно до наведених нижче положень.

7. Сертифікати аналізу повинні бути представлені для вихідних матеріалів, щоб продемонструвати відповідність визначеній специфікації.

8. Барвник повинен відповідати вимогам законодавства про харчові продукти.

9. Використання антибіотиків та консервантів під час виробництва має відповідати Державної фармакопеї України або Європейській фармакопеї.

10. Для новітніх допоміжних речовин – допоміжна речовина, яка вперше використовуються в Україні та/або Європейському Союзі у ВЛЗ або за новим шляхом введення, – повинна бути надана детальна інформація про виробництво, характеристизацію та контроль, з перехресними посиланнями на підтверджуючі дані з безпечності, як клінічні, так і неклінічні. Для барвниками, декларації про відповідність, як зазначено в пунктах 3 і 4 частини II.2C2 Розділу II цих Вимог, вважаються достатніми.

IIIa.2B1. Вихідні матеріали, що зазначені у фармакопях

1. Монографії Державної фармакопеї України та Європейської Фармакопеї є застосовними до всіх вихідних матеріалів, які містяться в ній, крім випадків, коли інше належним чином обґрунтовано.

2. Опис аналітичних методів може бути замінено детальним посиланням на відповідну фармакопею.

3. Регулярні тестування, кожної серії вихідних матеріалів повинні відповідати тому як зазначено в Досьє. У разі використання тестувань, відмінних від зазначених у фармакопеї, необхідно надати обґрунтування відповідності вихідних матеріалів вимогам відповідної фармакопеї.

4. У разі якщо специфікація, що міститься в монографії Державної фармакопеї України, Європейської Фармакопеї або в офіційній фармакопеї держави-члена Європейського Союзу, є недостатньою для забезпечення якості речовини, Держпродспоживслужба може звернутися до заявника із запитом надати більш відповідні специфікації. У такому випадку, Держпродспоживслужба повинна поінформувати про недостатність специфікації для забезпечення якості речовини орган, відповідальний за відповідну фармакопею.

IIIa.2B2. Вихідні матеріали, що не зазначені у фармакопеї

Ша.2В2.1. Вихідні матеріали біологічного походження

1. У разі використання у виробництві ВЛЗ вихідних матеріалів, зокрема мікроорганізмів, тканин рослинного чи тваринного походження, клітин або рідин (у тому числі кров) людського або тваринного походження, а також біотехнологічних клітинних конструкцій, необхідно описати та задокументувати їх походження, у тому числі географічний регіон, і історію. Повинні бути вказані походження, загальний стан здоров'я та імунологічний статус тварин, які використовуються для виробництва, а також використовуватися визначені пули вихідних матеріалів.

2. Відсутність сторонніх агентів (бактерій, мікоплазми, грибків і вірусів) повинна бути продемонстрована відповідно до Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї для посівних матеріалів, включаючи посівні культури (cell seeds) і пули сироватки, і, якщо це можливо, вихідних матеріалів, з яких вони отримані.

3. Необхідно надати інформацію про всі речовини біологічного походження, що використовуються на будь-якій стадії виробничої процедури. Інформація повинна включати стратегію виробництва, процедури очищення та інактивації з їх валідацією та всі процедури контролю в процесі виробництва, що призначені для забезпечення якості, безпечності та послідовності серій готового ВЛЗ, а також деталі будь-яких тестувань на забруднення, що проводяться для кожної серії речовини. Необхідно надати будь-які особливі запобіжні заходи, які можуть бути необхідні під час зберігання вихідного матеріалу, і, якщо необхідно, термін його зберігання.

4. У разі використання вихідних матеріалів тваринного або людського походження, необхідно описати заходи, які використовуються для забезпечення відсутності сторонніх агентів. У разі виявлення або підозри наявності сторонніх агентів, відповідний матеріал необхідно вилучити або обробити, з використанням валідованої обробки, щоб зменшити ризик присутності. Якщо після обробки виявлено сторонні агенти або існує підозра їх наявності, відповідний матеріал використовується за умови, що подальша

обробка ВЛЗ забезпечує їх усунення та/або інактивацію; необхідно продемонструвати усунення та/або інактивацію таких сторонніх агентів.

5. Якщо використовуються культури клітин, повинно бути показано, що характеристики клітин залишаються незмінними до найвищого рівня пасажу, який використовується у виробництві.

6. Для генетично модифікованих вихідних матеріалів така інформація повинна включати такі деталі, як опис вихідних клітин або штамів, конструкція вектора експресії (назва, походження, функція реплікону, промотора, енхансера та інших регуляторних елементів), контроль за послідовністю ДНК або РНК, що ефективно була вставлена, олігонуклеотидні послідовності плазмідного вектора в клітинах, плазміда, що використовувалася для котрансфекції, додані або видалені гени, біологічні властивості кінцевої конструкції та експресовані гени, кількість копій і генетична стабільність.

7. Щодо ВЛЗ, що містять або складаються з ГМО, частина Досьє щодо якості також повинна супроводжуватися документами, передбаченими пунктом 3 частини п'ятої статті 55 Закону.

8. У разі необхідності, надаються зразки біологічного вихідного матеріалу або реагентів, що використовуються в процедурах тестувань, для забезпечення Держпродспоживслужбою проведення контрольних тестувань.

ІІІа.2В2.2. Вихідні матеріали небіологічного походження

1. Опис повинен надаватися у формі монографії за такими заголовками:

а) назва вихідного матеріалу, що відповідає вимогам пункту 4 частини ІІІа.2А1 Розділу ІІІа цих Вимог, повинна бути доповнена будь-якими комерційними чи науковими синонімами;

б) опис вихідного матеріалу, викладений у формі, подібній до тієї, що використовується в описовій частині в Європейській Фармакопеї;

в) функція вихідного матеріалу;

г) методи ідентифікації;

д) будь-які спеціальні запобіжні заходи, які можуть бути необхідними під час зберігання вихідного матеріалу та, якщо необхідно, термін його зберігання повинні бути надані.

ІІІа.2Г. Контрольні тестування під час виробничого процесу

1. Досьє включає відомості про контрольні тестування в процесі виробництва, які проводяться на проміжних етапах виробництва з метою перевірки постійності виробничого процесу та кінцевого ВЛЗ. Специфікації встановлюються для кожного контрольного тестування, а відповідні аналітичні методи повинні бути описані. Необхідно забезпечити перевірку контрольних тестувань, якщо інше не обґрунтовано.

2. Специфікація для серії (серій) діючої речовини повинна визначати критерії прийнятності разом із тестуваннями, які використовуються для здійснення належного контролю якості діючої речовини. Необхідно включити тестування на біологічну активність, якщо інше не обґрунтовано. Для домішок, з урахуванням міркувань безпечності, необхідно встановити верхні межі. Необхідно визначити мікробіологічну якість діючої речовини. Відсутність сторонніх агентів (бактерій, мікоплазми, грибків і вірусів) демонструється відповідно до Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї.

3. Тестування проводяться таким чином, щоб використовувати мінімальну кількість тварин і спричиняти найменший біль, страждання, стрес чи тривалу шкоду. За наявності, необхідно використовувати альтернативне тестування *in vitro*, якщо це призводить до заміни або зменшення використання тварин або зменшення страждань.

ІІІа.2Г. Контрольні тестування готового ВЛЗ

ІІІа.2Г1. Специфікація готового ВЛЗ

Для всіх тестувань, опис методик для аналізу готового ВЛЗ викладається достатньо детально для оцінки його якості.

У разі наявності відповідних монографій, якщо процедури тестування і межі, є відмінні від тих, що згадані в монографіях Державної фармакопеї

України, Європейської фармакопеї або офіційної фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, чи не відповідають їм, надається доказ того, що готовий ВЛЗ, якщо протестований відповідно до цих монографій, відповідає вимогам якості цієї фармакопеї для відповідної фармацевтичної форми. У Досьє надається перелік тестування, які проводяться на репрезентативних зразках кожної серії готового ВЛЗ. Необхідно зазначити частоту тестувань, що проводяться на кінцевому незапакованому ВЛЗ, замість серії або серіях, виготовлених з нього, якщо це застосовано. Обґрунтовується частота тестувань, які не проводяться регулярно, а також зазначаються та обґрунтовуються критерії прийнятності для випуску. Необхідно надати валідацію контрольних тестувань, що проводяться на готовому ВЛЗ.

З міркувань безпеки для домішок встановлюються верхні граничні межі.

ІІІа.2Г2. Опис методів і валідація тестувань для випуску

1. Загальні характеристики.

Тестування загальних характеристик, де це застосовано, повинні стосуватися зовнішнього вигляду готового ВЛЗ та фізичних або хімічних тестувань, таких як рН, осмоляльність тощо. Для кожної з таких характеристик Заявник встановлює специфікації з відповідними межами достовірності у кожному конкретному випадку.

2. Тестування на ідентифікацію та активність.

У разі необхідності, проводиться спеціальне тестування для ідентифікації діючої речовини. Коли доречно, тестування на ідентифікацію можна поєднати з тестуванням на активність.

З метою демонстрації того, що кожна серія ВЛЗ буде містити відповідну активність для забезпечення її безпечності та ефективності, необхідно провести тестування на активність або тестування на кількісне визначення діючої речовини, або тестування на кількісне вимірювання функціональності (біологічної активності/функціонального ефекту), що пов'язані з відповідними біологічними властивостями,.

Біологічне дослідження є обов'язковим у разі, якщо фізико-хімічні методи не надають достатньої інформації про якість ВЛЗ. Такий аналіз повинен, коли це можливо, включати референтні матеріали та статистичний аналіз, що дозволить розрахувати межі достовірності. У разі неможливості проведення таких тестування на готовому ВЛЗ, вони можуть проводитися на проміжній стадії, якомога пізніше у виробничому процесі.

У разі якщо під час виробництва готового ВЛЗ відбувається розпад, необхідно вказати максимально прийнятні рівні окремих і загальних продуктів розпаду безпосередньо після виробництва.

3. Ідентифікація та аналіз компонентів допоміжних речовин.

Наскільки це необхідно, допоміжна речовина (речовини) повинна підлягати тестуванню щонайменше на ідентифікацію. Тестування на верхню та нижню межі щодо консервантів, а також тестування верхньої межі будь-яких інших компонентів допоміжних речовин, які можуть спричинити побічну реакцію, є обов'язковими. Якщо застосовано, кількість і характер ад'юванта та його компонентів необхідно перевірити на готовому ВЛЗ, якщо інше не обґрунтовано.

4. Тестування на стерильність і чистоту.

Відсутність сторонніх агентів (бактерій, мікоплазми, грибів та бактеріального ендотоксину, якщо це доречно) має бути продемонстровано відповідно до Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї. Відповідні тестування для демонстрації відсутності забруднення іншими речовинами проводяться відповідно до характеру біологічного ВЛЗ, методу та умов виробництва. Якщо для кожної серії регулярно використовується менше тестувань, ніж вимагає відповідна фармакопея, тестування, що проводяться, повинні бути критичними для відповідності монографії. Надаються докази того, що біологічний ВЛЗ відповідатиме вимогам за умови проведення повного тестування відповідно до монографії.

5. Залишкова вологість.

Кожна серія ліофілізованого ВЛЗ або таблеток повинні бути протестовані на залишкову вологість.

6. Об'єм наповнення.

Необхідно провести відповідні тестування для демонстрації коректного об'єму наповнення.

ІІІа.2ГЗ. Референтні стандарти чи матеріали

Надається інформація про виробничий процес, використаний для створення референтного матеріалу. Якщо під час розробки ВЛЗ для певного тестування було використано більше одного референтного стандарту, надається кваліфікаційна історія з описом того, як підтримувався зв'язок між різними стандартами.

У разі використання референтних матеріалів та стандартів, відмінних від тих, що містяться в Державній фармакопеї України або Європейській фармакопеї, такі матеріали та стандарти повинні бути ідентифіковані та детально описані.

ІІІа.2Д. Постійність якості від серії до серії

ІІІа.2Д1. Діюча речовина

З метою забезпечення постійності якості діючої речовини від серії до серії та демонстрації відповідності специфікаціям, необхідно надати дані з репрезентативних серій.

ІІІа.2Д2. Готовий ВЛЗ

З метою забезпечення постійності якості ВЛЗ від серії до серії та демонстрації відповідності специфікаціям, необхідно надати повний протокол трьох послідовних серій, що є репрезентативним для регулярного виробництва.

ІІІа.2Е. Тестування на стабільність

1. Тестування на стабільність охоплюють стабільність діючої речовини та готового ВЛЗ, включаючи розчинник (розчинники), якщо це необхідно. Якщо діюча речовина (діючі речовини) зберігається (зберігаються), необхідно

на основі даних стабільності визначити умови та термін придатності, які можуть бути отримані шляхом тестування діючих речовин або шляхом відповідного тестування готового ВЛЗ.

2. Надається опис тестувань, проведених для підтвердження терміну придатності, рекомендованих умов зберігання та специфікацій наприкінці терміну придатності, запропонованих заявником. Такі тестування проводяться в реальному часі в усіх випадках на щонайменше на трьох репрезентативних серіях, вироблених відповідно до описаного виробничого процесу, і на ВЛЗ, що зберігаються в кінцевій ємності (ємностях). Такі тестування включають тестування на біологічну та фізико-хімічну стабільність, що проводяться через регулярні проміжки часу для готового ВЛЗ до закінчення зазначеного терміну придатності.

3. Висновки повинні містити результати аналізів, що підтверджують запропонований термін придатності за всіх запропонованих умов зберігання. З метою забезпечення відповідності ВЛЗ заявленому терміну придатності, під час визначення відповідної рецептури та специфікацій випуску враховуються результати, отримані під час тестування стабільності.

4. Для ВЛЗ, що вводяться в корм, необхідно також надати інформацію про термін придатності ВЛЗ на різних етапах змішування, якщо змішувати згідно з рекомендованими інструкціями.

5. У разі якщо готовий ВЛЗ потребує відновлення перед введенням тварині або він призначений для додавання у питну воду, для такого ВЛЗ, відновленого відповідно до рекомендацій, необхідно надати інформацію про запропонований термін придатності. Необхідно надати дані, що підтверджують запропонований термін придатності відновленого ВЛЗ.

6. Для багатодозових ємностей, де це доцільно, необхідно надати дані про стабільність, щоб обґрунтувати термін придатності ВЛЗ після того, як він був розпакований або вперше відкритий, а також визначити специфікацію щодо використання.

7. У разі якщо готовий ВЛЗ може утворювати продукти розпаду, заявник повинен задекларувати ці продукти та вказати методи ідентифікації та використані процедури тестування.

8. Дозволяється використання даних про стабільність, отриманих від комбінованих ВЛЗ, якщо це належним чином обґрунтовано, для похідних ВЛЗ, що містять один або більше однакових компонентів.

9. Необхідно продемонструвати ефективність будь-якої системи консервантів. Інформація про ефективність консервантів в інших подібних біологічних ВЛЗ того ж виробника може бути достатньою.

IIIa.2Є. Інша інформація

Надається інформація, що стосується якості біологічного ВЛЗ, і не охоплена частинами IIIa.2 - IIIa2E Розділу IIIa цих Вимог.

IIIa.3. Частина 3 Досьє: документація з безпечності (тестування на безпечність та залишки)

1. Звіт про дослідження включає:

- а) копію плану (протоколу) дослідження;
- б) твердження про відповідність вимогам належної лабораторної практики, якщо це застосовано;
- в) опис використаних методів, приладів та матеріалів;
- г) опис та обґрунтування системи тестування;
- г) опис отриманих результатів, достатньо докладний, щоб дозволити критично оцінити результати незалежно від їх інтерпретації автором;
- д) статистичний аналіз результатів, де це доречно;
- е) розгляд результатів із коментарями щодо спостережуваних і неспостережуваних рівнів впливу та будь-яких незвичайних спостережень;
- є) найменування лабораторії;
- ж) прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) керівника дослідження;

- з) підпис і дату;
- и) місце та період часу, протягом якого було проведено дослідження;
- і) ключ для аббревіатур і кодів, незалежно від того, прийняті вони на міжнародному рівні чи ні;
- ї) опис математичних і статистичних процедур.

2. Опубліковані дослідження є достатніми У разі якщо такі дослідження містять достатню кількість даних та інформації для їх незалежної оцінки дослідником. У разі якщо використовуються експериментальні методики, такі методики повинні бути описані так детально, щоб їх можна було відтворити, а дослідник повинен встановити їхню валідність. Резюме досліджень, щодо яких відсутні детальні звіти про проведення таких досліджень, не приймається як належна документація. У разі якщо максимальна межа залишків встановлена відповідно до частини четвертої статті 54 Закону, подання результатів відповідних досліджень не вимагається; надаються виключно нові дослідження. ідентичним шляху, який використовувався для встановлення максимальної межі залишків відповідно до частини четвертої статті 54 Закону, може виникнути необхідність у нових дослідженнях.

ІІа.3А. Тестування на безпечність

1. Документація з безпечності повинна бути достатньою для оцінки:

- а) потенційної токсичності ВЛЗ та будь-яких небезпечних чи небажаних ефектів у цільових видах тварин, які можуть виникнути за запропонованих умов застосування;
- б) потенційних ризиків, які можуть виникнути внаслідок впливу ВЛЗ на людей, наприклад, під час його введення тварині;
- в) потенційних ризиків для навколишнього природного середовища в результаті застосування ВЛЗ.

2. В окремих випадках може виникнути необхідність в тестуванні метаболітів вихідної сполуки, якщо такі метаболіти є залишки, що викликають занепокоєння.

3. Допоміжна речовина, що використовується вперше у ВЛЗ або новим шляхом введення, розглядається як діюча речовина.

4. Усі положення частини ІІІа.3А Розділу ІІІа цих Вимог, повинні бути розглянуті. Залежно від характеру ВЛЗ, деякі положення цієї частини можуть бути нерелевантними, а дослідження не проводитися, якщо це обґрунтовано.

ІІІа.3А1. Точна ідентифікація ВЛЗ та його діючої речовини (діючих речовин):

- а) міжнародна непатентована назва;
- б) Назва Міжнародного союзу чистої та прикладної хімії (IUPAC);
- в) номер Хімічної реферативної служби (CAS);
- г) терапевтична, фармакологічна та хімічна класифікація;
- г) синоніми та аббревіатури;
- д) структурна формула;
- е) молекулярна формула;
- є) молекулярна маса;
- ж) ступінь забруднення;
- з) якісний та кількісний склад домішок;
- и) опис фізичних властивостей;
- і) розчинність у воді та органічних розчинниках, виражена в г/л, із зазначенням температури;
- ї) заломлення світла, оптичне обертання тощо;
- й) рецептура ВЛЗ.

ІІІа.3А2. Фармакологія

1. Враховуючи, що фармакологічні дослідження мають фундаментальне значення для з'ясування механізмів, за допомогою яких ВЛЗ виробляє свої терапевтичні ефекти, у Досьє повинні бути включені фармакологічні дослідження, проведені на експериментальних і цільових видах тварин і, якщо це можливо, на нецільових видах. Дозволяється робити перехресні посилання, якщо застосовано, на дослідження, надані в частині 4 Досьє.

2. Фармакологічні дослідження також сприяють розумінню токсикологічних явищ. У разі якщо ВЛЗ спричиняє фармакологічні ефекти за відсутності токсичної реакції або в дозах, нижчих за дози, необхідні для розвитку токсичності, під час оцінки безпечності ВЛЗ необхідно враховувати такі фармакологічні ефекти.

3. Документації з безпечності в усіх випадках передують детальній інформації про фармакологічні дослідження, проведені на лабораторних тваринах, а також вся відповідна інформація, що спостерігалася під час клінічних досліджень на цільовій тварині.

ІІІа.3А2.1. Фармакодинаміка

Надається інформація про механізм дії діючої речовини (діючих речовин) разом з інформацією про первинні та вторинні фармакодинамічні ефекти, щоб сприяти зрозумінню будь-яких побічних ефектів під час досліджень на тваринах. Детальний звіт про фармакодинамічні властивості, пов'язані з терапевтичним ефектом, надаються у частині 4А Досьє.

ІІІа.3А2.2. Фармакокінетика

Надаються дані про долю діючої речовини та її метаболітів у лабораторних тварин, охоплюючи абсорбцію, дистрибуцію, метаболізм та екскрецію. Дані повинні бути пов'язані з висновками про дозу/ефект у фармакологічних і токсикологічних дослідженнях для визначення адекватного впливу.

ІІІа.3А3. Токсикологія

1. Документація з токсикології повинна враховувати настанови, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону щодо загального підходу до тестувань і керівництву щодо конкретних досліджень, включаючи токсикологічні дані, необхідні для забезпечення безпеки користувача, а також для оцінки несприятливого впливу на цільові тварини і навколишнє природне середовище.

2. Дослідження токсичності проводяться з діючою речовиною (діючими речовинами), а не зі сформульованим ВЛЗ, якщо інше прямо не встановлено.

3. Дослідження на тваринах проводяться на встановлених лініях лабораторних тварин, для яких (бажано) є наявні історичні дані.

Ша.3А3.1. Токсичність разової дози

Дослідження токсичності разової дози можуть бути використані для прогнозування:

- а) можливих наслідків гострого передозування у цільових видах тварин;
- б) можливих наслідків випадкового введення людям;
- в) доз, які можуть бути корисно використані в дослідженнях щодо повторних доз.

Дослідження токсичності разової дози направлені на виявлення гострих токсичних ефектів речовини та часовий перебіг від їх появи та ремісії.

Дослідження, що проводяться, обираються з метою отримання інформації про безпеку користувача. Зокрема, якщо передбачається значний вплив ВЛЗ на користувача при його вдиханні або шкірному контакті, відповідні шляхи впливу повинні бути вивчені.

Ша.3А3.2. Токсичність при повторних дозах

Тестування на токсичність при повторних дозах призначені для виявлення будь-яких фізіологічних та/або патологічних змін, спричинених

повторним введенням досліджуваної діючої речовини або комбінації діючих речовин, а також для визначення того, як ці зміни пов'язані з дозуванням.

Дослідження токсичності повторної дози на одному виді експериментальних тварин як правило є достатнім. Таке дослідження може бути замінено дослідженням, проведеним на цільовій тварині. Частота та шлях введення, а також тривалість дослідження повинні бути обрані з урахуванням запропонованих умов клінічного застосування та/або впливу на користувача. Заявник повинен надати свої аргументи щодо обсягу та тривалості досліджень та обраних дозувань.

ІІІ.3А3.3. Толерантність у цільових видах

Надається короткий виклад будь-яких ознак толерантності, які спостерігалися під час досліджень, проведених, як правило, з кінцевою рецептурою, у цільових видах тварин відповідно до вимог частини ІІІ.4А4 Розділу ІІІ цих Вимог. Необхідно ідентифікувати відповідні дослідження, дозування, при яких спостерігалася нетолерантність, а також відповідні види та породи тварин. Також має бути надана детальна інформація про будь-які неочікувані фізіологічні зміни. Повні звіти про ці дослідження включаються до частини 4 Досьє.

ІІІ.3А3.4. Репродуктивна токсичність, включаючи токсичність, що розвивається

1. Дослідження впливу на репродукцію.

Для ВЛЗ, призначених для застосування в племінних тваринах, повинні бути проведені дослідження репродуктивної безпечності з урахуванням вимог, передбачених статтею 63 Закону. Дослідження репродуктивної токсичності у лабораторних тваринах не передбачається для оцінки впливу на користувача.

2. Дослідження токсичності, що розвивається.

Для оцінки впливу на цільові види тварин дослідження токсичності, що розвивається, не вимагаються для ВЛЗ, призначених лише для застосування у неплемінних тварин. Для інших ВЛЗ проводяться дослідження токсичності,

що розвивається, принаймні щодо одного виду, який може бути цільовим видом тварин.

Для оцінки безпеки користувача в усіх випадках, коли очікується значний вплив на користувача, слід проводити стандартні тестування на токсичність, що розвивається, відповідно до стандартних тестувань та з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону.

ІІІа.3А3.5. Генотоксичність

Тестування генотоксичного потенціалу проводяться, якщо інше не обґрунтовано, для виявлення змін, які речовина може спричинити в генетичному матеріалі клітин. Будь-яка речовина, призначена для включення до складу ВЛЗ вперше, повинна бути оцінена на генотоксичні властивості.

Стандартна лінійка тестувань на генотоксичність відповідно до стандартних тестувань та з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону, як правило, проводиться на діючій речовині (діючих речовинах).

ІІІа.3А3.6. Канцерогенність

Рішення щодо необхідності тестування на канцерогенність повинно враховувати результати тестувань на генотоксичність, співвідношення «структура - активність» та виявлення в тестуваннях на токсичність при повторних дозах, які можуть продемонструвати потенціал гіпер-/неопластичних змін.

Необхідно враховувати будь-яку відому, пов'язану з видом тварини особливість механізму токсичності, а також будь-які відмінності в метаболізмі між досліджуваними видами тварин, цільовими видами тварин і людьми.

Тестування на канцерогенність проводяться відповідно до стандартних тестувань з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону.

ІІІа.3А3.7. Винятки

Якщо ВЛЗ призначений для місцевого застосування, системна абсорбція повинна бути досліджена у цільових видах тварин. Якщо доведено, що системна абсорбція є незначною, тестування на токсичність при повторних

дозах, тестування на токсичність, що розвивається, та тестування на канцерогенність не проводиться, за винятком випадків, якщо:

а) за умов застосування за призначенням очікується пероральне ковтання ВЛЗ твариною, або

б) за умов застосування за призначенням очікується оральний контакт користувача з ВЛЗ.

ІІІа.3А4. Інші вимоги

ІІІа.3А4.1. Спеціальні дослідження

Для окремих груп речовин або у разі якщо ефекти, що спостерігаються під час досліджень повторних доз на тваринах, включають зміни, що вказують, зокрема, на імуногенність, імунотоксичність, нейротоксичність або ендокринну дисфункцію, проводяться додаткові тестування, наприклад, дослідження сенсibiliзації або тестування на відстрочену нейротоксичність. Залежно від характеру ВЛЗ може виникнути необхідність у проведенні додаткових досліджень для оцінки основного механізму токсичного ефекту або потенціалу подразнення.

Для ВЛЗ, для яких можливий вплив на шкіру та очі, необхідно надати дослідження щодо подразнення та сенсibiliзації, які, як правило, проводяться з кінцевою рецептурою.

Під час планування таких досліджень та оцінки їх результатів необхідно враховувати стан наукових знань і настанови, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

ІІІа.3А4.2. Спостереження у людей

Необхідно надати інформацію про те, чи використовуються фармакологічно активні речовини ВЛЗ як лікарські засоби. У разі якщо такі речовини використовуються як лікарські засоби, необхідно зробити компіляцію з опублікованих досліджень усіх ефектів, що спостерігалися (включаючи побічні реакції) у людей, та їх причин, тією мірою, якою вони можуть бути важливими для оцінки безпечності ВЛЗ. У разі якщо компоненти ВЛЗ не використовуються або більше не використовуються як лікарські

засоби з міркувань безпечності, вони повинні бути зазначені, якщо вони є публічно доступними.

Ша.3А4.3 Розвиток стійкості та пов'язаний із цим ризик у людей

Вимоги до даних, зазначених в цьому пункті, застосовуються до протибактеріальних речовин і можуть не застосовуватися до інших типів протимікробних речовин, а саме противірусних, протигрибкових та протипротозойних. Для речовин, відмінних від протибактеріальних речовин, щодо яких наявність протимікробної стійкості є загальноновизнаною, можна дотримуватись тих самих вимог, якщо це застосовано.

Необхідними є дані про потенційну появу стійких бактерій або детермінантів стійкості, що мають значення для здоров'я людини, які пов'язані з застосуванням ВЛЗ. У цьому зв'язку особливе значення має механізм розвитку та виділення такої стійкості. У разі необхідності, пропонуються заходи для обмеження розвитку стійкості до ВЛЗ при його застосуванні за призначенням.

Дані щодо стійкості, що стосуються клінічного застосування ВЛЗ на цільових тваринах, розглядаються відповідно до частини Ша.4А2 Розділу Ша цих Вимог. Де це доцільно, робиться перехресне посилання на дані, наведені в частині Ша.4А2 Розділу Ша цих Вимог.

1. Для тварин, призначених для виробництва харчових продуктів, оцінка ризику повинна стосуватися:

а) ідентифікації стійких бактерій або детермінантів стійкості, які можуть бути пов'язані із захворюванням людини (зоонозні та/або коменсальні бактерії) і вибрані шляхом застосування протимікробного ВЛЗ на цільових тваринах (ідентифікація небезпеки);

б) ймовірності вивільнення ідентифікованої небезпеки від цільових видів тварин у результаті застосування такого ВЛЗ;

в) ймовірності подальшого впливу на людину ідентифікованої небезпеки через харчові продукти або через прямий контакт, а також наслідки для здоров'я людини (несприятливий вплив на здоров'я).

2. Що стосується домашніх тварин, розгляд ризику для здоров'я людини чи громадського здоров'я повинен стосуватися:

а) ідентифікації стійких бактерій або детермінантів стійкості, які можуть бути пов'язані із захворюванням людини та обрані шляхом застосування протимікробного ВЛЗ на цільових тваринах;

б) оцінки впливу зоонозних та коменсальних бактерій на цільові види тварин на основі умов застосування ВЛЗ;

в) розгляду подальшого впливу на людину стійкості до протимікробної речовини та наслідків для здоров'я людини.

3. Розглядається стійкість у навколишньому середовищі.

IIIa.3A5. Безпека користувача

Частина щодо безпеки користувача в Досьє повинна містити оцінку впливів, зазначених у частинах IIIa.3A - IIIa.3A4 Розділу IIIa цих Вимог, і співвідносити їх з типом і ступенем впливу ВЛЗ на людину з метою формулювання відповідних попереджень для користувача та інших заходів з управління ризиками.

Безпека користувача повинна розглядатися відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

IIIa.3A6. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища

IIIa.3A6.1. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища ВЛЗ, що не містять або не складаються з ГМО

1. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища повинна бути виконана для оцінки потенційних шкідливих впливів, які застосування ВЛЗ може спричинити для навколишнього природного середовища, та для визначення ризику таких впливів. Оцінка також повинна визначити будь-які запобіжні заходи, які можуть бути необхідними для зменшення такого ризику.

2. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища складається з двох етапів. Перший етап оцінки проводиться в усіх випадках. Деталі оцінки надаються відповідно настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. У деталях такої оцінки зазначаються потенційний вплив ВЛЗ на навколишнє середовище та рівень ризику, пов'язаний із будь-яким таким впливом, беручи до уваги, зокрема:

- а) цільовий вид тварин і пропонувані способи застосування ВЛЗ;
- б) метод введення, зокрема вірогідний ступінь, до якого ВЛЗ потраплятиме безпосередньо в системи навколишнього природного середовища;
- в) можливе виділення ВЛЗ, його діючих речовин або відповідних метаболітів у навколишнє природне середовище тваринами, що були піддані лікуванню, а також персистенція в таких виділеннях;
- г) утилізацію невикористаного ВЛЗ чи інших відходів.

3. На другому етапі проводиться подальше спеціальне дослідження долі та впливу ВЛЗ на окремі екосистеми відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. Ступінь впливу ВЛЗ на навколишнє природне середовище та доступна інформація про фізичні/хімічні, фармакологічні та/або токсикологічні властивості відповідної речовини (речовин), включаючи метаболіти у разі виявлення ризику, яка була отримана під час проведення інших тестувань і випробувань, передбачених Законом, необхідно взяти до уваги.

Для ВЛЗ, призначених для видів тварин, призначених для виробництва харчових продуктів, стійкі, біоаккумулятивні та токсичні речовини (РВТ-речовини) або дуже стійкі та дуже біоаккумулятивні речовини (vPvB-речовини) необхідно класифікувати відповідно до Закону України «Про забезпечення хімічної безпеки та управління хімічною продукцією» та оцінити відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

ІІа.3А6.2. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища для ВЛЗ, що містять або складаються з ГМО

1. У разі якщо ВЛЗ містить або складається з ГМО, Досьє також супроводжується документами, передбаченими пунктом 3 частини п'ятої статті 55 Закону.

2. Потенційний негативний вплив на здоров'я людини та навколишнє природне середовище, який може виникати внаслідок перенесення генів від ГМО до інших організмів або внаслідок генетичних модифікацій, оцінюється у кожному конкретному випадку. Метою такої оцінки ризику для навколишнього природного середовища є виявлення та оцінка можливого безпосереднього або опосередкованого, явного або відтермінованого ризику ГМО та його можливого негативного впливу на здоров'я людини та/або навколишнє природне середовище, і яка проводиться з урахуванням вимог Закону України «Про державне регулювання генетично-інженерної діяльності та державний контроль за розміщенням на ринку генетично модифікованих організмів і продукції».

ІІа.3Б. Тестування на залишки

1. Метою вивчення виведення залишків із їстівних тканин або яєць, молока та меду (воску, за доцільності), отриманих від тварин, що були піддані лікуванню, є визначення, за яких умов і в якій мірі залишки можуть зберігатися в харчових продуктах, вироблених із цих тварин. Дослідження повинні дозволити визначити період виведення.

2. Щодо ВЛЗ, призначених для застосування у тварин, призначених для виробництва харчових продуктів, документація щодо залишків повинна показувати:

а) якою мірою та протягом якого часу залишки ВЛЗ або його метаболітів зберігаються в їстівних тканинах тварини, що була піддана лікуванню, або в отриманому з них молоці, яйцях та/або меді (воску, за доцільності);

б) можливість встановити реалістичні періоди виведення, яких можна дотримуватися в практичних умовах ведення тваринництва з метою запобігання будь-якому ризику для здоров'я споживача харчових продуктів від тварин, що були піддані лікуванню;

в) що аналітичний метод (методи), використаний (використані) у дослідженні виведення залишків, належним чином валідований (валідовані), щоб забезпечити необхідну впевненість у тому, що подані дані про залишки є придатними як основа для періоду виведення.

ІІІа.3Б1. Ідентифікація ВЛЗ

Надається ідентифікація ВЛЗ, використаного під час тестування, включаючи:

- а) склад;
- б) результати фізико-хімічних (активність і чистота) тестувань для відповідної серії (серій);
- в) ідентифікація серії.

ІІІа.3Б2. Виведення залишків

1. Метою цих досліджень, які вимірюють швидкість, з якою залишки виводяться в цільовій тварині після останнього введення ВЛЗ є визначення періодів виведення, необхідних для забезпечення відсутності залишків, які можуть становити небезпеку для споживачів, наявні в харчових продуктах, отриманих від тварин, що були піддані лікуванню.

2. Необхідно повідомити про поточний статус максимальної межі залишків для компонентів ВЛЗ у відповідних цільових видів тварин.

3. Рівні наявних залишків повинні бути визначені через достатню кількість часових точок, після того, як дослідні тварини отримали останню дозу ВЛЗ. Дослідження на ссавцях, птахів і водних видів тварин, а також дослідження залишків у меді повинні проводитися з урахуванням вимог, передбачених статтею 63 Закону.

4. На основі проведеної оцінки має бути обґрунтовано запропонований період виведення.

ІІІа.3Б3. Метод аналізу залишків

1. Дослідження виведення залишків, аналітичний метод (методи) та його (їх) валідація проводитися з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону.

2. Придатність запропонованого аналітичного методу оцінюється з огляду на стан наукових і технічних знань на момент подання Заяви.

IIIa.4. Частина 4 Досьє: документація щодо ефективності (доклінічні дослідження та клінічні випробування)

IIIa.4A. Доклінічні дослідження

Доклінічні дослідження спрямовані на вивчення безпечності та ефективності ВЛЗ для цільових тварин і є необхідними для встановлення фармакологічної активності, фармакокінетичних властивостей, дози та інтервалу дозування, стійкості (якщо застосовано) і толерантності ВЛЗ у цільових тварин.

IIIa.4A1. Фармакологія

IIIa.4A1.1. Фармакодинаміка

1. Необхідно охарактеризувати фармакодинамічні ефекти діючої речовини (речовин), що входять до складу ВЛЗ.

2. Механізм дії та фармакологічні ефекти, на яких базується рекомендоване застосування, мають бути належним чином описані, включаючи вторинні ефекти (у разі їх наявності). Як правило, досліджується вплив на основні функції організму. Результати виражаються у кількісній формі (з використанням, наприклад, кривих «доза-ефект», «час-ефект» тощо) і, де можливо, у порівнянні з речовиною, активність якої добре відома. У разі якщо для діючої речовини заявлена більш висока активність, така різниця демонструється та вказується як статистично значуща.

3. Досліджується будь-який вплив інших характеристик ВЛЗ (таких як шлях введення або рецептура) на фармакологічну активність діючої речовини.

4. У разі використання експериментальних методик, якщо вони не є стандартними процедурами, описуються настільки детально, щоб дозволити їх

відтворити та встановити їх достовірність. Експериментальні результати викладаються чітко та надаються разом із результатами будь-яких статистичних порівнянь.

5. За відсутності належного обґрунтування протилежного будь-яка кількісна зміна реакцій, що є наслідком повторного введення речовини, також досліджується.

ІІІа.4А1.2. Фармакокінетика

1. Базові фармакокінетичні дані про діючу речовину є необхідними для оцінки безпечності та ефективності ВЛЗ для цільових видів тварин, особливо якщо це стосується нової речовини або рецептури.

2. Цілі фармакокінетичних досліджень на цільових видах тварин можуть бути розділені на такі складові:

а) для опису основних фармакокінетичних характеристик діючої речовини у рецептурі, а саме засвоєння, дистрибуцію, метаболізм та виведення);

б) для дослідження взаємозв'язків між схемою дозування, концентрацією в плазмі та тканинах протягом часу та фармакологічними, терапевтичними чи токсичними ефектами;

в) де це доречно, для порівняння фармакокінетичних параметрів між різними цільовими видами тварин і досліджень можливих видових відмінностей, що впливають на безпечність та ефективність ВЛЗ для цільових тварин;

г) де це доречно, для порівняння біодоступності для підтримки обміну інформацією з безпечності та ефективності між різними ВЛЗ, фармацевтичними формами, силами дії або способами застосування, або порівняння впливу змін у виробництві або складі, включаючи пілотні та кінцеві рецептури.

3. У цільових видах тварин фармакокінетичні дослідження, як правило, є необхідними як доповнення до фармакодинамічних досліджень для допомоги у встановленні безпечних та ефективних схем дозування (шлях і

місце введення, доза, інтервал між дозами, кількість введень тощо). Можуть знадобитися додаткові фармакокінетичні дослідження для встановлення схем дозування відповідно до певних популяційних змінних.

4. У разі якщо фармакокінетичні дослідження надані в частини 3 Досьє, дозволяється зробити перехресне посилання на такі дослідження.

5. Для фіксованих комбінацій застосовуються вимоги, визначені у Розділі IV цих Вимог.

ІІІа.4А2. Розвиток стійкості та пов'язаний з цим ризик у тварин

1. Для відповідних біологічних ВЛЗ (наприклад, речовин з протимікробною та протипаразитарною дією) надається інформація про поточну стійкість (якщо застосовано) та про потенційну появу стійкості, що має клінічне значення для заявленого показання у цільових видах тварин. Там, де можливо, має бути представлена інформація про механізм (механізми) стійкості, молекулярно-генетичну основу стійкості та швидкість передачі детермінантів стійкості. За потреби надається інформація про спільну та перехресну стійкість. Заявник має запропонувати заходи щодо обмеження розвитку стійкості організмів, які мають клінічне значення для призначеного застосування ВЛЗ.

2. Стійкість, що стосується ризиків для людини, надається в частині 3 Досьє. Де це доцільно, робиться перехресне посилання на дані, зазначені в частині 3 Досьє.

ІІІа.4А3. Визначення та підтвердження дози

1. Необхідно надати відповідні дані для обґрунтування запропонованої дози, інтервалу дозування, тривалості лікування та будь-якого інтервалу повторного лікування.

2. Для досліджень, проведених у реальних умовах, відповідна інформація надається відповідно до клінічних досліджень.

ІІІа.4А4. Толерантність в цільових видів тварин

1. Місцева та системна толерантність ВЛЗ повинна бути досліджена на цільових видах тварин. Метою досліджень безпечності на цільових тваринах є визначення ознак нетолерантності та встановлення адекватного запасу безпечності при застосуванні рекомендованого шляху (рекомендованих шляхів) введення. Це може бути досягнуто шляхом збільшення дози та/або тривалості лікування.

2. Звіт (звіти) про дослідження повинен містити детальну інформацію про всі очікувані фармакологічні ефекти та всі побічні реакції. Дослідження безпечності на цільових тваринах повинно проводитися відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону та з урахуванням вимог, передбачених статтею 63 Закону. Дозволяється використання інших доклінічних та клінічних досліджень, а також відповідної інформації з опублікованої наукової літератури для отримання інформації щодо безпечності для цільових видів тварин.

ІІІа.4Б. Клінічні випробування

ІІІа.4Б1. Загальні принципи

1. Клінічні випробування повинні бути сплановані, проводитися та передбачати звітування з урахуванням настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону та вимог, передбачених статтею 63 Закону. Дані, що є результатом клінічного випробування, проведеного за межами України можуть бути враховані відповідно до частини шостої статті 63 Закону та за умови, якщо такі дані є достатньо репрезентативними для ситуації в Україні.

2. Експериментальні дані, такі як дослідницькі/пілотні випробування, або результати неекспериментальних підходів повинні бути підтверджені даними, отриманими в звичайних реальних умовах, якщо інше не обґрунтовано.

3. Метою клінічних випробувань є перевірка в реальних умовах безпечності та ефективності ВЛЗ для цільової тварини за звичайних умов утримання тварин та/або як частина звичайної ветеринарної практики. Вони повинні продемонструвати дію ВЛЗ після введення цільовим видам тварин із

застосуванням запропонованої схеми дозування та запропонованого шляху (запропонованих шляхів) введення. План випробування повинен бути спрямований на підтримку показань і враховувати будь-які протипоказання відповідно до виду, віку, породи і статі, вказівки для застосування ВЛЗ, а також будь-які побічні реакції, які він може мати.

4. Клінічні випробування повинні проводитися відповідно до детального протоколу випробувань. Для рецептур, призначених для використання у ветеринарних клінічних випробуваннях в Україні, слова «лише для ветеринарного клінічного випробування» на маркуванні мають бути помітними та чіткими, і наноситися у спосіб, що унеможлиблює їх видалення.

5. Якщо інше не обґрунтовано, клінічні випробування проводяться на контрольних тваринах (контрольовані клінічні випробування). Результати ефективності, отримані з новим ВЛЗ, повинні бути порівняні з результатами у цільових видах тварин, які отримали зареєстрований ВЛЗ, що продемонстрував прийнятний рівень ефективності та пройшов державну реєстрацію для запропонованого показання (запропонованих показань) у тих самих цільових видах тварин, або плацебо, або тварин, що не отримували лікування. Необхідно повідомляти про всі отримані результати, як позитивні, так і негативні.

6. Під час розробки протоколу, а також при аналізі та оцінці результатів клінічних випробувань необхідно використовувати статистичні принципи, відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону, якщо інше не обґрунтовано.

ІІа.4Б2. Документація

Досьє щодо ефективності повинно включати всю доклінічну та клінічну документацію, як позитивну, так і негативну для ВЛЗ, щоб забезпечити можливість об'єктивної загальної оцінки співвідношення «користь – ризик» ВЛЗ.

ІІа.4Б2.1. Результати доклінічних досліджень

Де це можливо, надається інформація про результати:

- а) тестувань, що демонструють фармакологічну активність;
- б) тестувань, що демонструють фармакодинамічні механізми, що лежать в основі терапевтичного ефекту;
- в) тестувань, що демонструють основний фармакокінетичний профіль;
- г) тестувань, що демонструють безпечність цільових тварин;
- г) тестувань для визначення та підтвердження дози (включаючи інтервал дозування, тривалість лікування та будь-який інтервал повторного лікування);
- д) тестувань та досліджень щодо стійкості, якщо застосовано.

У разі якщо під час тестувань виникають неочікувані результати, такі результати наводяться з достатнім рівнем деталізації. У всіх звітах про доклінічні дослідження також надаються:

- а) резюме (стислий виклад);
- б) протокол дослідження;
- в) детальний опис цілей, розробки та проведення, включаючи використані методи, прилади та матеріали, а також дані про вид, вік, вагу, стать, кількість, породу або лінія тварин, ідентифікацію тварин, дозу, шлях і графік введення;
- г) статистичний аналіз результатів;
- г) об'єктивний розгляд отриманих результатів, яке веде до висновків щодо ефективності та безпечності ВЛЗ для цільових тварин.

Відсутність будь-чого з цих даних має бути обґрунтованою.

ІІІа.4Б2.2. Результати клінічних випробувань

Усі відомості кожен із дослідників вносить в індивідуальні аркуші запису у разі індивідуального лікування та колективні аркуші запису у разі колективного лікування.

Власник реєстраційного посвідчення повинен вжити всіх необхідних заходів для забезпечення того, щоб оригінали документів, які стали основою наданих даних, зберігалися протягом щонайменше п'яти років після того, як державну реєстрацію ВЛЗ припинено.

Стосовно кожного клінічного випробування, клінічні спостереження повинні підсумовуватися в короткому описі випробувань та їх результатів із зазначенням, зокрема:

а) кількості контрольних і дослідних тварин, які отримували лікування індивідуально або колективно, з розподілом за їх видами, породами або лініями, віком і статтю;

б) кількості тварин, передчасно вилучених з випробувань, і причини такого вилучення;

в) у випадку контрольних тварин, чи вони:

г) не отримували лікування;

отримували плацебо;

отримували інший ВЛЗ, який зареєстрований в Україні та/або авторизований (зареєстрований) в Європейському Союзі чи в державі – члені Європейського Союзу, продемонстрував прийнятний рівень ефективності із показанням (показаннями) для застосування у тих самих цільових видах тварин, або

отримували ту саму досліджувану діючу речовину у відмінній рецептурі або іншим шляхом;

г) частоти спостережуваних побічних реакцій;

д) спостережень щодо впливу на продуктивність тварин, за доцільності;

е) деталей щодо дослідних тварин, які можуть бути у підвищеному ризику через їхній вік, спосіб вирощування чи відгодівлі, або мету, для якої вони призначені, або тварин, фізіологічний або патологічний стан яких потребує особливої уваги;

є) статистичної оцінки результатів.

Головний дослідник повинен зробити загальні висновки щодо ефективності та безпечності для цільових тварин ВЛЗ за запропонованих умов застосування, та зокрема будь-якої інформації щодо показань та протипоказань, дозування та середньої тривалості лікування і, де це доречно, будь-яких взаємодій, що спостерігалися з іншими ВЛЗ або кормовими добавками, а також будь-яких особливих застережень, яких слід дотримуватися під час лікування, та клінічних ознак передозування, якщо такі спостерігаються.

Розділ ІІІб. Вимоги до імунобіологічних ВЛЗ

Імунобіологічні ВЛЗ, за винятком випадків, якщо інше не зазначено в Розділі ІV цих Вимог повинні відповідати вимогам, визначеними у цьому Розділі.

ІІІб.1. Частина 1 Досьє: короткий виклад досьє

Застосовуються вимоги, визначені у Розділі І цих Вимог.

ІІІб.2. Частина 2 Досьє: документація з якості (фізико-хімічна, біологічна та мікробіологічна інформація)

ІІІб.2.А. Опис ВЛЗ

ІІІб.2А1. Якісний та кількісний склад

1. Якісний склад усіх складових імунобіологічного ВЛЗ означає позначення або опис:

а) діючої речовини (діючих речовин);

б) складових ад'ювантів;

в) складової (складових) інших допоміжних речовин, незалежно від їх характеру чи використаної кількості, включаючи консерванти, стабілізатори, барвники, ароматизатори та ароматичні речовини, маркери тощо.

г) супровідних розчинників для відновлення.

2. Дані, зазначені в пункті 1 цієї частини, доповнюються будь-якими відповідними даними, що стосуються первинного пакування і, якщо це

доречно, вторинного пакування та, де це доречно, способу його закриття, разом з інформацією про вироби, за допомогою яких імунобіологічний ВЛЗ буде застосовуватися або вводиться, і які будуть постачатися разом з ним. У разі якщо виріб не постачається разом з імунобіологічним ВЛЗ, надається відповідна інформація про виріб, де необхідно, для оцінки ВЛЗ.

3. Під час опису складових імунобіологічних ВЛЗ застосовуються такі вимоги:

а) для речовин, які містяться в Державній фармакопеї України, а в разі відсутності в ній відповідного опису – Європейській фармакопеї або офіційній фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, зазначається основна назва відповідної монографії, яка буде обов'язковою для всіх таких речовин, з посиланням на відповідну фармакопею;

б) для інших речовин – міжнародна непатентована назва речовини, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я, яка може супроводжуватися іншою непатентованою назвою або, за її відсутності – точним науковим позначенням; речовин, які не мають міжнародної непатентованої назви або точного наукового позначення, описуються шляхом викладу того, як і з чого вони були виготовлені, доповненого, де це доречно, будь-якими іншими відповідними деталями;

в) для барвників – позначення кодом «Е», присвоєним їм відповідно до законодавства про харчові продукти.

4. Щоб надати кількісний склад діючих речовин імунобіологічного ВЛЗ, необхідно, коли це можливо, вказати кількість організмів, конкретний вміст білка, масу, кількість Міжнародних Одиниць (IU) або одиниць біологічної активності, або на одиницю дозування чи об'єм, а щодо ад'юванта та складових допоміжних речовин – масу або об'єм кожного з них, з належним урахуванням деталей, наведених у частині ІІІб.2Б Розділу ІІІб цих Вимог.

5. У разі якщо встановлено міжнародну одиницю біологічної активності, використовується така одиниця.

6. Одиниці біологічної активності, щодо яких відсутні опубліковані дані, виражаються таким чином, щоб надати однозначну інформацію про активність інгредієнтів, наприклад, шляхом зазначення кількості, визначеної титруванням або тестуванням на активність кінцевого ВЛЗ.

7. Склад надається із зазначенням мінімальних кількостей та, за доцільності, максимальних кількостей.

ІІБ.2А2. Розробка ВЛЗ

1. Надається пояснення, але не обмежуючись, щодо:

а) вибору складу та вибору компонентів, зокрема щодо їх призначених функцій і відповідних концентрацій;

б) включення консерванту до складу, яке має бути обґрунтованим;

в) первинного пакування а також придатності ємності та закупорювальної системи, що використовуються для зберігання та застосування готового ВЛЗ. Дослідження взаємодії між готовим ВЛЗ і первинним пакуванням подається у випадках, коли існує ризик такої взаємодії, зокрема для ін'єкційних форм;

г) можливого подальшого пакування, зовнішнього пакування, якщо це доречно;

г) запропонованих розмірів пакування, пов'язаних із запропонованим шляхом введення, дозуванням і цільовими видами тварин;

д) будь-якого надлишку (надлишків) у рецептурі, щоб гарантувати мінімальний вміст активності/антигену наприкінці терміну придатності, з відповідним обґрунтуванням;

е) вибору виробничого процесу діючої речовини та готового ВЛЗ;

є) відмінностей між виробничим процесом (виробничими процесами), що застосовувався для виготовлення серій для клінічних випробувань, та виробничим процесом, призначеним для виробництва ВЛЗ промисловим способом або методом, що включає промисловий процес, описаним у Досьє;

ж) використання супровідного тесту із готовим ВЛЗ (наприклад, діагностичного тесту), у разі якщо таке використання рекомендоване, з наданням відповідної інформації про такий тест.

2. Таке пояснення підтверджується науковими даними щодо розробки ВЛЗ.

ІІБ.2Б. Опис методу виробництва

1. Опис методу виробництва повинен бути складений таким чином, щоб дати належний опис характеру застосовуваних операцій, включаючи визначення ключових етапів у виробничому процесі.

2. Опис виробничого процесу повинен включати принаймні:

а) різні стадії виробництва (включаючи виробництво антигену та процедури очищення), що супроводжуються технологічною схемою процесу, для оцінки відтворюваності виробничої процедури та ризиків несприятливого впливу на готові ВЛЗ, зокрема мікробіологічне забруднення;

б) у разі безперервного виробництва – повні відомості про запобіжні заходи, вжиті для забезпечення однорідності та консистенції кожної серії готового ВЛЗ, а також інформацію про те, як визначається серія та запропонований розмір (запропоновані розміри) комерційної серії;

в) перелік усіх речовин, що використовуються на відповідних етапах, у тому числі речовини, які не можуть бути відновлені в процесі виробництва;

г) деталі операцій змішування із зазначенням кількісних даних про всі використані речовини, включаючи зразок для репрезентативної виробничої серії;

г) перелік заходів контролю в процесі виробництва, включаючи стадію виробництва, на якій вони здійснюються;

д) для стерильних ВЛЗ, у разі якщо використовуються не фармакопейні умови стерилізації – деталі процесів стерилізації та/або асептичних процедур, що використовуються.

3. Валідація всіх методів контролю, що використовуються у виробничому процесі, описується та документується, а її результати надаються, якщо інше не обґрунтовано. Демонструється валідація ключових етапів виробничого процесу, а також валідація виробничого процесу в цілому з наданням результатів трьох послідовних серій, вироблених із застосуванням описаного методу.

ІІБ.2В. Виробництво та контроль вихідних матеріалів

1. У цій частині термін «вихідні матеріали» означає усі компоненти, які використовуються у виробництві імунобіологічного ВЛЗ.

2. Комерційно доступні готові до використання ад'ювантних систем, позначені комерційною назвою, а також поживні середовища, що використовуються для виробництва діючої речовини, що складається з кількох компонентів, вважаються одним вихідним матеріалом. Інформація про якісний та кількісний склад надається з урахуванням її значення для якості готового ВЛЗ та пов'язаних з ним ризиків.

3. У разі якщо для приготування цих поживних середовищ або ад'ювантних систем використовуються матеріали тваринного походження, зазначаються вид тварин і використана тканина, а також підтверджується відповідність відповідним монографіям, включаючи загальні монографії та загальні розділи Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї.

4. Заявник повинен надати документацію, щоб продемонструвати, що вихідні матеріали, включаючи посівні матеріали, посівні культури (cell seeds), серії сироватки та інший матеріал, що походить від видів тварин, які можуть передавати ТГЕ, і виробництво ВЛЗ відповідають настановам, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону, а також відповідній монографії Державної фармакопеї України або Європейської Фармакопеї. Сертифікати придатності (certificate of suitability), видані Європейським Директоратом з якості лікарських засобів та охорони здоров'я, з посиланням на відповідну монографію Європейської Фармакопеї, можуть використовуватися для демонстрації відповідності (за наявності).

5. Досьє повинно включати специфікації, інформацію про тестування, які будуть проведені для контролю якості всіх серій вихідних матеріалів і результати для серії для всіх використаних компонентів, і надаються відповідно до вимог цієї частини.

6. Сертифікати аналізу для вихідних матеріалів надаються для підтвердження відповідності визначеній специфікації.

7. Барвник повинен відповідати вимогам законодавства про харчові продукти.

8. Використання антибіотиків під час виробництва та включення консервантів до складу готового ВЛЗ має бути обґрунтованим та відповідати Державній фармакопеї України або Європейській Фармакопеї.

9. Для новітніх допоміжних речовин, а саме допоміжних речовин, які вперше використовуються в Україні та/або Європейському Союзі у ВЛЗ або за новим шляхом введення, необхідно надати детальну інформацію про виробництво, характеристикацію та контроль, з перехресними посиланнями на підтверджуючі дані з безпечності, як клінічні, так і неклінічні. Для барвників, декларації про відповідність, зазначені в пунктах 3 і 4 частини II.2B2 Розділу II цих Вимог, вважаються достатніми.

III.2B1. Вихідні матеріали, що зазначені у фармакопеях

1. Монографії Державної фармакопеї України та Європейської Фармакопеї є застосовними до всіх вихідних матеріалів, які містяться в них, крім випадків, коли інше належним чином обґрунтовано.

2. Опис аналітичних методів може бути замінено детальним посиланням на відповідну фармакопею.

3. Регулярні тестування, що проводяться на кожній серії вихідних матеріалів, повинні відповідати тому як зазначено в Досьє. У разі використання тестувань, відмінних від зазначених у фармакопеї, необхідно надати обґрунтування відповідності вихідних матеріалів вимогам відповідної фармакопеї.

4. У разі якщо специфікація, що міститься в монографії Державної фармакопеї України, Європейської Фармакопеї або в офіційній фармакопеї держави-члена Європейського Союзу, є недостатньою для забезпечення якості речовини, Держпродспоживслужба може звернутися до заявника із запитом надати більш відповідні специфікації. У такому випадку, Держпродспоживслужба повинна поінформувати про недостатність специфікації для забезпечення якості речовини орган, відповідальний за відповідну фармакопею.

ІІБ.2В2. Вихідні матеріали, що не зазначені у фармакопеї

ІІБ.2В2.1. Вихідні матеріали біологічного походження

1. Опис надається у вигляді монографії.

2. Виробництво вакцини має базуватися на системі посівних лотів і на встановлених культурах клітин, коли це можливо. Для виробництва імунобіологічних ВЛЗ, до складу яких входять сироватки, необхідно вказати походження, загальний стан здоров'я та імунологічний статус виробничих тварин і використовувати визначені пули вихідних матеріалів. Зазначена інформація може надаватися шляхом додавання копії (копій) ветеринарного документа (ветеринарних документів), у разі якщо такий документ містить відповідну інформацію.

3. Походження, у тому числі географічний регіон походження, та історія вихідних матеріалів описується та документується.

4. Для генетично модифікованих вихідних матеріалів така інформація повинна включати такі деталі, як опис вихідних клітин або штамів, конструкція вектора експресії (назва, походження, функція реплікону, промотора енхансера та інші регуляторні елементи), контроль послідовності ефективно вставленої ДНК або РНК, олігонуклеотидні послідовності плазмідного вектора в клітинах, плазміда, що використовується для котрансфекції, додані або видалені гени, біологічні властивості кінцевої конструкції та експресованих генів, кількість копій і генетична стабільність.

5. У разі якщо ВЛЗ містить або складається з ГМО, частина Досьє щодо якості також супроводжується документами, передбаченими пунктом 3 частини п'ятої статті 55 Закону.

6. Посівний матеріал, включаючи посівні культури (cell seeds) та необроблену сироватку для виробництва антисироватки, тестується на ідентичність, а відсутність сторонніх агентів демонструється відповідно до Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї.

7. Надається інформація про всі речовини біологічного походження, що використовуються на будь-якій стадії виробничої процедури. Така інформація повинна включати:

а) відомості про джерело матеріалів;

б) детальну інформацію про будь-яку застосовану обробку, очищення та інактивацію разом із даними про валідацію цих процесів і контроль під час виробництва;

в) деталі будь-яких тестувань на забруднення, проведених для кожної серії речовини.

8. У разі виявлення або підозри щодо наявності сторонніх агентів, відповідний матеріал необхідно усунути або обробити за допомогою валідованого методу з метою зменшення ризику їх присутності. Якщо після обробки виявлено їх наявність або існує підозра щодо їх наявності, відповідний матеріал використовується лише за умови подальшої обробки ВЛЗ, що забезпечує їх знищення та/або інактивацію; Необхідно продемонструвати знищення та/або інактивацію таких сторонніх агентів.

9. У разі використання культур клітин, необхідно продемонструвати, що характеристики клітин залишаються незмінними до найвищого рівня переходу, що використовуються для виробництва.

10. Для живих атенуєваних вакцин надається підтвердження стабільності характеристик атенування посіву. У разі якщо конкретна характеристика не пов'язана з ослабленням (наприклад, генетичний маркер,

термічна стабільність), таке підтвердження досягається шляхом відсутності реверсії вірулентності у цільових видах тварин.

11. У разі необхідності, надаються зразки біологічного вихідного матеріалу або реагентів, що використовуються в процедурах тестувань, для забезпечення Держпродспоживслужбою проведення контрольних тестувань.

ІІБ.2В2.2. Вихідні матеріали небіологічного походження

Опис надається у вигляді монографії за такими заголовками:

а) назва вихідного матеріалу, що відповідає вимогам пункту 3 частини ІІБ.2А1 Розділу ІІБ цих Вимог доповнюється будь-якими комерційними або науковими синонімами (за наявності);

б) опис вихідного матеріалу, що викладається у формі, подібній до тієї, що використовується в описовій частині в Державній фармакопеї України або Європейській фармакопеї;

в) функція вихідного матеріалу;

г) методи ідентифікації;

д) спеціальні запобіжні заходи, які можуть бути необхідними під час зберігання вихідного матеріалу та, якщо необхідно, термін його зберігання.

ІІБ.2Г. Контрольні тестування під час виробничого процесу

1. Досьє повинно містити відомості про контрольні тестування, які проводяться на проміжних етапах виробництва з метою перевірки постійності виробничого процесу та кінцевого ВЛЗ. Специфікації повинні бути встановлені для кожного контрольного тестування та повинні бути описані аналітичні методи. Повинна бути забезпечена перевірка контрольних тестувань параметрів, які вважаються критичними для виробничого процесу, якщо інше не обґрунтовано.

2. Для інактивованих або детоксикованих вакцин (анатоксинів), інактивація або детоксикація тестується під час кожного виробничого циклу якомога швидше після завершення процесу інактивації або детоксикації, а

також після нейтралізації, якщо така проводиться, але перед наступним етапом виробництва.

3. Тестування проводяться таким чином, щоб використовувати мінімальну кількість тварин і спричиняти найменший біль, страждання, стрес чи тривалу шкоду. За наявності, використовується альтернативне тестування *in vitro*, якщо це призводить до заміни або зменшення використання тварин або зменшення страждань.

ІІБ.2Г. Контрольні тестування готового ВЛЗ

1. Для всіх тестувань опис методик аналізу готового ВЛЗ викладається достатньо детально для його оцінки якості.

2. У разі наявності відповідних монографій, якщо процедури тестування і межі, є відмінні від тих, що згадані в монографіях Державної фармакопеї України, Європейської фармакопеї або офіційної фармакопеї держави – члена Європейського Союзу, чи не відповідають їм, надається доказ того, що готовий ВЛЗ, якщо протестований відповідно до цих монографій, відповідає вимогам якості цієї фармакопеї для відповідної фармацевтичної форми. У Досьє надається перелік тестування, які проводяться на репрезентативних зразках кожної серії готового ВЛЗ. Необхідно зазначити частоту тестувань, що проводяться на незапакованій вакцині замість серії або серій, виготовлених з неї. Зазначаються та обґрунтовуються межі випуску. Необхідно надати підтвердження контрольних тестувань, проведених на готовому ВЛЗ.

3. Надається інформація щодо встановлення та заміни референтного матеріалу. У разі використання більше одного референтного стандарту, надається історія кваліфікації з описом того, як підтримувався зв'язок між різними стандартами.

4. У разі наявності необхідно використовувати хімічні та біологічні референтні матеріали Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї. У разі використання інших референтних матеріалів та стандартів, такі матеріали та стандарти повинні бути ідентифіковані та детально описані.

5. Тестування проводиться таким чином, щоб використовувати мінімальну кількість тварин і спричиняти найменший біль, страждання, стрес чи тривалу шкоду. За наявності, використовується альтернативне тестування *in vitro*, якщо це призводить до заміни або зменшення використання тварин або зменшення страждань.

6. Загальні характеристики готового ВЛЗ.

Тестування загальних характеристик, де це застосовно, повинні стосуватися зовнішнього вигляду та фізичних або хімічних тестувань, таких як провідність, рН, в'язкість тощо. Для кожної з цих характеристик, специфікації з відповідними межами прийнятності встановлюються заявником.

7. Ідентифікація діючої речовини (діючих речовин).

У разі необхідності, проводиться спеціальне тестування для ідентифікації. Де це застосовно, тестування для ідентифікації можна поєднати з тестуванням на титр серії або тестуванням на активність.

8. Титр серії або активність.

Кількісне визначення діючої речовини проводиться для кожної серії, щоб показати, що кожна серія буде містити відповідну активність або титр для забезпечення її безпечності та ефективності.

9. Ідентифікація та аналіз ад'ювантів.

Кількість і характер ад'юванта, а також його компонентів перевіряється на готовому ВЛЗ, якщо інше не обґрунтовано.

10. Ідентифікація та аналіз компонентів допоміжних речовин.

Наскільки це необхідно, допоміжна речовина (допоміжні речовини) підлягає принаймні тестуванню на ідентифікацію.

Тестування на верхню та нижню межі є обов'язковим щодо консервантів. Тестування на верхню межу будь-яких інших компонентів допоміжних речовин, які можуть спричинити побічну реакцію, є обов'язковим.

11. Тестування на стерильність і чистоту.

Відсутність сторонніх агентів (бактерій, мікоплазми, грибів та бактеріального ендотоксину, якщо це доречно) демонструється для ВЛЗ, що вводяться парентерально, відповідно до Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї. Для нерідких ВЛЗ, які не вводяться парентерально, за умов належного обґрунтування, замість тестування на стерильність приймається відповідність максимальній межі біонавантаження.

Відповідні тестування для демонстрації відсутності забруднення сторонніми агентами або іншими речовинами проводяться відповідно до характеру імунобіологічного ВЛЗ, методу та умов виробництва. Необхідно використовувати підхід, заснований на оцінці ризику, щоб продемонструвати відсутність сторонніх агентів, як описано в Державній фармакопеї України або Європейській фармакопеї.

12. Залишкова вологість.

Кожна серія ліофілізованого ВЛЗ тестується на залишкову вологість.

13. Об'єм наповнення.

Для демонстрації правильного об'єму наповнення проводяться відповідні тестування.

ІІБ.2Д. Постійність якості від серії до серії

З метою забезпечення постійності якості ВЛЗ від серії до серії та демонстрації відповідності специфікаціям, необхідно надати повний протокол трьох послідовних серій, що відображають регулярне виробництво, із результатами всіх тестувань, проведених під час виробництва та на готовому ВЛЗ. Дані про постійність, отримані від комбінованих ВЛЗ, можуть бути використані для похідних ВЛЗ, що містять один або більше однакових компонентів.

ІІБ.2Е. Тестування на стабільність

1. Тестування на стабільність охоплюють стабільність діючої речовини та готового ВЛЗ, включаючи розчинник (розчинники), якщо це застосовно.

2. Надається опис тестувань, проведених для підтвердження терміну придатності, рекомендованих умов зберігання та специфікацій наприкінці терміну придатності, запропонованого для діючої речовини та готового ВЛЗ. Ці тестування мають бути дослідженнями в реальному часі.

У разі зберігання проміжних продуктів, отриманих на різних стадіях виробничого процесу, передбачені умови та тривалість зберігання повинні бути належним чином обґрунтовані на основі наявних даних про стабільність.

3. Тестування на стабільність готового ВЛЗ проводиться не менше ніж на трьох репрезентативних серіях, вироблених відповідно до описаного виробничого процесу, і на ВЛЗ, що зберігаються в кінцевій ємності (кінцевих ємностях). Такі тестування включають тестування на біологічну та фізико-хімічну стабільність, що проводяться через регулярні проміжки часу для готового ВЛЗ до закінчення 3 місяців після заявленого терміну придатності.

4. Висновки повинні містити результати аналізів, що підтверджують запропонований термін придатності за всіх запропонованих умов зберігання. Результати, отримані під час тестування стабільності, враховуються при визначенні відповідної рецептури та специфікацій випуску для забезпечення відповідності ВЛЗ заявленому терміну придатності.

5. Для ВЛЗ, що вводяться в корм, необхідно також надати інформацію про термін придатності ВЛЗ на різних етапах змішування, якщо змішувати згідно з рекомендованими інструкціями.

6. У разі якщо готовий ВЛЗ потребує відновлення перед введенням тварині або він призначений для додавання у питну воду, для такого ВЛЗ, відновленого відповідно до рекомендацій, необхідно надати інформацію про запропонований термін придатності. Необхідно надати дані, що підтверджують запропонований термін придатності відновленого ВЛЗ.

7. Дозволяється використання даних про стабільність, отриманих від комбінованих ВЛЗ, якщо це належним чином обґрунтовано, для похідних ВЛЗ, що містять один або більше однакових компонентів.

8. Для багатодозових ємностей, де це доцільно, необхідно надати дані про стабільність, щоб обґрунтувати термін придатності ВЛЗ після того, як він був розпакований або вперше відкритий, а також визначити специфікацію щодо застосування протягом терміну придатності.

9. Необхідно продемонструвати ефективність будь-якої системи консервантів.

10. Інформації про ефективність консервантів в інших аналогічних імунобіологічних ВЛЗ від того ж виробника може бути достатньо.

11. У разі зберігання діючих речовин, передбачувані умови та тривалість зберігання визначаються на основі даних стабільності. Такі дані можуть бути отримані шляхом тестування діючих речовин або готового ВЛЗ.

ІІБ.2Є. Інша інформація

Надається інформація щодо якості імунобіологічного ВЛЗ, яка не охоплена цим Розділом (за наявності).

ІІБ.3. Частина 3 Досьє: документація з безпечності (тестування на безпечність та залишки)

ІІБ.3А. Загальні вимоги

1. Документація з безпечності повинна бути належною для оцінки:

а) безпечності імунобіологічного ВЛЗ при введенні цільовим видам та будь-яких небажаних ефектів, які можуть виникнути за запропонованих умов застосування. Такі небажані ефекти оцінюються у співвідношенні з потенційними перевагами ВЛЗ;

б) потенційного шкідливого впливу на людину залишків ВЛЗ або речовини в харчових продуктах, отриманих від тварин, що були піддані лікуванню;

в) потенційних ризиків, які можуть бути результатом впливу ВЛЗ на людей, наприклад, під час його введення тварині;

г) потенційні ризики для навколишнього природного середовища в результаті застосування ВЛЗ.

2. Доклінічні дослідження безпечності повинні з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону.

Дослідження, що не відповідають вимогам належної лабораторної практики, затвердженими відповідно до частини сьомої статті 55 Закону, можуть бути прийняті для досліджень нецільових видів, а також для досліджень, що оцінюють імунологічні, біологічні або генетичні властивості штамів вакцини в належним чином контрольованих умовах. Інші відхилення мають бути обґрунтованими.

3. Усі випробування безпечності проводяться відповідно до детально розробленого протоколу, який повинен бути зафіксований у письмовій формі до початку випробування. Благополуччя досліджуваних тварин підлягає ветеринарному нагляду та повністю враховується під час розробки будь-якого протоколу випробування та під час проведення випробування.

4. Необхідно заздалегідь встановити систематичні письмові процедури для організації, проведення, збору даних, документування та перевірки випробувань безпечності.

5. Клінічні випробування проводяться з урахуванням вимог, передбаченими статтею 63 Закону. Відхилення від таких вимог мають бути обґрунтованими.

6. Дослідження безпечності повинні відповідати відповідним вимогам Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї. Відхилення повинні бути обґрунтовані.

7. Дослідження безпечності проводяться на цільових видах тварин. Доза, що використовується, має бути кількістю ВЛЗ, рекомендованій для застосування, а серія, що використовується для тестування на безпечність, повинна бути відібрана з серії або серій, (вироблених) вироблених відповідно до виробничого процесу, описаного в частині 2 Досьє.

8. Для лабораторних тестувань, описаних у частині ІІІб.2 Розділу ІІІб цих Вимог, доза ВЛЗ повинна містити максимальний титр, вміст антигену або

дію. При необхідності концентрація антигену може бути скоригована для досягнення необхідної дози.

9. Безпечність імунобіологічного ВЛЗ демонструється для кожної категорії цільових видів тварин, для яких рекомендовано його застосування, за кожним рекомендованим шляхом і методом введення та із запропонованим графіком введення. За наявності наукового обґрунтування може використовуватися найгірший сценарій для відповідного шляху та методу введення.

10. У разі імунобіологічних ВЛЗ, що складаються з живих організмів, застосовуються спеціальні вимоги до живих вакцин, визначені пунктом 6 частини ІІБ.3Б Розділу ІІБ цих Вимог.

11. Відомості, що містяться в Досьє та документи, що додаються до Заяви подаються відповідно до вимог до доклінічних досліджень і клінічних випробувань, зазначених у пункті 4 частини ІІБ.4Б і пункті 3 частини ІІБ.4В Розділу ІІБ цих Вимог.

ІІБ.3Б. Доклінічні дослідження

1. Безпечність введення однієї дози.

Імунобіологічний ВЛЗ повинен вводитися у рекомендованій дозі та кожним рекомендованим шляхом і методом введення тваринам кожного виду та кожної відповідної категорії (наприклад, мінімальний вік, вагітні тварини, якщо це необхідно), для яких він призначений для застосування.

За тваринами здійснюється щоденне спостереження та огляд на наявність ознак системних і місцевих реакцій, до моменту, коли виникнення таких реакцій більше не очікується, але в усіх випадках – не менше ніж 14 днів після введення ВЛЗ. За доцільності, такі дослідження включають детальні післязабійні макроскопічні та мікроскопічні дослідження місця ін'єкції. Необхідно вести записи щодо інших об'єктивних критеріїв, зокрема ректальної температури та показників продуктивності.

Це дослідження може бути частиною дослідження повторного введення дози (ревакцинації), що вимагається згідно з пунктом 3, або може не

проводитися, якщо результати дослідження передозування, що вимагається згідно з пунктом 2 цієї частини, не виявили серйозних ознак системних або місцевих реакцій. Якщо це дослідження не проводиться, системні або місцеві реакції, виявлені в дослідженні передозування, повинні бути взяті за основу для опису безпечності ВЛЗ в короткій характеристиці ВЛЗ.

2. Безпечність разового введення надмірної дози.

Тестування на передозування вимагається лише для живих імунобіологічних ВЛЗ.

Надмірна доза імунобіологічного ВЛЗ, яка як правило складається з десяти доз, вводиться найбільш чутливим категоріям цільових видів тварин кожним рекомендованим шляхом (рекомендованими шляхами) і методом (методами) введення тваринам, за винятком випадків, коли обґрунтованим є вибір найбільш чутливих кількох подібних шляхів. У разі імунобіологічних ВЛЗ, що вводяться шляхом ін'єкції, дози та шлях (шляхи) і метод (методи) введення обираються з урахуванням максимального об'єму, який може бути введений в будь-яке одне місце для ін'єкції.

За тваринами слід щодня спостерігати та їх оглядати протягом щонайменше 14 днів після введення на наявність ознак системної та місцевої реакції. Інші критерії повинні бути записані, такі як ректальна температура та показники продуктивності.

Де це доречно ці дослідження повинні включати детальні післязабійні макроскопічні та мікроскопічні дослідження місця ін'єкції, якщо так дослідження не були проведенні відповідно до пункту 1 цієї частини.

3. Безпечність повторного введення однієї дози.

У разі імунобіологічних ВЛЗ, що вводяться більше одного разу, як частина основної схеми введення, проводиться дослідження повторного введення однієї дози з метою виявлення будь-яких побічних ефектів, спричинених таким введенням.

Тестування проводиться на найбільш чутливих категоріях цільових видів тварин (зокрема певних породах тварин, вікових групам) із використанням кожного рекомендованого шляху і методу введення.

Кількість введень не повинна бути меншою за максимальну рекомендовану кількість, яка для вакцин враховує кількість введень для першої вакцинації та першої ревакцинації.

Інтервал між введеннями може бути коротшим, ніж зазначений в короткій характеристиці ВЛЗ. Обраний інтервал повинен бути обґрунтований щодо запропонованих умов застосування.

За тваринами слід щодня спостерігати та їх оглядати протягом щонайменше 14 днів після останнього введення на наявність ознак системної та місцевої реакції. Інші критерії повинні бути записані, такі як ректальна температура та показники продуктивності.

4. Дослідження репродуктивної здатності.

Дослідження репродуктивної здатності розглядається у випадках, коли імунобіологічний ВЛЗ призначений для застосування або може застосовуватися у вагітних тварин або птахів у період яйцекладки, а також коли наявні дані свідчать про те, що вихідний матеріал, з якого отримано такий ВЛЗ, може становити потенційний фактор ризику.

Репродуктивна здатність самців, невагітних і вагітних самок досліджується із застосуванням рекомендованої дози та найбільш чутливого шляху та методу введення.

Для імунобіологічних ВЛЗ, рекомендованих для застосування у вагітних тварин, дослідження репродуктивної здатності стосується безпечності введення протягом усього періоду вагітності або протягом певного періоду вагітності, враховуючи призначене застосування ВЛЗ.

Період спостереження продовжується до пологів з метою дослідження можливого шкідливого впливу на потомство, у тому числі тератогенних та абортівних ефектів.

Такі дослідження можуть бути частиною досліджень безпеки, описаних у пунктах 1, 2, 3 цієї частини, або клінічних випробувань, зазначених у частині III.3С Розділу IIIб цих Вимог.

5. Дослідження імунологічних функцій.

У разі якщо імунобіологічний ВЛЗ може негативно вплинути на імунну відповідь вакцинованої тварини або її потомства, проводяться відповідні тестування на імунологічні функції.

6. Спеціальні вимоги до живих вакцин:

1) поширення вакцинного штаму.

Поширення вакцинного штаму від вакцинованих цільових тварин до невакцинованих цільових тварин досліджується із використанням рекомендованого шляху введення, який найбільшою ймовірністю може призводити до такого поширення. Крім того, за наявності відповідних підстав може проводитися дослідження поширення вакцинного штаму на нецільові види тварин, які можуть бути високочутливими до такого штаму живої вакцини. Надається оцінка кількості можливих переходів вакцинного штаму від тварини до тварини за нормальних умов застосування та потенційних наслідків таких переходів;

2) дисемінація у вакцинованій тварині.

Фекалії, сеча, молоко, яйця, ротові, носові та інші виділення тестуються на наявність організму, якщо це необхідно. Крім того, за потреби проводяться дослідження дисемінації вакцинного штаму в організмі, приділяючи особливу увагу місцям схильності до реплікації організму. У разі живих вакцин проти зоонозів, для тварин, призначених для виробництва харчових продуктів, такі дослідження зокрема враховують персистенцію організму в місці ін'єкції;

3) підвищення вірулентності.

Підвищення або повернення до вірулентності досліджується на головній посівній культурі (master seed). У разі якщо головна посівна культура (master seed) наявна в недостатній кількості, перевіряється найнижчий пасаж

штаму, що використовується для виробництва. Використання іншого варіанта пасажу має бути обґрунтованим. Початкова вакцинація проводиться з використанням шляху та методу введення, які з найбільшою ймовірністю можуть призвести до підвищення вірулентності, що є показовим для повернення до вірулентності. Послідовні пасажі здійснюються на цільових тваринах через п'ять груп тварин, якщо не наведено обґрунтування для проведення більшої кількості пасажів або організм зникає у дослідних тварин раніше. У разі якщо організм не здатний належним чином реплікуватися, у цільових видах тварин здійснюється максимально можлива кількість пасажів;

4) біологічні властивості вакцинного штаму.

За необхідності проводяться інші тестування з метою якомога точнішого визначення внутрішніх біологічних властивостей вакцинного штаму (зокрема нейротропізму).

Для вакцин, що містять живі ГМО, у яких продукт чужорідного гена включено до штаму як структурний білок, оцінюється ризик зміни тропності або вірулентності штаму та, за необхідності, проводяться спеціальні тестування;

5) рекомбінація або геномне реасортування штамів.

Оцінюється ймовірність рекомбінації або геномного реасортування з польовими чи іншими штамми та розглядаються наслідки таких подій, за наявності;

6) безпека користувача.

Ця частина включає розгляд ефектів, зазначених у частинах ШБ.3А - ШБ.3Б Розділу ШБ цих Вимог, і співвідносить такі ефекти з типом і ступенем впливу людини на ВЛЗ з метою формулювання відповідних попереджень для користувача та інших заходів з управління ризиком.

Безпека користувача повинна розглядатися відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону;

7) взаємодія.

У разі якщо в короткій характеристиці ВЛЗ міститься твердження про сумісність з іншими ВЛЗ, досліджується безпечність їх поєднання. Необхідно описати будь-які інші відомі взаємодії з ВЛЗ.

ІІБ.3В. Клінічні випробування

За відсутності іншого обґрунтування, результати доклінічних досліджень доповнюються даними з клінічних випробувань з використанням серій, репрезентативних для виробничого процесу, описаного в заяві на отримання авторизації на продаж. В одних і тих самих клінічних випробуваннях можуть досліджуватися як безпечність, так і ефективність.

ІІБ.3Г. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища

1. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища проводиться з метою визначення потенційного шкідливого впливу, який застосування ВЛЗ може спричинити на навколишнє природне середовище, а також з метою ідентифікації ризику такого впливу. Така оцінка також визначає будь-які запобіжні заходи, які можуть бути необхідними для зменшення такого ризику.

2. Оцінка ризику для навколишнього природного середовища складається з двох етапів. Перший етап оцінки проводиться в усіх випадках. Деталі оцінки надаються відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. У деталях такої оцінки зазначаються потенційний вплив ВЛЗ на навколишнє середовище та рівень ризику, пов'язаний із будь-яким таким впливом, беручи до уваги, зокрема:

а) цільові види тварин і запропонована схема застосування;

б) шлях і метод введення, зокрема ймовірний ступінь, до якого ВЛЗ потраплятиме безпосередньо в систему навколишнього природного середовища;

в) можливе виділення або секреція ВЛЗ, його діючих речовин у навколишнє природне середовище тваринами, що були піддані лікуванню, персистенцію в таких виділеннях або секреті;

г) утилізацію невикористаного ВЛЗ або його відходів.

3. У разі живих вакцинних штамів, які можуть бути зоонозними, оцінюється ризик для людей.

4. У разі якщо висновки першого етапу свідчать про наявність відповідного потенційного ризику ВЛЗ для навколишнього природного середовища, заявник переходить до другого етапу та оцінює потенційний ризик (ризик), який такий ВЛЗ може становити для навколишнього природного середовища. За необхідності, проводиться подальші дослідження впливу ВЛЗ на навколишнє природне середовище (грунт, воду, повітря, водні системи, нецільові організми).

5. Для ДНК-вакцин з точки зору безпечності особливе занепокоєння становить потенційний ризик міграції ДНК до тканин статевих залоз і потенційне перенесення ДНК у клітини зародкової лінії вакцинованих самців і самок тварин, що може призвести до потенційної передачі такої ДНК їх потомству. Заявник оцінює та розглядає потенційний ризик (потенційні ризики), який (які) такі імунобіологічні ВЛЗ можуть становити для здоров'я людини та навколишнього природного середовища (у тому числі для рослин і тварин). У разі виявлення потенційного ризику (потенційних ризиків) проводиться дослідження впливу вакцини з урахуванням її застосування у домашніх тварин або у тварин, призначених для виробництва харчових продуктів, з метою отримання відповідної інформації.

ШБ.3Г. Оцінка, необхідна для ВЛЗ, що містять або складаються з ГМО

1. Щодо ВЛЗ, що містять або складаються з ГМО, Досьє супроводжується документами, передбаченими пунктом 3 частини п'ятої статті 55 Закону.

2. Потенційний негативний вплив на здоров'я людини та навколишнє природне середовище, який може виникати внаслідок перенесення генів від ГМО до інших організмів або внаслідок генетичних модифікацій, оцінюється у кожному конкретному випадку. Метою такої оцінки ризику для навколишнього природного середовища є виявлення та оцінка можливого безпосереднього або опосередкованого, явного або відтермінованого впливу ГМО на здоров'я людини та навколишнє природне середовище (у тому числі

на рослини та тварини), і яка проводиться з урахуванням вимог Закону України «Про державне регулювання генетично-інженерної діяльності та державний контроль за розміщенням на ринку генетично модифікованих організмів і продукції».

ІІБ.3Д. Тестування на залишки, які включаються в доклінічні дослідження

1. Для імунобіологічних ВЛЗ, як правило, нема потреби проводити дослідження залишків.

2. У разі якщо антибіотики, ад'юванти, консерванти або будь-які інші допоміжні речовини використовуються у виробництві імунобіологічних ВЛЗ для тварин, що призначені для виробництва харчових продуктів, та/або входять до складу кінцевої рецептури, враховується можливість впливу на споживача залишків цих речовин у харчових продуктах, отриманих від тварин, що були піддані лікуванню, та їх відповідність вимогам, передбаченими частиною четвертою статті 54 Закону. Розглядаються наслідки для безпечності споживачів, що виникають у зв'язку з їх потенційною присутністю у готовому ВЛЗ.

3. У разі живих вакцин для добре відомих зоонозів, на додаток до досліджень дисемінації, може вимагатися визначення залишкових вакцинних організмів у місці ін'єкції. За необхідності досліджується вплив таких залишків.

4. Надається пропозиція щодо періоду виведення, а його адекватність розглядається з урахуванням будь-яких проведених досліджень залишків.

ІІБ.4. Частина 4 Досьє: документація з ефективності (доклінічні дослідження та клінічні випробування)

ІІБ.4А. Загальні вимоги

1. Під час підготовки документації з ефективності необхідно дотримуватися таких загальних вимоги:

а) дослідження ефективності повинні відповідати загальним вимогам Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї, а відхилення від таких вимог повинні бути обґрунтовані.

б) основний параметр, на якому ґрунтується визначення ефективності, визначається дослідником під час планування дослідження і не повинен змінюватися після його завершення;

в) запланований статистичний аналіз повинен бути детально описаний в протоколах дослідження;

г) вибір антигенів або вакцинних штамів повинен бути обґрунтований на основі епізоотологічних даних;

д) випробування ефективності, що проводяться в лабораторних умовах, повинні бути контрольованими, включаючи контрольних тварин, яких не піддавали лікуванню, крім випадків, якщо інше не обґрунтовано з міркувань благополуччя тварин і якщо ефективність може бути продемонстрована іншим способом.

2. Як правило, доклінічні дослідження підкріплюються клінічними випробуваннями.

У разі якщо доклінічні дослідження повністю підтверджують твердження, викладені в короткій характеристиці ВЛЗ, проведення клінічних випробувань не вимагається.

За відсутності іншого обґрунтування, результати доклінічних досліджень доповнюються даними клінічних випробувань із використанням серій, репрезентативних для виробничого процесу, описаного в Досьє. В одних і тих самих клінічних випробуваннях можуть досліджуватися як безпека так і ефективність.

3. Усі випробування описуються з достатнім рівнем деталізації з метою їх належної оцінки. Необхідно продемонструвати валідність усіх методик, що використовуються у випробуванні.

4. Повідомляється про всі отримані результати, як позитивні, так і негативні, зокрема щодо такого:

а) ефективність імунобіологічного ВЛЗ демонструється для кожної категорії цільових видів тварин, для яких рекомендовано його застосування, за кожним рекомендованим шляхом і методом введення і з використанням запропонованого графіка введення. Якщо інше не обґрунтовано, початок і тривалість імунітету встановлюються і підтверджуються даними з випробувань;

б) вплив пасивно отриманих антитіл материнського походження на ефективність вакцин при введенні тваринам у віці, коли материнський імунітет, отриманий від матері, ще присутній, належним чином оцінюється, за доцільності;

в) ефективність кожного компонента багатовалентних та комбінованих імунобіологічних ВЛЗ має бути доведена. У разі якщо ВЛЗ рекомендований для застосування в комбінації або одночасно з іншим ВЛЗ, ефективність такої комбінації демонструється відповідними дослідженнями. Будь-які відомі взаємодії з іншими ВЛЗ повинні бути описані;

г) у разі якщо ВЛЗ є частиною схеми вакцинації, рекомендованої заявником, демонструється праймуючий або бустерний ефект чи внесок імунобіологічного ВЛЗ в ефективність схеми в цілому;

г) доза, що використовується, має відповідати кількості ВЛЗ, рекомендованій для застосування, а серія, що використовується для тестування ефективності – відбиратися з серії або серій, виробленої (вироблених) відповідно до виробничого процесу, описаного в частині 2 Досьє.

д) для діагностичних імунобіологічних ВЛЗ, що вводяться тваринам, заявник зазначає як слід інтерпретувати реакції на такий ВЛЗ;

е) для вакцин, призначених для розрізнення вакцинованих та інфікованих тварин (маркерні вакцини), у разі якщо твердження про ефективність ґрунтується на діагностичних тестуваннях *in vitro*, надаються дані про діагностичні тестування з метою належної оцінки тверджень, що стосуються маркерних властивостей.

ІІБ.4Б. Доклінічні дослідження

1. Як загальне правило, демонстрація ефективності здійснюється в добре контрольованих лабораторних умовах шляхом проведення контрольного зараження після введення імунобіологічного ВЛЗ цільовій тварині відповідно до рекомендованих умов застосування. У разі якщо доклінічні дослідження ефективності не проводяться на заявлених цільових видах тварин, заявник повинен надати належне обґрунтування непроведення таких досліджень. Наскільки це можливо, умови проведення контрольного зараження, повинні відображати природні умови інфікування. Надається детальна інформація про штам для контрольного зараження та його релевантність.

2. Для живих вакцин, ВЛЗ, що використовується для тестування ефективності, відбирається із серії або серій, що містять мінімальний титр або ефективність. Для інших ВЛЗ, використовується ВЛЗ – з серій, що містять мінімальний активний вміст або активність, що очікується наприкінці терміну придатності, якщо інше належним чином не обґрунтовано.

3. За можливості визначається та документується імунний механізм (клітинно-опосередкований/гуморальний, місцеві/загальні класи імуноглобулінів), який ініціюється після введення імунобіологічного ВЛЗ цільовим тваринам рекомендованим шляхом введення.

4. Для всіх доклінічних досліджень надається:

- а) резюме (стислий виклад);
- б) найменування органу, що проводив дослідження;

в) детальний експериментальний протокол, що містить опис використаних методів, приладів та матеріалів, деталі, такі як вид або порода тварин, категорії тварин, де вони були отримані, їх ідентифікація та номер, умови, в яких вони утримувалися та годувалися (із зазначенням, серед іншого, чи були вони вільні від будь-яких визначених патогенів та/або визначених антитіл, характер та кількість будь-яких добавок, що містилися в кормі), доза,

шлях, графік та дати введення, опис та обґрунтування застосованих статистичних методів;

г) для контрольних тварин, чи отримували вони плацебо або не отримували ніякого лікування;

г) у випадку тварин, що були піддані лікуванню і, де це доречно, чи отримували вони ВЛЗ, який тестується, або інший ВЛЗ, авторизований в Союзі;

д) всі загальні та індивідуальні спостереження і отримані результати (із середніми значеннями та стандартними відхиленнями), як позитивні, так і негативні. Дані повинні бути описані досить докладно, щоб результати можна було критично оцінити незалежно від їх інтерпретації автором. Окремі дані повинні бути представлені в табличній формі. Для пояснення та ілюстрації результати можуть супроводжуватися репродукціями записів, мікрофотографіями тощо;

е) характер, частота і тривалість побічних реакцій, що спостерігалися;

є) кількість тварин, які були передчасно виведені з досліджень, та причини такого виведення;

ж) статистичний аналіз результатів, якщо це передбачено програмою тестувань, відхилення в межах даних;

з) виникнення та перебіг будь-якого супутнього захворювання;

и) всі деталі, що стосуються ВЛЗ (крім досліджуваного ВЛЗ), введення яких було необхідним під час проведення дослідження;

і) будь-які інші спостереження та відхилення від протоколу і можливий вплив на результати;

ї) об'єктивний розгляд отриманих результатів, що дозволяє зробити висновки про безпечність та ефективність ВЛЗ.

ІІБ.4В. Клінічні випробування

1. Якщо немає іншого обґрунтування, результати доклінічних досліджень доповнюються даними клінічних випробувань з використанням

серій, що репрезентують виробничий процес, описаний у Досьє. В одному клінічному випробуванні можуть одночасно досліджуватися як безпечність, так і ефективність.

2. У разі якщо доклінічні дослідження не можуть допомогти підтвердити ефективність, проведення лише клінічних випробувань є достатнім.

3. Інформація щодо клінічних випробувань, надається в обсязі, достатньому для їх об'єктивної оцінки, та включають:

- а) резюме (стислий виклад);
- б) твердження про відповідність вимогам належної клінічної практики;
- в) прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), адресу місця проживання/перебування, посаду та кваліфікацію відповідального дослідника;
- г) місце і дату введення, ідентифікаційний код, який може бути пов'язаний з відомостями про власника тварини (тварин), а саме:
 - для фізичних осіб – прізвищем, ім'ям, по батькові (за наявності), адресою місця проживання/перебування;
 - для юридичних осіб – найменуванням, місцезнаходженням;
- г) деталі протоколу випробування з описом використаних методів, обладнання та матеріалів, таких як шлях і метод введення, графік введення, доза, категорії тварин, тривалість спостереження, серологічна реакція та інші дослідження, проведені на тваринах після введення;
- д) у разі контрольних тварин – інформацію про те, чи отримували вони плацебо, ВЛЗ для порівняння або не отримували лікування;
- е) ідентифікацію тварин, яких піддавали лікуванню, і контрольних тварин (колективну або індивідуальну, за доцільності), наприклад за видом, породою або штамом, віком, вагою, статтю, фізіологічним станом;
- є) короткий опис методу вирощування та годівлі із зазначенням характеру та кількості будь-яких добавок, що містяться в кормі;

ж) всі відомості спостережень, показників і результатів (із зазначенням середніх значень і стандартного відхилення). Індивідуальні дані зазначаються, у разі проведення тестувань і вимірювань на окремих тваринах;

з) статистичний аналіз результатів, якщо це передбачено програмою тестувань, а також варіабельність даних;

и) усі спостереження і результати випробувань, як позитивні, так і негативні, з повним викладом спостережень і результатів об'єктивних тестувань на активність, необхідних для оцінки ВЛЗ. Зазначаються використані методики і надається пояснена значущість будь-яких відхилень в результатах;

і) вплив на продуктивність тварин;

ї) кількість тварин, передчасно виведених з випробувань, і причини їх виведення;

й) характер, частота та тривалість побічних реакцій, що спостерігалися;

к) виникнення та перебіг будь-якого супутнього захворювання;

л) усі деталі, що стосуються ВЛЗ (крім досліджуваного ВЛЗ), які вводилися до або одночасно з досліджуваним ВЛЗ або протягом періоду спостереження, а також деталі будь-яких взаємодій, що спостерігалися;

м) будь-які інші спостереження та відхилення від протоколу і можливий вплив на результати;

н) об'єктивний розгляд отриманих результатів, що веде до висновків про безпечність та ефективність ВЛЗ.

Розділ IV. Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для певних видів ВЛЗ

IV.1. Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для генеричних ВЛЗ

IV.1.1. Надається інформація та відомості, зазначені в частинах II.1 і II.2 Розділу II цих Вимог. Досьє також повинно містити дані, які демонструють, що ВЛЗ має такий самий якісний та кількісний склад діючої

речовини (діючих речовин) і таку саму фармацевтичну форму, що й референтний ВЛЗ, а також дані, що демонструють біоеквівалентність з референтним ВЛЗ, або обґрунтування того, чому такі дослідження не були проведені та з посиланням на відповідну настанову, погоджену відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. Усі пероральні фармацевтичні форми негайного вивільнення вважаються однією і тією ж фармацевтичною формою.

Для біологічних (у тому числі імунобіологічних) ВЛЗ стандартний генеричний підхід, як загальне правило, не вважається прийнятним, і застосовується гібридний підхід, передбачений частиною IV.2 Розділу IV цих Вимог.

IV.1.2. Критичні експертні звіти з безпечності та ефективності для генеричних ВЛЗ охоплюють:

- а) обґрунтування для заявленої біоеквівалентності;
- б) узагальнений опис домішок, присутніх у серіях діючої речовини (діючих речовин), а також у готовому ВЛЗ (і, де це доцільно – у продуктах розпаду, що утворюються під час зберігання), разом з оцінкою таких домішок;
- в) оцінку досліджень біоеквівалентності або іншу інформацію, яка може бути використана для обґрунтування твердження про біоеквівалентність;
- г) будь-які додаткові дані для демонстрації еквівалентності показників безпечності та ефективності різних солей, естерів або похідних діючої речовини;
- г) огляд оцінки ризику безпеки користувача із зосередженням на відмінностях між генеричним та референтним ВЛЗ (наприклад, щодо складу допоміжних речовин);
- д) огляд оцінки ризику для навколишнього природного середовища, де це доцільно.

IV.1.3. У разі генеричного ВЛЗ, що містить протимікробну речовину, надається інформація про рівень стійкості, відомий з бібліографічних даних.

IV.1.4. Для генеричного ВЛЗ, що містить протипаразитарну речовину, надається інформація про рівень стійкості, відомий з бібліографічних даних.

IV.1.5. Для генеричних ВЛЗ, призначених для введення внутрішньом'язовим, підшкірним або трансдермальним шляхами, надаються такі додаткові дані:

а) докази, що демонструють еквівалентне або відмінне виведення залишків із місця введення, що може бути підтверджено відповідними дослідженнями виведення залишків;

б) докази, що демонструють толерантність у цільових тварин у місці введення, що може бути підтверджено відповідними дослідженнями толерантності цільових тварин.

IV.2. Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для гібридних ВЛЗ

IV.2.1. Досьє та інші документи, що додаються до Заяви для державної реєстрації ВЛЗ, відповідно до статті 55 Закону з урахуванням особливостей, визначених статтею 57 Закону, стосуються гібридних ВЛЗ, які є подібними до референтного ВЛЗ, але не відповідають ознакам визначення генеричного ВЛЗ.

IV.2.2. Надається така інформація:

а) всі дані, що стосуються частини 1 і 2 Досьє, як зазначено в Розділі II або Розділі III цих Вимог, залежно від виду ВЛЗ;

б) інформація, що надається відповідно до Частини 3 і Частини 4 Досьє, може частково ґрунтуватися на результатах відповідних досліджень з безпечності, залишків, доклінічних досліджень і клінічних випробувань для референтного ВЛЗ, а частково на нових даних. Нові дані повинні включати оцінку ризику безпеки користувача. Крім того, для відповідних ВЛЗ (наприклад, протимікробних, протипаразитарних) розглядається ризик розвитку стійкості, якщо застосовно.

IV.2.3. Щодо біологічних ВЛЗ, у тому числі імунобіологічних ВЛЗ, надається комплексний огляд порівнянності, що стосується якості, безпечності та ефективності.

IV.2.4. У разі посилення на дані, що походять від іншого ВЛЗ, який або пройшов державну реєстрацію в Україні відповідно до Закону, або, за відсутності державної реєстрації в Україні, – авторизований (zareєстрований) у Європейському Союзі та/або у державі – члені Європейського Союзу, надається обґрунтування використання та релевантності таких даних для нового ВЛЗ.

IV.2.5. Обсяг нових даних, необхідних для підтвердження безпечності та ефективності, залежить від специфічних характеристик окремого нового ВЛЗ та його відмінностей від референтного ВЛЗ і визначається в кожному конкретному випадку. Нові доклінічні та клінічні дані для нового ВЛЗ надаються з тих питань, щодо яких референтний ВЛЗ не надає відповідної підтримки для підтвердження безпечності та ефективності.

IV.2.6. Дослідження з використанням серій референтного ВЛЗ, zareєстрованого (авторизованого) в третій країні проводяться за умови, що такий референтний ВЛЗ був zareєстрований (авторизований) відповідно до вимог, еквівалентних вимогам, установленим Законом, і є настільки подібним, що може замінити в доклінічних дослідженнях або клінічних випробуваннях один одного.

IV.3. Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для комбінованих ВЛЗ

IV.3.1. Досьє та інші документи, що додаються до Заяви для державної реєстрації комбінованого ВЛЗ, подаються відповідно до статті 55 Закону з урахуванням особливостей, визначених статтею 58 Закону.

У разі якщо фіксований комбінований ВЛЗ містить принаймні одну нову діючу речовину, яка ще не була у складі zareєстрованого в Україні ВЛЗ, Досьє та інші документи, що додаються до Заяви, подаються відповідно до статті 55 Закону.

IV.3.2. Для комбінованих ВЛЗ заповнюються та надаються Частина 1, 2, 3 і 4 Досьє.

IV.3.3. Необхідно надати наукове обґрунтування для комбінації діючих речовин, засноване на визнаних терапевтичних принципах, включаючи клінічні дані, які демонструють необхідність і внесок усіх діючих речовин на момент лікування.

IV.3.4. Як правило, надаються усі дані з безпечності та ефективності для фіксованого комбінованого ВЛЗ, при цьому надання даних з безпечності та ефективності окремо для кожної діючої речовини не вимагаються, за винятком випадків, коли такі дані є необхідними для уточнення їх індивідуальних фармакологічних властивостей.

IV.3.5. У разі якщо заявник має у своєму розпорядженні дані щодо безпечності та ефективності окремої відомої діючої речовини з достатнім рівнем деталізації, такі дані можуть бути надані з метою уникнення необхідності проведення окремих досліджень з фіксованою комбінацією або доповнення відповідною інформацією. У такому випадку також має бути досліджено можливу взаємодію між діючими речовинами.

IV.3.6. Необхідно провести оцінку безпеки користувача, оцінку ризику для навколишнього природного середовища, дослідження виведення залишків і клінічні дослідження з фіксованим комбінованим ВЛЗ.

IV.3.7. Необхідно надати дослідження безпечності для цільових тварин, проведене з кінцевою рецептурою, крім випадків, коли відсутність такого дослідження є обґрунтованою.

IV.4. Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для ВЛЗ на підставі письмового дозволу

IV.4.1. Досьє та інші документи, що додаються до Заяви для державної реєстрації ВЛЗ на підставі письмового дозволу, подаються відповідно до статті 55 Закону з урахуванням особливостей, визначених статтею 59 Закону, у разі якщо такий ВЛЗ є ідентичним зареєстрованому ВЛЗ за складом, фармацевтичною формою та виробничим процесом (у тому числі сировиною

та вихідними матеріалами, параметрами процесу та виробничими дільницями).

IV.4.2. Досьє повинно містити лише дані для Части 1А та 1В, як це передбачено підпунктами 2 - 6 пункту 2 (за винятком підпункту г підпункту 6 пункту 2) Додатка 1 до Положення, за умови, що власник реєстраційного посвідчення вже зареєстрованого ВЛЗ надав заявнику письмовий дозвіл на посилення на зміст частин 1В, 2, 3 та 4 Досьє на такий ВЛЗ. У такому випадку подавання критичних експертних звітів з якості, безпечності та ефективності не вимагається. Заявник надає копію письмового дозволу разом із Заявою.

IV.5. Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для ВЛЗ на підставі бібліографічних даних

IV.5.1. Ці вимоги застосовуються до ВЛЗ, у яких діюча речовина (діючі речовини) має (мають) добре відоме ветеринарне використання відповідно до статті 60 Закону з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпечності.

IV.5.2. Необхідно надати Досьє із заповненими частинами 1, 2, 3 і 4. Частини 1 і 2 Досьє надаються відповідно до цих Вимог. У частинах 3 і 4 Досьє надається детальна наукова бібліографія разом з інформацією, що демонструє відповідний зв'язок між бібліографічними посиланнями та ВЛЗ з метою розгляду його безпечності та ефективності. Бібліографічні дані можуть доповнюватися документацією, що стосується конкретного ВЛЗ, наприклад, оцінкою безпеки користувача та ризику для навколишнього природного середовища, або даними дослідження залишків для обґрунтування будь-якого запропонованого періоду (запропонованих періодів) виведення.

IV.5.3. Для демонстрації добре відомого ветеринарного застосування застосовуються спеціальні правила, викладені в частинах IV.5.3.1–IV.5.3.12 цього Розділу.

IV.5.3.1. Для встановлення добре відомого ветеринарного використання складових ВЛЗ, враховуються:

а) період часу, протягом якого діюча речовина використовувалася у цільових видів тварин із використанням запропонованого шляху введення та схеми дозування;

б) кількісні показники використання діючої речовини (діючих речовин) з урахуванням її (їх) ступеня використання та географічної поширеності (за наявності);

в) ступінь наукового інтересу до використання діючої речовини (діючих речовин), відображений в опублікованій науковій літературі;

г) узгодженість наукових оцінок.

IV.5.3.2. Для встановлення добре відомого ветеринарного використання різних діючих речовин може бути необхідним різний період часу. У будь-якому разі період, необхідний для встановлення добре відомого ветеринарного використання складової ВЛЗ, не може бути меншим ніж 10 років з моменту першого систематичного та задокументованого використання цієї речовини в Україні або Європейському Союзі.

IV.5.3.3. Ветеринарне використання не означає виключно застосування зареєстрованого ВЛЗ. Добре відоме ветеринарне використання стосується використання з конкретною терапевтичною метою у цільових видах тварин.

IV.5.3.4. Якщо речовину з добре відомим ветеринарним використанням, пропонується використовувати для повністю нових терапевтичних показань, посилення лише на добре відоме ветеринарне використання не допускається. У такому разі необхідно надати додаткові дані щодо нового терапевтичного показання разом з відповідними тестуваннями на безпечності та залишки, а також доклінічні й клінічні дані. У такому випадку подання заяви з урахуванням особливостей визначених статтею 60 Закону не допускається.

IV.5.3.5. Опублікована документація, що надається заявником, має бути загальнодоступною та оприлюдненою авторитетним джерелом, бажано таким, що проходить рецензування.

IV.5.3.6. Документація повинна містити достатні кількість даних для проведення незалежної оцінки.

IV.5.3.7. Документація повинна охоплювати всі аспекти оцінки безпечності та/або ефективності ВЛЗ для запропонованого показання у цільових видах тварин із застосуванням запропонованого шляху введення та схеми дозування. Вона повинна включати або містити посилання на огляд відповідної літератури, з урахуванням перед- та післяреєстраційні дослідження, а також опублікованої наукової літератури щодо досвіду використання, зокрема у формі епідеміологічних досліджень, у тому числі порівняльних епідеміологічних досліджень.

IV.5.3.8. Необхідно надати усю документацію, як позитивну, так і негативну. Бібліографічні посилання на інші джерела доказів (післяреєстраційні дослідження, епідеміологічні дослідження тощо) щодо положень про добре відоме ветеринарне використання, а не лише дані, пов'язані з тестуваннями та випробуваннями, можуть використовуватися як належний доказ безпечності та ефективності ВЛЗ, за умови, що заявник належним чином пояснює та обґрунтовує використання таких джерел доказів.

IV.5.3.9. Звіти про оцінку, оприлюднені відповідно до Закону, та узагальнені інформаційні матеріали, отримані відповідно до Закону України «Про доступ до публічної інформації», не можуть вважатися достатнім джерелом інформації для оцінки безпечності та/або ефективності ВЛЗ. Дозволяється використання звітів про оцінку щодо встановлення максимальних меж залишків, опублікованих Європейським агентством з лікарських засобів, як джерело літератури, зокрема для оцінки безпечності ВЛЗ, а також відповідних звітів, опублікованих Держпродспоживслужбою та/або підпорядкованими їй державними установами, підприємствами та організаціями.

IV.5.3.10. Особлива увага приділяється будь-якій відсутній інформації, а також надається обґрунтування, що підтвердження прийнятного рівня безпечності та/або ефективності може бути підтримане, незважаючи на відсутність певної інформації.

IV.5.3.11. Критичні експертні звіти щодо безпечності та ефективності повинні пояснювати релевантність будь-яких наданих даних, що стосуються ВЛЗ, відмінного від ВЛЗ, щодо якого подано заяву. Необхідно зробити висновок щодо того, чи може ВЛЗ, який розглядається на підставі бібліографічних даних, бути задовільно або науково пов'язаним із ВЛЗ, щодо якого подано заяву, незважаючи на наявні відмінності.

IV.5.3.12. Післяреєстраційний досвід застосування інших ВЛЗ, що містять ті самі складові, має особливе значення, і заявник повинен приділяти цьому особливу увагу.

IV.6. Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для ВЛЗ, призначених для обмеженого ринку

IV.6.1. Державна реєстрація ВЛЗ, призначеного для обмеженого ринку, здійснюється за відсутності вичерпної інформації про безпечність та/або ефективність ВЛЗ, з урахуванням особливостей, визначених статтею 61-1 Закону, у разі якщо заявник продемонструє, що ВЛЗ призначений для використання на обмеженому ринку та що перевага доступності нового ВЛЗ переважає ризик, пов'язаний із відсутністю певної інформації щодо безпечності чи ефективності, що вимагається цими Вимогами.

IV.6.2. Заявник повинен надати частини 1 і 2 Досьє відповідно до цих Вимогах.

IV.6.3. Для частин 3 і 4 Досьє деякі дані щодо безпечності та ефективності, можуть не надаватися. Під час визначення обсягу даних щодо безпечності та ефективності, які можуть не надаватися, необхідно враховувати відповідні настанови, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

IV.7. Вимоги до Досьє та інших документів, що додаються до Заяви для ВЛЗ за виняткових обставин

IV.7.1. Державна реєстрація ВЛЗ за виняткових обставин, пов'язаних зі здоров'ям людини та/або тварини, здійснюється з урахуванням особливостей,

визначених статтею 61-1 Закону, за умови встановлення певних спеціальних зобов'язань, умов та/або обмежень.

IV.7.2. Заявник надає частину 1 Досьє, як описано в цих Вимогах, разом із обґрунтуванням того, чому користь від негайної наявності на ринку відповідного ВЛЗ переважає ризик, пов'язаний з тим, що певна якість, безпечність або документація щодо ефективності не була надана.

IV.7.3. Для частин 2, 3 та 4 Досьє деякі дані щодо якості, безпечності чи ефективності, можуть не надаватися у разі якщо заявник обґрунтує, що такі дані не можуть бути надані під час подання заяви. Для ідентифікації суттєвих вимог до Досьє для ВЛЗ за виняткових обставин, необхідно враховувати відповідні настанови, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

IV.7.4. Як частина умов державної реєстрації ВЛЗ за виняткових обставин можуть вимагатися післяреєстраційні дослідження. У такому випадку вони повинні бути розроблені, проведені, проаналізовані та представлені відповідно до загальних принципів проведення тестувань з якості, безпечності та ефективності, викладених у цих Вимогах, а також відповідних настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону, залежно від питання, що розглядається в дослідженні.

Розділ V. Вимоги до досьє та інших документів, що додаються до Заяви для окремих ВЛЗ

У цьому Розділі встановлюються спеціальні вимоги до окремих ВЛЗ, пов'язані з характером діючих речовин, що входять до їх складу.

V.1. ВЛЗ новітніх терапій

V.1.1 Загальні вимоги

V.1.1.1. Залежно від діючої речовини та механізму дії, ВЛЗ новітньої терапії може належати до однієї з таких категорій:

а) ВЛЗ, крім біологічних ВЛЗ;

б) біологічних ВЛЗ, крім імунобіологічних ВЛЗ;

в) імунобіологічних ВЛЗ.

V.1.1.2. Як правило, Досьє для ВЛЗ новітньої терапії повинно відповідати вимогам щодо змісту та даних, визначеними у Розділі II або III цих Вимог, залежно від категорії ВЛЗ новітньої терапії. Досьє, що містить заповнені частини 1, 2, 3 та 4, як правило надається відповідно до вимог, визначених у Розділі II або III цих Вимог, та настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. Допускається відхилення від цих Вимог, якщо таке відхилення є обґрунтованим. Де це доречно та з урахуванням особливостей ВЛЗ новітньої терапії, для окремих видів ВЛЗ можуть установлюватися додаткові вимоги відповідно до настанов, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

V.1.1.3. Виробничі процеси для ВЛЗ новітньої терапії повинні відповідати вимогам належної виробничої практики, адаптованими, де необхідно, для відображення специфічного характеру таких ВЛЗ. Необхідно враховувати настанови, специфічні для ВЛЗ новітньої терапії, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону, з метою належного відображення особливого характеру їх виробничого процесу.

V.1.1.4. З огляду на специфічний характер ВЛЗ новітньої терапії його застосування потенційно може бути пов'язане з певними ризиками. Такі ризики повинні бути визначені із застосуванням методології профілювання ризиків з метою ідентифікації ризиків, властивих конкретному ВЛЗ, а також факторів ризику, що сприяють їх виникненню. Такими ризиками можуть бути будь-які потенційні негативні ефекти, які можуть бути пов'язані з застосуванням ВЛЗ новітньої терапії, що становлять занепокоєння для цільових тварин та/або користувача, споживача та/або навколишнього природного середовища. Аналіз ризиків може охоплювати весь цикл розробки такого ВЛЗ. Фактори ризику, що можуть враховуватися, включають походження вихідного матеріалу (клітини тощо), спосіб дії в організмі тварини (проліферація, ініціація імунної відповіді, персистенція в організмі тощо), рівень клітинної маніпуляції (наприклад, виробничий процес),

поєднання діючої речовини з біоактивними молекулами або структурними матеріалами, ступінь здатності до реплікації вірусів або мікроорганізмів, що використовуються *in vivo*, рівень інтеграції послідовностей нуклеїнових кислот або генів у геном, довгострокова функціональність, ризик онкогенності, нецільовий ефект і спосіб введення або застосування.

V.1.1.5. На основі оцінки інформації про ідентифіковані ризики та фактори ризику встановлюється профіль кожного окремого ризику, пов'язаного з ВЛЗ, який може бути використаний для визначення та обґрунтування того, яким чином наданий набір даних забезпечує якість, безпечність та ефективність і є достатнім для їх оцінки, особливо для тих аспектів ВЛЗ новітньої терапії, які виходять за межі сучасних знань.

V.1.1.6. З метою усунення прогалин в даних або невизначеності на момент державної реєстрації ВЛЗ, у кожному конкретному випадку можна розглядати впровадження післяреєстраційних заходів або проведення післяреєстраційних досліджень. Для виявлення ранніх або відтермінованих сигналів побічних реакцій, запобігання клінічним наслідкам таких реакцій та забезпечення своєчасного лікування та отримання інформації про довгострокову безпечність та ефективність ВЛЗ новітньої терапії, план управління ризиками повинен містити опис відповідних заходів.

V.1.1.7. Для будь-якого ВЛЗ новітньої терапії, зокрема тих, що належать до нових напрямів ветеринарної медицини, що перебувають на ранньому етапі розвитку, рекомендується своєчасно звертатися за консультацією до Держпродспоживслужби та/або уповноваженої державної наукової установи, підприємства або організації що належить до системи компетентного органу на здійснення оцінки матеріалів Досьє, перед поданням заяви та документів для здійснення державної реєстрації ВЛЗ, щоб класифікувати ВЛЗ, визначити відповідну структуру Досьє та отримати відповідну інформацію про додатковий набір даних, який може бути необхідний для підтримки якості, безпечності та ефективності.

V.1.2. Вимоги до якості

V.1.2.1. Як правило, надається опис складу, методу виробництва, постійності виробництва, контролю вихідних матеріалів, контролю, що здійснюється під час виробничого процесу, тестувань готового ВЛЗ, включаючи проведення тестування на активність або кількісне визначення діючої речовини, а також дані про стабільність.

V.1.2.2. Як правило, вимоги до даних щодо виробництва та тестування ВЛЗ новітньої терапії біологічного походження, які класифікуються як біологічні ВЛЗ або імунобіологічні ВЛЗ, повинні відповідати вимогам для біологічних або імунобіологічних ВЛЗ, визначеними у Розділі III цих Вимог, у тому числі щодо необхідності відповідного тестування на активність. У окремих випадках можуть застосовуватися додаткові вимоги, наприклад, щодо клітин та векторних генних конструкцій.

V.1.2.3. Як правило, для ВЛЗ новітньої терапії, виготовлених шляхом хімічного синтезу, застосовуються вимоги до даних, як для ВЛЗ, крім біологічних ВЛЗ, визначені у Розділі II цих Вимог. У окремих випадках можуть застосовуватися додаткові вимоги, наприклад, відповідне тестування на активність.

V.1.3. Вимоги до безпеки

V.1.3.1. Залежно від характеру ВЛЗ та його призначеного застосування у кожному конкретному випадку додаткові дані для оцінки безпеки для цільової тварини, користувача, споживача або навколишнього природного середовища можуть бути релевантними, у разі якщо це визначається аналізом ризиків.

V.1.3.2. У разі якщо існує ризик, що тварина, що була піддана лікуванню, може стати ГМО, враховуються вимоги Закону України «Про державне регулювання генетично-інженерної діяльності та державний контроль за розміщенням на ринку генетично модифікованих організмів і продукції». Зокрема, основним можливим ризиком є швидкість інтеграції ДНК у статеві клітини, що може призводити до її передачі нащадкам, або потенційна можливість передачі генетично модифікованих клітин нащадкам. При цьому зазначені ризики можуть відрізнятися залежно від виду тварин,

зокрема між домашніми тваринами і тваринами, призначеними для виробництва харчових продуктів.

V.1.3.3. Для речовин, призначених для інтеграції в геном або редагування генома, проводяться відповідні тестування з метою оцінки ризику нецільових модифікацій та/або інсерційного мутагенезу.

V.1.4. Вимоги до ефективності

V.1.4.1. Вимоги до даних щодо ефективності відрізняються насамперед залежно від призначених показань для застосування у цільових видах тварин. Залежно від категоризації ВЛЗ новітньої терапії та призначеного застосування у цільових видах тварин, вимоги до ефективності, викладені в Розділі II або III цих Вимог, можуть застосовуватися до ВЛЗ новітньої терапії.

V.1.4.2. Заявлені показання повинні бути підтверджені відповідними даними в цільових видів тварин.

V.1.5. Спеціальні вимоги до даних для окремих видів ВЛЗ новітньої терапії

V.1.5.1. Принципи

V.1.5.1.1. З урахуванням особливостей ВЛЗ новітньої терапії можуть застосовуватися спеціальні вимоги в доповнення до стандартних вимог до оцінки якості, безпечності та ефективності.

V.1.5.1.2. Спеціальні вимоги враховуються залежно від конкретного виду ВЛЗ новітньої терапії. Такі спеціальні вимоги, установлені для конкретного виду ВЛЗ новітньої терапії, є невичерпним переліком вимог, і в кожному конкретному випадку та на основі аналізу ризику можуть потребувати адаптації до конкретного ВЛЗ.

V.1.5.1.3. Для будь-якого ВЛЗ новітньої терапії, зокрема тих, що належать до нових напрямів ветеринарної медицини, що перебувають на ранньому етапі розвитку, необхідно враховувати поточний стан ветеринарно-медичних знань і настанови, погоджені відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

V.1.5.2. ВЛЗ генної терапії

V.1.5.2.1. ВЛЗ генної терапії вважаються біологічними ВЛЗ, у складі яких є діюча речовина, яка містить або складається з рекомбінантної нуклеїнової кислоти та застосовується або водиться тваринам з метою регулювання, відновлення, заміни, додавання або видалення генетичної послідовності. Їх терапевтичний, профілактичний або діагностичний ефект безпосередньо пов'язаний з рекомбінантною послідовністю нуклеїнової кислоти, яку вони містять, або продуктом генетичної експресії цієї послідовності.

V.1.5.2.2. На додаток до вимог щодо даних, визначених у Розділі II або III цих Вимог, застосовуються такі вимоги:

а) надається інформація про всі вихідні матеріали, що використовуються для виробництва діючої речовини, у тому числі продукти, необхідні для генетичної модифікації клітин, якщо це застосовано, їх подальшого культивування та зберігання генетично модифікованих клітин, з урахуванням можливої відсутності етапів очищення;

б) для ВЛЗ, що містять мікроорганізм або вірус, надаються дані про генетичну модифікацію, аналіз послідовності, ослаблення вірулентності, тропність до конкретних тканин і типів клітин, залежність мікроорганізму або вірусу від клітинного циклу, патогенність, а також характеристики вихідного (батьківського) штаму;

в) домішки, пов'язані з технологічним процесом, і домішки, пов'язані з ВЛЗ, зокрема реплікативно компетентні вірусні забруднювачі у разі, якщо вектор сконструйований як реплікативно некомпетентний описуються у відповідних частинах Досьє;

г) для плазмід, проводиться кількісне визначення різних форм плазмід протягом усього терміну придатності ВЛЗ;

г) для генетично модифікованих клітин, проводиться тестування характеристик клітин до та після генетичної модифікації, а також до та після будь-яких подальших процедур заморожування/зберігання. Для генетично

модифікованих клітин, на додаток до спеціальних вимог до ВЛЗ генної терапії, застосовуються вимоги до якості для ВЛЗ клітинної терапії та ВЛЗ тканинної інженерії;

д) розглядаються нецільові інсерції (що призводять, наприклад, до пухлин/раку, метаболічних дисфункцій) та інсерційний мутагенез і генотоксичність (вставка генетичних елементів і експресія ДНК-модифікуючих білків як медіаторів генотоксичних побічних ефектів) у цільових видів тварин;

е) надаються дослідження передачі по зародковій лінії, якщо інше не обґрунтовано.

V.1.5.3. ВЛЗ регенеративної медицини, тканинної інженерії та клітинної терапії

V.1.5.3.1. Регенеративні ВЛЗ вважаються такими, що охоплюють широкий спектр ВЛЗ і терапій із загальною метою відновлення функцій. Такі ВЛЗ включають ВЛЗ клітинної терапії, до яких належать ВЛЗ тканинної інженерії.

V.1.5.3.2. ВЛЗ клітинної терапії є біологічними ВЛЗ, які містять або складаються з клітин або тканин, які були піддані суттєвим маніпуляціям щодо їх характеру чи функцій таким чином, що біологічні характеристики, фізіологічні функції чи структурні властивості, важливі для призначеного клінічного застосування, були змінені, або з клітин або тканин, які не призначені для використання з тією ж основною функцією (функціями) у реципієнта та донора. Такі ВЛЗ представляються як такі, що мають властивості, або застосовуються або вводяться тваринам з метою лікування, профілактики або діагностики хвороби через фармакологічну, імунологічну чи метаболічну дію їх клітин або тканин, або з метою регенерації, відновлення чи заміни тканини.

V.1.5.3.3. На додаток до вимог щодо даних, визначених у Розділі II або III цих Вимог, застосовуються такі вимоги:

а) надається узагальнена інформація щодо отримання та тестування тваринних тканин і клітин, що використовуються як вихідні матеріали. У разі використання нездорові клітини або тканини як вихідного матеріалу, таке використання має бути обґрунтованим;

б) потенційна варіабельність, внесена через тканини та клітини тварин, розглядається як частина валідації виробничого процесу, характеристика діючої речовини та готового ВЛЗ, підготовки оцінок, встановлення специфікацій та стабільності;

в) для генетичної модифікації клітин застосовуються вимоги, передбачені для ВЛЗ генної терапії;

г) надається відповідна інформація щодо характеристики клітинної популяції або клітинної суміші з точки зору ідентичності, чистоти (наприклад, сторонніх агентів та клітинних забруднювачів), життєздатності, активності, каріології, пухлиногенності та придатності для призначеного застосування. Демонструється генетична стабільність клітин;

г) досліджується вплив і взаємодія будь-яких компонентів, що можуть взаємодіяти (безпосередньо або внаслідок розпаду чи метаболізму) з діючою речовиною;

д) у разі якщо тривимірна структура є частиною призначеної функції, стан диференціації, структурна та функціональна організація клітин і, де це застосовано, утворена позаклітинна матриця, враховуються для характеристики для таких ВЛЗ клітинної терапії.

V.1.5.4. ВЛЗ, спеціально розроблений для фаготерапії

V.1.5.4.1. Бактеріофаги є вірусами, проліферація яких залежить від бактерій-господарів і які діють високоспецифічно на певні бактеріальні штами. Фаготерапія може використовуватися, наприклад, як альтернатива антибіотикам. Як правило, бактеріофаги складаються з геному, представленого одно- або дволанцюговою ДНК або РНК, інкапсульованого білковим капсидом. З огляду на різноманітність призначених цілей для лікування та специфіку бактеріофагів для кожного окремого спалаху хвороби

обирається відповідний штам бактеріофага проти штаму бактерій, що викликає хворобу.

V.1.5.4.2. Якість і кількість бактеріофагів, що будуть використовуватися в готовому ВЛЗ, як правило, змінюються. Таким чином, фіксований якісний та кількісний склад бактеріофагів не розглядається як типова ситуація, оскільки фаги потребують постійної адаптації. Виходячи з цього, необхідно створити та підтримувати посівний фонд штамів бактеріофагів (за аналогією з багатоштамовим підходом).

V.1.5.4.3. Бактеріофаги, а також банки бактерій-господарів та мастер-клітинні (master cell) банки, що використовуються для виробництва бажано виробляти на основі системи головної посівної культури (master seed). Надається підтвердження того, що використовуваний бактеріофаг є літичним.

V.1.5.4.4. Відсутність гена (генів) стійкості та відсутність генів, що кодують фактори вірулентності, повинні бути демонструється на всіх головних посівних культурах (master seed).

V.1.5.4.5. Показання встановлюються для профілактики, метафілактики та/або терапевтичного лікування однієї конкретної інфекції чи кількох інфекцій або інфекційної хвороби чи інфекційних хвороб. Ефективність лікування пов'язана з літичною активністю фагів, яка зумовлює бактерицидну активність тих бактеріофагів, що є специфічними до відповідного бактеріального штаму.

V.1.5.4.6. Для генетично модифікованих фагів описується генетична модифікація.

V.1.5.5. ВЛЗ, виготовлений за допомогою нанотехнологій

V.1.5.5.1. Нанотехнології переважно розглядаються як технологія створення носіїв для хімічно синтезованих речовин, але також можуть бути носіями для біологічних речовин. Використання наночастинок може бути способом контролю доставки речовин з низькою розчинністю або токсичних сполук.

V.1.5.5.2. «Нанотехнологія» визначається розробкою, характеристикацією і виробництвом наноматеріалів шляхом контролю форми та розміру в наномасштабі (до 100 нм).

V.1.5.5.3. «Наночастинки» вважаються такими, у разі якщо вони мають два або більше вимірів у наномасштабі.

V.1.5.5.4. У ветеринарній медицині, наночастинки для системи доставки ВЛЗ розглядаються як ВЛЗ, виготовлені за допомогою нанотехнологій, оскільки наночастинки кон'югуються з речовинами з метою зміни фармакокінетичних та/або фармакодинамічних властивостей. ВЛЗ на основі мРНК, як правило, інкапсуються в системах доставки наночастинок.

V.1.5.5.5. На додаток до вимог щодо якості даних, визначених у Розділі II або III цих Вимог, застосовуються такі вимоги:

а) визначається розподіл частинок за розміром;

б) використовується відповідне тестування *in vitro* для оцінки їх функції та можливої здатності до доставки (у разі їх використання як системи доставки ВЛЗ).

V.1.5.5.6. З огляду на безпечність, характер небезпек, що виникають унаслідок використання наночастинок для доставки ВЛЗ, може виходити за межі конвенційних небезпек, притаманних хімічним речовинам у класичних матрицях доставки. У зв'язку з цим з точки зору безпечності враховується таке:

а) Наночастинки, що використовуються для доставки ВЛЗ можуть впливати на токсичність ВЛЗ. Токсичність діючої речовини є визначальною для ВЛЗ, однак також враховується токсичність наночастинок для доставки ВЛЗ, оскільки вони можуть створювати певні ризики (агломерати, цитотоксичність), переносити домішки шляхом адсорбції, генерувати токсичні матеріали внаслідок розпаду або сольобілізації або переноситися через фізіологічний бар'єр (гематоенцефалічний, фетоплацентарний, клітинні та ядерні мембрани тощо). У такому випадку:

якщо фізіологічні бар'єри перетинаються, досліджується вплив наночастинок для доставки ВЛЗ на відповідний орган (відповідні органи);

досліджується вплив агломератів у різних цільових органах, зокрема щодо ризику емболії в менших кровоносних судинах;

питання безпечності наночастинок для доставки ВЛЗ можуть бути пов'язані з кумулятивним ефектом, профілем розпаду або персистенцією в організмі з негативним впливом на функції цільових органів;

питання безпечності також можуть виникати на рівні клітини. Клітини не в усіх випадках можуть знищувати наночастинки, що проходять через клітинну мембрану, що призводить до цитотоксичності, зокрема внаслідок індукції окисного стресу. Токсикологічні дослідження, які проводяться, повинні мати здатність оцінити таку цитотоксичність і пов'язані з нею аспекти, такі як утворення токсичних вільних радикалів і біоперсистенцію.

б) Токсикологічний профіль діючих речовин, що містяться в наночастинках для доставки ВЛЗ, може відрізнятися, оскільки вони можуть по-різному розподілятися в різних внутрішніх органах (різна розчинність у біологічних матрицях), або внаслідок того, що вони можуть несподівано перетинати різні біологічні бар'єри в організмі, наприклад гематоенцефалічний бар'єр.

в) Побічні ефекти, пов'язані з діючими речовинами, можуть посилюватися у разі їх доставки наночастинками.

г) Питання імунної безпечності такі як імунотоксичність (пряме пошкодження імунних клітин), імуностимуляція, імуносупресія та імуномодуляція (такі як активація комплементу, запалення, активація вродженого або адаптивного імунітету), вже ідентифіковані для ВЛЗ, виготовлених за допомогою нанотехнологій.

г) Враховується здатність наночастинок викликати запальні або алергічні реакції. Здатність проникати в кровоток і викликати запальні реакції може призвести до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові або

фібринолізу з подальшими наслідками, такими як тромбоз. У зв'язку з цим перевіряється гемосумісність наночастинок.

V.1.5.6. ВЛЗ антисенсової РНК-терапії та інтерференційної РНК-терапії

V.1.5.6.1. ВЛЗ антисенсової терапії та ВЛЗ інтерференційної терапії можуть одержуватися шляхом синтезу або за допомогою рекомбінантних методик.

V.1.5.6.2. Антисенсова РНК є одноланцюговою РНК, комплементарною інформаційній РНК, що кодує білок, з якою вона гібридизується, та внаслідок цього блокує її трансляцію в білок.

V.1.5.6.3. РНК-інтерференція є біологічним процесом, у якому молекули РНК інгібують експресію генів або їх трансляцію шляхом нейтралізації цільових молекул мРНК.

V.1.5.6.4. На додаток до вимог щодо даних, визначених у Розділі II або III цих Вимог, застосовуються такі вимоги:

а) як частина контрольних тестувань готового ВЛЗ встановлюється мінімальна кількість сегментів РНК на об'єм, а також підтверджується, що наявні сегменти РНК мають правильну послідовність;

б) для окремих ВЛЗ антисенсової терапії, на які поширюються вимоги Розділу II цих Вимог, може бути необхідний біологічний аналіз активності для їх тестування для випуску;

в) дослідження стабільності включають тестування для моніторингу швидкості деградації сегментів РНК з часом;

г) для ВЛЗ антисенсової РНК-терапії розглядаються можливі шкідливі ефекти зумовлені цільовим або нецільовим зв'язуванням, а також можливі неантисенсові шкідливі ефекти внаслідок, наприклад, накопичення, прозапальних реакцій та зв'язування аптамерів;

г) для ВЛЗ РНКі-терапії розглядаються можливі шкідливі ефекти нецільової інтерференції (зумовленої позитивним ланцюгом RNAi), а також

можливість проходження гематоенцефалічного бар'єра та спричинення порушень центральної нервової системи;

д) для ВЛЗ антисенсової РНК-терапії та інтерференційної РНК-терапії, призначених для генної терапії, враховуються вимоги, встановлені до ВЛЗ генної терапії.

V.2. Мастер-файл антигену вакцини

Для окремих імунобіологічних ВЛЗ та як відступ від частини ІІІб.2 Розділу ІІІб цих Вимог, може використовуватися мастер-файл антигену вакцини.

V.2.1. Принципи

V.2.1.1. У цих Вимогах термін «мастер-файл антигену вакцини» означає самостійну частину Досьє для вакцини, яка містить всю відповідну інформацію щодо якості кожної діючої речовини, що входять до складу ВЛЗ. Така самостійна частина може бути спільною для однієї або кількох моновалентних та/або комбінованих вакцин, наданих тим самим заявником або власником реєстраційного посвідчення.

V.2.1.2. Використання мастер-файлів антигену вакцини не є обов'язковим. Для комбінованих вакцин, вказуються антиген або антигени вакцини, який (які) включається (включаються) до мастер-файлу антигену вакцини (мастер-файлів антигену вакцини), при цьому для кожного антигену вакцини вимагається окремий мастер-файл антигену вакцини.

V.2.1.3. Надання та схвалення мастер-файлу антигену вакцини має відповідати відповідним настановам, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

V.2.2. Зміст

Досьє мастер-файлу антигену вакцини повинно містити інформацію, визначену частинами V.2.2.1–V.2.3.3 цих Вимог, отриману з відповідних секцій Частини 1 Досьє (резюме (стислий виклад) Досьє) та частини 2 Досьє (документація з якості), відповідно до Розділу ІІІб цих Вимог.

V.2.2.1. Резюме (стислий виклад) Досьє (частина 1 мастер-файл антигену вакцини)

Надається інформація про виробника (виробників) діючої речовини (діючих речовин), а саме: для фізичних осіб – прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), адреса місця проживання/перебування; для юридичних осіб – найменування, місцезнаходження, а також найменування та місцезнаходження дільниць, задіяних на різних етапах виробництва та контролю діючої речовини (діючих речовин), разом із копіями відповідних ліцензій, якщо обов'язковість їх наявності встановлена законом.

V.2.2.2. Якісні та кількісні відомості про складові (частина 2.А мастер-файл антигену вакцини)

Надається повна та точна назва діючої речовини (наприклад, штам вірусу або бактерії, антиген) у тому самому вигляді, як вона зазначається в будь-якому готовому ВЛЗ, а також інформація про розробку ВЛЗ в тій частині, що стосується діючої речовини.

V.2.2.3. Опис методу виробництва (частина 2.Б мастер-файл антигену вакцини)

Надається опис методу виробництва діючої речовини, включаючи валідацію ключових етапів її виробництва та обґрунтування, якщо це доречно, будь-якого запропонованого проміжного зберігання. Для інактивованих вакцин надаються дані, що стосуються інактивації діючої речовини, включаючи валідацію процесу інактивації.

V.2.2.4. Виробництво та контроль вихідних матеріалів (частина 2.В мастер-файл антигену вакцини)

V.2.2.4.1. Застосовуються вимоги, визначені в Розділі ІІІБ.2В цих Вимог у частині, що стосується діючої речовини.

V.2.2.4.2. Надається інформація про діючу речовину (наприклад, штам вірусу/бактерії), субстрат/субстрати (клітини, поживне середовище), а також усю сировину (фармакопейну чи нефармакопейну, біологічну чи небіологічну), що використовується у виробництві діючої речовини.

V.2.2.4.3. Досьє включає специфікації, інформацію про впроваджені процеси та тестування, що проводяться для контролю якості всіх серій вихідних матеріалів, а також результати для серії щодо всіх використаних компонентів.

V.2.2.4.4. Де це застосовно, надається оцінка ризику ТГЕ та сторонніх агентів. Для оцінки ризику ТГЕ та сторонніх агентів розглядаються цільові види, визначені для готових ВЛЗ із посиланням на мастер-файл антигену вакцини. Залежно від наданої інформації, на рівні майстер-файлу антигену вакцини можуть вноситися застереження або обмеження щодо застосування, які можуть бути пом'якшені під час аналізу ризику на рівні готового ВЛЗ.

V.2.2.4.5. Якщо діючу речовину отримано рекомбінантними методиками, надаються всі відповідні дані щодо генетично модифікованого вірусу/бактерії.

V.2.2.5. Контрольні тестування під час виробничого процесу (Частина 2.Г мастер-файл антигену вакцини)

До контрольних тестувань у процесі виробництва, що проводяться під час виробництва діючої речовини, включаючи валідацію ключових контрольних тестувань і, якщо доречно, будь-якого запропонованого проміжного зберігання (перед змішуванням) застосовуються вимоги, визначені в Розділі ІІІб.2Г цих Вимог.

V.2.2.6. Постійність якості від серії до серії (Частина 2.Д)

Для демонстрації постійності якості у виробництві антигену застосовуються вимоги, визначені в частині ІІІб.2Д цих Вимог.

V.2.2.7. Стабільність (Частина 2.Е)

Для демонстрації стабільності антигену та, де це доречно, будь-якого проміжного зберігання застосовуються вимоги, визначені в частині ІІІб.2Е цих Вимог.

V.2.3. Оцінювання

V.2.3.1. Для вакцин, що містять новий антиген (нові антигени) вакцини, для яких ще відсутній мастер-файлу антигену вакцини, заявник надає Досьє із заповненими усіма частинами, у тому числі усі мастер-файли антигену вакцини, що відповідають кожному окремому антигену вакцини, для яких призначено використання мастер-файлу антигену вакцини.

V.2.3.2. Частина V.2.3.1 також застосовується до кожної вакцини, яка складається з новітньої комбінації антигенів вакцини, незалежно від того, чи є один чи більше таких антигенів вакцини частиною зареєстрованих вакцин.

V.2.3.3. Зміни до змісту мастер-файлу антигену вакцини для вакцини, зареєстрованих в Україні підлягає оцінці, що здійснюється уповноваженою державною науковою установою, підприємством чи організацією, що належить до системи Держпродспоживслужби, на здійснення оцінки матеріалів Досьє. Сертифікати відповідності мастер-файлу антигену вакцини, видані Європейським агентством з лікарських засобів, можуть використовуватися для здійснення оцінки матеріалів Досьє з метою державної реєстрації ВЛЗ.

V.3. Мультиштамове досьє

V.3.1. Для деяких імунобіологічних ВЛЗ та як відступ від положень Розділу ІІІБ цих Вимог, дозволяється використання мультиштамового досьє.

V.3.2. Мультиштамове досьє означає єдине досьє, що містить відповідні дані для єдиної та всебічної оцінки різних варіантів штамів або комбінацій штамів, що дозволяє здійснити державну реєстрацію інактивованих вакцин проти антигенно мінливих вірусів або бактерій, для яких швидка або часта зміна у складі рецептур вакцин є необхідною для забезпечення ефективності з урахуванням епідеміологічної ситуації. Залежно від епідеміологічної ситуації, де планується застосовувати вакцину, для виготовлення кінцевого ВЛЗ дозволяється обрати ряд штамів з числа тих, що включені до Досьє.

V.3.3. Кожне мультиштамове досьє застосовується лише до одного виду вірусу, одного роду бактерій або одного вектора певної хвороби. Суміші різних вірусів, що належать до різних сімей, родів, видів або бактерій, що

належать до різних сімей чи родів, не можуть застосовуватися для мультиштамового досьє.

V.3.4. Для нових мультиштамових досьє, за відсутності раніше зареєстрованої мультиштамової вакцини для певного вірусу/бактерії/хвороби, оцінюється відповідність підходу для мультиштамового досьє.

V.3.5. Подання мультиштамових досьє повинно відповідати відповідним настановам, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону.

V.4. Платформна технологія вакцин

V.4.1. Принципи

V.4.1.1. Платформна технологія вакцин є сукупністю технологій, спільним для яких є використання «базового» носія або вектора, що модифікований різним антигеном або набором антигенів для кожної вакцини, отриманої з такої платформи. До платформних технологій вакцин належать, але не обмежуючись, платформи на основі білка (вірусоподібні частинки), платформи ДНК-вакцин, платформи на основі мРНК, реплікони (самореplikативні РНК), а також вірусні та бактеріальні векторні вакцини.

V.4.1.2. Досьє для імунобіологічних ВЛЗ, виготовлені на основі платформної технології вакцин, вважаються такими, що підпадають під скорочені вимоги до обсягу даних. Для першого ВЛЗ на основі конкретної платформної технології вакцин для конкретного цільового виду тварин надається Досьє із заповненими усіма його частинами. Під час подання такого першого Досьє (із заповненими усіма його частинами) на основі платформної технології заявник може паралельно подати мастер-файл платформної технології, що містить усі дані щодо платформи, для яких існує обґрунтована наукова впевненість, що залишатиметься незмінною незалежно від антигену (антигенів)/гена (генів), доданих до платформи. Характер даних, що включаються до мастер-файлу платформної технології, визначаються залежно від типу платформи.

V.4.1.3. Мастер-файли платформної технології, сертифіковані у Європейському Союзі, можуть використовуватися для підтвердження виконання вимог щодо даних у подальших заявах для державної реєстрації ВЛЗ, що ґрунтуються на тій самій платформній технології та призначені для тих самих цільових видів тварин.

V.4.2. Оцінювання

V.4.2.1. Подання мастер-файлів платформної технології має відповідати відповідним настановам, погоджених відповідно до частини дванадцятої статті 54 Закону. Мастер-файл платформної технології підлягає оцінці, що здійснюється уповноваженою державною науковою установою, підприємством чи організацією, що належить до системи Держпродспоживслужби, на здійснення оцінки матеріалів Досьє.

V.4.2.2. Зміни до змісту Мастер-файлу платформної технології для зареєстрованої вакцини, підлягає оцінці, що здійснюється уповноваженою державною науковою установою, підприємством чи організацією, що належить до системи Держпродспоживслужби, на здійснення оцінки матеріалів Досьє.

V.5. Гомеопатичні ВЛЗ

V.5.1. Якість (Частина 2 Досьє)

Положення частини II.2 Розділу II цих Вимог застосовуються до Досьє та документів, що додаються до Заяви для державної реєстрації гомеопатичних ВЛЗ.

V.5.2. Термінологія

Латинська назва гомеопатичної сировини, описана в Досьє має відповідати латинській назві, зазначеній в Державній фармакопеї України, а в разі відсутності в ній – Європейській фармакопеї або офіційній фармакопеї держави – члена Європейського Союзу. Де це доцільно, необхідно надати традиційну назву (традиційні назви).

V.5.3. Контроль вихідних матеріалів

Відомості та документи щодо вихідних матеріалів, а саме всіх матеріалів, що використовуються, у тому числі сировини та проміжних продуктів до кінцевого розведення, які будуть включені до складу готового гомеопатичного ВЛЗ, повинні бути доповнені додатковими даними про гомеопатичну сировину.

Загальні вимоги до якості застосовуються до всіх вихідних матеріалів і сировини, а також до проміжних етапів виробничого процесу до кінцевого розведення, яке буде включено в готовий гомеопатичний ВЛЗ. У разі наявності токсичного компонента, такий компонент підлягає контролю, за можливості, під час кінцевого розведення. Якщо здійснення такого контролю на стадії кінцевого розведення є неможливим у зв'язку з високим ступенем розведення, токсичний компонент, як правило, контролюється на більш ранній стадії виробничого процесу. Кожен етап виробничого процесу – від вихідних матеріалів до кінцевого розведення, яке буде включено в готовий ВЛЗ, – повинен бути повністю описаний.

У разі застосування розведень, відповідні етапи розведення повинні проводитися відповідно до гомеопатичних методів виробництва, викладених у відповідній монографії Державної фармакопеї України, а в разі відсутності – Європейської фармакопеї або офіційної фармакопеї держави – члена Європейського Союзу.

V.5.4. Контрольні тестування готового ВЛЗ

До гомеопатичних готових ВЛЗ застосовуються загальні вимоги до якості. Будь-який відступ від таких вимог підлягає належному обґрунтуванню заявником.

Необхідно провести ідентифікацію та аналіз усіх токсикологічно значущих складових. У разі якщо заявником обґрунтовано неможливість проведення ідентифікації та/або кількісного визначення всіх токсикологічно значущих складових, зокрема у зв'язку з їх розведенням у готовому ВЛЗ, якість підтверджується шляхом повної валідації процесів виробництва та розведення.

V.5.5. Тестування на стабільність

Необхідно продемонструвати стабільність готового ВЛЗ. Дані про стабільність гомеопатичних розчинів як правило можна перенести на отримані з них розведення/потенціювання. У разі якщо ідентифікація або кількісне визначення діючої речовини є неможливими через ступінь розведення, можуть враховуватися дані щодо стабільності фармацевтичної форми.

V.5.6. Документація з безпечності (Частина 3 Досьє)

Частина 3 Досьє застосовується до гомеопатичних ВЛЗ з урахуванням вимог до фармакологічно активних речовин та їх класифікації стосовно максимальних меж залишків у харчових продуктах тваринного походження.

Відсутність будь-якої інформації підлягає обґрунтуванню. Зокрема, заявником повинно бути наведено обґрунтування можливості підтвердження прийнятного рівня безпечності навіть за відсутності окремих досліджень.
